

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIÓN MONOGRÁFICA

- Avances en diálisis. Monitorización de datos con tecnologías emergentes

■ ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- Antiinflamatorios no esteroideos y enfermedad renal crónica

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Amiloidosis secundaria (tipo AA) como causa de deterioro de la función renal

■ CASOS CLÍNICOS

- Enfermedad de Fabry: mutación c.337T>C, una variante no del todo «cardíaca»
- Infarto esplénico agudo en paciente en hemodiálisis sin posibilidad de tratamiento anticoagulante oral
- Fracaso renal anúrico asociado a trombosis de aneurisma gigante de aorta abdominal
- Nefropatía membranosa *de novo* en el trasplante renal

■ RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- Poliomavirus BK y trasplante renal. Revisión actualizada

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Diagnóstico por imagen en hemodiálisis: cuando una imagen vale más que mil palabras
- Post-transplant nephrotic syndrome: Besides the obvious

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Técnicas domiciliarias: herramientas en línea para informar al paciente

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



ELSEVIER

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

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

ISSN: 2014-1637

www.revistanefrologia.com

email: revistanefrologia@elsevier.com

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos) a partir del 25 de mayo de 2018.

Editores:

Roberto Alcázar Arroyo

*Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor.
Madrid. España*

Francisco Ortega Suárez

*Área de Gestión Clínica de Nefrología.
Hospital Universitario Central de Asturias.
Oviedo. España*

Rafael Santamaría Olmo

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba. España*

Beatriz Fernández Fernández

*Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz.
Madrid. España*

Marco Montomoli

*Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Valencia. 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, dirijase a CEDRO [www.cedro.org]).

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Aparte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <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!!!

Cuarta mejor App
de salud de España
según iSYScore

¡Más de 26.000 descargas!

Versión actualizada en 2022

Disponible **en inglés y en español**

Versión **ios® y Android®**

Con el patrocinio de:

 Santander Fundación

Avalada por:



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

REVISIÓN MONOGRÁFICA

- 1 • **Avances en diálisis. Monitorización de datos con tecnologías emergentes**
 Juan Manuel Buades Fuster, María Rosario Bernabéu Lafuente, María Asunción Ferrer Nadal, Susana García Melendreras, María Victoria Iñigo Vanrell, Marilisa Molina Guasch

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- 12 • **Antiinflamatorios no esteroideos y enfermedad renal crónica**
 María Pérez Fernández, Jessy Korina Peña Esparragoza, Diego Rodríguez Puyol

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 16 • **¿Puede el tratamiento con apabetalona reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica y síndrome coronario agudo reciente?**
 Kalantar-Zadeh K, Schwartz GG, Nicholls SJ, Buhr KA, Ginsberg HN, Johansson JO, et al.; BETonMACE Investigators. Effect of Apabetalone on Cardiovascular Events in Diabetes, CKD, and Recent Acute Coronary Syndrome: Results from the BETonMACE Randomized Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16:705-16.
 Análisis crítico: Cayetana Moyano Peregrín
- 21 • **¿Existe correlación entre los hallazgos clínicos e histológicos en los pacientes con insuficiencia renal, proteinuria e infección por SARS-CoV-2?**
 Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML, et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in covid-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. Am J Kidney Dis. 2021;77:82-93.e1.
 Análisis crítico: Lucía Cordero García-Galán, Marta Rivero Martínez, Lucía Aubert Girbal, Fernando Caravaca-Fontán, Justo Sandino Pérez
- 24 • **¿La utilización de alarmas electrónicas en la detección de daño renal tiene un impacto en la evolución del paciente? Experiencia multicéntrica en EE. UU.**
 Wilson FP, Martin M, Yamamoto Y, Partridge C, Moreira E, Arora T, et al. Electronic health record alerts for acute kidney injury: multicenter, randomized clinical trial. BMJ. 2021;372:m4786.
 Análisis crítico: Wenceslao A. Aguilera Morales, Melissa Cintra Cabrera, Mercedes Salgueira Lazo
- 28 • **¿En qué porcentaje cambia la excreción de oxalato en orina de 24 horas el tratamiento con lumasiran en niños de 6 años o mayores diagnosticados de hiperoxaluria primaria tipo 1?**
 Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al.; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. N Engl J Med. 2021;384:1216-26.
 Análisis crítico: Teresa Moraleda Mesa, Víctor Manuel García Nieto, María Isabel Luis Yanes
- 31 • **En pacientes en hemodiálisis, ¿supone mayor riesgo de caídas con fracturas el uso de zolpidem o de trazodona para el tratamiento del insomnio?**
 Assimon MM, Flythe JE. Zolpidem versus trazodone initiation and the risk of fall-related fractures among individuals receiving maintenance hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;16:88-97.
 Análisis crítico: Nayara Panizo González, Javier Eduardo Reque, Luis Gerardo D'Marco
- 34 • **¿Es etelcalcetida más eficaz que maxacalcitol para disminuir la propensión a calcificaciones vasculares en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario?**
 Shoji T, Nakatani S, Kabata D, Mori K, Shintani A, Yoshida H, et al. Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16:599-612.
 Análisis crítico: Pedro Barrera Baena, Clara Sanz García, Beatriz Martín Carro, Julia Martín Vír gala, Manuel Naves Díaz, Jorge B. Cannata Andía

- 39 • **¿Pueden los probióticos mejorar el perfil nutricional y la calidad de vida de los pacientes en diálisis peritoneal?**
 Pan Y, Yang L, Dai B, Lin B, Lin S, Lin E. Effects of Probiotics on Malnutrition and Health-Related Quality of Life in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: A Randomized Controlled Trial. *J Ren Nutr.* 2021;31:199-205.
 Análisis crítico: Andrés Fernández Ramos, María Alejandra Cortiñas Aranzábal, Antonio Fernández Perpén, Borja Quiroga Gili, Guillermina Barril Cuadrado
- 43 • **¿Es mejor la supervivencia del paciente trasplantado renal de donante cadáver con criterio estándar o con criterios ampliados, o continuar en diálisis?**
 Hellemans R, Kramer A, De Meester J, Collart F, Kuypers D, Jadoul M, et al. Does kidney transplantation with a standard or expanded criteria donor improve patient survival? Results from a Belgian cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:918-26.
 Análisis crítico: Néstor Toapanta, Francesc Moreso
- 47 • **¿Existen diferencias en los niveles de rigidez arterial medidos por cf-PWV entre pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes con un trasplante renal?**
 Cheddani L, Haymann J-P, Liabeuf S, Tabibzadeh N, Boffa J-J, Letavernier E, et al. on behalf of the NephroTest Study Group. Less arterial stiffness in kidney transplant recipients than chronic kidney disease patients matched for renal function. *Clin Kidney J.* 2020;14:1244-54.
 Análisis crítico: Adrián Santelli, Edoardo Melilli

CASO CLÍNICO CERRADO

- 51 • **Amiloidosis secundaria (tipo AA) como causa de deterioro de la función renal**
 Andrea Sofía Álvarez Muñoz, María Carmen Ramos Tomás, Enrique Vicente Garrigós Almerich, Luis Carlos López Romero, Gema Moreno Abenza, Judith Pérez Rojas, Ana Peris Domingo, Julio Hernández Jaras

CASOS CLÍNICOS

- 56 • **Enfermedad de Fabry: mutación c.337T>C, una variante no del todo «cardiaca»**
 David Sapiencia Sanjinés, Pablo Díez-Villanueva, Álvaro Ximénez-Carrillo, María Ángeles Sanz de Benito, Alberto Cecconi, Borja Quiroga
- 59 • **Infarto esplénico agudo en paciente en hemodiálisis sin posibilidad de tratamiento anticoagulante oral**
 Gonzalo Martínez Fernández, Celia Franco Maseres, Antonio Pérez, Fernanda Ramos Carrasco, Concepción Alcázar Fajardo, Ana Esther Sirvent Pedreño, Carlota García Arnedo, Andrés Alonso García, María Teresa Carbajo Mateo, Eva Oliver Galera, Alberto Javier Andreu Muñoz
- 63 • **Fracaso renal anúrico asociado a trombosis de aneurisma gigante de aorta abdominal**
 Ana Esther Sirvent, María del Carmen Ojados-Hernández, Ana Ródenas, Ricardo Enríquez, Gonzalo Martínez Fernández, Concepción Alcázar Fajardo, Fernanda Ramos Carrasco, Antonio Pérez-Pérez, Dolores Morales-Cano, Alberto Javier Andreu-Muñoz
- 66 • **Nefropatía membranosa de novo en el trasplante renal**
 Inés Perezpayá, Paula Rodríguez, Judit Cacho, María Molina, Rosana Gelpi, Omar Taco, Javier Juega, Laura Cañas, Anna Vila

RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- 71 • **Poliomavirus BK y trasplante renal. Revisión actualizada**
 Victoria Reig Calabuig

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 78 • **Diagnóstico por imagen en hemodiálisis: cuando una imagen vale más que mil palabras**
Raquel Barba Teba, Verónica Rubio Menéndez, Laura Medina Zahonero, Fabio Luca Procaccini, Roberto Alcázar Arroyo, Juan Antonio Martín Navarro
- 79 • **Post-transplant nephrotic syndrome: Besides the obvious**
Ana Cunha Rodrigues, Sara Fernandes, Ana Teresa Nunes, Manuela Bustorff, Roberto Silva, Isabel Tavares, Inês Ferreira, Ana Rocha, Susana Norton Sampaio

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 81 • **Técnicas domiciliarias: herramientas en línea para informar al paciente**
Marco Montomoli

Programa de ejercicio en diálisis

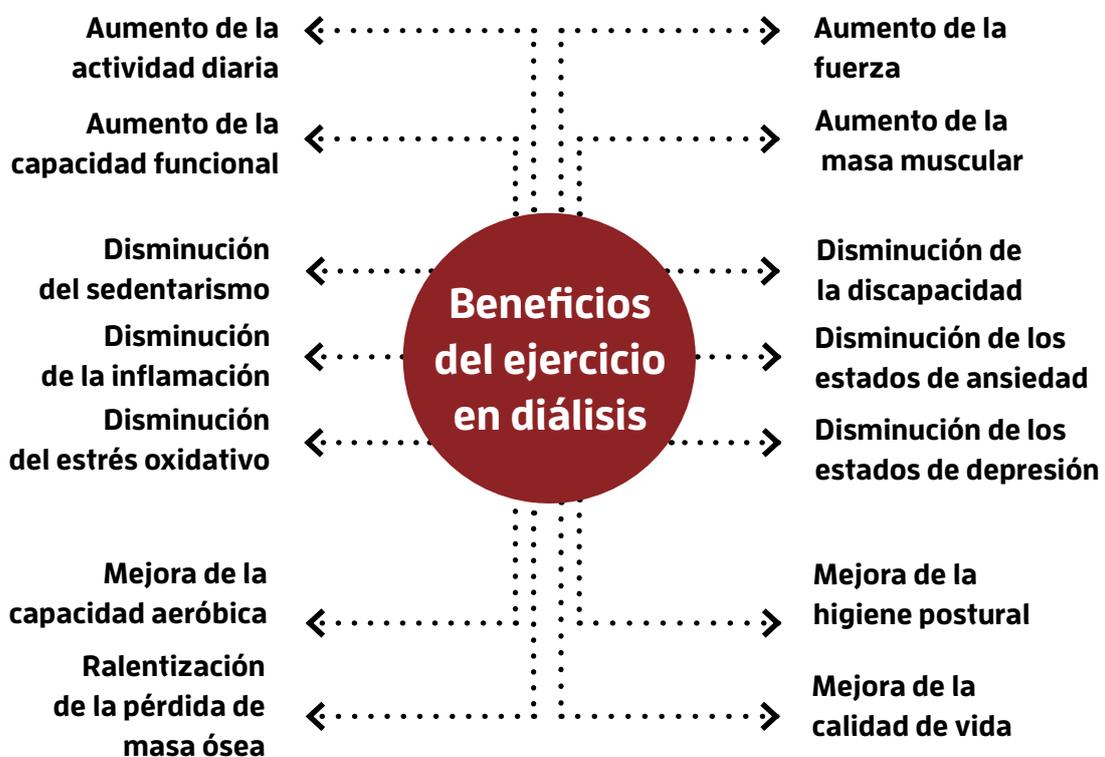


FUNDACIÓN **RENAL**

www.fundacionrenal.com



Desde 2016 · 526 pacientes con ERC beneficiados · 68 educadores físicos



Colaboran:



Universidad Camilo José Cela



CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Universidad de Alcalá

Universidad de Vigo

Universidad Europea LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES

Universidad Francisco de Vitoria UFV Madrid

UNIVERSIDAD NEBRIJA

Avances en diálisis. Monitorización de datos con tecnologías emergentes

Juan Manuel Buades Fuster, María Rosario Bernabéu Lafuente, María Asunción Ferrer Nadal, Susana García Melendreras, María Victoria Iñigo Vanrell, Marilisa Molina Guasch

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

NefroPlus 2021;13(2):1-11

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

RESUMEN

La hipotensión intradiálisis (HID) todavía es un problema frecuente en nuestras unidades de hemodiálisis (aproximadamente, el 12% de las sesiones) y puede tener importantes consecuencias para el paciente, entre las cuales destacan el aturdimiento miocárdico y la isquemia cerebral. Para que se produzca HID, debe darse la conjunción de una reducción del volumen intravascular provocado por la ultrafiltración, insuficiente relleno capilar e insuficiente activación de los mecanismos de defensa hemodinámicos (aumento del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares periféricas, vasoconstricción de territorios espláncnicos). A lo largo de la historia de la hemodiálisis, pueden distinguirse 3 generaciones de monitorización de datos que hemos utilizado para intentar prevenir estas HID. En la primera generación, únicamente se disponía de la medición de la presión arterial, la frecuencia cardiaca, el peso, la anamnesis y exploración física. En la segunda generación, se ha dispuesto de dispositivos que han permitido ajustar mejor el peso seco (como la bioimpedancia), medir el volumen de sangre intradiálisis, la temperatura y la concentración de sodio en sangre. Los nuevos monitores de hemodiálisis traen incorporados alguno de estos dispositivos e, incluso, son capaces de ofrecer el uso de sistemas de retroalimentación con esa información que permite hacer cambios en la pauta de diálisis (tasa de ultrafiltración y/o conductividad del baño) para cumplir unos objetivos predefinidos (como reducción relativa de sangre durante la sesión). En la tercera generación de dispositivos, todavía poco conocida y utilizada, se nos permitirá centrarnos más en los mecanismos de defensa hemodinámica (aumento del gasto cardiaco, etc.) e, incluso, en detectar la aparición sutil de daño en órganos diana. Por último, el futuro de los monitores de hemodiálisis podría estar en la utilización de un buen número de estos dispositivos mediante inteligencia artificial, que podría ir acercándonos cada vez más a sesiones de hemodiálisis relativamente autónomas y con seguridad aumentada.

Palabras clave: Hipotensión intradiálisis. Daño orgánico. Volumen de sangre. Sistemas de retroalimentación. Monitorización hemodinámica. Gasto cardiaco. Resistencias vasculares periféricas. Saturación de oxígeno. Inteligencia artificial.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de hipotensión intradiálisis (HID) en pacientes en hemodiálisis ha disminuido gracias a los avances técnicos que se han ido incorporando en los últimos años. En un metanálisis reciente¹ se concluye que, en la actualidad, la prevalencia de HID es inferior al 12%, tanto si se usa la definición recomendada por el European Best Practices Group (EBPG) (reducción de la presión arterial intradiálisis mayor o igual a 20 mmHg junto con síntomas de hipotensión o intervención de enfermería) como si se usa la

definición Nadir 90 (reducción de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg), la que mejor correlaciona con la mortalidad². En cualquier caso, sigue siendo un importante problema de salud en la actualidad, puesto que el perfil del paciente ha ido cambiando en las últimas décadas, aumentando la incidencia y prevalencia de pacientes con edad avanzada, fragilidad y múltiples comorbilidades. Este tipo de paciente es precisamente el de mayor riesgo de sufrir HID y sus consecuencias.

La HID no solo es desagradable para el paciente y demandante de atención para el personal sanitario, sino que también puede causar daño miocárdico silente o aturdimiento miocárdico³ e isquemia cerebral^{4,5}. Implica la interrupción de la sesión y, por tanto, una menor dosis de diálisis. Dado que con frecuencia requieren la perfusión de fluidoterapia, dificultan alcanzar el peso seco y, por tanto, favorecen la sobrecarga de volumen. Pueden afectar a la función renal residual en pacientes nuevos e, incluso, provocar la trombosis del acceso vascular tipo fístula

Correspondencia: Juan Manuel Buades Fuster

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Son Llàtzer.
Carretera de Manacor. 07198 Palma.
jbfuster@hsl.es

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

arteriovenosa. Incluso podrían facilitar, por isquemia intestinal, el paso de endotoxinas de la luz intestinal al torrente sanguíneo y provocar inflamación y daño endotelial⁶.

En la tabla 1 se pueden ver las soluciones más habituales que se han utilizado en la práctica habitual para prevenir la HID, aunque se incluyen otras menos usadas, pero que podrían ser interesantes, como la realización de ejercicio intradiálisis⁷.

Cuando un paciente acude a la sesión de hemodiálisis, viene con un peso que denominamos prediálisis. Dependiendo de si el paciente está sobrehidratado, normohidratado o deshidratado, se pautará una ultrafiltración (UF) para alcanzar un peso posdiálisis determinado, generalmente similar al peso posdiálisis de la sesión anterior. Ese peso será el peso seco (PS) del paciente si se va normohidratado, aunque es posible que, tras la diálisis, siga sobrehidratado o, por el contrario, se vaya deshidratado. Si el paciente se va de forma crónica sobrehidratado, sufrirá las consecuencias de la sobrecarga de volumen a largo plazo, que afectan a la morbimortalidad de forma muy importante⁸. Si el paciente se va deshidratado, puede favorecer la aparición de HID, con las consecuencias que antes se han señalado.

Durante una sesión de hemodiálisis en la que se aplique UF para perder peso (fig. 1), se va a producir una reducción del volumen

intravascular, dado que la UF se extrae del componente sanguíneo. Sin embargo, como mecanismo de compensación, se inicia el paso de líquido extravascular al intravascular (relleno capilar), que depende principalmente del grado de sobrehidratación y también de la concentración de proteínas y la osmolaridad. También se debería producir una vasoconstricción del territorio esplácnico y hepático, traspasando sangre de esos lechos a la circulación central. Esto hará que la reducción del volumen intravascular sea menos pronunciada⁹.

Además, una vez que el organismo detecta el inicio de la hipovolemia, se activarán los mecanismos de defensa hemodinámicos, como el aumento del gasto cardiaco (por un aumento del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca) y un aumento de las resistencias vasculares periféricas⁹. Esto se produce por una activación del sistema nervioso simpático (función autonómica). Si esta activación simpática es capaz de contrarrestar la reducción del volumen sanguíneo, la sesión será muy bien tolerada. Si esa activación es insuficiente, se producirá HID y el consiguiente daño orgánico previamente comentado.

Hay pacientes que toleran ultrafiltraciones elevadas y reducciones importantes del volumen sanguíneo sin hipotensarse, y en cambio otros se hipotensan incluso al inicio de la sesión de hemodiálisis, antes de que se haya producido una UF conside-

Tabla 1. Soluciones para prevenir la hipotensión intradiálisis

Antes de la hemodiálisis (pauta)
<ul style="list-style-type: none"> – Ajuste adecuado del peso seco – Ajuste de hipotensores – Disminución de ultrafiltración horaria: < 10 ml/kg/h <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de la hemodiálisis • Tiempo de la hemodiálisis – Ajuste del sodio de la diálisis – Mejoría de la función cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Ajuste del calcio de diálisis • Disminución de la temperatura del baño de diálisis – Uso de perfiles de sodio o ultrafiltración – Uso de ultrafiltración aislada y hemodiálisis isovolémica secuencial – Evitar ingesta justo antes de diálisis
Durante la hemodiálisis
<ul style="list-style-type: none"> – Uso de sistemas de biorretroalimentación (volumen sanguíneo relativo, control de sodio o UF) – Ejercicio físico, balones de compresión neumática en EEII, inmersión en agua – Uso de vasoconstrictores (midodrina, vasopresina, café, droxidopa, fludrocortisona) – Perfusión de albúmina
Otras
<ul style="list-style-type: none"> – Hemodiafiltración en línea, AFB-K, carnitina, EPO, citrato en lugar de acetato en LD, sertralina, metilsulfato de amezinio, acupuntura con electroestimulador y otras

AFB-K: biofiltración sin acetato con perfil de potasio; EEII: extremidades inferiores; EPO: eritropoyetina; LD: líquido de diálisis; UF: ultrafiltración.

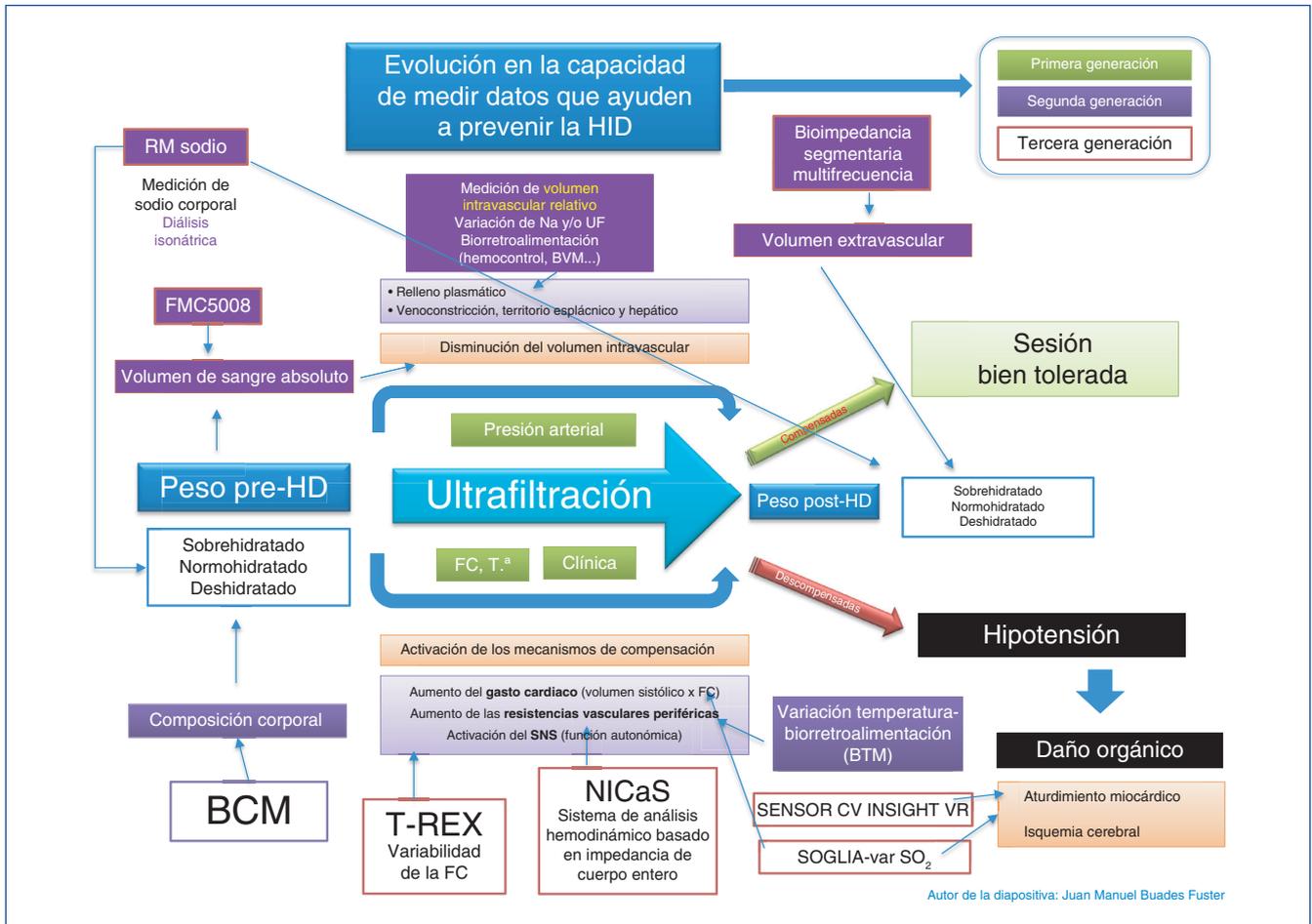


Figura 1. Evolución en la capacidad de medir datos que favorecen la prevención de la hipotensión intradiálisis (HID). FC: frecuencia cardíaca; HD: hemodiálisis; RM: resonancia magnética; SNS: sistema nervioso simpático; Tª: temperatura.

orable o al poco tiempo de esta, en el periodo en el cual se inicia la UF y se activa el relleno capilar. Otros se hipotensan al final de la diálisis cuando, por estar acercándose a la normohidratación, se reduce el relleno capilar.

Es importante recalcar que, aunque a partir de una UF muy elevada todo paciente podría hipotensarse, muchas veces depende más de la insuficiente activación de los mecanismos de defensa que de la propia reducción del volumen intravascular, o de la interacción entre ambos. En la figura 2 pueden verse los factores que pueden influir en la aparición de la HID y, como se puede apreciar, unos dependen del propio paciente y otros de la pauta de hemodiálisis.

El objetivo principal de esta revisión es hacer un repaso de la evolución en el tiempo de la capacidad de medir datos que nos han ayudado a prevenir la HID. Podrían distinguirse tres generaciones de dispositivos a lo largo del tiempo (v. fig. 1).

PRIMERA GENERACIÓN

En la primera generación de monitores de hemodiálisis y dispositivos utilizados, se disponía únicamente de los valores de pre-

sión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC), datos de la anamnesis (disnea, angina de pecho, calambres, etc.), exploración física (edemas, ingurgitación yugular, crepitantes, etc.), datos biofísicos (PA y FC a lo largo de la sesión) y no había más remedio que ajustar todos los parámetros mediante ensayo error y, por tanto, en esas épocas la frecuencia de HID y síntomas intradiálisis era mucho mayor a la actual.

SEGUNDA GENERACIÓN

En la segunda generación de monitores y dispositivos (integrados o no en los monitores de hemodiálisis) se comenzó a disponer de sensores que permitían medir, por ejemplo, el volumen sanguíneo relativo, la temperatura o el sodio de la sangre del paciente.

Sistemas de retroalimentación basados en sensores de volumen de sangre relativo

Se incorporaron en los monitores sensores de luz o ultrasonidos que medían la concentración de hemoglobina o proteínas de la sangre del circuito de diálisis durante toda la sesión, lo que traducía el aumento de esa concentración en reducción del

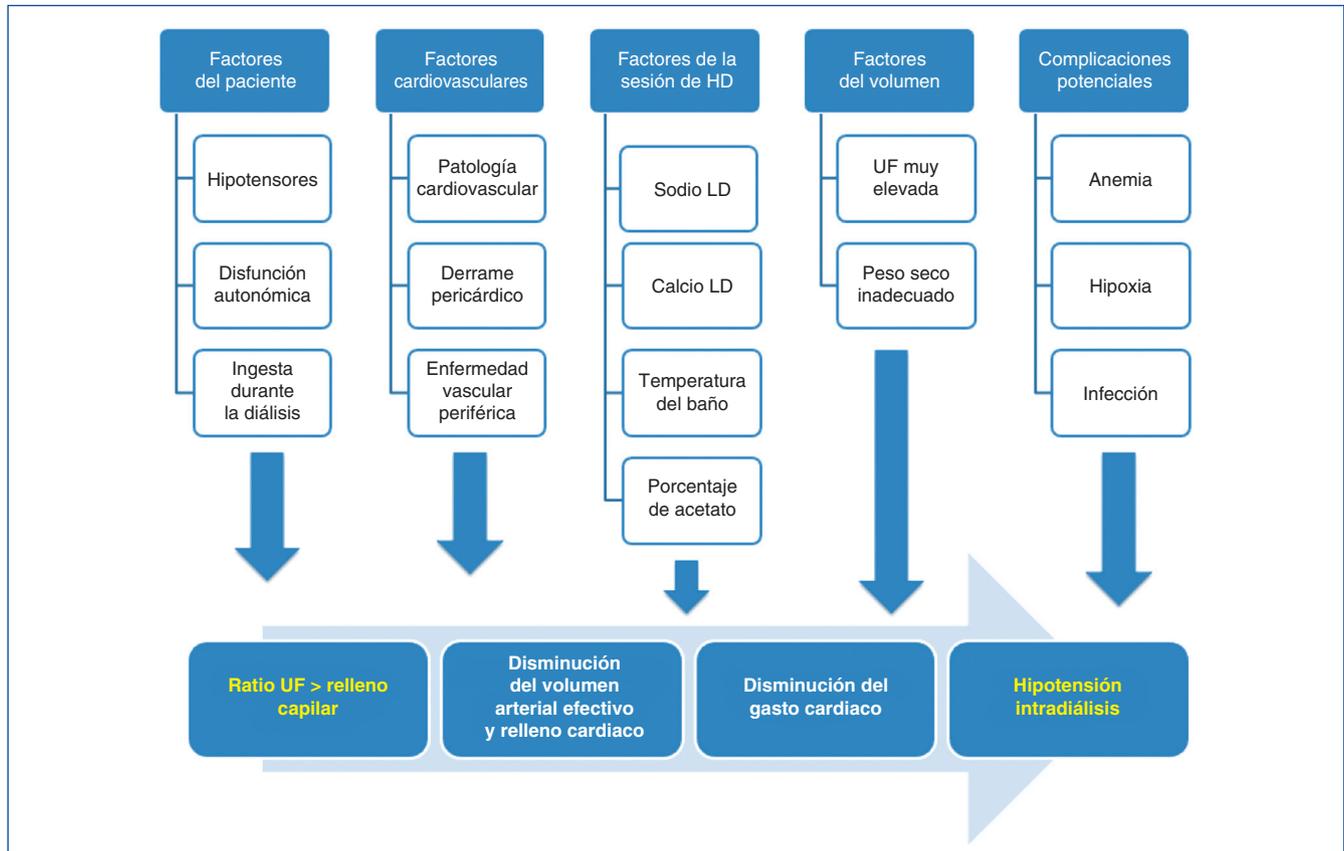


Figura 2. Factores que influyen en la aparición de hipotensión intradiálisis. HD: hemodiálisis; LD: líquido de diálisis; UF: ultrafiltración.

volumen de sangre relativo (VSR). Se utiliza el término «relativo» porque en ningún momento se conoce el volumen de sangre real, pero se sabe cómo se modifica respecto al volumen al inicio de la sesión.

Más adelante, esos sensores se acoplaron a mecanismos de retroalimentación que tenían capacidad de hacer algunos ajustes de la pauta de diálisis durante esta, respondiendo a la información que iban recogiendo en línea. Por ejemplo, unos sensores de VSR informaban al monitor de diálisis, el cual, tras procesar los datos y siguiendo unos objetivos predefinidos al inicio de la sesión, realizaba variaciones en la conductividad del sodio y UF¹⁰. Este sistema está disponible en los monitores Artis de Baxter (Hemocontrol), monitores Flexya de Bellco (Aequilibrium) y en los monitores Nikkiso de Palex (Hemomaster). Otros solo modifican la UF, como los monitores 5008 de Fresenius Medical Care (BVM)¹¹.

Recientemente se ha publicado un trabajo bien diseñado en que no se consigue mejorar la tolerancia de diálisis con sistemas de retroalimentaciones basados en la medición de la reducción del VSR intradiálisis¹². El problema es que probablemente no hay un verdadero VSR crítico para cada paciente por encima del cual no se produzcan hipotensiones, en lo que se basan, en mayor o menor medida, esos sistemas de retroalimentación. Proponen como alternativa que se utilice el volumen absoluto de sangre (VAS) y no solo la reducción relativa respecto al inicio de la se-

sión, lo que indica el VSR. Parten de la hipótesis de que, aunque no hay un VSR crítico, hay un VAS crítico por encima del cual un paciente no se hipotensa.

Para calcular el VAS, se pueden usar los mismos sensores de volumen intravascular BVM de los monitores 5008 de FMC, pero requieren la administración de un bolo de líquido de perfusión al inicio de la sesión de volumen conocido. Midiendo el aumento del VSR producido por ese volumen, administrando y aplicando unas fórmulas sencillas, puede conocerse el VAS al inicio de la sesión. A partir de ese valor y de la evolución del VSR en el momento de una hipotensión o al final de la sesión, se pueden calcular los correspondientes VAS de hipotensión o VAS finales¹³. Los autores que lo describieron observaron que rara vez los pacientes se hipotensaban si acababan la sesión de hemodiálisis con un VAS normalizado por peso superior a 67 ml/kg. De esa forma se podría indicar cada día, basándose en el VAS con el que viene el paciente ese día (que varía con el grado de hidratación), el volumen relativo de sangre crítico para ese día y activar el sistema de retroalimentación BVM, que ajustaría la UF para que no se alcance ese VSR. Actualmente, su uso está limitado dado la necesidad de cálculo manual de todos los volúmenes. Sin embargo, se está trabajando en una modificación del *software* para que los cálculos sean automáticos realizados por el propio monitor. Una vez disponible, posiblemente será un cambio de paradigma importante a la hora de pautar la UF de los pacientes.

Una cuestión que también puede ser importante es qué volumen sanguíneo es el más importante para la HID, el volumen de sangre absoluto total o el volumen sanguíneo central. El llenado ventricular y el volumen sistólico dependen de la presión venosa central, que varía con el volumen sanguíneo central. Por tanto, se ha argumentado que deberíamos monitorizar el volumen sanguíneo central y la oxigenación venosa en lugar del volumen sanguíneo total para evitar la hipovolemia durante la hemodiálisis, como se verá más adelante¹⁴.

Sistemas de retroalimentación basados en sensores de temperatura

También se dispone de sensores que miden continuamente la temperatura de la sangre y ajustan la temperatura del baño de diálisis para conseguir diálisis isotérmicas, como en los monitores 5008 de Fresenius Medical Care (BTM) y los monitores Flexya de Bellco (Hemox)¹⁰. Con ellos se evita el aumento de la temperatura provocado por la incompatibilidad y vasoconstricción periférica, pero sin provocar frío en el paciente como cuando se usa un líquido de hemodiálisis frío para mejorar la vasoconstricción.

Sistemas de retroalimentación basados en sensores de sodio

En una sesión de hemodiálisis, un aumento del sodio del baño puede favorecer la tolerancia de la sesión a expensas de aumentar la ganancia de peso interdiálisis y viceversa. Además, cada vez se le da más importancia a la reserva de sodio no osmótico que puede unirse al condroitín sulfato, el ácido hialurónico y otros mucopolisacáridos. Este sodio sale del *pool* osmótico, aunque está en equilibrio con él. Puede corresponder al 25% del sodio extracelular y está presente en hueso, cartilago, vasos sanguíneos, vísceras, piel, etc.¹⁵. Si no se tiene en cuenta este sodio, no se entiende el comportamiento del balance de sodio en una sesión de hemodiálisis. Este sodio puede medirse mediante resonancia magnética especial (Na-RM), tanto en el estado prediálisis como su reducción tras aquella, aunque por razones obvias su uso está muy limitado¹⁶.

Teniendo en cuenta este aspecto tan importante, una nueva generación de monitores de hemodiálisis se han centrado en el control del balance de sodio a lo largo de la sesión de hemodiálisis, a la búsqueda de la diálisis «isonátrica». La visualización de la eliminación de sodio de los pacientes proporciona información sobre la ingesta de sal interdiálisis. El primero que estuvo disponible fue el sistema Diacontrol de los monitores Integra y Artis de Baxter. Actualmente, también están disponibles en el monitor 6008 Care System de Fresenius Medical Care y en el nuevo monitor Flexya de Bellco (Natrium), en las modalidades HFR y SUPRA¹¹.

Otros sistemas de retroalimentación

Por último, algunos monitores directamente ajustan la UF a la propia medición de la PA mediante un sistema de control difuso, como los monitores Dialog de Braun (APBS), o integran la me-

dicción de la PA con unos umbrales y un sistema de retroalimentación que regula la tasa de UF y el flujo de sangre (como los monitores Surdial X de Nipro)¹¹.

Evidencia de la eficacia de los sistemas de retroalimentación y barreras para su implementación

Un metaanálisis realizado en 2013¹⁷ demostró que el uso de esos sistemas de retroalimentación podría reducir el 39% de las HID. Sin embargo, la mayoría de los estudios implicaban al sistema Hemocontrol, la calidad de la evidencia fue baja debido al riesgo de sesgo metodológico y al potencial sesgo de publicación.

En nuestra experiencia, aunque bien utilizados pueden ser efectivos, uno de los inconvenientes que tienen la mayoría de ellos es que su uso no es sencillo. Es necesaria una formación adecuada de todos los implicados en su uso (nefrólogos y enfermeras de diálisis). Otro aspecto fundamental es que siempre hay que tener en cuenta para la toma de decisiones factores relacionados con el propio paciente (p. ej., si tiene sobrecarga de volumen, presión arterial en el momento de ajustar el tratamiento, síntomas intradiálisis y función cardiaca y autonómica del paciente) que hacen que todavía no se comporten como sistemas de retroalimentación autónomos. Eso podría explicar por qué el uso real de estos sistemas de retroalimentación en las unidades de hemodiálisis es escaso.

Sistemas de apoyo para determinar la sobrecarga de volumen y pautar el peso seco

Uno de los elementos clave para evitar la HID es determinar de forma adecuada el PS del paciente. Un elemento del que disponemos desde hace años y que ha modificado de forma considerable la práctica clínica es disponer de información sobre el volumen extravascular mediante bioimpedancia. Nos permite saber si el paciente está normo, hiper o deshidratado tanto antes como después de la hemodiálisis. Se basa en la obtención de la composición corporal mediante el paso de corriente alterna de baja intensidad a través del cuerpo. Uno de los más conocidos y utilizados en nuestro país ha sido el BCM de Fresenius Medical Care¹⁸, aunque hay muchos otros. Usar esa información te ayuda a distinguir la hipertensión o hipotensión relacionada con el volumen extravascular de la hipertensión o hipotensión de causa cardiovascular. Sin embargo, en un metaanálisis reciente¹⁹, se pudo ver que esas técnicas no demostraron un impacto en la mortalidad, aunque mejoraban el control de la presión arterial y la necesidad de hospitalización. La evidencia era limitada por el tamaño de las muestras, la corta duración del seguimiento y el riesgo de sesgo. Aunque estas herramientas son prometedoras, concluyen que se necesita una evaluación más rigurosa y sostenida de estas tecnologías antes de su adopción generalizada.

De forma adicional, estudiar la evolución del VSR comentado previamente puede ser útil para intuir el estado de volemia del paciente dado que una escasa reducción del volumen intravascular sugiere sobrecarga de volumen y una importante reduc-

ción de esta sugiere depleción de volumen²⁰. Puede ser útil cuando no es posible disponer de bioimpedancia y, además, puede obtenerse esa información en cada sesión de diálisis sin esfuerzo adicional. Sin embargo, solo correlaciona bien con BCM en valores extremos.

Un paso más sería la utilización del VAS combinado con datos del volumen extracelular por bioimpedancia para calcular cada día el peso seco. En un estudio que utiliza este método se consiguieron reducciones en la frecuencia de HID muy importantes²¹. Se trataría de un cambio conceptual importante: en lugar de tener como objetivo un peso seco al final de una sesión de hemodiálisis, se intentaría buscar un volumen de sangre absoluto adecuado para cada sesión que impidiera la hipotensión intradiálisis.

Otros elementos que se están utilizando desde hace unos años para calcular la sobrecarga de volumen extravascular y, por tanto, afinar el PS son la monitorización ecográfica de la vena cava inferior y la ecografía pulmonar⁷. La ecografía se está convirtiendo cada vez en un elemento más presente en las unidades de hemodiálisis y ya no solo para el acceso vascular, sino también para completar información relativa a la congestión del sistema cardiovascular o la presencia de exceso de líquido extravascular.

TERCERA GENERACIÓN

Hasta ahora, para prevenir la HIP habíamos centrado la atención principalmente en uno solo de los factores implicados, que es la reducción del volumen sanguíneo provocado por la ultrafiltración (v. fig. 1). Sin embargo, sería muy interesante disponer de información sobre el gasto cardíaco o las resistencias vasculares periféricas, o saber si hay disfunción autonómica, ya que estas determinan la tolerancia a la reducción del volumen intravascular. También podría ser útil disponer de una medición de la PA continua sin molestar al paciente con inflados de manguito propios de la medición intermitente actual. Además, teniendo en cuenta que hay múltiples definiciones de hipotensión intradiálisis y que no está claro el significado en cada una de ellas respecto a la afectación orgánica, disponer de información directa sobre si la perfusión de órganos y tejidos está comprometida o sobre la medición de la aparición de daño en órganos diana podría ayudar a reducir aún más la HID y sus consecuencias. Para ello, ya están disponibles en algunos países nuevos dispositivos que, aplicados a la sesión de hemodiálisis, pueden mejorar la tolerancia a la diálisis y las consecuencias de la HID.

Dispositivos de monitorización continua de la presión arterial

Sería muy interesante disponer de metodología para la medición continua de la presión arterial (frente a la medición intermitente con manguito actual). Debería ser una monitorización continua y fiable, independientemente del movimiento del paciente, sin depender de si el flujo sanguíneo está comprometido en las extremidades, si es completamente no invasivo (incluidos los sensores portátiles) y que no comprometiera la comodidad ni la experiencia del paciente. Se está desarrollando un método

para la medición continua de la presión arterial intradiálisis, colocando sensores en las líneas de hemodiálisis, el cual realiza análisis complejos de ondas de presión²².

Dispositivos de monitorización hemodinámica no invasivos

Hasta ahora, apenas podía disponerse de datos sobre los cambios hemodinámicos inducidos por la diálisis, por haber sido necesarios métodos invasivos, como los utilizados en las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, la valoración hemodinámica continua intradiálisis está empezando a ser una realidad gracias a la aparición de sistemas de monitorización no invasivos²³.

Uno de ellos es el dispositivo NICaS, NI Medical, Pera Tikva, Israel²⁴. Es un sistema de análisis hemodinámico basado en impedancia de cuerpo entero. Se ha visto que correlaciona bien con el cateterismo de la arteria pulmonar mediante termodilución y con valores ecocardiográficos, y son más precisos que las mediciones cardiográficas de impedancia torácica. El volumen sistólico (VS) se mide aplicando una corriente eléctrica alterna de 1,4 mA a una frecuencia de 30 kHz a través del cuerpo del paciente con dos pares de sensores tetrapolares, un par colocado en la muñeca del brazo sin acceso vascular por encima del pulso radial y el otro par, en el tobillo contralateral por encima del pulso tibial posterior. La forma de onda de la impedancia proporciona los cambios en la resistividad eléctrica del sistema arterial con cada latido cardíaco. El VS se calcula automáticamente cada 20 segundos y es el promedio de tres mediciones obtenidas consecutivamente durante 60 segundos de monitorización. La FC se calcula mediante un ECG que se detecta a través de los mismos sensores. Teniendo VS y FC puede conocerse el gasto cardíaco (GC). La presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD) se calculan con el método oscilométrico por el propio monitor. A partir de estos valores medidos se pueden calcular estos otros valores: el índice VS (IVS), el índice de GC (IGC), la presión arterial media (PAM), el índice de potencia cardíaca (IPC) y la resistencia vascular periférica total (RVPT). Dado que el dispositivo mide el flujo pulsátil y está capacitado para controlar flujo constante, la eliminación de líquidos durante la diálisis no tiene impacto en la precisión de la medición. La resistencia vascular periférica total (RVPT) representa la resistencia al flujo. Expresa la interacción entre el índice cardíaco y el gradiente de presión a través del árbol vascular (entre el ventrículo izquierdo y la aurícula derecha). Unas RVPT bajas pueden reflejar PA baja o IGC alto.

En cambio, unas RVPT altas pueden reflejar una tendencia a PA elevada o IG bajo. El índice de potencia cardíaca (IPC) representa la capacidad del corazón para suministrar la energía hidráulica necesaria para una perfusión periférica adecuada y depende del IGC y de la PAM. Un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico realizado en 4 centros médicos (Estados Unidos, China, Israel y Brasil) en pacientes de hemodiálisis aplicaron estas mediciones con NICaS a 144 pacientes de hemodiálisis, con una edad media de $67,3 \pm 12,1$ años. La PA intradiálisis disminuyó el 45% de las sesiones, de las cuales tuvieron un IPC bajo el

72,3% y una RVPT bajo el 27,7%. Al seguimiento de 1 año, las tasas de mortalidad fueron más altas en pacientes con IPC bajo (23,4%) y RVPT bajas (22,2%). Se registró una respuesta hipertensiva en el 47,9% de los pacientes, de los cuales el 73,9% fue debido a una elevación en las RVPT y el 26,1% a un elevado IPC. La principal implicación de esta capacidad para diferenciar entre las dos principales etiologías de HID es un cambio de paradigma hacia un enfoque más personalizado y específico para el diagnóstico y manejo de episodios individuales de HID.

Usando esta información, si se ve que un paciente tiene HID por un bajo IPC, la función cardiaca está comprometida y deberá determinarse por ecocardiograma si tiene una disfunción sistólica o una disfunción diastólica. Si se confirma disfunción sistólica, se considerarán los betabloqueantes y se evitarán los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos. Si es por disfunción diastólica, se debería subir el peso seco (reduciendo la ultrafiltración). En cambio, si la HID es por tener bajas las RVPT, es decir, por ausencia de adecuada vasoconstricción, habrá que suspender hipotensores vasodilatadores y, si no los lleva, habrá que valorar la posibilidad de que el paciente tenga disfunción autonómica. En ese caso, las posibles soluciones serían reducir la temperatura del baño de diálisis, sistemas de retroalimentación de temperatura o usar vasoconstrictores como la midodrina.

También puede ser útil para pacientes con hipertensión. Si es por aumento de las RVPT, puede ser debido a un aumento en la actividad simpática y podría ser adecuado administrar betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) para reducir la poscarga. Si en cambio el aumento de la presión arterial es por aumento del IPC, será por hipervolemia y habrá que reducir el peso seco (aumentando la ultrafiltración).

Dispositivos de monitorización de la saturación de oxígeno

La saturación de oxígeno (SO_2) es uno de los parámetros hemodinámicos más importantes medidos en pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos. Se ve afectado por el gasto cardiaco, la concentración de hemoglobina, la oxigenación de la sangre y el suministro de oxígeno a los tejidos. La inestabilidad cardiovascular y la disminución de la presión arterial pueden afectar negativamente tanto a la macro como a la microcirculación y, en consecuencia, a los intercambios de gases a nivel tisular, lo que provoca una variación en la SO_2 . Por tanto, puede tomarse como una medida subrogada de la estabilidad hemodinámica. En el entorno de cuidados intensivos, la denominada «saturación venosa mixta de oxígeno» (SvO_2) es un parámetro crucial para la monitorización hemodinámica. Sin embargo, su uso es limitado debido a la necesidad de un catéter de arteria pulmonar. Se ha demostrado una buena correlación entre SvO_2 y SO_2 medidos en sangre venosa central (en pacientes portadores de catéter venoso central). La monitorización de SO_2 en pacientes propensos a la hipotensión que portan un catéter venoso central (CVC) podría ser una forma sencilla de evaluar la dinámica del gasto cardiaco en respuesta a la diálisis²⁵. Durante

las sesiones de HD, tanto la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) como la saturación de oxígeno venoso central ($ScvO_2$; valor normal: 70-80%) disminuyen en los pacientes propensos a la HID, lo que sugiere que uno o ambos índices podrían ser predictores útiles de HID y fragilidad. La $ScvO_2$ es menor en los pacientes en hemodiálisis (HD) que en la población general y su mayor reducción durante la HD podría ser secundaria a la reducción de la SaO_2 (como en el caso de las enfermedades pulmonares crónicas), pero es más probable que se deba a una mayor extracción parenquimatosa de O_2 . Una forma más sensible de evaluar el fenómeno hipóxico es mediante la tasa de extracción de oxígeno (TEO), es decir, el porcentaje de oxígeno extraído en los tejidos periféricos, que se define como la relación entre SaO_2 (obtenido con pulsioxímetro) y $ScvO_2$ (medido en sangre venosa extraída del catéter de HD). Los principales determinantes de los valores de TEO son el gasto cardiaco, la disponibilidad de oxígeno en sangre y el consumo de oxígeno periférico. Se estima que los valores normales oscilan entre el 20 y el 30% en condiciones de reposo, pero pueden aumentar hasta el 70%, por ejemplo, durante el ejercicio, como el ciclismo. Los valores de TEO podrían proporcionar una estimación de la condición cardiocirculatoria y hemodinámica individual e identificar a pacientes con mayor riesgo de HID²⁶.

Por el contrario, la SO_2 medida en sangre de una fístula arteriovenosa (FAV) se ve afectada principalmente por la mezcla de sangre arterial y venosa que determina la saturación final. La arterialización implica que la SO_2 en una FAV está muy afectada por la función respiratoria. En una situación dinámica como la sesión de HD, los fenómenos bioquímicos, hemodinámicos y respiratorios cambian continuamente. También se espera que el valor instantáneo de SO_2 cambie con frecuencia a corto plazo. En las FAV altamente arterializadas, la presencia de un alto porcentaje de sangre arterial puede causar un cambio rápido en la SO_2 cuando aparece hipovolemia. En cambio, con la sangre venosa pura de un CVC, los cambios de SO_2 son más lentos y tardíos, probablemente porque la SO_2 central sufre las consecuencias de la extracción periférica de O_2 . La reducción lenta de SO_2 podría reflejar una disminución progresiva intradiálisis del gasto cardiaco, lo que lleva a hipotensión aguda e hipoperfusión tisular, con la consiguiente alta extracción de O_2 por los tejidos y una disminución en la SO_2 central. Un monitor de hemodiálisis, Flexya de Bellco, dispone de SOGLIA, capaz de medir la SO_2 como se ha comentado, colocando un sensor óptico en la línea arterial. La variabilidad intradiálisis de SO_2 podría ser un parámetro válido para detectar de antemano el empeoramiento hemodinámico que precede a la HID.

En un estudio en que se usó ese dispositivo, se analizaron 1.290 sesiones de HD y se determinaron aquellas que se acompañaron de HID. Hicieron *off-line* un análisis de variación de la SO_2 y se correlacionó con sesiones que tuvieran hipotensión o no. La variación de SO_2 a corto plazo ($ST-SO_2$ var) se cuantificó calculando cada minuto la desviación estándar de SO_2 (SO_2 DE) en una ventana de 5 minutos de duración. La variación de SO_2 a medio plazo ($MT-SO_2$ var) se cuantificó cada minuto como la diferencia (ΔSO_2) entre la SO_2 media actual (calculada en una ventana de 30 min de duración) y la SO_2 media inicial. El mejor

rendimiento predictivo para «ST-SO₂ var» se encontró en pacientes con FAV, con sangre altamente arterializada (SO₂ > 95%) (75% de sensibilidad; área bajo la curva [AUC], 0,825; p < 0,05). Por el contrario, en sesiones con CVC, la predicción de HID demostró ser más eficiente por MT-SO₂ var (AUC, 0,575; p = 0,01). Por tanto, la variabilidad de SO₂ parece que está asociada con eventos de hipotensión durante la HD, aunque con diferencias específicas basadas en el tipo de acceso vascular (FAV o CVC). Inevitablemente, debido a la naturaleza multifactorial de la HID, los autores comentan que un solo parámetro nunca podría tener una capacidad predictiva absoluta y generalmente se requiere un AUC > 0,8 para la relevancia clínica. Por esta razón, el análisis de variabilidad de SO₂ podría integrarse en un sistema de control multiparamétrico, gestionando también otras variables, como la frecuencia cardíaca o los cambios de VSR, con vistas a la monitorización hemodinámica global²⁵.

Dispositivos de monitorización de la función autonómica

Otra forma de predecir la aparición de una HID es mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, como con el dispositivo T-REX (Taewoong Medical Co., Ltd, Seúl, Corea del Sur). La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) proporciona una forma no invasiva y fiable de medir la disfunción autonómica. T-REX es un dispositivo portátil de monitorización de ECG dedicado al análisis de la VFC. En individuos normales, la frecuencia cardíaca fluctúa con la respiración debido a un mayor grado de variabilidad latido a latido. Un individuo con elevada VFC implica una función autónoma funcionalmente adecuada. La respuesta simpática se activa y aumenta durante la hemodiálisis. Sin embargo, en pacientes propensos a HID, esa activación se ve afectada en la fase tardía de la diálisis, lo que contribuye al desarrollo de hipotensión.

Aunque la actividad nerviosa simpática aumenta durante la HD, cae repentinamente cuando se desarrolla la hipotensión sintomática («reflejo de Bezold-Jarisch»). En un estudio en que se usó este dispositivo²⁷, vieron que individuos en los que aumentaba el tono simpático durante la diálisis prevenían adecuadamente la aparición de HID; sin embargo, en los que tuvieron HID, el tono parasimpático aumentó inicialmente y luego disminuyó. Comprobaron que la aparición de HID se predijo con mayor precisión midiendo la VFC en pacientes en hemodiálisis. Este estudio sugiere que la VFC podría medirse mensualmente y ser útil para predecir la aparición de HID con antelación y así tomar medidas oportunas.

Otro dispositivo que mide la disfunción autonómica (Sudoscan, Impeto, París, Francia) es un dispositivo simple no invasivo que permite medir la conductancia electroquímica de la piel mediante iones de cloruro y refleja directamente la actividad de pequeñas fibras nerviosas C no mielinizadas que inervan las glándulas sudoríparas, mediante dos grandes electrodos de acero inoxidable en contacto con las manos y los pies. La medición también proporciona una puntuación de neuropatía autonómica que refleja el grado de disfunción simpática y barorreceptora²⁸. En un estudio con este dispositivo se comprobó que la conductan-

cia electroquímica cutánea patológica de manos o pies evaluada por el Sudoscan se asocia con un mayor riesgo de HID.

Dispositivos de monitorización de daño orgánico intradiálisis

Hasta ahora nos hemos centrado en la aparición de HID, pero no en el daño orgánico provocado por esta. Se ha podido comprobar que la monitorización de la perfusión percutánea podría ayudarnos a detectar daño cardiovascular provocado por la hemodiálisis. Un ejemplo sería el SENSOR CV INSIGHT VR (Intelomed, Inc., Warrendale, Pensilvania, EE. UU.), que es un foto-pletismógrafo periférico. La luz infrarroja es absorbida por la sangre proporcionalmente al volumen sanguíneo y el resto se refleja desde el lecho de la arteriola de regreso al sensor. Esta señal se procesa y se muestra como una forma de onda. Se mide la fuerza del pulso (FP), que indica perfusión tisular, la frecuencia del pulso, la irregularidad del pulso, la saturación de oxígeno y la variabilidad de SpO₂. Proporciona una evaluación de la estabilidad CV de cada paciente, ya que monitoriza los cambios relativos en la capacidad compensatoria CV del paciente y, por tanto, la tolerancia a la HD²⁹. En un estudio en que se usó este dispositivo, pudo verse una asociación entre el porcentaje de sesiones de HD con reducción de la fuerza del pulso (FP) de más del 20% y las anomalías regionales del movimiento de la pared (RWMA) por ecocardiografía durante la sesión de hemodiálisis (reflejo de aturdimiento miocárdico). Sin embargo, no hubo correlación entre el aturdimiento miocárdico y los índices de estabilidad hemodinámica intradiálisis utilizados convencionalmente, como la reducción de la PA, los síntomas de hipotensión o la reducción del VSR (medido con BVM). Explican los autores que es probable que el desarrollo de HID y los síntomas relacionados ocurran en una fase tardía durante el estrés CV, cuando las respuestas compensatorias de los pacientes ya no pueden mantener la estabilidad CV. Por ello, disponer de una monitorización que correlaciona con aturdimiento miocárdico puede ser muy útil para prevenirlo.

Además, una simple medición de los parámetros retinianos y coroideos con angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) antes de una sola sesión de diálisis puede ayudar a predecir el riesgo de seguir la IDH a corto plazo y podría representar una forma alternativa y no invasiva de evaluar la función vasomotora autónoma en pacientes en diálisis. También podría ser una herramienta potencial para detectar y medir la conformidad del lecho vascular al estrés hemodialítico³⁰.

FUTURO DE LA TECNOLOGÍA APLICADA A PREVENCIÓN DE LA HID Y DAÑO ORGÁNICO

Es posible que en un futuro se incremente el número de sensores que de forma integrada utilicen los parámetros disponibles previamente comentados, como VSR y VAS, PA y la FC continuas, la saturación de oxígeno, el gasto cardíaco, las resistencias vasculares periféricas, la perfusión visceral, y otros; y todo ello controlado con inteligencia artificial (IA)³¹. Ya se han empezado a publicar trabajos que utilizan la IA en diálisis, aunque por ahora son más modelos predictivos que dispositivos de retroali-

mentación. Se ha optimizado la prescripción de UF mediante la predicción de la caída simulada de PAS intradiálisis basándose en una red neuronal artificial entrenada con múltiples datos de pacientes de EuCLiD^{®32}. Aplicando inteligencia artificial y usando 7 características, como la edad, el género, la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, índice de masa corporal, la FC y los años de diálisis se ha podido construir un modelo predictivo del peso seco más preciso que el obtenido por BCM³³. Cada vez se publican más trabajos sobre IA y diálisis^{31,34-37}. La duda es si llegaremos a ver y aceptar monitores de hemodiálisis autónomos, que tomen decisiones por sí mismos sobre la pauta de diálisis en respuesta a la información obtenida y procesada de forma similar a los coches autónomos.

Conflicto de intereses

El Dr. Juan Manuel Buades Fuster declara que ni él ni su institución han recibido ningún tipo de ayuda externa para la realización del trabajo. Sin embargo, sí que ha recibido honorarios por conferencias de Fresenius Medical Care y Baxter, y bonos de viaje para congresos de Fresenius Medical Care y Baxter. No existe ninguna otra actividad, situación, relación o circunstancia (incluyendo la propiedad o solicitud de patentes) que pudiera percibirse como susceptible de influenciar la información que ha presentado en el artículo.

El resto de las autoras declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. La hipotensión intradiálisis (HID) todavía es un problema frecuente en nuestras unidades de hemodiálisis y puede tener importantes consecuencias para el paciente, entre las cuales destacan el aturdimiento miocárdico y la isquemia cerebral.
2. Han aumentado mucho los pacientes añosos, frágiles y comórbidos, es decir, los que más riesgo y consecuencias pueden tener tras una HID.
3. Hay muchas definiciones de HID y no todas tienen el mismo valor pronóstico. Se ha hecho un esfuerzo por unificar esas definiciones. Se recomienda utilizar las que más predicen la mortalidad cardiovascular, como el Nadir 90.
4. Para que se produzca la HID, debe darse la conjunción de una reducción del volumen intravascular provocado por la ultrafiltración, por insuficiente relleno capilar y una insuficiente activación de los mecanismos de defensa hemodinámicos (aumento del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares periféricas, vasoconstricción de territorios espláncnicos). Deberían tenerse en cuenta ambos componentes si se quiere entender bien el mecanismo por el que se hipotensan nuestros pacientes. En cada uno de ellos puede predominar uno u otro de esos factores y saberlo puede ayudar a tomar las medidas más adecuadas para prevenirlo.
5. A lo largo de la historia de la hemodiálisis, podemos distinguir 3 generaciones de dispositivos de monitorización para intentar prevenir estas HID.
6. En la primera generación, únicamente se disponía de la medición de la presión arterial, la frecuencia cardiaca, el peso, la anamnesis y exploración física, y, por tanto, las pautas de hemodiálisis dependían del ensayo-error.
7. En la segunda generación, se ha dispuesto de dispositivos que han permitido ajustar mejor el peso seco (como la bioimpedancia), biosensores que permiten medir el volumen de sangre intradiálisis (no solo el volumen relativo, sino también el absoluto), la temperatura y la concentración de sodio en sangre. Los nuevos monitores de hemodiálisis traen incorporados alguno de estos dispositivos e, incluso, son capaces de ofrecer el uso de sistemas de retroalimentación con esa información que permite ajustes intradiálisis en la pauta de diálisis (modificación de la tasa de ultrafiltración o conductividad del baño) para cumplir unos objetivos predefinidos (principalmente, una reducción relativa de sangre durante la sesión).
8. La tercera generación de dispositivos, todavía poco conocida y utilizada, permitirá centrarnos más en los mecanismos de defensa hemodinámica (aumento del gasto cardiaco, resistencias vasculares periféricas, etc.) e, incluso, detectar la aparición sutil de daño en órganos diana.
9. Por último, el futuro de los monitores de hemodiálisis podría estar en la utilización de muchos de estos dispositivos mediante inteligencia artificial, que podría ir acercándonos cada vez más a sesiones de hemodiálisis relativamente autónomas y con seguridad aumentada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuipers J, Verboom LM, Ipema KJR, Paans W, Krijnen WP, Gaillard CAJM, et al. The prevalence of intradialytic hypotension in patients on conventional hemodialysis: A systematic review with meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2019;49:497-506. doi:10.1159/000500877.
2. Flythe JE, Xue H, Lynch KE, Curhan GC, Brunelli SM. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:724-34. doi:10.1681/ASN.2014020222.
3. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1925-31. doi:10.2215/CJN.04470709.
4. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, et al. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: A 3-year prospective study. *Nephron - Clin Pract.* 2004;97:c23-30. doi:10.1159/000077592.
5. McIntyre CW, Goldsmith DJ. Ischemic brain injury in hemodialysis patients: which is more dangerous, hypertension or intradialytic hypotension?. *Kidney Int.* 2015;87:1109-15. doi:10.1038/ki.2015.62.
6. Hajal J, Joubran N, Sleilaty G, Chacra D, Saliba Y, Assaad S, et al. Intradialytic hypotension: beyond hemodynamics. *Physiol Res.* 2019;68:793-805. Acceso: 17 de noviembre de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424249>.
7. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, Lindley E, Madero M, Sarafidis PA, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney.* 2020;97:861-76. doi:10.1016/j.kint.2020.01.046.
8. See EJ, Polkinghorne KR. Volume management in haemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29:663-70. doi:10.1097/MNH.0000000000000642.
9. Sars B, Van Der Sande FM, Kooman JP. Intradialytic hypotension: Mechanisms and outcome. *Blood Purif.* 2020;49:158-67. doi:10.1159/000503776.
10. Chapdelaine I, Déziel C, Madore F. Automated blood volume regulation during hemodialysis. INTECH Open Access Publisher; 2011.
11. Nubé MJ, Grooteman MPC, Blankestijn PJ. Hemodiafiltration: Theory, technology and clinical practice. 2015. doi:10.1007/978-3-319-23332-1.
12. Leung KCW, Quinn RR, Ravani P, Duff H, Macrae JM. Randomized crossover trial of blood volume monitoring-guided ultrafiltration biofeedback to reduce intradialytic hypotensive episodes with hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1831-40. doi:10.2215/CJN.01030117.
13. Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Kron J. Feedback control of absolute blood volume: A new technical approach in hemodialysis. *Hemodial Int.* 2020;24:344-50. doi:10.1111/hdi.12826.
14. Hecking M, Schneditz D. Feedback control in hemodialysis-much ado about nothing? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1730-2. doi:10.2215/CJN.09770917.
15. Canaud B, Kooman J, Selby NM, Taal M, Francis S, Kopperschmidt P, et al. Sodium and water handling during hemodialysis: new pathophysiologic insights and management approaches for improving outcomes in end-stage kidney disease. *Kidney Int.* 2019;95:296-309. doi:10.1016/j.kint.2018.09.024.
16. Dahlmann A, Dörfelt K, Eicher F, Linz P, Kopp C, Mössinger I, et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2015;87:434-41. doi:10.1038/ki.2014.269.
17. Nesrallah GE, Suri RS, Guyatt G, Mustafa RA, Walter SD, Lindsay RM, et al. Biofeedback dialysis for hypotension and hypervolemia: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:182-91. doi:10.1093/ndt/gfs389.
18. Tian M, Zha Y, Qie S, Lin X, Yuan J. Association of Body Composition and Intradialytic Hypotension in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2020;49:334-40. doi:10.1159/000504245.
19. Beaubien-Soulin W, Kontar L, Blum D, Bouchard J, Denault AY, Wald R. Meta-Analysis of randomized controlled trials using tool-assisted target weight adjustments in chronic dialysis patients. *Kidney Int Reports.* 2019;4:1426-34. doi:10.1016/j.ekir.2019.07.003.
20. Maduell F, Arias M, Massó E, Fontseré N, Carrera M, Vera M, et al. Sensitivity of blood volume monitoring for fluid status assessment in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2013;35:202-8. doi:10.1159/000346630.
21. Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J. Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events. *Hemodial Int.* 2018;22:254-60. doi:10.1111/hdi.12582.
22. Stewart P, Stewart J. Noninvasive continuous intradialytic blood pressure monitoring: the key to improving haemodynamic stability. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30:559-62. doi:10.1097/mnh.0000000000000738.
23. Doeniyas-Barak K, De Abreu MHFG, Borges LE, Tavares Filho HA, Yunlin F, Yurong Z, et al. Non-invasive hemodynamic profiling of patients undergoing hemodialysis - A multicenter observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20. doi:10.1186/s12882-019-1542-4.
24. Levin NW, de Abreu MHFG, Borges LE, Tavares Filho HA, Sarwar R, Gupta S, et al. Hemodynamic response to fluid removal during hemodialysis: categorization of causes of intradialytic hypotension. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1643-9. doi:10.1093/ndt/gfy048.
25. Mancini E, Perazzini C, Gesualdo L, Aucella F, Limido A, Scolari F, et al. Intra-dialytic blood oxygen saturation (SO₂): association with dialysis hypotension (the SOGLIA Study). *J Nephrol.* 2017;30:811-9. doi:10.1007/s40620-016-0346-x.
26. Rotondi S, Tartaglione L, De Martini N, Bagordo D, Caissutti S, Pasquali M, et al. Oxygen extraction ratio to identify patients at increased risk of intradialytic hypotension. *Sci Rep.* 2021;11. doi:10.1038/s41598-021-84375-7.
27. Park S, Kim WJ, Cho NJ, Choi CY, Heo NH, Gil HW, et al. Predicting intradialytic hypotension using heart rate variability. *Sci Rep.* 2019;9. doi:10.1038/s41598-019-39295-y.
28. Reach P, Touzot M, Lombardi Y, Maheas C, Sacco E, Fels A, et al. Electrochemical skin conductance by Sudoscan®: a new tool to predict intradialytic hypotension. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:1511-8. doi:10.1093/ndt/gfab183.
29. Penny JD, Grant C, Salerno F, Brumfield A, Mianulli M, Poole L, et al. Percutaneous perfusion monitoring for the detection of hemodialysis induced cardiovascular injury. *Hemodial Int.* 2018;22:351-8. doi:10.1111/hdi.12632.

30. Coppolino G, Carnevali A, Gatti V, Battaglia C, Randazzo G, Figlia I, et al. OCT angiography metrics predict intradialytic hypotension episodes in chronic hemodialysis patients: a pilot, prospective study. *Sci Rep*. 2021;11. doi:10.1038/s41598-021-86609-0.
31. Liu YS, Yang CY, Chiu PF, Lin HC, Lo CC, Lai ASH, et al. Machine learning analysis of time-dependent features for predicting adverse events during hemodialysis therapy: Model development and validation study. *J Med Internet Res*. 2021;23. doi:10.2196/27098.
32. Barbieri C, Cattinelli I, Neri L, Mari F, Ramos R, Brancaccio D, et al. Development of an artificial intelligence model to guide the management of blood pressure, fluid volume, and dialysis dose in end-stage kidney disease patients: Proof of Concept and first clinical assessment. *Kidney Dis*. 2019;5:28-33. doi:10.1159/000493479.
33. Guo X, Zhou W, Lu Q, Du A, Cai Y, Ding Y. Assessing dry weight of hemodialysis patients via sparse laplacian regularized RVFL neural network with L2,1-norm. *Biomed Res Int*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/6627650.
34. Burlacu A, Burlacu A, Iftene A, Jugrin D, Popa IV, Popa IV, et al. Using artificial intelligence resources in dialysis and kidney transplant patients: A literature review. *Biomed Res Int*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/9867872.
35. Vashistha R, Dangi AK, Kumar A, Chhabra D, Shukla P. Futuristic biosensors for cardiac health care: an artificial intelligence approach. *3 Biotech*. 2018;8:358. doi:10.1007/s13205-018-1368-y.
36. Chaudhuri S, Han H, Monaghan C, Larkin J, Waguespack P, Shulman B, et al. Real-time prediction of intradialytic relative blood volume: a proof-of-concept for integrated cloud computing infrastructure. *BMC Nephrol*. 2021;22. doi:10.1186/s12882-021-02481-0.
37. Chaudhuri S, Long A, Zhang H, Monaghan C, Larkin JW, Kotanko P, et al. Artificial intelligence enabled applications in kidney disease. *Semin Dial*. 2021;34:5-16. doi:10.1111/sdi.12915.

Antiinflamatorios no esteroideos y enfermedad renal crónica

María Pérez Fernández¹, Jessy Korina Peña Esparragoza¹, Diego Rodríguez Puyol^{1,2}

¹Sección de Nefrología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

²Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Madrid

NefroPlus 2021;13(2):12-14

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

Wan y cols. plantean, en este interesante artículo publicado en el *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (CJASN)¹, que la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asocia a una mayor incidencia de aparición de enfermedad renal crónica (ERC) y a una mayor progresión de esta en individuos asiáticos. Las fortalezas del artículo radican en la enorme población analizada, casi dos millones de individuos mayores de 18 años; la posibilidad de documentar razonablemente la ingesta de AINE al menos durante 4 semanas, y el excelente análisis estadístico. Como consecuencia de la posibilidad de acceder a un número de registros tan importante, un valor secundario radica en el hecho de que han podido comparar diferentes AINE si bien estos resultados son más cuestionables y los propios autores dedican gran parte de su discusión a tratar de aclarar las diferencias observadas.

Un cuasiparadigma de la nefrología, que ha permeado con enorme éxito toda la comunidad médica, es que los AINE son «malos» para el riñón. Muchos de nosotros hemos comprobado la aparición de deterioros agudos de la función renal en pacientes que reciben AINE, sobre todo en situaciones en que la dinámica intraglomerular está comprometida²; hemos asistido a descompensaciones clínicamente evidentes de la presión arterial tras su administración^{3,4}, e incluso hemos considerado su importancia patogénica en el desarrollo de hipercaliemias junto con otros factores moduladores de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{5,6}. Es más, muchas veces, en pacientes con una causa oscura de ERC, hemos atribuido el origen de esta a la ingesta crónica de estos moduladores de la ciclooxigenasa, llegando incluso a realizar el diagnóstico de nefropatía por analgésicos. La nefropatía por analgésicos es una entidad clínica bastante bien definida⁷, por fortuna cada vez más rara, que se ha puesto en relación con la ingesta simultánea de derivados del paraaminofenol y AINE⁸, y que no coincide con el deterioro casi

siempre moderado de la función renal que se supone que pueden desarrollar individuos consumidores habituales de inhibidores de la ciclooxigenasa.

Con todo, volviendo al estudio de Wan y cols., los abrumadores datos presentados podrían hacer pensar que, al menos en la población asiática, la ingesta crónica de AINE favorece el desarrollo de grados variables de ERC y, por supuesto, condiciona una peor evolución de la función renal en pacientes con filtrado glomerular disminuido. Desafortunadamente, las conclusiones que se pueden extraer del estudio distan mucho de ser tan categóricas.

En primer lugar, además de las limitaciones en el diseño del estudio, tenemos que recordar que se trata de un estudio de «asociación» y no de «causalidad». Este es un problema que se repite sistemáticamente en la literatura científica y que nunca debe ser olvidado. El hecho de que dos fenómenos estén relacionados no significa que haya una relación de causa y efecto entre ellos. En el caso concreto de este estudio, es difícil de asumir que, por tomar durante 4 semanas un AINE, se pueda producir un deterioro crónico de la función renal. ¡Serían fármacos extremadamente peligrosos! Lo que los autores infieren y no es difícil de aceptar por parte de los lectores del artículo es que alguien que toma regularmente AINE, documentado durante 4 semanas, va a tomar regularmente este tipo de fármacos y, en consecuencia, la función renal acabará deteriorándose. Sin embargo, lo que no es tan evidente, aunque también es fácil de comprender, es que los individuos que toman más AINE lo hacen, en la mayor parte de los casos, porque tienen enfermedades subyacentes que les producen dolor. Y lo que ya no podemos saber, con los datos que se nos muestran, es si el deterioro renal se debe a los fármacos o al sustrato patológico que condiciona su uso. De hecho, es un fenómeno bien conocido que la inflamación crónica condiciona un mayor daño vascular^{9,10} y esto también podría ocurrir en la microcirculación renal. A propósito de esta observación, la prevalencia de enfermedad vascular periférica en los pacientes del estudio que tomaban AINE duplicaba la de los individuos controles (v. la tabla 1 del artículo que se está analizando).

Los propios autores del estudio reconocen una serie de problemas metodológicos en este, como la heterogeneidad de la población incluida desde el punto de vista de la indicación de tratamiento con AINE, la imposibilidad de cuantificar correcta-

Correspondencia: Jessy Korina Peña Esparragoza

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Carretera de Alcalá, s/n. 28805 Meco. Madrid.

korinapenae@gmail.com

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

mente la ingesta total de estos fármacos durante el periodo de seguimiento o las diferencias entre los grupos que tomaban diferentes compuestos. Sin embargo, en el manuscrito se discuten adecuadamente todos estos problemas y, sobre todo, se pone en evidencia la imposibilidad de realizar un diseño perfecto destinado a dar una respuesta unívoca y definitiva a la pregunta de si la ingesta crónica de AINE es deletérea, a medio y largo plazo, para el riñón. Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para tratar de dar respuesta a la aparición de un posible efecto tóxico renal no parece ni viable ni éticamente aceptable. En consecuencia, analizan las evidencias previas, cuestionan la validez de muchas de estas publicaciones y acaban concluyendo, a la vista de sus resultados, que la asociación que detectan es muy significativa. No obstante, hay un aspecto metodológico que no ha sido tenido en cuenta ni por los propios autores ni por los editores del CJASN, y es la utilización del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) para evaluar el filtrado glomerular estimado. El MDRD fue validado en el año 1999 para pacientes con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m²¹¹, es decir, es una determinación fiable del filtrado glomerular a partir de un estadio 3 de insuficiencia renal. Los coeficientes que se utilizan en este algoritmo matemático se han adaptado a diferentes grupos poblacionales, como los asiáticos¹². Las dudas metodológicas que el MDRD ha planteado en poblaciones con filtrados glomerulares normales han condicionado el uso, cada vez más sistemático, del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para evaluar el filtrado glomerular estimado en todos sus rangos de valores^{13,14}. Si se analiza la población incluida en el presente estudio, el 95% de todos los pacientes tenían filtrados basales entre 60 y 168 ml/min/1,73 m², es decir, el filtrado glomerular solo se habría estimado adecuadamente en unos 100.000 individuos. ¿En cuánto ha podido afectar esto a la calidad de los resultados? Probablemente poco en lo que se refiere a la aparición *de novo* de filtrados inferiores a 60 ml/min/1,73 m², pero probablemente mucho en la reducción de más del 30% del filtrado estimado, uno de los eventos patológicos que ellos consideran y, por supuesto, en el evento patológico combinado que ellos también consideran. Si un paciente pasa de un filtrado glomerular estimado de 130 ml/min/1,73 m² a uno de 91 ml/min/1,73 m² y ambas estimaciones se han realizado con el MDRD, lo cual no ha sido validado para este rango de funciones renales, ¿qué significado tiene esta reducción?

Vamos a finalizar estos comentarios analizando otro de los resultados relevantes del manuscrito, las posibles diferencias entre

los distintos AINE. Con los resultados en la mano, nos sentiríamos inclinados a prescribir a nuestros pacientes ibuprofeno y ácido mefenámico, evitando el etoricoxib y, probablemente, el sulindac. No obstante, no creemos que este artículo sirva para responder adecuadamente a la pregunta de cuál es el mejor AINE para ser prescrito de una forma crónica mantenida o para ser utilizado en pacientes con ERC. Además de todos los comentarios anteriores, la drástica reducción del tamaño muestral hace que la potencia de los hallazgos, a pesar de su significación estadística, disminuya considerablemente respecto a las conclusiones que se obtienen en el conjunto total de la población. Un diseño experimental mucho más adecuado, el del estudio PRECISION¹⁵, prospectivo con celecoxib, naproxeno e ibuprofeno en unos 24.000 pacientes, y mucho más controlado desde el punto de vista de la homogeneidad poblacional (solo incluía pacientes con artrosis y artritis reumatoide) y de la ingesta de fármacos, concluía que el celecoxib era superior al ibuprofeno en la prevención de eventos renales si bien la población no era asiática ni la definición de eventos renales superponible. Y rebuscando en la historia de nuestro conocimiento médico, el grupo de G. Remuzzi, en 1986, ya sugería que el sulindac era superior al ácido acetilsalicílico, utilizado a dosis de AINE, en la prevención de posibles cambios en la función glomerular, por su menor afinidad por las enzimas renales¹⁶.

Hechas todas estas consideraciones, ¿cómo deberíamos aplicar toda esta información en la práctica clínica? Perdiendo el miedo a los AINE, tanto en situaciones agudas como crónicas, pero nunca perdiéndoles el respeto. Si están indicados, haya que utilizarlos. Y tratar de minimizar su uso, siempre que sea posible. Pero debe recordarse que, en procesos agudos, los posibles cambios en la filtración glomerular, la presión arterial o la calie-mia son prácticamente siempre reversibles: hay que monitorizarlos e implementar las posibles medidas de control, pero al final los pacientes volverán a sus condiciones basales, siempre que hayamos procedido correctamente. Y crónicamente, debemos convencer a los pacientes de que nos preocupa su bienestar y los pueden tomar, pero que también nos preocupa su evolución en el tiempo y los periodos de ingesta deben ser limitados. Por supuesto, en poblaciones asiáticas quizás haya que ser algo más restrictivos.

Conflicto de intereses

Los Dres. María Pérez Fernández, Jessy Korina Peña Esparragoza y Diego Rodríguez Puyol declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wan EYF, Yu EYT, Chan L, Mok AHY, Wang Y, et al. Comparative Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:898-907.
2. Camin RM, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy". *Nefrologia.* 2015;35:197-206.
3. Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, Barua M, Martin D, et al. Frequency and associations of prescription nonsteroidal antiinflammatory drug use among patients with a musculoskeletal disorder and hypertension, heart failure, or chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1516-25.
4. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:574-84.

5. Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, McArthur E, Roshanov PS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1145-54.
6. LaFrance JP, Miller DR: Dispensed selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of moderate to severe hyperkalemia: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60:82-9.
7. Vadivel N, Trikudanathan S, Singh AK. Analgesic nephropathy. *Kidney Int*. 2007;72:517-20.
8. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1801-8.
9. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357-61.
10. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349:316-20.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
12. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2937-44.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
14. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486-95.
15. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, et al. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375: 2519-29.
16. Bertani T, Benigni A, Cuttillo F, Rocchi G, Morelli C, et al. Effect of aspirin and sulindac in rabbit nephrotoxic nephritis. *J Lab Clin Med*. 1986;107:261-8.

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 la medicina basada en la evidencia, 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, diálisis peritoneal continua ambulatoria [CAPD], trasplante renal, fracaso renal agudo, hipertensión, nefropediatría, etc.).

¿Puede el tratamiento con apabetalona reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica y síndrome coronario agudo reciente?

Kalantar-Zadeh K, Schwartz GG, Nicholls SJ, Buhr KA, Ginsberg HN, Johansson JO, et al.; BETonMACE Investigators. Effect of Apabetalona on Cardiovascular Events in Diabetes, CKD, and Recent Acute Coronary Syndrome: Results from the BETonMACE Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:705-16.

Análisis crítico: **Cayetana Moyano Peregrín**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2021;13(2):16-20

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

■ Objetivo

Determinar el efecto de la inhibición BET (del bromodominio y extraterminal) selectiva del bromodominio 2 con apabetalona, sobre el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 con un evento coronario agudo reciente y con enfermedad renal crónica (ERC), con filtrado glomerular estimado (FGe) entre 30 y 59 ml/min/1,73 m².

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Subanálisis de un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (BETonMACE)¹, multicéntrico y controlado con placebo, de 27 meses de duración.

■ Asignación

- Asignación aleatoria 1:1 para recibir placebo o tratamiento con apabetalona. La asignación se realiza por medio de un sistema interactivo de aleatorización informático.

■ Enmascaramiento

- Estudio doble ciego. Los investigadores principales, los patrocinadores y el comité directivo académico desconocían la asignación del tratamiento a los grupos. Solo el equipo que monitorizaba la seguridad de los datos conocía la asignación, para asegurar ese objetivo.

■ Ámbito

- Multicéntrico e internacional; incluía a 2.425 pacientes de 190 centros de 13 países, en el periodo comprendido entre el 11 de noviembre de 2015 y el 3 de julio de 2019. En el presente subanálisis, se analizan los datos de 288 pacientes (12%) que tenían ERC (FGe de 30-59 ml/min/1,73 m²) al inicio del estudio.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes \geq 18 años, con diabetes mellitus tipo 2 (hemoglobina glucosilada o HbA_{1c} > 6,5%), niveles bajos de colesterol HDL (< 40 mg/dl en hombres y < 45 mg/dl en mujeres) y un evento coronario agudo reciente (infarto agudo de miocardio o angina inestable entre 7 y 90 días antes de la aleatorización).

Se clasificó a los pacientes con insuficiencia renal crónica si tenían un FGe < 60 ml/min/1,73 m² calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

Criterios de exclusión

FGe < 30 ml/min/1,73 m², valor de transaminasas > 1,5 veces por encima del límite máximo normal y valor de bilirrubina total mayor al límite máximo normal, diagnóstico de insuficiencia cardíaca grave (NYHA IV) y *bypass* coronario en los 90 días anteriores a la primera visita.

■ Intervención

- Grupo control (164 pacientes): recibían placebo + estatinas de alta intensidad + tratamiento estándar.
- Grupo con apabetalona (124 pacientes): recibían tratamiento con 100 mg de apabetalona por vía oral en dos dosis al día + estatinas de alta intensidad + tratamiento estándar.

■ Variables de resultado

Variable principal

- Objetivo combinado (eventos adversos cardiovasculares mayores o MACE): tiempo hasta el primer evento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus.

Variables secundarias

- Hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).
- Componentes individuales del objetivo primario.

■ Análisis estadístico

El análisis de los efectos del tratamiento asignado, en MACE y en la hospitalización por IC, según la presencia o ausencia de ERC, fue especificado previamente en el plan de análisis estadístico suplementario que fue desarrollado y aceptado antes de desenmascarar los resultados del estudio BETonMACE. El propósito de este plan de análisis estadístico suplementario fue preespecificar un análisis más detallado del efecto en la función renal según la aleatorización a apabetalona o placebo. El objetivo que se marcaron, por tanto, fue evaluar la hipótesis de que apabetalona:

- Retrasara o invirtiera la progresión de ERC.
- Disminuyera el objetivo compuesto de eventos renales y cardiovasculares.
- El efecto sobre eventos cardiovasculares de apabetalona pudiera variar según la presencia o no de ERC basal. Este objetivo se analiza en el presente estudio.

El análisis de datos según la presencia o no de ERC fue *a posteriori* y exploratorio.

Las características basales fueron detalladas para los subgrupos de pacientes con ERC y sin ERC, y para los diferentes grupos de tratamiento según el subgrupo. Estas variables fueron expresadas en media (desviación estándar o DE) o mediana (rango intercuartílico o RIQ) para las variables continuas, y en porcentajes y recuentos para las variables cualitativas.

Los cambios en las variables de laboratorio se analizaron según el análisis de modelos de covarianza con el

valor basal del biomarcador y con las covariables estatinas y país.

El análisis del tiempo hasta el evento (MACE u hospitalización por ICC) fue realizado con test *log-rank* para calcular el valor p y se usó el modelo proporcional de Cox para estimar el *hazard ratio* (HR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%), estratificando por estatinas y país, y ajustando por sexo y edad. Se usó también el modelo de Cox para calcular la interacción de valores p para el grupo de tratamiento y grupo con y sin ERC. Finalmente se realizó un análisis de Kaplan-Meier que evaluó el tiempo hasta los eventos según la rama de tratamiento y la presencia o no de ERC.

Se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.2 y el programa R versión 3.5.1.

■ Tamaño muestral



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

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio BETonMACE fue financiado por la empresa Resverlogix. Todos los miembros del comité académico directivo contribuyeron a la interpretación de los datos, incluyendo a los coautores patrocinadores. Varios de los autores de la publicación reconocen ser consultores de Resverlogix y haber recibido apoyo económico.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En el estudio se analizan los datos de 288 pacientes con diagnóstico de ERC al inicio del estudio (FGe entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²). Este subgrupo analizado representa al 12% de los pacientes incluidos en el estudio BETonMACE.

El FGe medio de este subgrupo de pacientes con ERC fue de 49 ml/min/1,73 m², de los cuales 186 pacientes (65%) tenían un estadio 3a (FGe de 45-60 ml/min/1,73 m²) y 102 pacientes (35%) presentaban un estadio 3b (FGe < 45 ml/min/1,73 m²).

En comparación con los pacientes sin ERC, los pacientes con ERC eran más mayores (71 frente a 61 años), con mayor proporción de mujeres (el 42 frente al 23%), mayor duración de la diabetes (11,3 frente a 8,2 años), menos pacientes de raza blanca (el 82 frente al 88%) y menos proporción de fumadores (el 7 frente al 12%). Presentaban también menor presión arterial diastólica (74,9 frente a 76,5 mmHg), mayor ratio de neutrófilos/linfocitos (2,9 frente a 2,5) como marcador de inflamación, valores de fosfatasa alcalina mayores (91 frente a 81 U/l) y valores menores de alanina aminotransferasa (ALT) (23 frente a 26 U/l) que los pacientes sin ERC.

Ambos grupos (con y sin ERC) recibían tratamiento con inhibidores de sistema renina-angiotensina (iSRA), betabloqueantes y antiagregantes en más del 90%. En el grupo con ERC hubo menos pacientes tratados con metformina (el 69 frente al 84%) o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (el 6 frente al 13%) y no hubo diferencias en parámetros analíticos de colesterol (total, LDL y HDL), triglicéridos, HbA_{1c} y proteína C-reactiva (PCR).

De los 288 pacientes con ERC del estudio BETonMACE, 124 estaban incluidos en el grupo de tratamiento con apabetalona y 164 pacientes en el grupo de tratamiento con placebo. No hubo diferencias en las características basales entre los dos grupos con ERC (apabetalona frente a placebo).

El tiempo de seguimiento medio fue de 27 meses.

Al analizar el cambio en los valores de las variables analíticas en el curso del estudio hasta la semana 24, destaca que apabetalona disminuyera los valores de fosfatasa alcalina comparada con el placebo (-4,8 frente a + 2,2 U/l; $p = 0,003$). Este descenso es más marcado en el grupo de pacientes con ERC (- 7,8 U/l) frente al grupo sin ERC (1,4 U/l) con una p de interacción de 0,004.

Variable principal

En el estudio BETonMACE no hubo diferencias en incidencia de MACE entre el grupo de tratamiento con apabetalona frente al placebo (el 10 frente al 12%; HR, 0,82, IC95%, 0,65-1,04; $p = 0,11$).

Al analizar a los pacientes con ERC frente a aquellos sin ERC, se puso de manifiesto que los pacientes con ERC que recibían placebo tuvieron mayor incidencia de MACE que aquellos sin ERC (el 21 frente al 11%; HR, 2,4; IC95%, 1,67-3,44; $p < 0,001$).

Al analizar al *subgrupo de pacientes con ERC* en el presente estudio, el tratamiento con apabetalona demostró una reducción considerable del riesgo de MACE (HR, 0,50; IC95%, 0,26-0,96). En el grupo de pacientes sin ERC no se observaron diferencias entre apabetalona y placebo en el riesgo de MACE (HR, 0,96; IC95%, 0,74-1,24).

Variable secundaria

En el estudio BETonMACE se observaron menos hospitalizaciones por ICC en el grupo de tratamiento con apabetalona frente a placebo (el 2,4 frente al 4,0%; HR, 0,59 [IC95%, 0,38-0,94]; $p = 0,03$).

Al analizar a los pacientes con ERC frente a aquellos sin ERC, se demostró que los pacientes con ERC que recibían placebo tenían mayor tasa de hospitalización por ICC que los pacientes sin ERC (el 9 frente al 3%; HR, 3,19; IC95%, 1,66-6,12; $p < 0,001$).

Al analizar al *subgrupo de pacientes con ERC* en el presente estudio, el tratamiento con apabetalona demostró una reducción considerable del riesgo de hospitalización por ICC (HR, 0,25; IC95%, 0,07-0,92; $p = 0,04$) y en el objetivo compuesto de tiempo hasta el primer evento de hospitalización por eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) o ICC (MACE + ICC) (HR, 0,48; IC 95%, 0,26-0,88). En el grupo de pacientes sin ERC no se observaron diferencias entre apabetalona frente a placebo en el riesgo de hospitalización por ICC (HR, 0,76; IC95%, 0,46-1,27) ni en el objetivo compuesto MACE o ICC (HR, 0,91; IC 95%, 0,71-1,17).

Al analizar la interacción del efecto de la apabetalona en la tasa de eventos según el estado de ERC, se observaba una diferencia importante en MACE y en MACE + ICC ($p = 0,03$).

Efectos adversos

Los efectos adversos ocurrieron en el 72 y el 71% de los pacientes con ERC tratados con apabetalona y placebo, respectivamente, aunque hubo menos efectos adversos graves en el grupo con apabetalona (el 29 frente al 43%; $p = 0,02$). En el grupo de placebo hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento (el 12 frente al 10%).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En el estudio BETonMACE¹, realizado en pacientes con DM tipo 2 tras un evento coronario agudo, no se demostró que el tratamiento con apabetalona tuviese un efecto importante en la incidencia de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio [IAM] no mortal o ictus). Al realizar el subanálisis en pacientes con ERC, se demuestra que estos pacientes responden al tratamiento con apabetalona con una reducción de MACE del 50% a los 27 meses. Los autores concluyen que apabetalona es un tratamiento oral, seguro y efectivo para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC, diabetes y un evento coronario agudo.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Las proteínas BET (del bromodominio y extraterminal) son moduladores de transcripción epigenética en procesos de inflamación, metabolismo de lipoproteínas y trombogénesis que participan en la aterogénesis. Los inhibidores BET actúan de reguladores en la estructura de cromatina y expresión génica, y tienen un potencial efecto terapéutico sobre la aterosclerosis. Apabetalona es un inhibidor BET que actúa de forma selectiva sobre el bromodominio 2, actuando sobre la transcripción de diferentes mediadores aterotrombóticos²⁻⁴. En estudios de fase 2 ya se ha sugerido que el efecto de estos fármacos tendría mayor beneficio en pacientes con el sistema BET activado, como en DM, HDL bajo o PCR elevada⁵. Así, se diseñó el estudio de fase 3, BETonMACE, para examinar si el tratamiento con apabetalona en pacientes con DM tipo 2, HDL bajo y con evento coronario agudo reciente (7-90 días), reduce

los eventos cardiovasculares. En el análisis global, de los 2.425 pacientes incluidos, no se obtuvo ningún efecto importante de la apabetalona sobre el criterio de valoración primario. Sin embargo, al analizar a los pacientes con ERC (288), se obtiene una reducción del 50% del riesgo de MACE, el 75% de reducción de riesgo de hospitalización por ICC y el 52% de reducción de riesgo de MACE + ICC.

Los resultados de este subanálisis son muy importantes, teniendo en cuenta que los pacientes analizados son de muy elevado riesgo cardiovascular y estaban bien tratados, con estatinas de alta intensidad (atorvastatina, 40-80 mg al día, o rosuvastatina, 20-40 mg al día) y en más del 90% estaban recibiendo tratamiento con inhibidores iSRA, betabloqueantes y antiagregante. Solamente, algunos de estos pacientes con ERC recibían tratamiento con iSGLT2 (9 en grupo placebo y 9 en grupo con apabetalona) y/o agonistas de glucolipoproteína 1 (GLP1; 4 en grupo placebo y 1 en grupo con apabetalona), que han demostrado también su eficacia en reducir MACE.

Se debe tener en cuenta que el efecto del tratamiento de apabetalona se produce sin tener un efecto sobre la función renal, ya que no se objetivaron cambios importantes en el FGe a lo largo del estudio. Se demuestra en este estudio que el efecto de la apabetalona sobre rutas mediadoras de inflamación y aterosclerosis es especialmente relevante en pacientes con ERC. Es ampliamente conocido que la ERC se asocia con mecanismos de disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada mediada por inflamación y calcificación vascular, y la causa cardiovascular es la principal causa de muerte de estos pacientes⁶. Uno de los marcadores del efecto de la apabetalona, que sugieren los autores, sería el valor de fosfatasa alcalina, que se ha demostrado participar promoviendo la disfunción endotelial y la calcificación vascular en población con y sin ERC⁷. En este estudio se observa una reducción importante de los valores de fosfatasa alcalina en el grupo tratado con apabetalona, que es aún más importante en el grupo con ERC.

Desde el punto de vista metodológico es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado que le da una validez externa e interna, pero existen algunas limitaciones en el estudio, como la pequeña muestra de pacientes incluidos en el subgrupo de ERC, la exclusión de pacientes con ERC grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m²) y la falta de datos de proteinuria de los pacientes incluidos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Apabetalona puede ser una opción terapéutica eficaz para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC, DM y evento coronario reciente, aunque sería necesario diseñar ensayos clínicos en pacientes con ERC, con mayor número de pacientes, para confirmar esos resultados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Eventos cardiovasculares en enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus tipo 2. Síndrome coronario agudo. Apabetalona. Modulador epigenético. Inhibidor BET. Bromodominio 2. MACE. Hospitalización por insuficiencia cardíaca.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

La Dra. Cayetana Moyano Peregrín declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ray KK, Nicholls SJ, Buhr KA, et al. Effect of apabetalone added to standard therapy on major adverse cardiovascular events in patients with recent acute coronary syndrome and type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:1565-73.
2. Jahagirdar R, Zhang H, Azhar S, Tobin J, Attwell S, Yu R, et al. A novel BET bromodomain inhibitor, RVX-208, shows reduction of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2014;236:91-100.
3. Gilham D, Wasiak S, Tsujikawa LM, Halliday C, Norek K, Patel RG, et al. RVX-208, a BET-inhibitor for treating atherosclerotic cardiovascular disease, raises ApoA-I/HDL and represses pathways that contribute to cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2016;247:48-57.
4. Gilham D, Tsujikawa LM, Sarsons CD, Halliday C, Wasiak S, Stotz SC, et al. Apabetalone downregulates factors and pathways associated with vascular calcification. *Atherosclerosis*. 2019;280:75-84.

5. Nicholls SJ, Ray KK, Johansson JO, et al. Selective BET protein inhibition with apabetalone and cardiovascular events: a pooled analysis of trials in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18:109-15.
6. Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1938-66.
7. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, Sacks F, Thadhani R, Melamed ML, et al. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation*. 2009;120:1784-92.

¿Existe correlación entre los hallazgos clínicos e histológicos en los pacientes con insuficiencia renal, proteinuria e infección por SARS-CoV-2?

Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML, et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in covid-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:82-93.e1.

Análisis crítico: **Lucía Cordero García-Galán, Marta Rivero Martínez, Lucía Aubert Girbal, Fernando Caravaca-Fontán, Justo Sandino Pérez**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2021;13(2):21-23

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

■ Objetivo

Conocer si existe correlación entre los hallazgos clínicos y anatomopatológicos en los pacientes con insuficiencia renal o proteinuria e infección por SARS-CoV-2.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Serie de casos.

■ Asignación



No procede.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Ámbito



Multicéntrico en EE. UU., con 17 biopsias renales de pacientes pertenecientes a 7 centros.

■ Pacientes



Se incluyó a 17 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) con insuficiencia renal y/o proteinuria, a los que se les realizó una biopsia

renal. La distribución de la contribución de casos fue la siguiente: Universidad de Washington: 6 casos; Universidad de Ciencias de la Salud de Oregón: 2 casos; Centro Médico Cedars-Sinai: 3 casos; Universidad de Chicago: 1 caso; Universidad de Arizona: 2 casos; Universidad de Standford: 1 caso, y Universidad de California: 2 casos. La mayoría de las biopsias (14) eran de riñón nativo mientras que solamente 3 eran de injerto renal. La mayoría de los pacientes eran mujeres (9) y las principales indicaciones de las biopsias fueron la presencia de insuficiencia renal (n = 15; mediana de Cr de 5,5 mg/dl [0,7-12]) y la aparición de proteinuria (n = 11).

■ Estadística

No aplicada al tratarse de un estudio descriptivo (serie de casos).

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses financiero relevante y tampoco han recibido apoyo financiero para el desarrollo y publicación del trabajo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Presentación clínica

La mediana de edad de los pacientes fue de 54 años (rango entre 34 y 77). La mayoría eran de raza negra (n = 8; 47%) o hispanos (n = 5; 29%) y casi todos presentaban síntomas leves de infección por COVID-19, aunque 3 pacientes requirieron hospitalización por insuficiencia respiratoria. Como ya se ha comentado, las principales indicaciones de las biopsias fueron la presencia de insuficiencia renal (n = 15; mediana de Cr de 5,5 mg/dl [0,7-12]) y la aparición de proteinuria (n = 11) incluso en rango nefrótico. Los pacientes que presentaron insuficiencia renal más grave (n = 6) eran aquellos también más hipertensos (cifras de TA > 150/100 mmHg). Cuatro de estos enfermos presentaban, además, rasgos analíticos compatibles con anemia hemolítica microangiopática, aunque en 3 de ellos coexistían condiciones que podrían haber contribuido a la aparición de microangiopatía trombótica (hipertensión mal controlada, uso de drogas ilícitas y exposición previa a citotóxicos). En un paciente se puso de manifiesto activación de la vía alterna

del complemento (con descenso marcado de C_3 y valores normales de C_4), hallazgo que ha sido descrito previamente en los pacientes con COVID-19. Este enfermo recibió tratamiento con eculizumab, así como plasmaféresis, pero no logró recuperar la función renal y depende de diálisis.

En cuanto a los pacientes portadores de un injerto renal ($n = 3$), todos presentaron deterioro de la función renal y proteinuria; uno de ellos desarrolló anticuerpos específicos de donante *de novo* (anti-DR-3, DP, DQ4 y B44) aunque no se especifica si se retiró alguno de los fármacos inmunosupresores durante la infección por COVID-19. En un paciente se llegaron a retirar el tacrólimus y el micofenolato, y se mantuvieron dosis altas de esteroides tras el desarrollo de insuficiencia respiratoria progresiva. Cabe destacar que en todos los pacientes la realización de la biopsia renal se hizo de forma tardía (hasta 6 semanas tras la detección de infección por SARS-CoV-2), práctica similar a la del resto de centros en EE. UU.

Hallazgos histológicos

En total, 13 de los 15 pacientes que cursaron con insuficiencia renal aguda tenían hallazgos de daño tubular agudo a nivel histológico. Once pacientes tenían un patrón de glomerulosclerosis segmentaria y focal, que llegó a adoptar formas colapsantes en 7 de ellos. Todos estos 11 pacientes presentaron proteinuria en rango nefrótico, así como borramiento difuso de los procesos podocitarios en el estudio en el microscopio electrónico. Un total de 6 pacientes presentaron daño endotelial en el estudio ultraestructural, incluidos los 4 casos en los que se sospechaba microangiopatía trombótica aguda. Cambios microangiopáticos se vieron en los pacientes con formas colapsantes y/o afectación arteriolar en el seno de hipertensión arterial grave. Otros hallazgos histológicos fueron: nefritis intersticial aguda, nefropatía por IgA, depósitos mesangiales de inmunocomplejos de significado incierto, gammapatía monoclonal, glomerulonefritis postinfecciosa, enfermedad de cambios mínimos y nefropatía diabética.

En cuanto a la histología de las biopsias de injerto renal, 2 de 3 pacientes mostraron inflamación microvascular y tinción positiva para C4d en los capilares peritubulares. En un paciente se evidenció una nefropatía por IgA que se presume *de novo*.

De los 17 pacientes, 8 dependían de diálisis en el momento de publicación del artículo.

Cabe destacar que en ningún caso se evidenció de forma directa la presencia del virus en el tejido renal por microscopio electrónico. Para esto se establecieron tres criterios que debían cumplirse para establecer la infección a nivel histológico: partículas virales de tamaño entre 80 y 140 nm con puntos electrodensos y espículas enfrentadas a la luz de las vacuolas, partículas virales presentes en el compartimento subcelular o validación por inmunohistoquímica con hibridación de ARN *in situ*.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Casos con síntomas leves por COVID-19 se acompañaron de insuficiencia renal aguda y proteinuria, lo que llevó a la realización de una biopsia renal. Aunque el daño tubular agudo fue el hallazgo más frecuente, formas menos comunes, como glomerulopatía colapsante o daño endotelial, también se detectaron. La mayoría de estos pacientes progresaron hasta enfermedad renal crónica y requirieron diálisis.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La afectación renal en el seno de la infección por SARS-CoV-2 es una complicación frecuente, cuya etiopatogenia no está del todo dilucidada y sobre la cual se han establecido numerosas hipótesis, como isquemia renal, tormentas citocínicas e, incluso, la propia infección del tejido renal por el virus. Sin embargo, existe poca información en la bibliografía sobre la histología renal en estos casos y en los trabajos publicados se presenta una amplia variedad de patrones de daño glomerular y tubular^{1,2}.

El objetivo de este trabajo fue conocer si existe correlación entre los hallazgos clínicos y anatomopatológicos en los pacientes con afectación renal e infección por SARS-CoV-2. Para ello se recogió una serie de 17 pacientes a los que se realizó una biopsia renal por presentar un fracaso renal agudo o proteinuria en el seno de la infección por SARS-CoV-2.

Las principales limitaciones son el pequeño tamaño y la heterogeneidad de la muestra, que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el mecanismo de daño renal por el SARS-CoV-2. Además, el intervalo de tiempo prolongado entre la infección por el virus y la biopsia renal, sumado a otros factores intercurrentes, como la toma de fármacos, tóxicos y otros eventos clínicos, dificulta el establecimiento de una causalidad entre el SARS-CoV-2 y los hallazgos histológicos. Por último, las características basales de los pacientes se describen de forma escueta.

En cuanto a los resultados, destaca la mala evolución clínica general, con un alto porcentaje de pacientes dependiente de diálisis en el momento de la publicación del trabajo. Probablemente se deba al sesgo de selección a la hora de realizar la biopsia, que solamente se lleva a cabo en pacientes con insuficiencia renal grave y proteinuria cuantiosa.

En los riñones nativos, la lesión más frecuente fue la necrosis tubular aguda, seguida de la glomerulosclerosis focal y segmentaria (variante colapsante en una mayoría de casos, casi todos de raza negra, y en un par de casos con variante APOL1). Estos hallazgos son también los más descritos en otros trabajos^{1,2}. El siguiente hallazgo más descrito fue la microangiopatía trombótica, que es una complicación conocida de la infección por el SARS-CoV-2^{3,4}. En 4 pacientes se acompañaba de manifestaciones hematológicas, aunque en 3 de estos 4 pacientes había factores de confusión (fármacos o tóxicos) que podrían haber desempeñado un papel en el desarrollo de esta entidad. En estos pacientes no se describe un estudio del complemento que permita saber si tienen una predisposición genética a padecer la microangiopatía trombótica. Por último, se describe a 3 pacientes con otras patologías subyacentes que al parecer no tienen ninguna relación con la infección por SARS-CoV-2 (2 nefropatía diabética y 1 macroglobulinemia de Waldenström) y por ello no aportan información sobre la etiopatogenia del virus. Sin embargo, uno de estos casos presenta, además, una glomerulonefritis postinfecciosa, que no se había descrito hasta ahora en relación con el SARS-CoV-2.

En cuanto a los pacientes trasplantados, en un caso el diagnóstico es un rechazo agudo mediado por anticuerpos, pero no se especifica si se ha retirado la inmunosupresión y, por tanto, queda la duda sobre si el rechazo se desencadenó por la infección o hubo otros motivos. El segundo caso es una nefropatía por IgA en una paciente de raza asiática, no diagnosticada previamente, y probablemente la infección por SARS-CoV-2 desencadenó el brote que permitió el diagnóstico, como está descrito⁵. El último caso es un paciente con un mínimo deterioro de la función renal, sin desarrollo de anticuerpos, proteinuria ni alteraciones en el sedimento, y sin hallazgos específicos en la biopsia, aparte de necrosis tubular aguda leve.

En ningún caso se encontraron las partículas virales en el tejido renal.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Con todos estos resultados, podemos deducir que la infección por SARS-CoV-2 actúa como desencadenante de eventos renales en pacientes con una predisposición (APOL-1, glomerulosclerosis focal y segmentaria previa, brote de nefropatía por IgA, desarrollo de rechazo humoral, brote de microangiopatía trombótica, etc.) y no tanto como una lesión directa por el propio virus. Sin embargo, harían falta más datos para extraer conclusiones definitivas.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefropatología

Tema: Anatomía patológica

Tipo de artículo: Serie de casos

Palabras clave: Insuficiencia renal. Proteinuria. SARS-CoV-2

NIVEL DE EVIDENCIA: 3

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1959-68.
2. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1948-58.
3. Rambaldi A, Gritti G, Micò MC, Frigeni M, Borleri G, Salvi A, et al. Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: Treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimab. *Immunobiology.* 2020;225:152001.
4. Wang X, Sahu KK, Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:657-62.
5. Farooq H, Aemaz Ur Rehman M, Asmar A, Asif S, Mushtaq A, Qureshi MA. The pathogenesis of COVID-19-induced IgA nephropathy and IgA vasculitis: A systematic review. *J Taibah Univ Med Sci.* 2022;17:1-13.

¿La utilización de alarmas electrónicas en la detección de daño renal tiene un impacto en la evolución del paciente? Experiencia multicéntrica en EE. UU.

Wilson FP, Martin M, Yamamoto Y, Partridge C, Moreira E, Arora T, et al. Electronic health record alerts for acute kidney injury: multicenter, randomized clinical trial. *BMJ* 2021;372:m4786.

Análisis crítico: **Wenceslao A. Aguilera Morales, Melissa Cintra Cabrera, Mercedes Salgueira Lazo**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

NefroPlus 2021;13(2):24-27

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo aleatorizado, a doble ciego, paralelo, controlado y de carácter multicéntrico. Desarrollado desde el 29 de mayo de 2018 hasta el 14 de diciembre de 2019. Durante estos meses se evaluó el impacto de la implementación de un sistema de alertas emergentes de daño renal agudo (DRA) frente a la práctica clínica habitual.

■ Asignación

- Aleatorizado mediante un algoritmo de detección de DRA integrado en el sistema de historia clínica electrónica (Epic Systems, Verona, Wisconsin). El algoritmo incluye automáticamente en el ensayo al paciente teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, y asigna al paciente a uno de los grupos de forma aleatoria.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados de 6 hospitales incluidos en el Sistema de Salud de Yale New Haven en Connecticut y Rhode Island, EE. UU. Se incluye tanto a centros de atención terciaria como a pequeños hospitales comunitarios. De los 6 hospitales, 4 eran hospitales universitarios y 2 no universitarios.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Tener 18 años o más y la presencia de DRA, definido según los criterios del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), como un aumento de los valores de la creatinina sérica de 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) en 48 h o bien el incremento de 1,5 veces sobre la creatinina más baja registrada en los 7 días previos al ingreso.

■ Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad renal terminal según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 y

CIE-10), diálisis en el último año o unos valores de creatinina inicial en el hospital superior a 354 µmol/l. Posteriormente se excluyó a los pacientes que ingresaron antes de la implementación del sistema, aquellos con alerta DRA tras el alta hospitalaria, los participantes de estudios previos y todas las alarmas surgidas durante 2 semanas en las que se actualizó el sistema informático.

■ Intervención

Los pacientes incluidos mediante el algoritmo de detección de DRA se aleatorizaron por el propio *software* en:

- Grupo de intervención o alerta visible (GAV) (n = 3.059 pacientes): se muestra una alerta emergente cada vez que un usuario accede a la historia electrónica del paciente, mientras cumpla criterios de DRA. La alerta consta de una opción que permite incluir el diagnóstico de DRA en la lista de problemas del paciente y un enlace a un conjunto de solicitudes (análisis de sangre, orina y prueba de imagen renal). Si el usuario acepta o rechaza la alerta, esa alerta se suprime durante 48 horas para ese usuario.
- Grupo de atención habitual o alerta silenciosa (GAS) (n = 2.971 pacientes): genera una alerta silenciosa registrada en el sistema, que no se muestra a los usuarios que acceden a la historia clínica.

Los usuarios que tenían acceso a las historias clínicas (médicos, residentes, becarios, enfermeras, asistentes médicos), habían recibido previamente formación sobre la definición del DRA, el funcionamiento de las alertas y aspectos éticos del estudio.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Presentar alguno de los siguientes eventos: progresión del DRA (progresión del estadio KDIGO del DRA), necesidad de diálisis o bien mortalidad durante los 14 días desde la aleatorización.

Variables secundarias

Progresión del DRA, necesidad de diálisis y mortalidad durante los 14 días sucesivos. Registrar la frecuencia de diversas prácticas: documentación en la historia clínica de la presencia de DRA, solicitud de análisis de orina, monitorización de creatinina y diuresis, administración de fluidos endovenosos, uso de nefrotóxicos (contrastes, aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas del receptor de angiotensina [ARA]), consulta con nefrología, estancia hospitalaria media y coste del ingreso.

■ Tamaño muestral

Se estimó en 6.030 pacientes, los cuales generaron un total de 226.316 alertas (incluyendo las alertas de ambos grupos GAV y GAS). De acuerdo con los resultados preliminares, consideran que obtener el 19,6% de pa-

cientes que cumplieran el objetivo primario era clínicamente significativo. Para cumplir dicho objetivo con una potencia del 90%, se calcula un tamaño muestral, el cual se incrementó el 20% para evitar el sesgo inducido por el aprendizaje del médico en la identificación y atención de los casos de DRA.

■ Promoción

El estudio fue apoyado por subvenciones recibidas por el primer autor (NIH P30DK079310 y RO1 DK113191). Las fuentes de financiación no participaron en el diseño, recopilación, análisis, interpretación ni decisión de publicación. Todos los autores tienen acceso a los datos del estudio y asumen la responsabilidad y precisión de los datos. Varios autores de la publicación reconocen ser consultores de farmacéuticas, recibir honorarios personales y subvenciones, pero en principio sin relación con esta publicación.

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

Los grupos tenían características basales similares, con una mediana de 71 años (GAV: 71 [59-81,7]; GAS: 71,3 [59,4-81,6] años). No hubo diferencia en cuanto al sexo (mujeres en GAV: 47%; GAS: 48,5%), ni en la raza (negra: 16% en ambos; hispana GAV: 10,8% y GAS: 9,7%). Tampoco en la presencia de ERC (GAV: 38%; GAS: 37,9%) ni en patologías basales. La función renal en el momento del ingreso fue similar (filtrado glomerular estimado [FGe] GAV: 55,1 ml/min/1,73 m²; GAS: 55,1 ml/min/1,73 m²). Los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos fueron GAV: 32% y GAS: 31%. La mayoría pertenecían a un hospital universitario (GAV: 87,6% [n = 2.680]; GAS: 87% [n = 2.585]). No hubo diferencias entre GAV y GAS en cuanto a exposición a factores de riesgo las 72 horas previas al DRA.

Resultado principal

En los 14 días tras la aleatorización, no hubo diferencias entre ambos grupos en el momento de presentar alguno de los 3 eventos (tabla 1).

En los análisis *a posteriori* existe diferencia en la variable principal entre hospitales universitarios, basada fundamentalmente en la diferencia en cuanto al riesgo de mortalidad (v. tabla 1). En ambos casos, el evento principal y la mortalidad *per se* fueron más frecuentes en el grupo GAV en los hospitales no universitarios (v. tabla 1).

Variables secundarias

Sin diferencias en el análisis independiente a los 14 días de progresión del DRA, diálisis y mortalidad para GAV y GAS (tabla 2).

Los pacientes en GAV tenían más probabilidad de recibir fluidoterapia endovenosa (el 38,4 frente al 34,8%; diferencia absoluta [DA]: 3,8%; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,4-6,2), solicitud de análisis de orina (el 17 frente al 14,9%; DA: 1,9%; IC95%: 0,1-3,7) y de seriación de creatinina sérica (el 87,4 frente al 85,2%; DA: 1,8%; IC95%: 0,1-3,6) a las 24 horas tras la aleatorización. Fue más frecuente la inclusión de DRA en el listado de problemas del paciente en el grupo GAV (el 70 frente al 63%; DA: 7%; IC95%: 4,6-9,3%).

No hubo diferencia en cuanto a medición de diuresis (GAV: 73%, GAS: 71,7%; DA: 1,7%; IC95%: -0,6-4) y exposición a contraste (GAV: 3,8%, GAS: 3,4%; DA: 0,3%; IC95%: -0,6-1,2).

La exposición a aminoglucósidos fue similar (GAV: 0,5, GAS: 0,6%), igualmente con la exposición a AINE (GAV: 4,7%, GAS: 5,6%; DA: -1%; IC 95%: -2-0,1) y la de IECA/ARA (GAV: 13,9, GAS: 14,3%; DA: -0,1; IC95%: -1,8-1,6).

No hubo diferencia en la consulta al especialista en los 14 días (GAV: 24, GAS: 23,8%; DA: 0,1%; IC95%: -2,1-2,2).

Alta hospitalaria, duración del DRA, estancia media y coste medio total de la hospitalización se presentan en la tabla 2.

Tabla 1. Variable principal y análisis a posteriori

Variables	GAV (n = 3.059)	GAS (n = 2.971)	RR (IC95%)
Progresión del DRA, diálisis o mortalidad a los 14 días	653 (21%)	622 (21%)	1,02 (0,96-1,13; p = 0,67)
Progresión del DRA, diálisis o mortalidad a los 14 días por subgrupos	HU: 21%	HU: 22%	0,97 (0,87-1,07; p = 0,54)
	HNU: 24%	HNU: 16%	1,49 (1,12-1,98; p = 0,006)
Mortalidad a los 14 días por subgrupos	HU: 8%	HU: 9%	0,89 (0,74-1,06; p = 0,18)
	HNU: 15,6%	HNU: 8,6%	1,82 (1,22-2,72; p = 0,003)

DRA: daño renal agudo; GAV: grupo de alerta visible en la historia clínica; GAS: grupo de alerta «silenciosa»; HNU: hospital no universitario; HU: hospital universitario; IC95%: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo.

Tabla 2. Análisis de variables secundarias

Variables	GAV (n = 3.059)	GAS (n = 2.971)	Porcentaje de diferencia (IC95%)
Mortalidad a los 14 días (n)	272 (9%)	265 (9%)	-0,3 (1,7-1,1)
Progresión del DRA a los 14 días (n)	487 (16%)	461 (16%)	0,5 (-1,3-2,3)
Diálisis a los 14 días (n)	106 (3,5%)	93 (3%)	0,3 (0,6-1,1)
Estancia media (días)	4,3	4,2	0,1 (-0,2-0,3)
Alta hospitalaria (n)	1.503 (50%)	1.494 (50%)	-1,4 (-4-1,1)
Duración del DRA <2 días (n)	2.239 (73,2%)	2.108 (71%)	
Coste total hospitalario (mediana en dólares)	20.100	19.100	740,5 (287-1.768)*

*Diferencia absoluta de medianas (rango intercuartílico).

DRA: daño renal agudo; GAV: grupo de alerta visible en la historia clínica; GAS: grupo de alerta «silenciosa»; IC95%: intervalo de confianza al 95%; n: pacientes (%).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

No se ha demostrado, a pesar del significativo tamaño muestral, que el sistema de alerta implantado sea una ventaja en términos de progresión del DRA, diálisis o mortalidad. En los hospitales no universitarios incluidos, se objetiva un incremento de la mortalidad en el brazo GAV. Por ello, los autores abogan por reconsiderar el sistema de alertas actuales.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado, con un tamaño muestral que le confiere una potencia adecuada. Estudia el posible impacto en términos de mortalidad, necesidad de diálisis y progresión del daño renal agudo surgido de la implementación de alertas electrónicas en pacientes con deterioro de la función renal.

Hubo una distribución equitativa en los centros participantes (universitarios, no universitarios, hospitales terciarios y pequeños hospitales comunitarios).

Ambos grupos de estudio eran comparables en cuanto a características basales. Para la inclusión de los pacientes se utiliza la definición KDIGO de daño renal agudo. Consideramos que esa definición puede sobreestimar la gravedad del daño renal ya que no se tiene en cuenta el grado (AKI 1, 2 o 3) en el momento de la inclusión. Si se considerara el grado KDIGO, se podría hacer una individualización del tipo de actuación en cada paciente.

Del mismo modo, consideramos una limitación del estudio el hecho de no haber realizado un análisis de la variable principal ajustado por el grado KDIGO en el momento de la alerta. Esto podría habernos proporcionado unos resultados diferentes al analizar las variables en función de la gravedad del daño renal.

Una de las principales evidencias fue la diferencia de resultados en mortalidad en los universitarios y no universitarios, con peores resultados en los no universitarios. Los resultados del estudio no nos permiten aclarar la causa de esta diferencia. Sin embargo, parece que está relacionada directa o indirectamente con la implementación de la alerta. Además, pensamos que esa diferencia se ha podido justificar por las características intrínsecas de cada hospital. Posiblemente, la alerta genera un cambio en el manejo del paciente que, asociado a las diferencias estructurales y formativas entre los centros previamente señaladas, ha podido condicionar una serie de medidas contraproducentes que prioricen la patología renal.

Finalmente, consideramos que habría sido fundamental incluir una serie de pautas de actuación en las alertas, en función de la situación clínica del paciente. Una opción sería la inclusión de un protocolo de actuación mediante un algoritmo diagnóstico-terapéutico, en el que se valoren las características específicas de cada paciente.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados finales no han demostrado el objetivo del estudio. Consideramos que los puntos clave que deben mejorarse son la implementación de una formación exhaustiva previa acerca del manejo del daño renal agudo, así como la inclusión de unas pautas de actuación básicas y estandarizadas.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Daño renal agudo

Tipo de artículo: Diagnóstico

Palabras clave: Daño renal agudo. Fracaso renal agudo. Alerta electrónica. Alerta emergente

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Los Dres. Wenceslao A. Aguilera Morales, Melissa Cintra Cabrera y Mercedes Salgueira Lazo declaran que no tienen conflictos de interés y que no han recibido financiación en relación con este trabajo ni han realizado actividad retribuida susceptible de influenciar en él.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. Clinical decision support for in-hospital AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:654-60.

Wilson FP, Shashaty M, Testani J, et al. Automated, electronic alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1966-74.

¿En qué porcentaje cambia la excreción de oxalato en orina de 24 horas el tratamiento con lumasiran en niños de 6 años o mayores diagnosticados de hiperoxaluria primaria tipo 1?

Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al.; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med.* 2021;384:1216-26.

Análisis crítico: Teresa Moraleda Mesa, Víctor Manuel García Nieto, María Isabel Luis Yanes

Servicio de Pediatría. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

NefroPlus 2021;13(2):28-30

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico (16 centros y 8 países), doble ciego, controlado con placebo. Pacientes reclutados desde enero hasta mayo de 2019, con un seguimiento de 6 meses.

■ Asignación

- Aleatoria en proporción 2:1. No se especifica el método de aleatorización.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 16 centros de 8 países.

■ Pacientes

- Se seleccionó a 39 pacientes, 26 en el grupo de tratamiento y 13 en el grupo de placebo.

Criterios de inclusión

Pacientes de 6 años o más, diagnosticados de hiperoxaluria tipo 1 confirmada mediante análisis genético, con filtrado glomerular renal estimado (FGRe) ≥ 30 ml/min/1,73 m², excreción urinaria de oxalato $\geq 0,70$ mmol/24h/1,73 m² y sin evidencia clínica de oxalosis extrarrenal determinada por los investigadores.

Si alguno de los pacientes estaba en tratamiento con piridoxina (vitamina B₆), el régimen de tratamiento tenía que haber sido el mismo, al menos los 90 días previos a la aleatorización.

Criterios de exclusión

No definidos específicamente.

■ Intervención

- Seleccionados 39 pacientes:
 - Veintiséis en el grupo de tratamiento (lumasiran subcutáneo [3 mg/kg]).

- Trece en el grupo placebo (placebo subcutáneo [no indican qué utilizaron como placebo]).

En ambos grupos se pusieron dosis al inicio del seguimiento y en los meses 1, 2, 3 y 6.

Se realizó un análisis por intención de tratar.

■ Variables de resultado

Variable principal

Porcentaje de cambio de la excreción de oxalato en orina de 24 h corregida por superficie corporal desde la línea de base hasta el sexto mes.

Variables secundarias

Porcentaje de cambio en los niveles de oxalato plasmático desde la línea de base hasta el sexto mes, porcentaje de pacientes con excreción de oxalato en orina de 24 horas $\leq 1,5$ veces el límite alto del rango normal (0,514 mmol/24 h/1,73 m²) a los 6 meses, el cambio absoluto en los valores de oxalato en orina de 24 h y de oxalato plasmático desde la línea de base hasta el sexto mes.

■ Tamaño muestral



Se estimó que una muestra de 24 pacientes proporcionaba, al menos, el 90% de potencia para detectar una diferencia (lumasiran frente a placebo) del -37% de excreción de oxalato en orina de 24 h a un nivel de significación bilateral del 5%, con la hipótesis de una reducción media del 17% en el grupo de placebo y una desviación estándar del 25% en ambos grupos. Para tener en cuenta los posibles abandonos, el tamaño muestral fue estimado finalmente en 30 pacientes.

■ Promoción

Financiado por Alnylam Pharmaceuticals.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos eran homogéneos, con una mediana de edad de 14 años (rango de 6-60 años), con predominio de niños en ambos grupos (67%), con un porcentaje de uso de piridoxina como tratamiento del 50% en el grupo del lumasiran y del 69% en el del placebo, con valores similares de excreción urinaria de oxalato en 24 h ($1,84 \pm 0,6$ mmol/24 h/ $1,73$ m² en el grupo de intervención y $1,79 \pm 0,68$ mmol/24 h/ $1,73$ m² en el grupo placebo), así como de oxalato plasmático ($14,8 \pm 7,6$ μmol/l en el grupo de intervención y $15,5 \pm 7,3$ μmol/l en el grupo placebo) y de filtrado glomerular renal estimado ($83,0 \pm 25,5$ ml/min/ $1,73$ m² en el grupo de tratamiento y $78,9 \pm 26,8$ ml/min/ $1,73$ m² en el grupo placebo). En los 12 meses previos al inicio del seguimiento, presentaron litiasis renal 11 pacientes en el grupo del lumasiran (42%) y 4 en el grupo placebo (31%).

Variable principal

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de cambio en la excreción urinaria de oxalato en 24 h tras 6 meses entre el grupo de tratamiento con lumasiran [-65,4%, (de -71,3 a -59,5)] y el grupo de placebo [-11,8% (de -19,5 a -4,1)].

Variables secundarias

El porcentaje de cambio en los niveles de oxalato plasmático a los 6 meses fue de -39,8% (de -45,8 a -33,8) en aquellos pacientes tratados con lumasiran, frente a un -0,3% (de -9,1 a 8,5) en las personas pertenecientes al grupo placebo.

El porcentaje de pacientes con excreción de oxalato en orina de 24 h $\leq 1,5$ veces el límite alto del rango normal a los 6 meses de iniciar el estudio fue de un 84% (del 64 al 95%) en el grupo de lumasiran, frente a un 0% (del 0 al 25%) en el grupo de placebo.

El cambio absoluto en los valores de oxalato en orina de 24 horas a los 6 meses fue de -1,24 mmol/24 h/ $1,73$ m² (de -1,37 a -1,12) en el grupo de lumasiran y de -0,27 mmol/24 h/ $1,73$ m² (de -0,44 a -0,1) en el grupo de placebo.

El cambio absoluto en los valores de oxalato plasmático a los 6 meses de iniciar el estudio fue de -7,5 μmol/l (de -9,0 a -5,9) en el grupo de pacientes tratados con lumasiran, frente a 1,3 μmol/l (de -1,0 a 3,5) en el grupo de placebo.

Todos estos datos fueron calculados para un intervalo de confianza del 95% y los resultados fueron estadísticamente significativos, con un valor $p < 0,001$.

Efectos secundarios

El 85% de los pacientes que recibieron lumasiran y el 69% de los que recibieron placebo presentaron efectos adversos, todos ellos de gravedad leve o moderada. No se registró ningún efecto adverso grave o muerte en ninguno de los grupos.

Uno de los pacientes en el grupo del lumasiran abandonó el tratamiento por fatiga y déficit de atención.

El efecto adverso más común en el grupo del lumasiran fue la reacción local leve y transitoria en el lugar de inyección (38%), efecto que no ocurrió en ninguno de los pacientes del grupo placebo.

El resto de los efectos secundarios referidos fueron cefalea (lumasiran [12%] frente a placebo [23%]), rinitis (lumasiran [8%] frente a placebo [15%]) e infección de las vías respiratorias altas (lumasiran [8%] frente a placebo [15%]).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con lumasiran reduce la excreción urinaria de oxalato, que es la causa de la insuficiencia renal progresiva en la hiperoxaluria primaria tipo 1. La mayoría de los pacientes que recibieron lumasiran tenían valores normales o cerca de la normalidad después de 6 meses de tratamiento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad hereditaria que conduce a una producción endógena excesiva de oxalato. Esta enfermedad, que afecta al metabolismo del glioxilato y del oxalato, es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia de 1 a 3 casos por millón de personas. Se identifican tres formas genéticas, aunque la tipo 1 es la más frecuente (80%) y grave, por lo que está justificado hoy día el trasplante combinado de hígado y riñón.

Lumasiran es un ARN de interferencia (ARNi) que degrada el ARN mensajero que codifica la glicolato oxidasa con lo que se reduce la producción hepática de oxalato y se incrementa la concentración de su precursor, el glicolato, que es fácilmente excretado.

Este ensayo clínico logra demostrar que el tratamiento con lumasiran en pacientes con 6 años o más disminuye de forma importante tanto la excreción urinaria de oxalato como los niveles de oxalato sérico y llega a alcanzar en un alto porcentaje niveles normales o muy cercanos a la normalidad.

Desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con un tamaño de muestra adecuado según los cálculos previos y realizado en un grupo homogéneo de personas con hiperoxaluria tipo 1, lo que le dota de validez interna y externa.

Aunque la muestra pueda parecer escasa, no lo es si se tiene en cuenta la prevalencia de la enfermedad y ha sido, además, suficiente para demostrar significación estadística en los resultados.

Cabe destacar como puntos de mejora que no se especifica la forma de aleatorización de la muestra y tampoco se especifican los criterios de exclusión.

El uso de la orina de 24 h tiene el inconveniente de la posibilidad de una recogida inadecuada. Aunque los autores han utilizado el cociente oxalato/creatinina, podrían haber expresado los resultados en forma de índice de excreción o, mejor, como excreción fraccional, ya que disponían de la información necesaria para ello.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Lumasiran disminuye de forma importante la excreción de oxalato en orina de 24 h, así como los niveles de oxalato plasmático a los 6 meses de iniciar el tratamiento. Este fármaco muestra unos resultados prometedores y podría aportar un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad renal. Será muy interesante conocer los resultados obtenidos en pacientes que persisten con el tratamiento a medio y largo plazos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hiperoxaluria primaria

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hiperoxaluria primaria. Lumasiran

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

Teresa Moraleda Mesa, Víctor Manuel García Nieto y María Isabel Luis Yanes declaran no tener conflictos de intereses.

En pacientes en hemodiálisis, ¿supone mayor riesgo de caídas con fracturas el uso de zolpidem o de trazodona para el tratamiento del insomnio?

Assimon MM, Flythe JE. Zolpidem versus trazodone initiation and the risk of fall-related fractures among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16:88-97.

Análisis crítico: **Nayara Panizo González¹, Javier Eduardo Reque², Luis Gerardo D'Marco³**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

² Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana

³ Departamento de Medicina y Cirugía. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera-CEU. Valencia

NefroPlus 2021;13(2):31-33

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio de cohortes retrospectivo que incluye a todos los pacientes adultos prevalentes en hemodiálisis en EE. UU. que inician tratamiento con zolpidem o trazodona del 1 de julio de 2013 al 30 de diciembre de 2016. Seguimiento de 30 días tras el inicio del tratamiento.

■ Ámbito

 Los datos están extraídos del United States Renal Data System (USRDS).

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Los únicos criterios de inclusión, además de haber iniciado el tratamiento con zolpidem o trazodona en el mencionado periodo de estudio, eran:

- Recibir hemodiálisis durante los 180 días previos al inicio de la medicación en estudio.
- Continuar en hemodiálisis durante el periodo en estudio (30 días tras el inicio de zolpidem/trazodona).

■ Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión eran:

- Edad < 18 años.
- Tiempo en diálisis < 90 días.
- Inicio de la medicación en estudio durante un ingreso hospitalario.
- Inicio de la medicación en estudio concomitante a una fractura.
- Datos demográficos incompletos en los registros.

- Si el inicio de la medicación en estudio se hubiera producido con dosis diferentes a las recomendadas para el manejo del insomnio.

■ Intervención

De un total de 31.055 pacientes incluidos, 18.941 (61%) iniciaron zolpidem y 12.114 (39%) iniciaron trazodona. Análisis por intención de tratar.

■ Variables de resultado

- Evento primario: caída con resultado de fractura que precisa hospitalización en los 30 días siguientes al inicio del tratamiento (definido por presencia en el informe de alta del código CIE-9 o CIE-10 correspondiente a fractura, además del código CIE-9 o CIE-10 correspondiente a caída).
- Evento ampliado: fractura que precisa hospitalización en los 30 días siguientes al inicio de tratamiento (definido por presencia en el informe de alta del código CIE-9 o CIE-10 correspondiente a fractura).

■ Tamaño muestral

 No se especifican las estimaciones realizadas para calcular el tamaño muestral necesario.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio recibe financiación de sendas becas de Institutos Nacionales de Salud. Los autores reciben honorarios de múltiples instituciones científicas y universitarias, además de pagos por consultorías de Astra Zeneca y Fresenius Medical Care.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No existen diferencias en las características basales de los grupos; la media de edad es de 59 ± 14 años en el grupo de zolpidem y de 61 ± 15 en el de trazodona, y el porcentaje de mujeres es del 45% en el primer grupo y del 47% en el segundo. El porcentaje de diabéticos era del 67 y el 71%, respectivamente. Tampoco había diferencias en el número de indicadores de fragilidad en los dos grupos.

Variable principal

La *hazard ratio* (HR) ajustada (intervalo de confianza del 95% [IC95%]) de fractura relacionada con caídas en el grupo de zolpidem ($n = 18.941$) fue de 1,71 (1,11-2,63), y la *ratio* por 1.000 personas/año fue de 44,6 frente a 34,1 en el grupo de trazodona ($n = 12.114$). Al analizar los resultados dividiendo a los tratados con zolpidem con dosis baja (< 5 mg/día; $n = 12.382$) y con dosis alta (> 5 mg/día; $n = 6.559$), la HR ajustada (IC95%) fue de 1,60 (1,01-2,55) en el primer caso y de 1,85 (1,01-3,01) en el segundo, con una *ratio* por 1.000 personas/año de 46,2, 41,7 y 34,1 para los grupos de zolpidem a dosis baja, zolpidem a dosis alta y trazodona, respectivamente.

Variabes secundarias

El análisis por subgrupos sugiere una asociación más potente entre zolpidem y el riesgo de fracturas relacionadas con caídas frente a trazodona en los subgrupos de pacientes de 60 años o más, hombres, individuos con algún indicador de fragilidad y aquellos que recibían, al menos, un fármaco adicional con acción sobre el sistema nervioso central (SNC), pero no se alcanzaba la significación estadística. Estos subgrupos son precisamente aquellos en los que el zolpidem por ficha técnica ha de iniciarse a dosis más bajas, pese a lo que los autores objetivan que el 30% de individuos mayores de 60 años, el 30% de mujeres, el 32% de individuos con indicadores de fragilidad y el 38% de individuos que recibían otro fármaco con acción sobre el SNC habían iniciado el tratamiento con zolpidem a dosis superiores a las recomendadas.

Los análisis ampliados a 60 y 90 días arrojaban resultados similares a los del análisis primario.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes en hemodiálisis, el uso de zolpidem se asocia con mayor riesgo de fracturas relacionadas con caídas en el primer mes tras el inicio del tratamiento que el uso de trazodona para el tratamiento del insomnio. El efecto es independiente de la dosis, pero tiende a ser más acusado en mujeres, individuos mayores de 60 años, frágiles o que reciben algún otro fármaco con acción sobre el SNC.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Es bien conocido el efecto deletéreo que la insuficiencia renal crónica con necesidad de tratamiento renal sustitutivo tiene sobre la calidad del sueño de los pacientes¹, con el evidente impacto negativo en su calidad de vida. Los hipnóticos no benzodiazepínicos y la trazodona (antidepresivo sedante) son los fármacos más comúnmente prescritos en EE. UU. para el tratamiento de esta problemática.

Conociendo el perfil de efectos adversos de este tipo de medicación en la población general²⁻³, el presente estudio pretende comprobar si el empleo de alguno de ellos conlleva un riesgo incrementado de caídas y fracturas en la población en hemodiálisis.

Se trata de un gran estudio epidemiológico, con lo que la muestra estudiada es altamente representativa de la población en estudio. Tiene en cuenta para el análisis los múltiples factores de confusión implicados en el evento y emplea un diseño de nuevo usuario para mitigar los sesgos asociados a los estudios observacionales con medicación.

El análisis estadístico es complejo y el estudio consta de varias limitaciones derivadas de su naturaleza observacional, como el hecho de que no se hayan registrado las cifras tensionales ni se disponga de seguridad sobre la correcta cumplimentación de los tratamientos y, sobre todo, el hecho de que la aparición del evento se registre exclusivamente por el código empleado en el informe de alta con la alta probabilidad derivada de casos perdidos.

Aun así, consideramos que se trata de un estudio que apoya al clínico en la toma de decisiones, apuntando a una mayor seguridad en el empleo de trazodona sobre zolpidem en pacientes con riesgo de caídas y/o fracturas. Asimismo, en caso de emplear este úl-

timo, los resultados de este trabajo alertan sobre la importancia del empleo de dosis bajas en mujeres, ancianos, pacientes con alto índice de fragilidad o aquellos que reciben otros fármacos psicótrópos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Consideramos que se trata de un estudio metodológicamente riguroso y bien diseñado, que emplea múltiples recursos para mitigar los sesgos derivados de su naturaleza observacional. Llama la atención sobre una problemática escasamente representada en la bibliografía científica, pero de alto impacto en la práctica clínica diaria y en la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis, facilitando la toma de decisiones basada en la evidencia científica.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Tratamiento renal sustitutivo

Tema: Insomnio en hemodiálisis

Tipo de artículo: Original

Palabras clave: Hemodiálisis. Sedantes. Hipnóticos. Fracturas. Caídas

NIVEL DE EVIDENCIA: IIb

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

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

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés en relación con el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eloit S, Holvoet E, Dequidt C, Maertens SJ, Vanommeslaeghe F, Van Biesen W. The complexity of sleep disorders in dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;14:2029-36.
2. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0174730.
3. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4551.

¿Es etelcalcetida más eficaz que maxacalcitol para disminuir la propensión a calcificaciones vasculares en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario?

Shoji T, Nakatani S, Kabata D, Mori K, Shintani A, Yoshida H, et al. Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:599-612.

Análisis crítico: Pedro Barrera Baena^{1,3*}, Clara Sanz García^{1,3*}, Beatriz Martín Carro^{2,3}, Julia Martín Vírjala^{2,3}, Manuel Naves Díaz^{2,3#}, Jorge B. Cannata Andía^{2,3,4#}

¹ Área de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

² Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

³ Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo

⁴ Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo

NefroPlus 2021;13(2):34-38

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

■ Objetivo

Los niveles elevados de fósforo sérico aumentan el riesgo de calcificación vascular y de morbimortalidad. Su toxicidad es multifactorial, pero se explica en parte a través de las partículas de calciproteína, que son cristales de fosfato cálcico estabilizados por la fetuina-A. Las partículas de calciproteína primaria son transportadores fisiológicos de calcio y fósforo, pero, cuando se transforman en partículas de calciproteína secundaria de forma espontánea, tienen efectos proinflamatorios y citotóxicos. El tiempo que tardan las primeras en transformarse en las segundas se denomina T50 o *tiempo de estrés por calcificación* y, por tanto, cuanto menor sea su valor, mayor será el riesgo de calcificación vascular.

En este estudio se compara el valor de T50 en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en tratamiento con etelcalcetida, un calcimimético de segunda generación y con maxacalcitol, un activador del receptor de la vitamina D. Además, se estudian sus efectos sobre la fuerza muscular y parámetros relacionados con la demencia mediante la prueba DASC-21 (Dementia Assessment Sheet for Community-Based Integrated Care System).

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con grupo de intervención (etelcalcetida) y grupo control activo (maxacalcitol). Pacientes en programa de hemodiálisis en 23 centros de Osaka (Japón) con hiperparatiroidis-

mo secundario. Tiempo de seguimiento: 12 meses (diciembre 2018-diciembre 2019).

■ Asignación



Asignación aleatoria (1:1) mediante REDCap System, estratificada por combinación de las siguientes variables: sexo (hombre/mujer), edad (< 65 o ≥ 65 años) y niveles de fósforo sérico (< 6,0 o ≥ 6,0 mg/dl).

■ Enmascaramiento



Ensayo clínico abierto, con enmascaramiento de los analistas de resultados (punto final ciego).

■ Pacientes



Pacientes con hiperparatiroidismo secundario, entre 20 y 80 años, en programa de hemodiálisis en 23 centros de Osaka (Japón); 167 pacientes en el grupo de intervención y 159 pacientes en el grupo control activo.

■ Criterios de inclusión

Edad entre 20 y 80 años, ≥ 90 días en programa de hemodiálisis, modalidad de tres sesiones por semana, valor de la hormona paratiroidea (PTH) ≥ 241 pg/ml, valor del calcio corregido ≥ 8,4 mg/dl y no haber recibido tratamiento con calcimiméticos (etelcalcetida, cinacalcet, evocalcet) o activadores del receptor de la vitamina D en las 4 semanas previas.

■ Criterios de exclusión

Antecedentes de hiperparatiroidismo, fractura ósea, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, amputaciones

*Ambos autores han contribuido por igual como primeros firmantes.

#Ambos autores han contribuido por igual como firmantes sénior.

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

o revascularizaciones (coronarias o de miembros inferiores) en los 12 meses previos, antecedentes de insuficiencia cardíaca de grado III-IV NYHA, saturación O₂ < 90%, enfermedad grave con < 12 meses de expectativa de vida, alteración de pruebas de función hepática (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT] > 3 veces el límite superior de la normalidad), embarazo o lactancia, alergia a etelcalcetida o maxacalcitol, tratamiento con denosumab o bifosfonatos.

■ Intervención

425 pacientes cribados y 326 aleatorizados tras aplicar criterios de exclusión:

- Grupo de intervención (167 pacientes): etelcalcetida i.v. 5 mg 3 veces/semana tras cada sesión. Ajuste de dosis entre 2,5 y 15 mg en función de los niveles de calcio y PTH. Si el calcio corregido es < 7,5 mg/dl, suspensión y reintroducción cuando los niveles sean ≥ 8,4 mg/dl.
- Grupo control activo (159 pacientes): maxacalcitol i.v. 5 µg 3 veces/semana en pacientes con valores de PTH < 500 pg/ml o 10 µg 3 veces/semana con valores de PTH ≥ 500 pg/ml. Si el calcio corregido es > 11,5 mg/dl, suspensión y reintroducción cuando los niveles sean < 11,0 mg/dl.

■ Variables del estudio

Variable principal

Modificaciones en el valor de T50 a los 12 meses de seguimiento.

Variable secundaria

Modificaciones en la fuerza de agarre de los pacientes (midiendo la fuerza del brazo) a los 12 meses.

Variable terciaria

Cambios en funciones cognitivas y habilidades diarias a los 12 meses de seguimiento.

■ Otras variables analizadas

Modificaciones precoces del T50 a los 3-6 meses, proporción de pacientes con niveles objetivo de calcio, fósforo y PTH a los 3, 6 y 12 meses, reducciones de PTH ≥ 30% a los 3, 6 o 12 meses, niveles del producto del

calcio por el fósforo (Ca×P) a los 3, 6 y 12 meses, niveles de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y fetuína-A a los 3, 6 y 12 meses, hipo e hipercalcemias con cese de tratamiento, síntomas asociados con el fármaco, eventos adversos y fallecimientos.

■ Tamaño muestral



Según evaluaciones previas, fue estimado en un total de 400 participantes: 200 participantes por grupo; suponiendo una tasa de abandono del 10%, para alcanzar el 80% de poder estadístico con un error bilateral del 5%, se estima en un total de 178 pacientes por grupo.

■ Estadística

Se realizaron tres análisis estadísticos:

Análisis principal

Análisis por intención de tratar a todos los pacientes, salvo pérdida de datos.

Análisis por protocolo

Pacientes del análisis principal, excluyendo a aquellos que infringieron el protocolo (criterios de inclusión/exclusión), el uso concomitante de fármacos o el uso o dosificación del fármaco en estudio.

Análisis de seguridad

Se excluye a aquellos pacientes que nunca recibieron ninguno de los fármacos en estudio.

Las variables continuas fueron definidas por medianas y rangos intercuartílicos; las variables cualitativas, en números y porcentajes.

Se utilizó la regresión lineal multivariable para variables continuas y la regresión logística multivariable para las variables cualitativas, ambos análisis ajustados por edad, sexo y niveles de fósforo, con un nivel de significación bilateral del 5%.

Se utilizó el programa estadístico R versión 4.0.2.

■ Promoción y conflicto de intereses

Patrocinado por Ono Pharmaceutical (para T. Shoji). Los patrocinadores declaran que no intervinieron en el diseño, recopilación de datos, realización, análisis, interpretación, revisión, aprobación ni decisión de enviar el artículo para su publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se seleccionó a 425 pacientes; tras aplicar criterios de exclusión, se distribuyó aleatoriamente a 326 pacientes: 167 al grupo de intervención y 159 al grupo control activo. Tras exclusiones posteriores por no haber recibido el fármaco, incumplimientos del protocolo o falta de localización durante la intervención, el número de pacientes en cada análisis fue: 324 en el análisis de seguridad, 321 en el análisis principal y 319 en el análisis por protocolo.

Características basales de la muestra

No hubo diferencias en las variables principales (sexo, edad, DM y tiempo en hemodiálisis). Se observaron diferencias basales en otras variables: en el grupo asignado a etelcalcetida se observó menor prevalencia de fracturas óseas, menos episodios de revascu-

larización coronaria, mayor prevalencia de fibrilación auricular, valores más bajos de FGF-23 y mayor proporción de pacientes en tratamiento con oxihidróxido sucroférico y sevelámero.

Resultados de laboratorio

Hubo un descenso de niveles de la PTH en ambos grupos; los niveles de calcio y el producto CaxP disminuyeron con etelcalcetida y aumentaron con maxacalcitol; los niveles de fósforo se mantuvieron estables con maxacalcitol y disminuyeron ligeramente con etelcalcetida. Se informó de disminución de FGF-23 con etelcalcetida y aumento en el grupo control, mientras que los niveles de fetuina-A se mantuvieron estables.

Utilización de otros fármacos

En el grupo de etelcalcetida fue necesario utilizar alfacalcidol oral en el 31% de los pacientes por hipocalcemia, aumentó el uso de carbonato cálcico y disminuyó el de carbonato de lantano. En el grupo de maxacalcitol, el uso de carbonato cálcico disminuyó y el de carbonato de lantano y oxihidróxido sucroférico aumentó. El calcio en el baño de diálisis no se modificó en ninguno de los grupos.

Objetivos primario, secundario y terciario

El T50 se prolongó 20 minutos con etelcalcetida frente a maxacalcitol (diferencia estadísticamente significativa). En el análisis *a posteriori* encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de etelcalcetida alargando el T50 en los meses 3, 6 y 12 desde el inicio del estudio. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la fuerza de agarre de los pacientes ni en el DASC-21.

Otras variables

Hubo diferencias estadísticamente significativas a la hora de alcanzar niveles de rango de PTH, calcio y fósforo, y de reducir $\geq 30\%$ los niveles de PTH a los 3 meses a favor de etelcalcetida; no obstante, esta diferencia se perdió a los 6 y 12 meses de seguimiento. El producto CaxP y los niveles de FGF-23 fueron menores en el grupo de etelcalcetida, y en este caso se mantuvo una diferencia estadísticamente significativa durante todo el estudio.

Eventos adversos

El porcentaje de eventos adversos relevantes fue del 19,4% en el grupo de etelcalcetida frente al 27,7% en el grupo de maxacalcitol, y las diferencias más relevantes se encuentran en el número de hospitalizaciones, 38 (18%) frente a 65 (25%), y en el de infecciones, 3 (2%) frente a 20 (9%), respectivamente.

En cuanto a los síntomas subjetivos, el prurito fue el más común en ambos grupos, las náuseas y vómitos fueron más frecuentes con maxacalcitol (el 11 frente al 5% y el 8 frente al 5%, respectivamente), y la diarrea fue más frecuente con etelcalcetida (el 10 frente al 4%). La interrupción temporal de etelcalcetida, siempre por hipocalcemia, se produjo en el 18,2% de casos, y de maxacalcitol, por hipercalcemia, en el 6,3% de pacientes. No hubo diferencias relevantes en el número de fallecimientos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El aumento del T50 con etelcalcetida podría ser debido a la disminución de los niveles de calcio y fósforo, respecto al grupo de maxacalcitol, con el consiguiente beneficio en morbilidad, aunque sin diferencias en la fuerza muscular ni en parámetros cognitivos. A pesar de que las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) no priorizan un grupo farmacológico frente a otro, según este estudio, la utilización de etelcalcetida podría disminuir la propensión a calcificación vascular frente a maxacalcitol.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El hiperparatiroidismo secundario asociado a la enfermedad renal crónica repercute en un importante aumento de morbilidad cardiovascular, especialmente entre pacientes en régimen de hemodiálisis¹. Se trata de un factor de riesgo modificable frente al cual se cuenta con diversas alternativas terapéuticas, fundamentalmente activadores del receptor de vitamina D (VDRA) y agonistas del receptor de calcio (calcimiméticos). Las últimas guías KDIGO sobre trastornos del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica (CKD-MBD) no señalan ninguna de las anteriores como preferente. Hasta la fecha no se habían publicado ensayos clínicos diseñados específicamente para comparar estos dos fármacos².

El estudio VICTORY ha mostrado que el calcimimético etelcalcetida es más eficaz que el VDR maxacalcitol en la reducción del T50, lo que confirma la hipótesis inicial del estudio. El T50 es un índice de propensión de calcificación *in vitro* que podría ser considerado un marcador subrogado de calcificación vascular.

El estudio VICTORY no ha logrado demostrar que el VDRA maxacalcitol sea superior al calcimimético en mejorar la fuerza muscular (evaluada mediante fuerza de agarre de las manos) o a nivel cognitivo (evaluado mediante el índice validado denominado DASC-21), por lo que no se ha confirmado la hipótesis inicial del estudio.

La principal limitación del estudio, señalada por los autores, radica en el hecho de que la superioridad de etelcalcetida sobre maxacalcitol sobre la mejoría del T50 es un resultado *in vitro* y no puede ser directamente extrapolado a lo que podría ocurrir a nivel clínico. Si bien T50 podría considerarse un marcador subrogado de calcificación y la diferencia observada entre grupos muestra significación estadística, ninguna de las anteriores demuestra que esto pueda repercutir necesariamente en la consecución de mejores resultados clínicos. Es importante remarcar que el diseño del estudio incluye un seguimiento de 12 meses con registro de efectos adversos en ambos grupos, incluyendo hospitalización y mortalidad, pero no se realiza un análisis comparativo de los resultados clínicos entre ambos tratamientos. Los autores comentan que el periodo de seguimiento podría ser insuficiente y remarcan la necesidad de nuevos estudios.

Este aspecto es muy importante dada la heterogeneidad de los objetivos planteados en el ensayo. Para observar resultados *ex vivo* e *in vitro* del T50, el tiempo de seguimiento pudo ser suficiente, pero el mismo tiempo no parece el adecuado para la valoración de un resultado biológico multifactorial complejo como la medición de la fuerza muscular. A criterio de los revisores, se echa en falta una explicación razonable de los motivos de la no inclusión de una evaluación de resultados clínicos, *a priori* plausible con los datos de que se disponía, hecho que para los revisores representa un aspecto importante de la debilidad del estudio. En el diseño del estudio, el tiempo del ensayo permite afirmar lo obtenido con el T50, pero es probablemente insuficiente para extraer conclusiones sobre los otros dos aspectos comparados relacionados con fuerza muscular y demencia.

A nivel metodológico, se trata de un ensayo clínico aleatorizado (1:1), de punto final ciego, con un tamaño muestral calculado que fue superior al que luego fue alcanzado y evaluado (400 frente a 321 pacientes) con un seguimiento completo de 12 meses de duración, lo que con las limitaciones mencionadas le confiere una razonable validez interna en alguno de los aspectos, pero no en todos los analizados. Respecto a la validez externa, los autores señalan como potencial limitación la dudosa generalización de estos resultados, obtenidos con población japonesa, a la población global. A esto habría que añadir la dudosa extrapolación de todos los resultados por la heterogeneidad mencionada.

En resumen, existen limitaciones, pero el estudio ofrece una novedosa evidencia de que el tratamiento con etelcalcetida reduce considerablemente la propensión a calcificación en comparación con maxacalcitol. Aunque es probable que estos resultados puedan ser extrapolables a otros calcimiméticos y VDRA, solo deben imputarse a los dos fármacos comparados en el estudio. Los revisores consideran que los resultados sobre fuerza muscular y demencia tienen un valor cuestionable dado que el tiempo de seguimiento podría no ser el adecuado. Es evidente que se necesitan nuevos estudios que puedan confirmar y valorar si se pueden generalizar estos resultados a otros compuestos similares y a otras poblaciones con enfermedad renal crónica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Son coincidentes en gran parte con las de los autores, pero con dos limitaciones importantes: la extrapolación al terreno clínico de los resultados de los estudios *ex vivo* e *in vitro* aportados requiere una comprobación más detallada y específica sobre su posible utilidad en pacientes, y el ensayo tuvo una duración de 12 meses, con lo que ese tiempo pudo ser suficiente para obtener resultados en el T50, pero es muy probable que no sea el adecuado para valorar efectos biológicos relevantes en fuerza muscular y demencia.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Calcificación vascular

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Calcificación vascular. Hiperparatiroidismo secundario. Hemodiálisis. Etelcalcetida. Maxacalcitol

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por Retic REDinREN de ISCIII (RD16/0009/0017) y Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud RICORS2040 (Kidney Disease) (RD21/0005/0019); Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2018-2022 del Principado de Asturias (IDI/2018/000152 e IDI/2021/000080). Julia Martín Vígala está financiada por un contrato predoctoral FPU y Beatriz Martín Carro está financiada por un contrato predoctoral Severo Ochoa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-18.
2. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92:26-36.

¿Pueden los probióticos mejorar el perfil nutricional y la calidad de vida de los pacientes en diálisis peritoneal?

Pan Y, Yang L, Dai B, Lin B, Lin S, Lin E. Effects of Probiotics on Malnutrition and Health-Related Quality of Life in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: A Randomized Controlled Trial. *J Ren Nutr.* 2021;31:199-205.

Análisis crítico: **Andrés Fernández Ramos, María Alejandra Cortiñas Aranzábal, Antonio Fernández Perpén, Borja Quiroga Gili, Guillermina Barril Cuadrado**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2021;13(2):39-42

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico abierto aleatorizado informáticamente, con enmascaramiento único unicéntrico. Seguimiento de 2 meses.

■ Ámbito



Estudio chino realizado en el Hospital Shanghai Pudong.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Se seleccionó a pacientes entre 18 y 75 años en diálisis peritoneal del Hospital Shanghai Pudong en el periodo comprendido entre marzo de 2017 y febrero de 2018.

Criterios de exclusión

Estancia en diálisis peritoneal inferior a 3 meses, neoplasia maligna avanzada, antecedente de abuso de alcohol o de consumo de drogas, enfermedad autoinmune no controlada, intolerancia a los probióticos, infección activa o antecedente de dos peritonitis o más en el último año.

Se establecieron dos grupos a estudio aleatorizados a ratio de 1:1, un grupo control y un grupo de intervención con 48 y 50 pacientes respectivamente.

Las poblaciones de ambos grupos a estudio son homogéneas en cuanto a sus características basales.

■ Intervención

Se aleatorizó a recibir tratamiento con una dosis diaria de probióticos (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*) y se evaluó su efecto en cuanto a nutrición, inflamación y calidad de vida con parámetros antropométricos, de composición corporal, analíticos y mediante la escala Short-Form-Health Survey (SF-36) a los 2 meses.

■ Variables de resultado

Variables principales

Nutrición: se utilizaron como valores antropométricos el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia del brazo, la circunferencia de la pierna y el pliegue tricótipal. Como medida de composición corporal emplearon la masa grasa. Como valor analítico determinaron la albúmina sérica. Inflamación: cuantificaron el valor en sangre de la proteína C-reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL-6). Calidad de vida: se midió a través de la escala Short-Form Health Survey (SF-36).

Variables secundarias

Se titularon los valores de hemoglobina, triglicéridos y fracciones del colesterol (HDL y LDL).

■ Tamaño muestral



No se realizó estimación previa para establecer el tamaño muestral necesario.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Durante el periodo estudiado se evaluó a 98 pacientes, de los cuales 48 fueron del grupo control y 50 del grupo de intervención. Tras 2 meses de tratamiento con probióticos hubo una mejoría importante frente al grupo control en los niveles de inflamación analizados a través de la PCR de alta sensibilidad ($5,04 \pm 2,81$ frente a $8,25 \pm 3,22$ mg/dl; $p < 0,001$) y de IL-6 ($3,25 \pm 1,29$ frente a $4,72 \pm 1,67$ pg/ml; $p < 0,001$).

Aumentaron considerablemente en el grupo de intervención frente al grupo control los niveles de albúmina sérica ($42,78 \pm 6,97$ g/l frente a $38,96 \pm 6,78$ g/l; $p < 0,001$), circunferencia del brazo ($25,26 \pm 3,21$ frente a $23,78 \pm 2,7$ cm; $p < 0,001$) y pliegue tricótipal ($13,50 \pm 5,29$ frente a $10,09 \pm 4,83$ mm).

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

El grupo tratado con probióticos mostró una mayor puntuación en la escala SF-36 en los apartados de funcionalidad física ($75,00 \pm 22,31$ frente a $64,48 \pm 23,34$; $p = 0,05$) y social ($60,00 \pm 21,13$ frente a $53,08 \pm 15,65$; $p = 0,02$).

Se observó una disminución estadísticamente significativa en el grupo de intervención frente al control en los niveles de LDL ($1,59 \pm 0,93$ frente a $2,51 \pm 0,81$ mmol/l).

No se observaron diferencias importantes en los niveles de IMC, masa grasa, circunferencia de pierna, hemoglobina o HDL.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En la enfermedad renal crónica (ERC), desde estadios precoces, se producen alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) de forma cuantitativa y cualitativa en su composición y actividades metabólicas, que incluyen alteraciones del tránsito intestinal, absorción de proteínas disminuida, descenso en el consumo de fibra dietética, tratamiento con hierro oral y el uso frecuente de antibióticos.

Todo ello contribuye a la inflamación sistémica y a la acumulación de toxinas urémicas absorbidas en el intestino, que se eliminan por el riñón y que pueden desempeñar un papel central en la fisiopatología de la aterosclerosis, desnutrición, así como en otras complicaciones asociadas a la ERC.

Por ello, se han comenzado a realizar estudios sobre el impacto de prebióticos y probióticos en el paciente con ERC y disbiosis, y sus posibles beneficios e implicaciones, como el estudio analizado.

Los autores del estudio concluyen que el uso de probióticos en pacientes en diálisis peritoneal mejora el perfil nutricional, incrementa de forma considerable la circunferencia del brazo, el pliegue tricúspital, los niveles de albúmina sérica y disminuye los niveles de PCR e IL-6.

El uso de los probióticos también tiene un impacto en la calidad de vida de estos pacientes con un aumento en la puntuación de la escala SF-36 en el ámbito de funcionalidad física y social.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Sabemos que la microbiota intestinal desempeña un papel importante en varios aspectos, como la digestión de alimentos, la metabolización de compuestos tanto exógenos como endógenos, la producción de sustancias como vitaminas, la estimulación del sistema inmunitario y la prevención del sobrecrecimiento de otros patógenos en el sistema digestivo¹.

Hay estudios que indican que en la ERC hay un desequilibrio en la flora intestinal, pues esta es sustancialmente distinta a la de la población sana y se sugiere que esto podría estar relacionado con la inflamación crónica de los pacientes en estadios avanzados de ERC¹.

Es un campo poco estudiado en el ámbito de la diálisis peritoneal, aunque se ha teorizado que este desequilibrio podría favorecer un ambiente proinflamatorio y la translocación bacteriana podría propiciar, incluso, episodios de peritonitis bacteriana¹.

El ensayo a estudio tiene como objetivo observar el impacto que puede tener el tratamiento con probióticos en pacientes en diálisis peritoneal en la nutrición, la inflamación y la calidad de vida. Sin embargo, observamos una serie de limitaciones que deben tenerse en consideración a la hora de interpretar los resultados.

Por un lado, en lo referente al ámbito nutricional, usan como principal biomarcador los niveles séricos de albúmina, lo cual podría no ser lo más indicado, ya que puede verse interferido en distintas situaciones a las que están expuestos los pacientes en diálisis peritoneal.

Sabemos que en esta población la albuminemia no se relaciona tanto con el estado nutricional, sino que funciona como marcador de permeabilidad peritoneal y puede estar influida por el tipo de transporte de membrana. Además, es un marcador poco fiable en estados inflamatorios en los que se verá considerablemente disminuida, como es el caso de esta cohorte en la que se presentan pacientes con valores de PCR basales elevados. Llama la atención que, habiéndose realizado una bioimpedancia como parte de la valoración de la composición corporal, no se especifique el estado de hidratación y no se haga referencia al tratamiento diurético basal o a la necesidad de la intensificación de este ya que sabemos que la hemodilución tiene también un impacto directo en los valores séricos de albúmina. No han sido valorados en este estudio otros marcadores analíticos del estado nutricional que podrían verse menos afectados por estas situaciones, como podrían ser la prealbúmina o la transferrina.

Tampoco los valores antropométricos empleados podrían ser los más adecuados. Tanto la circunferencia del brazo como el pliegue tricípital pueden estar incrementados por aumento de la masa grasa y no solo de la masa muscular, por lo que hubiera sido más correcto, aparte de estos parámetros, determinar la circunferencia muscular del brazo.

Es llamativo también que no se especifique si los pacientes han recibido consejo nutricional previo ni de la prevalencia de suplementos nutricionales orales al inicio del estudio o si fueron añadidos a lo largo de la realización de este.

Por otro lado, no se hace referencia a la prevalencia de las distintas modalidades de diálisis peritoneal ni de si se ha optimizado la técnica a lo largo del tiempo de estudio (p. ej., aumentando el número de intercambios o transfiriendo de diálisis peritoneal continua ambulatoria a diálisis peritoneal automatizada). El único dato aportado al respecto es el Kt/V semanal y exclusivamente en el momento de inicio del estudio sin saber cómo ha variado en el tiempo. Tanto el estado nutricional como el inflamatorio pueden verse influidos por la dosis de diálisis recibida. La optimización de dosis de diálisis podría desempeñar un papel de factor de confusión que no ha sido valorado.

En cuanto al estado inflamatorio, es llamativo el nivel basal tan elevado que presentan los pacientes a estudio con una PCR media basal de 8,5 mg/dl, que podría comprometer la validez externa. Si bien es un criterio de exclusión la presencia de una infección activa, una enfermedad autoinmune no controlada, una neoplasia avanzada o el antecedente de peritonitis de repetición, no se especifica la incidencia de este tipo de eventos en el tiempo de estudio o si, por presentarlos, han sido excluidos del análisis. Tampoco quedan claros los criterios que han empleado para definir neoplasia avanzada o enfermedad autoinmune descontrolada.

Se ha observado una disminución importante en los niveles de LDL. A pesar de que disponemos de datos basales de prevalencia de tratamiento con estatinas (no disponemos de prevalencia de otro tipo de fármacos hipolipemiantes) desconocemos la prevalencia de estas al finalizar el tiempo de estudio o de las modificaciones en la dosis que podrían estar desempeñando un papel de factor de confusión.

Uno de los datos más llamativos del estudio es la importante mejoría de los parámetros inflamatorios, así como el aumento de albúmina, por lo que quizá podríamos inferir que los probióticos de por sí no aumentan directamente los niveles de albúmina, sino que la reducción de la inflamación produce un aumento subsiguiente de esta, al igual que el descenso de LDL pudiera estar en relación con el descenso de IL-6².

Se trata de un estudio con enmascaramiento único. Esto puede suponer un artefacto de considerable importancia, dado que tampoco se especifica si estos pacientes recibieron un seguimiento más estrecho o una mayor optimización de la técnica o el tratamiento farmacológico. Este dato adquiere mayor relevancia teniendo en cuenta que una de las variables evaluadas lo es mediante una escala subjetiva cumplimentada por el propio paciente.

Se trata de un estudio con un tamaño muestral pequeño. Los propios investigadores refieren no disponer del tamaño muestral necesario para aportar potencia estadística a los resultados.

En cuanto a la validez externa, se trata de un estudio unicéntrico en población china. Teniendo en cuenta la importante variabilidad de características, entre ellas la microbiota³, según la distinta localización geográfica, es difícil extrapolar los resultados a otras poblaciones.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los probióticos podrían mejorar el perfil inflamatorio de los pacientes en diálisis peritoneal si bien hacen falta más estudios para implementarlos como práctica clínica habitual.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tema: Nutrición

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Disbiosis. Probióticos. Inflamación. Nutrición

NIVEL DE EVIDENCIA: Medio

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Medio

Conflicto de intereses

Los Dres. Barril, Quiroga, Fernández Ramos, Fernández Perpén y Cortiñas declaran que no tienen conflictos de interés en relación con este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang I-K, Lai H-C, Yu C-J, Liang C-C, Chang C-T, Kuo H-L, et al. Real-Time PCR Analysis of the Intestinal Microbiotas in Peritoneal Dialysis Patients. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78:1107-12.
2. Zhang B, Li XL, Zhao CR, Pan CL, Zhang Z. Interleukin-6 as a Predictor of the Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies. *Immunol Invest.* 2018;47:689-99.
3. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1162.

¿Es mejor la supervivencia del paciente trasplantado renal de donante cadáver con criterio estándar o con criterios ampliados, o continuar en diálisis?

Hellemans R, Kramer A, De Meester J, Collart F, Kuypers D, Jadoul M, et al. Does kidney transplantation with a standard or expanded criteria donor improve patient survival? Results from a Belgian cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:918-26.

Análisis crítico: **Néstor Toapanta, Francesc Moreso**

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

NefroPlus 2021;13(2):43-46

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional retrospectivo, que incluye a 3.808 pacientes mayores de 20 años registrados en la lista de espera para recibir un trasplante renal en Bélgica (Eurotrasplant). El periodo de inclusión fue entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre del 2012, y el seguimiento mediante datos obtenidos de dos registros renales de Bélgica (NBVN y GNFB). La duración del seguimiento se definió como la mediana de tiempo de espera (momento en el que se trasplantó al 50% de la población en la lista de espera) más 3 años posteriores (trasplantados o en diálisis) hasta el 31 de diciembre de 2015.

■ Asignación



Estudio retrospectivo, no aleatorizado.

■ Enmascaramiento



Sin enmascaramiento.

■ Ámbito



Estudio realizado a partir de registros de enfermos renales en Bélgica.

■ Pacientes



Esta cohorte incluye inicialmente a 5.098 pacientes mayores de 20 años registrados en la lista de espera (Eurotrasplant) para recibir un trasplante renal, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2012. Posteriormente se excluyó a 918 registros que no pudieron vincularse con los datos de los registros renales de Bélgica para el seguimiento. De los 4.180 registros restantes, se excluyó a aquellos que recibieron un trasplante renal de donante vivo (228), los que nunca estuvieron activos en la lista de espera (68) y los que recibieron un trasplante previo al inicio de la diálisis (76). De los 3.808 pacientes restantes se realizó seguimiento

desde el momento en que estuvieron en diálisis y activos en la lista de espera para recibir un trasplante renal. Los pacientes se dividieron en 3 grupos respecto a la edad en el momento de la inclusión activa en la lista de espera («jóvenes» de 20-44 años; «intermedios» de 45-64 años, y «de mayor edad» de > 65 años). Los que recibieron un trasplante renal se dividieron según el tipo de donante: con criterios ampliados (donante > 60 años o < 50 años que cumplan 2 de 3 condiciones: antecedentes de hipertensión arterial [HTA], causa de muerte cerebrovascular o creatinina sérica > 1,5 mg/dl) o estándar (que no cumpla criterios ampliados).

■ Intervención

Para comparar la mortalidad entre los pacientes que permanecen en diálisis frente a los que reciben un trasplante, inicialmente se utiliza el método de riesgo competitivo de incidencia acumulada, que calcula el tiempo medio de espera en cada una de las categorías de edad desde que están en diálisis y activos en la lista de espera hasta el trasplante, muerte o exclusión permanente de la lista de espera.

Posteriormente se calcula la tasa de mortalidad durante la mediana de tiempo de espera en cada una de las categorías de edad usando la regresión de Cox (ajustándose por edad al inicio de la diálisis y activo en lista de espera, sexo y diabetes como causa de enfermedad renal crónica [ERC]). El tiempo de supervivencia comienza en el momento en que están en diálisis y activos en la lista de espera y se extiende hasta la fecha de la muerte o una observación censurada (exclusión de la lista de espera debido a trasplante o pérdida del seguimiento), el final de seguimiento o el fin del periodo de estudio (31 de diciembre de 2015). No se censura la exclusión de la lista de espera debido a un problema de salud ya que podría sobreestimar la supervivencia.

Para los pacientes que permanecen en diálisis, al riesgo de mortalidad durante la mediana de tiempo de espera se añade el riesgo de mortalidad ajustado en diálisis 3 años después. Para este cálculo se realizó el mismo método del previo, excepto que el tiempo de supervivencia se extendió a 3 años después de la mediana de tiempo de espera.

Para los pacientes trasplantados renales durante el seguimiento, al riesgo de mortalidad durante la mediana de tiempo de espera se añade el riesgo de mortalidad ajustada del trasplante hasta 3 años después. El tiempo de supervivencia comenzó con la fecha de trasplante y finalizó con la muerte o una observación censurada (pérdida del seguimiento), el final de seguimiento o el fin del periodo de estudio (31 de diciembre de 2015). Se utilizó el análisis de regresión de Cox (ajustándose por edad al inicio de diálisis y activo en la lista de espera, sexo y diabetes como causa de ERC).

Finalmente, para calcular el riesgo de mortalidad relativa ajustada después del trasplante frente a los que permanecen en diálisis, se divide la mortalidad acumulada mensual desde el trasplante por la mortalidad acumulada de los que todavía están en diálisis.

■ Variables de resultado

El principal resultado fue la mortalidad durante la mediana del tiempo en lista de espera más 3 años de seguimiento ya fuera trasplantado o estuviera en diálisis.

■ Tamaño muestral



Estudio de registro que utiliza todos los pacientes disponibles durante el periodo.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores del manuscrito declararon no tener conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características de la población

El trabajo incluye a 3.808 pacientes, de los cuales 3.341 iniciaron diálisis antes de estar incluidos en la lista de espera para recibir un trasplante renal.

La mediana de tiempo de seguimiento fue 8,5 años. Se ha trasplantado a 3.382 (88,8%) pacientes, de los cuales 919 (27%) fueron del grupo 1, 1.964 (58%) del grupo 2 y 499 (15%) del grupo 3.

En el grupo 1, 840 (91%) pacientes recibieron un donante estándar, mientras que 79 (9%) recibieron un donante con criterios ampliados. En el grupo 2, 1.548 (79%) pacientes recibieron un donante estándar y 416 (21%), un donante con criterios ampliados. En el grupo 3, 278 (56%) pacientes recibieron un donante estándar y 221 (44%) recibieron un donante con criterios ampliados.

Los que permanecieron en diálisis fueron 426 pacientes; de estos, 87 (20%) fueron del grupo 1, 249 (58%) del grupo 2 y 60 (21%) del grupo 3.

Tiempo en la lista de espera y mortalidad durante este tiempo

La mediana de tiempo de permanencia en la lista de espera para recibir un trasplante renal fue considerablemente mayor en las categorías de edad más joven; así, en el grupo 1, la mediana de tiempo fue de 22,4 meses; en el 2 grupo, de 18 meses, y en el grupo 3, de 11,7 meses.

La mortalidad durante la mediana de tiempo en la lista de espera en el grupo 1 fue del 1,1% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,7-1,5), en el grupo 2 fue de 2,3% (IC95%: 1,7-2,9) y en el grupo de mayor edad fue del 2,5% (IC95%: 1,6-3,3). Existieron mínimas diferencias en la mediana de tiempo de espera entre los que recibieron un trasplante estándar frente a aquellos que recibieron un trasplante con criterios ampliados en cada grupo de edad, sin impacto en la mortalidad.

Mortalidad durante la mediana del tiempo de espera más 3 años después del trasplante o continuación en diálisis

En el grupo 1 (más jóvenes), los trasplantados renales de donantes estándar tuvieron una mortalidad menor frente a los que permanecieron en diálisis, lo que es estadísticamente significativo; incluso los que recibieron un riñón de donante con criterios ampliados tuvieron una clara tendencia a menor mortalidad (estándar: 2,8%, con criterios ampliados: 3,3% y diálisis: 6,2%).

En el grupo 2 (intermedios), los trasplantados renales de donantes estándar o con criterios ampliados tuvieron una mortalidad menor frente a los que permanecieron en diálisis, lo que es estadísticamente significativo. En los que recibieron un riñón de donante estándar hubo una clara tendencia a menor mortalidad en comparación con los que recibieron un riñón de donante con criterios ampliados (estándar: 8,3%, con criterios ampliados: 10,3% y diálisis: 16,3%).

En el grupo 3 (mayor edad), los trasplantados renales de donantes estándar tuvieron una mortalidad menor frente a los que permanecieron en diálisis, lo que es estadísticamente significativo. En los que recibieron un riñón de donante con criterios ampliados hubo una clara tendencia a menor mortalidad en comparación con los que permanecieron en diálisis, mientras que la mortalidad tendió a ser mayor frente a los que recibieron un riñón de donante estándar (estándar: 16,3%, con criterios ampliados: 20,5% y diálisis: 24,6%).

Cuando se comparó el riesgo relativo de mortalidad a lo largo del tiempo del trasplante de donante estándar y de donante con criterios ampliados frente a los pacientes que permanecieron en diálisis, en todos los grupos de edad el trasplante se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en los primeros meses posteriores al trasplante, pero con un menor riesgo de muerte posteriormente.

El riesgo de mortalidad fue consecuentemente mayor con el donante con criterios ampliados que con el estándar en todos los grupos de edad y presentaba un pico a los 3 meses posteriores al trasplante.

El periodo de mayor riesgo de mortalidad en los pacientes trasplantados frente a los que permanecieron en diálisis fue mayor en los que recibieron un riñón de donante con criterios ampliados frente al donante estándar, y fue de 7 frente a 4 meses en los jóvenes, de 18 frente a 7 meses en los pacientes de edad intermedia y de 26 frente a 8 meses en los de mayor edad.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados de este estudio sugieren que el trasplante renal de donante estándar en mayores de 65 años puede tener mayores beneficios frente a la diálisis. Sin embargo, en el trasplante renal de donante con criterios ampliados el beneficio es menor, por lo que se requiere estudiar con mayor profundidad para permitir una mejor predicción.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Es conocido que el trasplante renal ofrece mejores resultados de supervivencia frente a la diálisis. Sin embargo, cada vez nos enfrentamos a una población con enfermedad renal crónica de edad más avanzada y con mayor comorbilidad que requiere terapia renal sustitutiva.

Esto, junto con una menor oferta de donantes, hace que tengamos que recurrir a estrategias para aumentar el número de donantes, como es el donante con criterios ampliados. Sin embargo, los resultados de este tipo de donante no son del todo satisfactorios.

Este estudio pone de manifiesto que el trasplante renal de donante cadáver de criterios estándar es el que ofrece mejores resultados, incluso en mayores de 65 años, frente a los pacientes en diálisis. Sin embargo, cuando el donante es de criterios ampliados este beneficio se pierde y no se llegan a observar diferencias estadísticamente significativas frente a los pacientes en diálisis de las mismas características.

El análisis estadístico utilizado en este estudio es complejo. A pesar de todo, estratifica adecuadamente los grupos de pacientes respecto a la edad, comparando a los que reciben un riñón (donante estándar o con criterios ampliados) frente a los que se encuentran en la lista de espera; con todo, la clasificación respecto a si el donante es muerte encefálica o asistolia podría haber aportado información más completa. Es de destacar que mantener a los pacientes excluidos de la lista de espera en el análisis de supervivencia aporta información más real.

Una de las limitaciones de este trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo con datos obtenidos del registro belga, en el que la falta de información más detallada es primordial para predecir con mayor exactitud la supervivencia del paciente. El número de pacientes de mayor edad (grupo 3) que permanece en diálisis es reducido ($n = 60$), lo cual limita la estimación del riesgo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este trabajo pone de manifiesto que el paciente trasplantado renal tiene mejor supervivencia frente al paciente que permanece en diálisis. Sin embargo, cuando el donante es de criterios ampliados, el beneficio es menor, por lo que una valoración personalizada de la pareja donante-receptor es primordial para optimizar los resultados del trasplante e informar de forma adecuada a los receptores del trasplante renal.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Mortalidad y trasplante

Tema: Trasplante renal

Tipo de artículo: Observacional retrospectivo

Palabras clave: Trasplante renal. Donante con criterios ampliados. Edad avanzada. Diálisis. Supervivencia

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

¿Existen diferencias en los niveles de rigidez arterial medidos por cf-PWV entre pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes con un trasplante renal?

Cheddani L, Haymann J-P, Liabeuf S, Tabibzadeh N, Boffa J-J, Letavernier E, et al. on behalf of the NephroTest Study Group. Less arterial stiffness in kidney transplant recipients than chronic kidney disease patients matched for renal function. *Clin Kidney J.* 2020;14:1244-54.

Análisis crítico: Adrián Santelli¹, Edoardo Melilli²

¹Departamento de Fisiopatología. Hospital de Clínicas. Montevideo. Uruguay

²Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

NefroPlus 2021;13(2):47-50

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

■ Tipo de diseño, seguimiento y ámbito

■ Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo (aunque con seguimiento longitudinal en un grupo) y observacional.

El análisis se basó en los datos obtenidos del estudio Nephrotest y Trasplantest. El primero fue un estudio retrospectivo que incluía a 609 pacientes en un periodo de 12 meses. Se reclutaron pacientes de 3 centros de París, Francia (Tenon Hospital, Georges Pompidou y Bichat Hospital). En el estudio Trasplantest se analizó a 169 pacientes de forma retrospectiva entre los años 2008 y 2017; los pacientes provenían del Tenon Hospital, París, Francia.

Se elaboró una base de datos conjunta de las dos cohortes y se realizó una nivelación por el grado de propensión (*propensity score match analysis*) por los factores relacionados con la velocidad de la onda del pulso entre la carótida y la femoral (cf-PWV) ya conocidos (filtrado glomerular renal medido [FGRm], edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), frecuencia cardíaca y presión arterial media).

Los criterios de inclusión del Nephrotest fueron pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadios II-V y mayores de 18 años. Se excluyó a pacientes en hemodiálisis, trasplantados renales y embarazadas.

Asimismo, en el Trasplantest se incluyó a pacientes entre 18 y 70 años, receptores de donante vivo o cadáver. Se excluyó a los pacientes que presentaban arritmias, trasplantes combinados y arteriopatía sintomática de los miembros inferiores.

Finalmente se incluyó a 137 pacientes del estudio Trasplantest emparejados a través del *propensity score* con 226 pacientes del estudio nephrotest (2:1).

■ Enmascaramiento

👁 Ninguno.

■ Evaluaciones

Los pacientes del estudio Nephrotest con ERC fueron evaluados en un día durante la visita al departamento de fisiología renal del Tenon Hospital, los pacientes trasplantados (KTR) del grupo Trasplantest fueron analizados a los 3 y 12 meses después del trasplante en el mismo laboratorio del Tenon Hospital.

Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva para el grupo KTR y de forma prospectiva para el grupo con ERC. El análisis incluyó datos demográficos, historia clínica, diagnóstico de la enfermedad renal, peso y talla corporal, tensión arterial y medicación del paciente. El FGRm fue calculado mediante el aclaramiento renal de edetato de cromo (51Cr-EDTA). Se realizó el promedio de aclaramiento de 51Cr-EDTA mediante 5 o 6 mediciones consecutivas de 30 minutos.

Las analíticas bioquímicas fueron analizadas en el mismo departamento de fisiología para ambas cohortes. Para la medida de la rigidez arterial, se midió la tensión arterial y la cf-PWV en las 2 cohortes, utilizando la misma metodología. Se realizó un promedio de 5 mediciones consecutivas para evaluar estos parámetros.

■ Variable de resultado

La variable de resultado fue la comparación de la rigidez aórtica entre los grupos de pacientes con ERC y KTR evaluado a través de la determinación de cf-PWV. A su vez, otras variables secundarias fueron el FGR, la edad, el IMC, la tensión arterial, los parámetros de función y daño renal, así como parámetros plasmáticos,

como la hormona paratiroidea (PTH), calcio, fosfatos, magnesio, 25(OH)D y 1,25(OH)2D.

Para estimar el *odds ratio* (OR) para la cf-PWV, se utilizó el modelo de regresión logística.

■ Estadística

Las características de los pacientes se resumieron como la media (rango intercuartílico) o los números en porcentaje. Los dos grupos fueron comparados utilizando la prueba de la *t* de Student o la prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas y la prueba de la χ^2 o la prueba de Mann-Whitney para variables cualitativas.

■ Promoción y conflicto de intereses

Las siguientes empresas estuvieron involucradas en el presente estudio mediante donaciones a los investigadores o financiando directamente el estudio: Akebia, Amgen, Astellas, Chugai, F. Hoffman-La Roche, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline, Kyowa Hakkō Kirin y Vifor. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

En primer lugar, los autores compararon variables como la incidencia de diabetes, tensión arterial, edad, IMC o FGR para mostrar que estas variables no influyeron en el resultado final. No existió diferencia estadísticamente significativa en el análisis de estos datos.

Para evaluar la rigidez arterial, se utilizó el método de referencia para su medición, el cf-PWV. Los autores definieron rigidez arterial elevada como valores de cf-PWV por encima de la mediana del mismo grupo. Encontraron una disminución progresiva en el grupo de trasplante renal comparando de 3 a 12 meses (10,8 frente a 10,6 m/s; $p = 0,020$).

Comparando los dos grupos, el grupo de trasplante renal a los 12 meses tenía una menor cf-PWV comparada con el grupo con ERC (10,1 frente a 11 m/s; $p = 0,008$).

Encontraron un menor riesgo de rigidez arterial elevada en el grupo KTR al compararlo con el grupo con ERC (el 38 frente al 57,1%, respectivamente, con $p < 0,001$). Esta diferencia solo se observó en el grupo KTR de 12 meses y no en el de 3 meses después del trasplante.

El análisis univariante de regresión logística mostró que el aumento de la rigidez arterial se asoció con niveles de FGRm más bajos.

Los autores observaron luego en un análisis multivariante de regresión logística por cf-PWV superior a la mediana (o sea una rigidez más elevada) que el trasplante (grupo KTR frente al grupo con ERC) resultaba ser una variable protectora con una OR de 0,46 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,30-0,71; $p < 0,001$). Los autores realizaron diferentes modelos (en total 14) y el mejor modelo resultó ser el número 11, que ajustaba para FGRm, edad, IMC, tensión arterial, diabetes y niveles séricos de PTH, y confirmaba que OR para el riesgo de elevada rigidez arterial fue de 0,40 (IC95%: 0,23-0,68; $p < 0,001$) para KTR frente a ERC. Se observó una menor incidencia de proteinuria en los pacientes del grupo KTR frente a ERC con significación estadística.

Como es esperable, en los pacientes con ERC, los parámetros bioquímicos que reflejan una alteración del metabolismo mineral y óseo, como los niveles de calcio iónico, PTH o vitamina D, se asociaron con un riesgo mayor de presentar elevada rigidez arterial.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyeron que la rigidez arterial medida por cf-PWV mejora al año después del trasplante renal (conclusión de naturaleza confirmatoria) y, cuando se lo compara con un grupo de pacientes con ERC a través de métodos de emparejamiento válidos según el *propensity score*, el mismo trasplante resulta ser protector frente a la rigidez arterial, de manera independiente del filtrado glomerular.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La rigidez arterial es uno de los factores de riesgo cardiovasculares no convencional más estudiado. Los primeros estudios publicados hace más de 20 años en pacientes en diálisis mostraron cómo estos pacientes tenían valores de rigidez arterial más elevados comparados con pacientes sanos y/o con pacientes con hipertensión arterial (otro campo donde la rigidez arterial ha sido estudiada más exhaustivamente). La función renal ha sido uno de los primeros factores relacionados con la rigidez arterial. Por ejemplo, en la cohorte americana CRIC, los pacientes con ERC que tenían rigidez arterial más elevada tenían más riesgo de progresión hacia diáli-

sis. Más recientemente, un estudio publicado por Karras et al.¹ demostró que hay una mejoría del parámetro de rigidez arterial (cf-PWV) a los 12 meses de recibir un injerto renal y que esta mejoría es más marcada por la calidad del injerto (mejoría en donante *ex vivo* o de criterio estándar, mientras no hay mejoría en donantes con criterios ampliados). Aunque puede parecer lógico que esta mejoría esté relacionada con una mejoría del filtrado glomerular renal, este estudio publicado en CKJ parece indicar otra posibilidad. Los autores realizan a través de un método de emparejamiento por nivelación del grado de propensión (*propensity score match analysis*) una comparación entre pacientes con ERC y pacientes trasplantados renales con *a priori* el mismo grado de filtrado glomerular medido (no estimado). A través de múltiples modelos logísticos multivariantes ajustados por variables relacionadas con la rigidez arterial (edad, diabetes, FGRe, presión arterial) muestran que ser trasplantado continúa siendo un factor protector para la rigidez arterial elevada comparado con no tener trasplante y con el mismo grado de ERC. Los autores especulan que estos resultados sean debidos a una reducción de otras toxinas urémicas (como el indoxil sulfato) que otros estudios han mostrado tener un impacto en pacientes prediálisis y en diálisis, pero que dejan de tenerlo en trasplante renal.

Aunque el dato es muy interesante, el estudio, en nuestra opinión, tiene algunas limitaciones muy importantes. Aunque no hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos emparejados con el *propensity analysis*, queda bastante claro que los trasplantados son más jóvenes y tienen una tendencia clara a tener mejor FGRm ($p = 0,06$). Estos dos factores, pese a luego impactarse en el multivariable, pueden considerarse un sesgo de selección. Otro factor limitante es la ausencia de medición repetida en el tiempo de la cohorte con ERC, por lo que en este caso comparamos dos valores de cf-PWV (a 3 y 12 meses posteriores a trasplante) frente a un valor en pacientes con ERC. No sabemos si la cohorte CKD hubiera tenido un empeoramiento de la cf-PWV (aunque fuese esperable, no está demostrado).

Siempre de cara a la comparación entre los dos grupos, destacamos que, mientras se conoce el tiempo en diálisis de los pacientes trasplantados, en la cohorte con ERC no se conoce el tiempo desde el diagnóstico de ERC hasta la medición de la cf-PWV. Aunque es presumible que los pacientes de la cohorte trasplante tenga un tiempo ERC + diálisis más largo, hubiera sido oportuno citar esta limitación.

Otros datos que hemos echado en falta son la variable de las causas de la ERC en las dos cohortes. Hay nefropatías que, al ser asociadas con inflamación (p. ej., glomerulonefritis) podrían traer más rigidez arterial (puesto que la inflamación se ha asociado con un aumento de cf-PWV). En este sentido, si la cohorte de CKD tiene más glomerulonefritis que la de trasplante, el resultado final podría ser debido a esta variable de confusión.

Finalmente existen, por lo menos, otras dos limitaciones importantes. Los pacientes en la cohorte de trasplante son «preseleccionados» ya que fueron aptos para ser incluidos en una lista de espera o para un trasplante renal. Además, en esta cohorte se descartaron pacientes con vasculopatía periférica definida como *lower limb ischemia*. En la cohorte CKD no sabemos cuántos progresaron a diálisis, cuántos hubieran podido efectivamente ser aptos para entrar en lista de espera en caso de progresión y al parecer el criterio de exclusión vasculopatía periférica no se tuvo en cuenta. Para un emparejamiento más apropiado hubiera sido correcto declarar los eventos cardiovasculares graves (MACE) padecidos por las dos cohortes previamente a la determinación de la cf-PWV.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aun con todas estas limitaciones, el trabajo es muy interesante, está bien ejecutado y confirma la mejoría progresiva de la cf-PWV tras el trasplante renal. Se sugiere un posible efecto protector del mismo trasplante renal, independientemente de la función renal (medida no estimada y eso es un punto fuerte del estudio) y de otros factores relacionados conocidos, aunque este efecto debería ser confirmado en otros estudios con un número más amplio y posiblemente midiendo las toxinas urémicas citadas en la discusión.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Rigidez arterial

Tipo de artículo: Comparación entre dos cohortes de pacientes con *propensity match analysis*

Palabras clave: Riesgo cardiovascular. Velocidad de la onda del pulso entre la carótida y la femoral. Enfermedad renal crónica. Trasplante renal

NIVEL DE EVIDENCIA: muy baja

GRADO DE RECOMENDACIÓN: débil

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

Conflicto de intereses

Ambos autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karras A, Boutouyrie P, Briet M, Bozec E, Haymann J-P, Legendre C, et al. Reversal of arterial stiffness and maladaptive arterial remodeling after kidney transplantation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6: e006078.

Amiloidosis secundaria (tipo AA) como causa de deterioro de la función renal

Andrea Sofía Álvarez Muñoz¹, María Carmen Ramos Tomás¹, Enrique Vicente Garrigós Almerich¹, Luis Carlos López Romero¹, Gema Moreno Abenza², Judith Pérez Rojas², Ana Peris Domingo¹, Julio Hernández Jaras¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

NefroPlus 2021;13(2):51-55

© 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-11>

INTRODUCCIÓN

Amiloidosis hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el depósito, en los tejidos de diferentes órganos, de un material amorfo, que presenta una estructura fibrilar característica en la microscopía electrónica y un patrón de láminas β plegadas¹.

Son enfermedades poco frecuentes, pues la incidencia estimada se ha calculado en algunos estudios realizados en varios países: uno de ellos, de largo seguimiento, concluyó que la incidencia de la amiloidosis sistémica es, aproximadamente, 0,8 por 100.000 habitantes. La incidencia de la amiloidosis de cadena ligera (AL) ajustada a la edad se estimó a partir de uno de los estudios más destacados sobre la epidemiología de esta patología, con una tasa de 5,1-12,8 casos por millón persona-años. Sin embargo, al existir casos detectados por autopsia, sugiere que la incidencia podría ser mayor²⁻⁴.

Se pueden clasificar según la extensión de los depósitos en sistémicas y localizadas, así como también por el tipo de proteína precursora fibrilar causante. Existen 18 tipos de amiloidosis sistémicas y 22 de localizadas. Las más frecuentes son: amiloidosis

sistémica AL, amiloidosis por transtiretina y amiloidosis secundaria amiloide A (AA)¹.

El riñón es uno de los órganos más frecuentemente afectado en las formas sistémicas y para su diagnóstico es fundamental la realización de una biopsia renal.

La amiloidosis AA, también denominada amiloidosis reactiva, está asociada a procesos inflamatorios crónicos: trastornos del tejido conjuntivo, infecciones crónicas, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome paraneoplásico o alteraciones genéticas, como la fiebre mediterránea familiar. El amiloide precursor es el amiloide A sérico (SAA), una apolipoproteína de alta densidad producida por los hepatocitos bajo la regulación de citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interferón γ y factor de necrosis tumoral α (TNF- α); su concentración sérica está asociada con la actividad inflamatoria⁵.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 51 años que es remitida desde atención primaria a consultas externas de Nefrología por deterioro de la función renal y proteinuria. Caben destacar los siguientes antecedentes personales:

- Hipertensión arterial de 9 años de evolución en tratamiento con manidipino con buen control.
- Dislipidemia de 9 años de evolución en tratamiento con simvastatina.
- Episodios de infecciones urinarias (3 episodios en un solo año) secundarias a incontinencia urinaria de esfuerzo que se resolvió mediante tratamiento quirúrgico; no volvió a presentar nuevos episodios de infección.

Correspondencia: Andrea Sofía Álvarez Muñoz

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

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

angie_asam24@hotmail.com

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

- Cuadro de intertrigo candidiásico inguinal crónico con gran extensión en pared abdominal.
- Eccema crónico, pruriginoso y severo confirmado mediante biopsia cutánea y con buena respuesta a tratamiento con corticoides.
- Rinitis alérgica crónica con pruebas cutáneas positivas para polen y controlada con ebastina.
- Quiste de retención maxilar izquierdo como hallazgo casual en tomografía computarizada (TC) dental, valorado por otorrinolaringología y corroborado por TC facial, que no precisó ningún tratamiento (fig. 1).
- Sin antecedentes familiares de patología renal.

En la primera visita de consulta externa de Nefrología se confirman los hallazgos analíticos compatibles con enfermedad renal crónica de estadio IIIa con creatinina de 1,25 mg/dl, filtrado glomerular (FG) de 45 ml/min, iones en rango de normalidad, metabolismo fosfocálcico con paratohormona de 59,00 pg/ml, vitamina D de 28,3 ng/ml, calcio de 9,2 mg/dl y fósforo de 4,3 mg/dl; no presentaba anemia ni déficit de hierro. Sedimento urinario sin hematuria ni leucocituria y en la orina de 24 horas presentaba proteinuria de 0,55 g/24 h. En la ecografía renal, los riñones eran de tamaño normal, con buena diferenciación corticomedular e hipertrofia de la columna de Bertin en el riñón izquierdo, sin dilatación de la vía urinaria.

Durante el seguimiento posterior en consulta externa, la paciente presenta deterioro progresivo de la función renal: creatinina de 2,70 mg/dl, proteinuria en rango subnefrótico con niveles de albúmina normal y sedimento de orina inactivo. En el resto del estudio, la autoinmunidad fue negativa, los niveles de complemento se encontraban en rango de normalidad, la serología vírica fue negativa y la inmunofijación, tanto en suero como en orina, fue normal, con ausencia de banda monoclonal. La exploración física no presentó hallazgos significativos, sin edema

en miembros inferiores y buen control de las cifras tensionales con un solo fármaco.

Dados los antecedentes alérgicos, inflamatorios e infecciosos que presentaba, se decide ampliar el estudio y se obtienen niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE) > 5.000 kU/l y proteína amiloide sérica A de 19,70 mg/l (rango normal de 0,00-6,99).

Se decide realizar biopsia renal (fig. 2).

Diagnóstico histológico: nefropatía por amiloidosis AA, con fibras intersticiales de 7-13 nm positivas con tinción Rojo Congo y con inmunohistoquímica para amiloide tipo AA. Patrón de lesión: glomeruloesclerosis mesangial difusa y arteriolar. Moderados signos de lesión tubular aguda, leves signos de atrofia y fibrosis intersticial.

Puesto que la paciente presentaba niveles elevados de IgE, episodio de eccema, candidiasis y hallazgo de quiste de retención maxilar, se decide ampliar el estudio genético para mutaciones relacionadas con el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (hiperIgE): exones y regiones intrónicas flanqueantes de los genes *DOCK8*, *STAT3*, *IKBK*, *IL21R* y *SPINK5*, grandes deleciones y duplicaciones de los genes *DOCK8* y *STAT3*; los resultados fueron negativos.

El síndrome de hiperIgE, inicialmente denominado síndrome de Job, se caracteriza clínicamente por dermatitis e infecciones recurrentes, aunque existe una significativa variación de signos y síntomas interindividual. Las manifestaciones clínicas incluyen: abscesos cutáneos (74%), eccema (58%), otras patologías alérgicas (alergia a medicamentos, 43%; alergia a alimentos, 38%, y alergia ambiental, 18%), retención de quistes dentarios (41%), fracturas (39%), escoliosis (34%) y cáncer

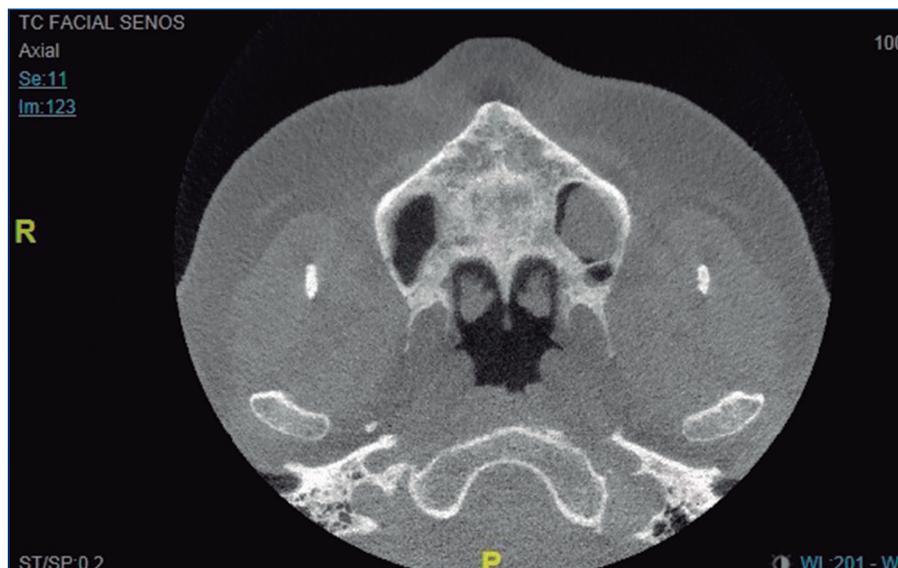


Figura 1. Quiste de retención en suelo del seno maxilar izquierdo. Mínimo engrosamiento mucoso del suelo del seno maxilar derecho. Resto de senos paranasales libres.

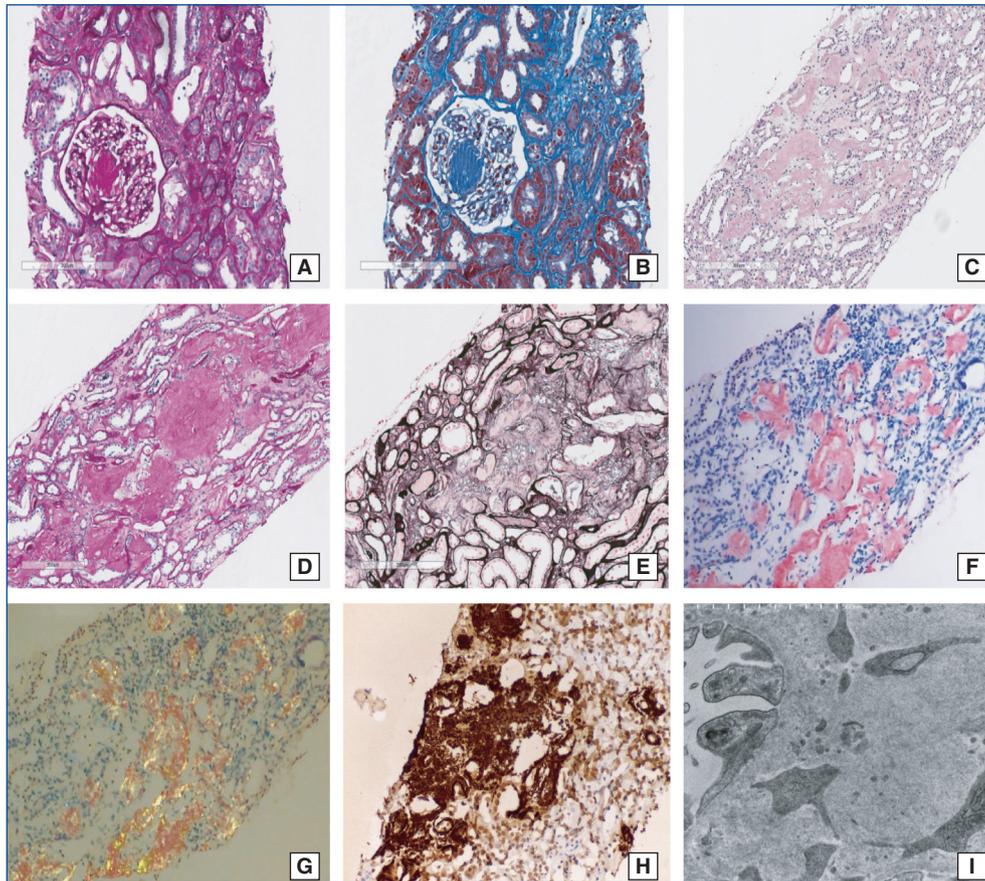


Figura 2. Imágenes del estudio histológico y ultraestructural de la biopsia renal. **A)** Tinción de ácido periódico de Schiff (PAS), con el objetivo de 20x, en la cual observamos depósitos de material positivo para PAS en los glomérulos. **B)** Tricrómico de Masson, a 20x, en que se observan depósitos de material acelular en los glomérulos, que se tiñe de coloración azulada mediante esta tinción. **C)** Hematoxilina-eosina, a 10x del intersticio renal. Se observan depósitos de material eosinofílico acelular distribuidos de manera intersticial entre los túbulos colectores medulares. **D)** Tinción de PAS, a 15x. Se observa ausencia de tinción de los depósitos anteriormente descritos. **E)** Tinción de Jones, a 15x. Se identifica ausencia de tinción del material acelular estudiado. **F)** Tinción de Rojo Congo, a 15x. Se observa tinción rojo congófila en los depósitos acelulares intersticiales. **G)** Luz polarizada del Rojo Congo, en la que se observa positividad verde manzana de los depósitos congófilos. **H)** Tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo amiloide AA, en la que observamos cómo los depósitos intersticiales y perivasculares vistos en la tinción con hematoxilina muestran inmunorreactividad frente a este anticuerpo, siendo, por tanto, depósitos renales de una amiloidosis AA. **I)** Microscopía electrónica, en la que se identifican fibrillas intersticiales entre 7 y 13 nm en la membrana basal glomerular.

(7%). Los pacientes casi siempre tienen niveles séricos elevados de IgE, generalmente en un rango desde 1.000 hasta más de 50.000 unidades/ml⁶.

El diagnóstico de síndrome de hiperIgE se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio, con la confirmación diagnóstica del estudio molecular, en que se identifica alguna mutación como en el gen *STAT3*.

La mayoría de los pacientes con síndrome de hiperIgE autosómico dominante tienen un defecto genético en la vía de señalización y activación de la transcripción 3 (*STAT3*), la cual está codificada en el cromosoma 17q21 (MIM n.º 147060). Variantes patogénicas que causan trastornos similares a hiperIgE han sido

identificadas hasta ahora en ocho genes, gen de la tirosina cinasa 2 (*TYK2*), gen de la citocinesis (*DOCK8*), gen transductor de señalización de interleucina 6 (*IL6ST*) o deficiencia del receptor de interleucina 6 (*IL6R*), entre otros. Los defectos de *STAT3* producen disfunción de los linfocitos Th17. En los pacientes que no tienen variantes patogénicas detectables de *STAT3*, también se puede encontrar diferenciación y función defectuosa de linfocitos Th17^{7,8}.

Los pacientes con síndrome de hiperIgE o trastornos similares a hiperIgE que no tienen ningún defecto genético identificado podrían tener defectos en los elementos reguladores de *STAT3*, *DOCK8*, *TYK2* o un defecto genético nuevo más allá de las vías de señalización^{7,8}.

DISCUSIÓN

La incidencia de amiloidosis estimada en la clínica es baja, pero en realidad es una patología infradiagnosticada que produce afectación renal en un porcentaje considerable: 70% de los casos de amiloidosis AL y más del 95% de los casos de amiloidosis AA.

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis son muy variadas, dependen del subtipo de proteína, del patrón y de la severidad del depósito en cada órgano afectado. El diagnóstico muchas veces se retrasa por la inespecificidad y variabilidad de la clínica⁹.

Las manifestaciones a nivel renal están relacionadas con la localización: glomerular, intersticial o vascular, y el grado de infiltración amiloidea. Es frecuente la proteinuria, síndrome nefrótico y la evolución a enfermedad renal crónica¹⁰:

- Si existen depósitos a nivel glomerular suele expresarse como proteinuria en rango nefrótico, sedimento urinario generalmente inactivo, creatinina normal o moderadamente elevada.
- Si existen depósitos a nivel vascular y tubular es común el desarrollo de enfermedad renal crónica lentamente progresiva con mínima o nula proteinuria.

Otras manifestaciones son:

- Nefropatía por depósitos de cilindros de amiloide intratubulares: muy poco frecuente, se presenta como fracaso renal agudo.
- Glomerulonefritis con semilunas: muy rara; casi todos los casos están notificados en pacientes con amiloidosis AA debido a artritis reumatoide o sus variantes.

Los factores pronósticos para el desarrollo de enfermedad renal crónica son el grado de disfunción renal en el momento del diagnóstico y el grado de proteinuria. Una vez desarrollada, la supervivencia se reduce. Por lo comentado previamente, destaca la importancia de considerar esta patología como diagnóstico diferencial del deterioro de la función renal¹¹.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia renal, en que se demuestra la presencia de depósitos de amiloide: infiltrados positivos para Rojo Congo, mediante inmunohistoquímica y/o técnicas de proteómica.

En nuestra paciente, el deterioro de la función renal, la presencia de proteinuria con sedimento inactivo, el estudio inmunológico de patología glomerular negativo, la inmunofijación en suero y en orina negativa, junto con los antecedentes infecciosos, inflamatorios y alérgicos con aumento de proteína C-reactiva y proteína amiloide A, nos llevó a realizar la biopsia renal que confirmó el diagnóstico de amiloidosis AA.

En el tratamiento de la amiloidosis AA, el control de la patología causante subyacente inflamatoria, infecciosa o tumoral es fun-

damental para reducir o suprimir la producción de la proteína amiloide A. Por ejemplo, la colchicina es el tratamiento estándar en caso de amiloidosis secundaria a fiebre mediterránea familiar (FMF); agentes activos contra citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α e IL-6) han demostrado eficacia en algunos casos de amiloidosis AA secundaria a patologías reumáticas y a enfermedades hereditarias autoinflamatorias. Por ejemplo, anakinra (anti-IL-1) se usa para pacientes con FMF que no han respondido a colchicina.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que inhibe la actividad biológica mediada por IL-6 en las células. Varios reportes de casos (en algunos están incluidos pacientes con amiloidosis AA de causa no filiada), un estudio retrospectivo comparativo y el primer estudio nacional de pacientes con amiloidosis AA en Japón han mostrado que tocilizumab disminuye los niveles de la proteína amiloide A, mejora los síntomas y produce una regresión del depósito de proteína amiloide^{12,14}.

Okuda et al. compararon la eficacia del tratamiento con anti-TNF- α y tocilizumab en 42 pacientes con artritis reumatoide con amiloidosis AA. Con tocilizumab, la media de niveles de proteína AA fue menor después del tratamiento, el filtrado glomerular aumentó en el 73% de los pacientes y la remisión o menor actividad de la artritis reumatoide fue más frecuente¹³.

Por otro lado, el eprosidato, un mimético de glucosaminoglucanos que fue desarrollado para interferir con la formación de amiloidosis AA, fue retirado tras la fase 3 de estudio por no mostrar ningún beneficio.

Para nuestra paciente se planteó iniciar tratamiento con tocilizumab (anti-IL-6) tras realizar radiografía de tórax, cuantiferón, serología vírica y ecocardiograma con resultados normales, y se remitió a medicina preventiva para vacunación. El tratamiento ha sido bien tolerado, con mejoría evidente de parámetros de inflamación: ha normalizado la proteína C-reactiva y el descenso de proteína sérica amiloide A; además, ha habido mejoría de la función renal con creatinina (2,21 mg/dl), FG (25 ml/min) y reducción de proteinuria (0,47 g), manteniendo el sedimento de orina inactivo.

CONCLUSIONES

El diagnóstico etiológico del deterioro de la función renal implica un reto significativo, especialmente cuando nos enfrentamos a patologías con clínica tanto inespecífica como variada, y sobre todo poco comunes como la amiloidosis. Esta enfermedad puede implicar un pronóstico desfavorable de la función renal, así como en la supervivencia del paciente; precisamente por esa razón hay que destacar la importancia de considerar su existencia y probabilidad de que esté presente en el paciente que tenemos frente a nosotros, y así instaurar el tratamiento respectivo.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-6 capaz de suprimir los niveles de proteína amiloide AA, producir una

regresión de los depósitos de esta proteína y generar mejoría clínica de los síntomas de la amiloidosis secundaria, convirtiéndose en una estrategia terapéutica importante de esta patología.

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25:215-9.
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161:525-32. doi: 10.1111/bjh.12286.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and Natural History of Primary Systemic Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 Through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
- Panizo N, Rivera F, López-Gómez JM; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:767-73. doi: 10.1111/eci.12097.
- Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:585-603. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.004.
- Gernez Y, Freeman AF, Holland SM, Garabedian E, Patel NC, Puck JM, et al. Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USID-NET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:996-1001. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.041.
- Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:424-32.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.059.
- Kumánovics A, Wittwer CT, Pryor RJ, Augustine NH, Leppert MF, Carey JC, et al. Rapid molecular analysis of the STAT3 gene in Job syndrome of hyper-IgE and recurrent infectious diseases. *J Mol Diagn*. 2010;12:213-9. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090080.
- D'Aguzzo V, Ralli M, Artico M, et al. Systemic Amyloidosis: A Contemporary Overview. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2020;59:304-22.
- Gupta N, Kaur H, Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Protoplasma*. 2020;257:1259-76. doi: 10.1007/s00709-020-01513-0.
- Uda H, Yokota A, Kobayashi K, Miyake T, Fushimi H, Maeda A, et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1482-7.
- Courties A, Grateau G, Philippe P, Flipo RM, Astudillo L, Aubry-Rozier B, et al; Club Rhumatismes Inflammation and the REGATE Registry. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid*. 2015;22:84-92. doi: 10.3109/13506129.2014.1002031.
- Okuda Y. AA amyloidosis - Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2019;29:268-74. doi: 10.1080/14397595.2018.1515145.
- Okuda Y. AA amyloidosis – Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2019;29:268-74.

Enfermedad de Fabry: mutación c.337T>C, una variante no del todo «cardiaca»

David Sapiencia Sanjinés^a, Pablo Díez-Villanueva^b, Álvaro Ximénez-Carrillo^c,
María Ángeles Sanz de Benito^d, Alberto Cecconi^b, Borja Quiroga^a

^aServicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

^cServicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

^dServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2021;13(2):56-58

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

RESUMEN

En el estudio genético de la enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) se han descrito numerosas mutaciones causantes, lo que le confiere un gran espectro clínico y muchas formas de presentación. Determinadas alteraciones genéticas concretamente están relacionadas con algunas formas de presentación. No obstante, existen otras de reciente descubrimiento, en las que las manifestaciones clínicas aún se continúan describiendo. Presentamos el caso de un paciente con antecedentes familiares y diagnóstico enzimático de EAF secundaria a la mutación c.337T>C, ampliamente asociada a afectación cardiaca. En nuestro caso, el compromiso fue fundamentalmente renal, con descenso del filtrado glomerular y aparición de albuminuria. Tras el inicio del reemplazo enzimático, ambas alteraciones se corrigieron. La afectación cardiaca y la afectación neurológica, aunque presentes, fueron escasas.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry. Enfermedad renal crónica. Proteinuria. Mutación c.337T>C. Hipertrofia ventricular. Agalsidasa β

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) es el trastorno por almacenamiento lisosómico más prevalente. Tiene una herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X y está causada por mutaciones generalmente *missense* en el gen *GLA* localizado en el cromosoma X (q21.3;q22), lo que provoca una deficiencia en la enzima lisosómica α -galactosidasa (α -GAL), que conduce a la acumulación de globotriaosilceramida lisosómica (Gb3)¹. Las manifestaciones clínicas derivadas de la acumulación de Gb3 pueden incluir acroparestesias, angioqueratomas, córnea *verticillata*, hipohidrosis, enfermedad renal crónica con proteinuria, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), lesiones cerebrales de la sustancia blanca y eventos cerebrovasculares oclusivos².

Se han descrito más de 900 mutaciones diferentes que confieren una importante variabilidad clínica. Además, dentro de familias con mutaciones idénticas, existen manifestaciones clínicas heterogéneas, lo que confirma que la variabilidad fenotípica no solo depende de la base genética, sino también de factores medioambientales e, incluso, el acúmulo focal de Gb3³.

Asimismo, aunque la afectación en varones homocigotos es constante, se considera que la penetrancia en mujeres heterocigotas puede alcanzar hasta el 70%, dependiendo de que el cromosoma X se *lionice* o *inactiva*^{4,5}. Por todas estas razones, la descripción de nuevas mutaciones y su correlación fenotípica adquiere una relevancia especialmente importante en esta patología.

Una mutación infrecuente y, a su vez, de descripción relativamente reciente, es la c.337T>C (p.F113L), que confiere a los pacientes un fenotipo de inicio tardío, con afectación predominantemente cardiaca, que puede cursar con hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica e, incluso, alteraciones de la conducción y del ritmo⁶. Según lo descrito hasta la fecha, la afectación cardiaca secundaria a esta variante es más frecuente en comparación con aquellos pacientes con EAF causada por otras mutaciones genéticas, sobre todo si se toma en cuenta el

Correspondencia: David Sapiencia Sanjinés

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de La Princesa.

C/ Diego de León, 62, 28006 Madrid.

david.sap.san@gmail.com

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

criterio de hipertrofia ventricular izquierda, el cual está presente hasta en el 93% de los pacientes de sexo masculino mayores de 40 años portadores de la mutación p.F113L⁷.

Describimos el caso de un paciente con fenotipo predominantemente renal con EAF portador de la mutación c.337T>C incluida dentro de las denominadas «variantes cardiacas».

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 46 años con antecedentes de hipertensión arterial, tromboembolia pulmonar a los 42 años con estudio positivo para anticoagulante lúpico, asma y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Entre sus antecedentes familiares, madre portadora de una mutación genética de EAF, aunque sin repercusión clínica y con actividad de α -GAL normal.

Al profundizar en la anamnesis, el paciente refiere astenia, intolerancia al calor y dolor leve y continuo en pierna izquierda que arrastra desde la segunda década de la vida. En los siguientes años, el dolor en miembros inferiores aumentó de intensidad, por lo que a los 43 años acudió a las consultas de Neurología. En un estudio en profundidad en ese servicio, se realizó una resonancia magnética que mostró lesiones hiperintensas en la sustancia blanca de posible origen isquémico por patología de pequeño vaso. Se amplió el estudio con un electromiograma que mostró cambios neurógenos crónicos en el territorio correspondiente a la raíz L5 derecha de intensidad leve-moderada, sin pérdida de unidades motoras ni signos de denervación, sin signos de polineuropatía sensitiva ni motora axonal ni desmielinizante en miembros superiores o inferiores, ni datos de miopatía.

Con la sospecha de EAF y, dados los antecedentes familiares, se solicitó estudio genético y se derivó a consultas de Cardiología y Nefrología.

Desde el punto de vista nefrológico, en el momento de la valoración, presentaba una creatinina de 1,39 mg/dl (filtrado glomerular estimado por Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] de 60 ml/min/1,73 m²) y un cociente albúmina:creatinina en orina de 772 mg/g, sin hematuria. La ecoestructura renal no presentaba alteraciones ni en los riñones ni en la vía urinaria.

Desde el punto de vista cardiológico, se realizó un ecocardiograma transtorácico que puso de manifiesto una hipertrofia septal leve (11 mm), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada y función diastólica normal, sin valvulopatías importantes.

El estudio genético confirmó la presencia de una variante del gen de la α -GAL en la posición cromosómica ChrX:101403811, NM_000169 y posición respecto a ADN complementario c.337T>C, con una actividad α -GAL plasmática de 0 umol/h (V.N.: 2,5-8 umol/h).

Así, con los datos concluyentes del estudio genético y ante la presencia de afectación neurológica, renal y cardíaca se decidió iniciar tratamiento mediante reemplazo enzimático con agalsidasa β a dosis de 1 mg/kg cada 14 días. La evolución en el siguiente año fue muy favorable, presentando mejoría en la función renal y la albuminuria (fig. 1). Además, se solicitó una resonancia magnética cardíaca tras un año de tratamiento, que puso de manifiesto una

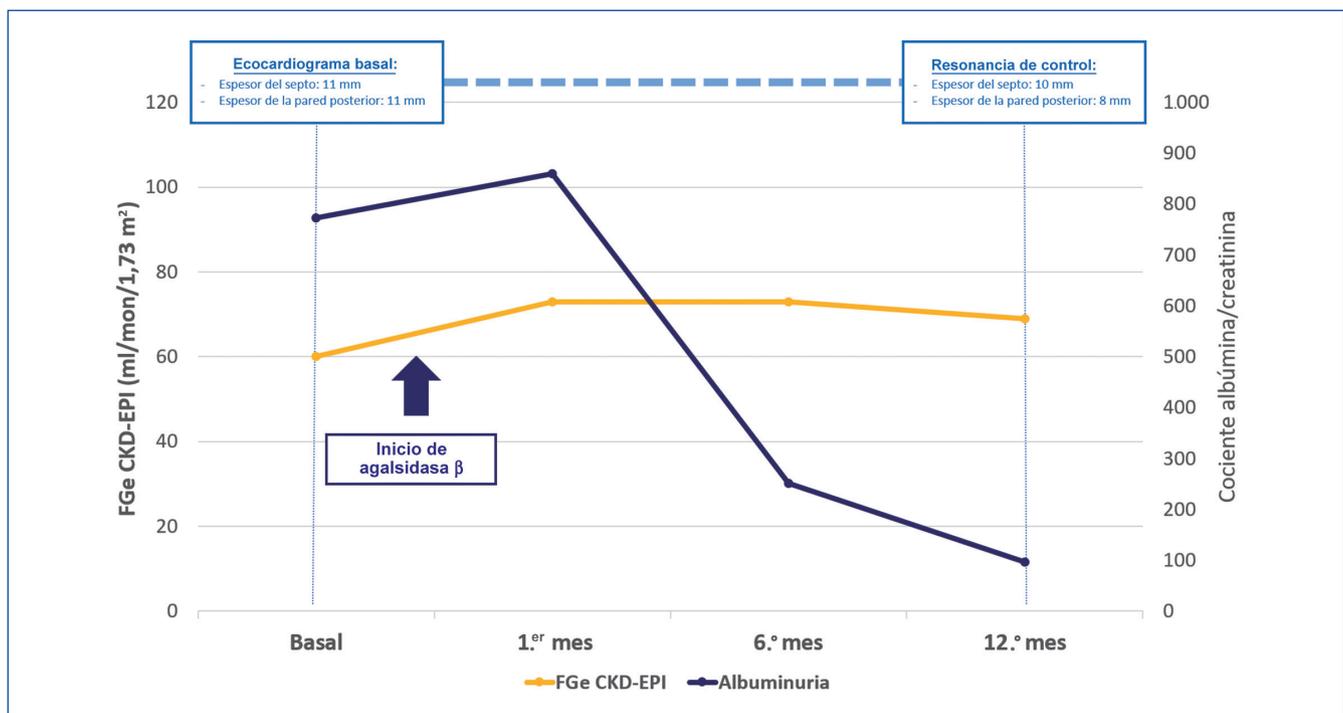


Figura 1. Evolución de la función renal, albuminuria y morfología cardíaca tras el inicio de la terapia de sustitución enzimática con agalsidasa β . CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; FGe: filtrado glomerular estimado.

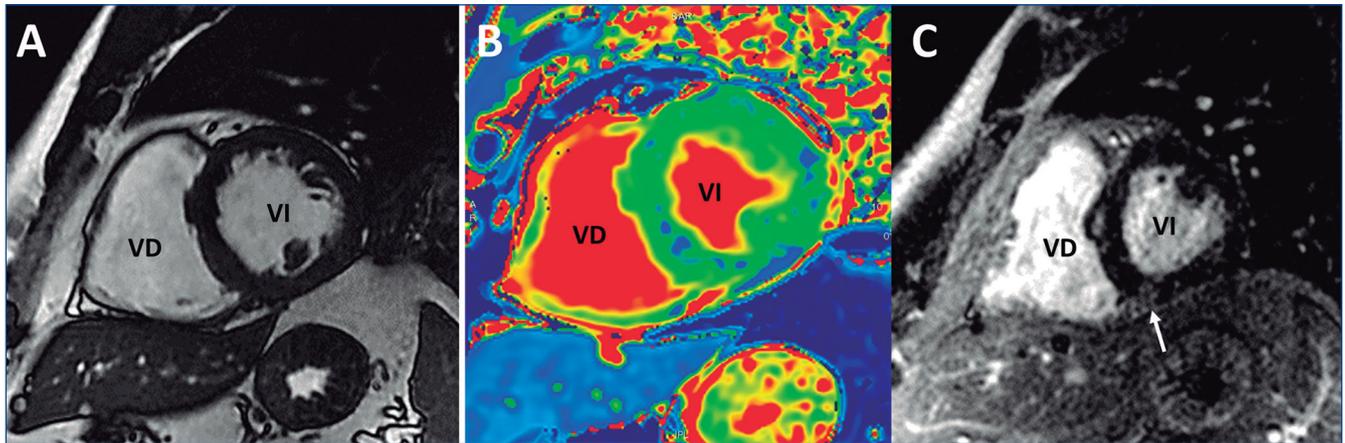


Figura 2. Resonancia magnética cardiaca a los 12 meses de tratamiento. Resonancia magnética cardiaca, plano eje corto. A) Cine. Se observa hipertrofia leve (12 mm) del septo. **B) Mapeo de T1.** El azul indica un tiempo de T1 difusamente acortado en el miocardio, hallazgo característico de los depósitos de glucolípidos. **C) Realce tardío de gadolinio.** Foco tenue de realce tardío en el punto de unión del ventrículo derecho con el septo inferior (flecha). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

mejoría de la hipertrofia (espesor del septo: 10 mm) con presencia de tiempos de T1 difusamente acortados, hallazgo característico de la EAF (fig. 2). En cuanto a las manifestaciones clínicas neurológicas, el paciente ha evolucionado favorablemente con mejoría del dolor y de la impotencia funcional en los miembros inferiores. Actualmente, presenta normalización en los niveles de LysoGb3 y ausencia de anticuerpos frente a la α -GAL.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestro caso, a diferencia de lo expuesto previamente en la bibliografía, el paciente portador de la mutación c.337T>C presentó una afectación predominantemente renal en forma de macroalbuminuria con escasa afectación cardiaca reflejada en

las pruebas de imagen y con síntomas neurológicos limitados a dolor neuropático. La descripción fenotípica de mutaciones nuevas y, sobre todo, infrecuentes, así como su evolución clínica, ayuda a un mejor conocimiento de la EAF.

Financiación

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Felis A, Whitlow M, Kraus A, Warnock DG, Wallace E. Current and investigational therapeutics for Fabry disease. *Kidney Int Rep.* 2020;5:407-13.
2. Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now? *Int Urol Nephrol.* 2020;5:2113-22.
3. Saito S, Ohno K, Sakuraba H. Fabry-database.org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant α -galactosidase A structures in Fabry disease. *J Hum Genet.* 2011;56:467-8.
4. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93:112-28.
5. Dobyns WB, Filauo A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A.* 2004;129:136-43.
6. Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, et al. Fabry Disease: Thirty-Five Mutations in the α -Galactosidase A Gene in Patients with Classic and Variant Phenotypes. *Mol Med.* 1997;3:174-82.
7. Azevedo O, Gal A, Faria R, Gaspar P, Miltenberger-Miltenyi G, Gago MF, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: Clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab.* 2020 Feb;129:150-60.

Infarto esplénico agudo en paciente en hemodiálisis sin posibilidad de tratamiento anticoagulante oral

Gonzalo Martínez Fernández¹, Celia Franco Maseres², Antonio Pérez¹,
Fernanda Ramos Carrasco¹, Concepción Alcázar Fajardo¹, Ana Esther Sirvent Pedreño¹,
Carlota García Arnedo¹, Andrés Alonso García¹, María Teresa Carbajo Mateo¹,
Eva Oliver Galera², Alberto Javier Andreu Muñoz¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

²Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

NefroPlus 2021;13(2):59-62

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

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 85 años en tratamiento con hemodiálisis. Como antecedentes, destacan calcifilaxis cutánea resuelta con tratamiento médico y posterior diagnóstico de fibrilación auricular, frente a la que se descarta anticoagulación con dicumarínicos por el antecedente de calcifilaxis. Encontrándose asintomática, presenta un episodio agudo de dolor en el flanco izquierdo. Aunque se disponía de una resonancia magnética nuclear normal realizada 4 días antes, se optó por llevar a cabo una tomografía computarizada, con diagnóstico de infarto esplénico agudo. Se llevó a cabo el estudio para filiar el origen del cuadro y, después de descartar otras etiologías, se catalogó como infarto esplénico agudo cardioembólico. Al valorar las posibilidades de anticoagulación, ante la contraindicación de los dicumarínicos, así como de los nuevos anticoagulantes por la situación renal de la paciente, se decidió un tratamiento con heparina. El infarto esplénico agudo es una causa poco frecuente e infradiagnosticada de dolor abdominal que se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de esta clínica. Los pacientes en hemodiálisis presentan importantes limitaciones para la anticoagulación respecto de la población general.

Palabras clave: Infarto esplénico. Hemodiálisis. Anticoagulación. Calcifilaxis

INTRODUCCIÓN

El infarto esplénico es una causa poco habitual de dolor abdominal, con frecuencia infradiagnosticada, que se debe tener en cuenta ante la aparición de dolor agudo en el hemiabdomen izquierdo, sobre todo en ausencia de otra lesión que lo justifique. Aunque no es el único factor de riesgo ni la única causa que lo provoca, la fibrilación auricular suele ser la etiología principal a la que se asocia¹. Por ese motivo, además del tratamiento específico del infarto esplénico, la anticoagulación oral debe plantearse en los casos en los que la lesión se diagnostique en el contexto de una alteración del ritmo cardíaco. En el paciente en diálisis, las posibilidades son escasas y se limitan a los dicu-

marínicos. Sin embargo, estos fármacos también presentan sus contraindicaciones. Presentamos el caso de una paciente en hemodiálisis con infarto esplénico en el contexto de una fibrilación auricular sin posibilidades de anticoagulación oral.

CASO CLÍNICO

Paciente de 85 años con enfermedad renal crónica secundaria a probable nefroangiosclerosis en tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis (HD) desde 2016. Presentó, en enero de 2019, un episodio de calcifilaxis cutánea que debutó como úlcera en cara lateral de la pierna izquierda, confirmada con biopsia y tratada con tiosulfato sódico, bifosfonatos, cámara hiperbárica, etelcalcetida y curas locales, con respuesta favorable tras 2 meses y medio de tratamiento. Posteriormente, en octubre de 2020, durante visita a Urgencias por infección del tracto urinario, se diagnostica de manera casual de fibrilación auricular (FA) con ritmo ventricular controlado. Al valorar el riesgo y el beneficio, y las posibilidades terapéuticas, ante contraindicación para tratamiento con dicumarínicos por el antecedente de la calcifilaxis, así como con anticoagulantes de acción directa (por su situación renal), se opta por no iniciar anticoagulación.

Correspondencia: Gonzalo Martínez Fernández

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Reina Sofía.

Avda. Intendente Jorge Palacios, 1, 30003 Murcia.

gonzalomfer@hotmail.com

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

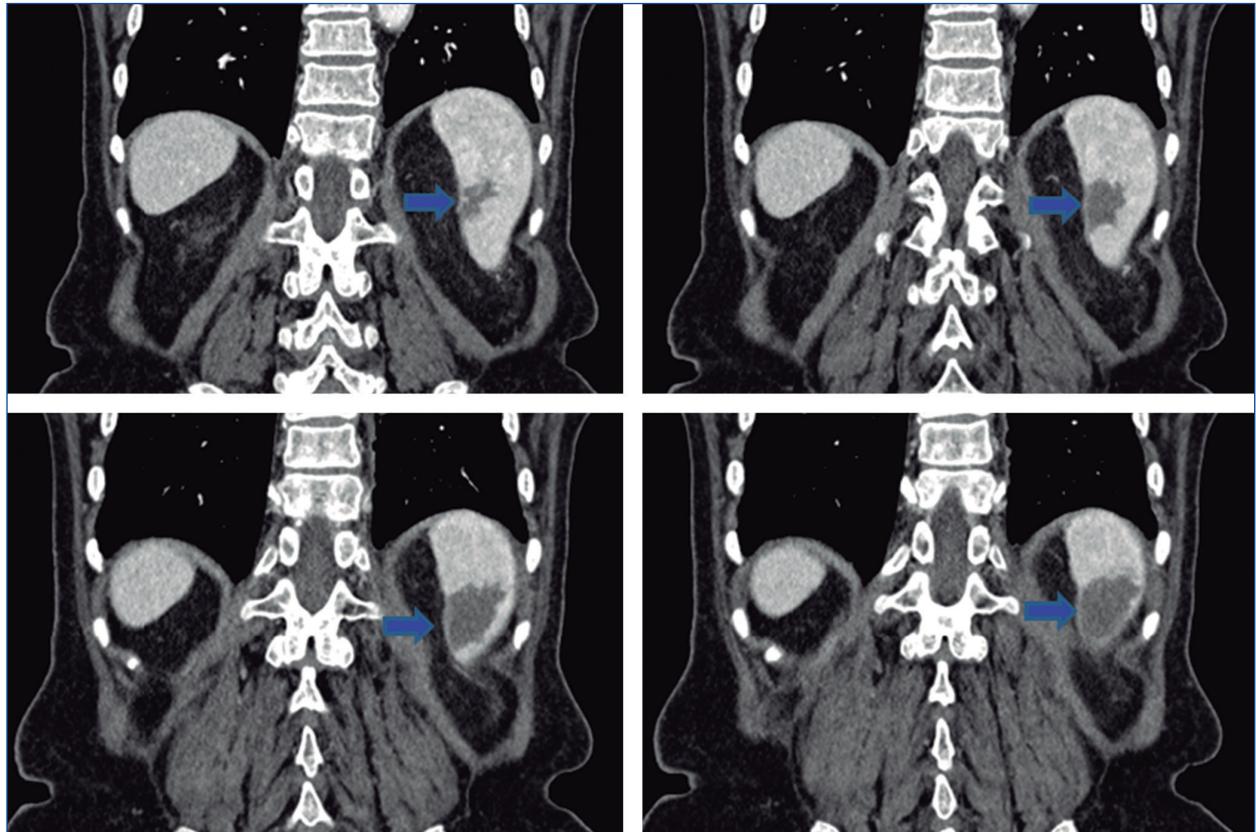


Figura 1. Imagen de tomografía computarizada abdominal que muestra la presencia de infarto esplénico agudo.

Encontrándose previamente asintomática, la paciente comienza, en mayo de 2021, con dolor en flanco izquierdo, que aumenta con la inspiración profunda y que irradia hacia la región costal. No hay fiebre, astenia, disnea ni otro síntoma destacable. Cuatro días antes se había procedido a realización de resonancia magnética (RM) para controlar los quistes pancreáticos por parte de Endocrinología, sin encontrarse alteraciones importantes más allá de la presencia de la lesión pancreática ya conocida, que permanece estable. Se solicita tomografía computarizada (TC) abdominal, que muestra datos compatibles con infarto esplénico (fig. 1). Al valorarse las imágenes de la RM, esta lesión no se encontraba previamente (fig. 2), por lo que se confirma el diagnóstico de infarto esplénico agudo.

Se realiza estudio completo del diagnóstico diferencial de infarto esplénico y se descarta etiología infecciosa, sistémica y tumoral. En el ecocardiograma se observa lo siguiente: «durante el estudio alterna periodos en ritmo sinusal con FA. Marcada dilatación auricular izquierda. Ventrículo izquierdo (VI) no dilatado, con moderada-grave hipertrofia concéntrica. Contractilidad normal del VI (fracción de eyección del VI visual > 60%)». Ante estos datos se diagnostica de infarto esplénico de origen cardioembólico.

A nivel terapéutico, en relación con el infarto esplénico, se inicia analgesia convencional con paracetamol y metamizol con adecuado control; a su vez es valorada por Cirugía General, quienes ante estabilidad clínica desestiman intervención. Respecto a la

FA con buen control del ritmo cardiaco, valorada por Cardiología, se indica la necesidad de iniciar anticoagulación ante evento agudo derivado de esa patología. Dada la contraindicación del empleo de dicumarínicos, así como otros anticoagulantes

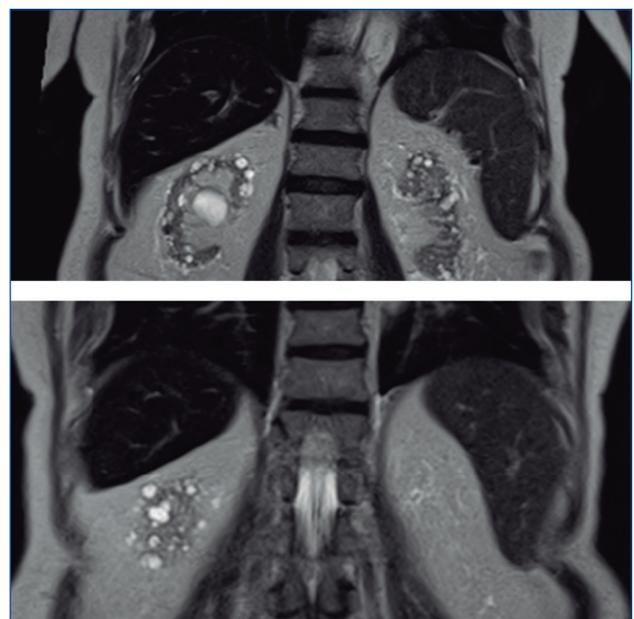


Figura 2. Imagen de resonancia magnética con ausencia de lesión esplénica (4 días antes del evento de la fig. 1).

orales, se opta por iniciar tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (en diálisis las 3 sesiones semanales; el resto de los días, de forma ambulatoria por vía subcutánea), reservándose la opción de cierre de la orejuela en caso de nuevo evento embólico o complicación derivada de la heparina.

DISCUSIÓN

El caso que nos ocupa presenta dos puntos que deben analizarse. El primero de ellos es la presencia de un infarto esplénico agudo. Se trata de una causa poco frecuente de dolor abdominal agudo, pero que se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial especialmente en pacientes con antecedentes de esplenomegalia de cualquier origen, estados protrombóticos conocidos, patologías hematológicas (como los síndromes mieloproliferativos, leucemias, linfomas o anemia de células falciformes) y, sobre todo, alteraciones cardíacas, como FA, lesiones valvulares o defectos septales². Entre las causas que lo provocan, el origen cardioembólico es el más frecuente en todos los estudios y análisis realizados si bien el diagnóstico diferencial obliga a descartar otras patologías menos probables, pero de importante gravedad, como los procesos neoplásicos de estirpe tanto hematológica como no hematológica, procesos infecciosos concurrentes, traumatismos, estados de hipercoagulabilidad, pancreatitis o cirrosis hepática, entre otros³.

En nuestra paciente, el inicio del cuadro es agudo y no se acompaña por otros síntomas, salvo el de dolor en flanco izquierdo. Esto, junto con el hecho de disponer de una prueba de imagen abdominal muy reciente y sus antecedentes cardiológicos (FA sin anticoagular), nos hace sospechar del origen cardioembólico como primera posibilidad. Aun así, se realiza estudio analítico y de imagen que resulta anodino, así como nuevo ecocardiograma, que descarta presencia de trombo o lesiones valvulares graves, pero que muestra que la paciente alterna episodio de FA con ritmo sinusal. Por tanto, se diagnostica de infarto esplénico agudo de origen cardioembólico en paciente con FA sin anticoagular.

En relación con el tratamiento, la recomendación es que este sea inicialmente conservador con analgesia convencional, aunque es fundamental una monitorización estrecha del paciente con indicación de la cirugía en caso de aparición de complicaciones, como sepsis, formación de abscesos, pseudoquistes o hemorragia⁴. En nuestro caso, se pauta analgesia con paracetamol y metamizol, inicialmente por vía intravenosa, que puede pasar posteriormente a vía oral; se controla adecuadamente el dolor, por lo que se mantiene la actitud expectante. Al mismo tiempo, la anticoagulación se considera apropiada si la causa subyacente del infarto es de etiología cardioembólica o algún estado de hipercoagulabilidad, como el síndrome antifosfolipídico, la trombofilia adquirida, la trombocitopenia inducida por la heparina o los procesos oncológicos malignos⁵. Por tanto, en nuestra paciente, *a priori* estaría indicado el inicio de anticoagulación oral.

La anticoagulación oral en los pacientes en tratamiento sustitutivo con HD es un tema controvertido. El empleo de anticoagulantes orales en pacientes en HD no es un hecho infrecuente; el

Estudio Español de Anticoagulación en Hemodiálisis mostraba que el 23,4% de los pacientes en diálisis recibían tratamiento con estos fármacos (el 5% en asociación con clopidogrel)⁶ y otros estudios muestran un porcentaje de anticoagulación en diálisis que oscila entre el 10 y el 25% de los pacientes⁷⁻⁹.

El beneficio esperable con los anticoagulantes orales en los pacientes con FA, evidentemente, es la disminución de eventos tromboembólicos, principalmente el ictus. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado un incremento del riesgo de sangrado, asociado a mayor mortalidad en el tratamiento con antagonistas de la vitamina K en la FA no valvular de pacientes en HD¹⁰. Alguno de estos metaanálisis incluso ponían de manifiesto que con el empleo de warfarina no se reducía el riesgo de accidentes cerebrovasculares ni se reducía la mortalidad¹¹. La propia Sociedad Española de Cardiología no se pronuncia de manera taxativa, indicando en sus últimas Guías de 2016 que son precisos más estudios para establecer las mejores opciones de tratamiento en los pacientes con ERC avanzada. Por tanto, a falta de un consenso establecido, la anticoagulación en pacientes con FA y HD podría considerarse, valorando el posible beneficio de la terapia frente al riesgo que genera, en aquellos con alto riesgo embólico y que, a su vez, no tengan alto riesgo de sangrado¹².

Respecto a los fármacos empleados, como es bien sabido, los únicos anticoagulantes orales aprobados en España en el momento actual son los antagonistas de la vitamina K. Ninguno de los denominados «nuevos anticoagulantes» o «anticoagulantes de acción directa», ni los inhibidores directos del factor X (apixabán, rivaroxabán y edoxabán) ni los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) están aprobados para su empleo. Esto es debido a su alta tasa de eliminación renal, que oscila entre el 27% del apixabán, el 35-50% de los otros anti-factor X y el 80% del dabigatrán. Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba el empleo de apixabán en pacientes en tratamiento renal sustitutivo, a dosis inferiores a las de los pacientes sin deterioro de la función renal. Entre los estudios realizados, existen datos que demuestran la misma efectividad en la prevención del ictus con menor aparición de sangrado respecto al tratamiento con warfarina¹³. Más recientemente, se están realizando estudios similares con rivaroxabán, con resultados aún precoces¹⁴.

Teniendo en cuenta lo expuesto y volviendo a la paciente del caso, tras el diagnóstico de FA, sin entrar en la relación entre riesgo y beneficio, no se pautó anticoagulación oral con dicumarínicos al estar contraindicados por el antecedente de calcifilaxis. Sin embargo, tras el episodio de infarto esplénico, se reevaluó la situación de manera conjunta con Cardiología. Pese a que la frecuencia cardíaca estaba adecuadamente controlada, el hecho de documentarse la alternancia entre FA y ritmo sinusal, junto con el antecedente embólico, hacían recomendable anticoagulación. Dado que, en el momento actual, el empleo de apixabán no está aprobado en nuestro país, se decide el empleo de heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes, ya que es la única posibilidad farmacológica disponible, quedando reservado el intervencionismo (cierre percutáneo de

la orejuela cardiaca) en caso de complicación derivada del empleo de heparina o nuevo evento embólico.

CONCLUSIONES

En conclusión, el estudio de otras opciones terapéuticas a las ya establecidas, fundamentalmente la idoneidad de tratamiento con los nuevos anticoagulantes, en pacientes en diálisis sería

recomendable dado que estos pacientes podrían beneficiarse de otras alternativas a las escasas posibilidades terapéuticas disponibles en el momento actual.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sirvent AE, Enriquez R, Gallego JA, Millan I, Amoros F. Abdominal pain increasing during hemodialysis session, do not miss splenic infarction. *Hemodial Int*. 2011;15:117-8.
2. Kamaya A, Weinstein S, Desser TS. Multiple lesions of the spleen: differential diagnosis of cystic and solid lesions. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006;27:389-403.
3. Brett AS, Azizzadeh N, Miller EM, Collins RJ, Seegars MB, Marcus MA. Assessment of clinical conditions associated with splenic infarction in adult patients. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1125-8.
4. Chaturvedi A, Rathore YS, Chumber S, Joshi G, Garg R, Chaudhary D. Splenic infarcts and splenectomy: 5 years of surgical experience. *Indian J Surg*. 2021;83:1134-8.
5. Wand O, Tayer-Shifman OE, Houry S, Hershko AY. A practical approach to infarction of the spleen as a rare manifestation of multiple common diseases. *Ann Med*. 2018;50:494-500.
6. Herrero JA, González Parra E, Pérez García R, Tornero F, en representación del Grupo Estudio Español sobre Anticoagulación en Hemodiálisis. Estudio Español Sobre Anticoagulación en Hemodiálisis. *Nefrología*. 2012;32:143-52.
7. Miller LM, Hopman WM, Garland JS, et al. Cardioprotective medication use in hemodialysis patients. *Can J Cardiol*. 2006;22:755-60.
8. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, Turakhia M, Setoguchi S, Winkelmayr WC. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation*. 2012;126:2293-301.
9. Königsbrugge O, Posch F, Antlanger M, et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: Cross-Sectional results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on Hemodialysis (VIVALDI). *PLoS One*. 2017;12:e0169400.
10. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Dandecha P, Noppakun K, Phrommintikul A. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3:e000441.
11. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:273-85.
12. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in hemodialysis patients with atrial fibrillation: Evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;27;gfab060. doi: 10.1093/ndt/gfab060.
13. Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;26:291-8.
14. Miao B, Sood N, Bunz TJ, Coleman CI. Rivaroxaban versus apixaban in non-valvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease or receiving dialysis. *Eur J Haematol*. 2020;104:328-35.

Fracaso renal anúrico asociado a trombosis de aneurisma gigante de aorta abdominal

Ana Esther Sirvent¹, María del Carmen Ojados-Hernández², Ana Ródenas¹, Ricardo Enríquez³, Gonzalo Martínez Fernández¹, Concepción Alcázar Fajardo¹, Fernanda Ramos Carrasco¹, Antonio Pérez-Pérez¹, Dolores Morales-Cano², Alberto Javier Andreu-Muñoz¹

¹Sección de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia

²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia

³Nefrólogo sénior. Investigador independiente

NefroPlus 2021;13(2):63-65

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

RESUMEN

Se presenta el caso de un hombre de 77 años con antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y claudicación intermitente tratada mediante derivación aortobifemoral, que consulta por dolor abdominal y anuria de 2 días. Estaba diagnosticado, 15 años antes, de un aneurisma aórtico abdominal de 6,5 cm de diámetro; en el presente ingreso se evidencia la expansión de este y el efecto compresivo crónico sobre el riñón izquierdo. La tomografía computarizada con contraste revela la evolución de la trombosis del aneurisma y la hipoperfusión renal bilateral sin datos de infarto. Este caso ilustra las complicaciones nefrológicas en relación con la evolución natural de un aneurisma de aorta abdominal.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Aneurisma de aorta abdominal. Trombosis

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un hombre de 77 años con antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y claudicación intermitente tratada mediante derivación aortobifemoral, que consulta por dolor abdominal y anuria de 2 días.

Diagnosticado en otro hospital, 15 años antes, de un aneurisma aórtico abdominal (AAA) de 6,5 cm de diámetro, con un trombo excéntrico, el paciente rechazó la reparación quirúrgica. Ingresado 3 meses antes por molestias abdominales, la tensión arterial era de 126/82 mmHg en tratamiento con valsartán y diltiazem. La tomografía computarizada (TC) con contraste mostraba un AAA gigante en expansión (11 x 12 x 20 cm) con efecto compresivo en el riñón izquierdo (fig. 1A) que tenía vas-

cularización colateral; la arteria renal derecha se mantenía permeable (fig. 2A). También se observaba un trombo mural que ocupaba el 80% de la luz aórtica (fig. 1C). Fue dado de alta asintomático con una concentración de creatinina sérica de 1,3 mg/dl, en tratamiento conservador.

En el ingreso actual, la presión arterial se mantiene estable sin cambios en el tratamiento. En la exploración física destaca la ausencia de pulsos arteriales de miembros inferiores. Los hallazgos de laboratorio más relevantes son: urea de 73 mg/dl, creatinina sérica de 3,26 mg/dl, hemoglobina de 10,3 g/dl; plaquetas, coagulación, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH), troponina y proteína C-reactiva normales; ECG en ritmo sinusal. La ecografía Doppler no es concluyente en un enfermo poco colaborador. La TC sin contraste muestra un tamaño estable del aneurisma, sin signos de uropatía obstructiva. Se suspenden el valsartán y el diltiazem, se administra analgesia y se inicia hemodiálisis por anuria persistente. El TC con contraste revela una trombosis del AAA en progresión hasta la transición toracoabdominal; por debajo de este nivel no se observa ninguna arteria visceral (fig. 2B); el nefrograma demuestra hipoperfusión renal bilateral sin datos de infarto (fig. 1B y 1D), por lo que se diagnostica de trombosis aórtica con síndrome de mala perfusión

Correspondencia: Ana Esther Sirvent

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario Reina Sofía.

Avda. Intendente Jorge Palacios, 1, 30003 Murcia.

anaesipe@gmail.com

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

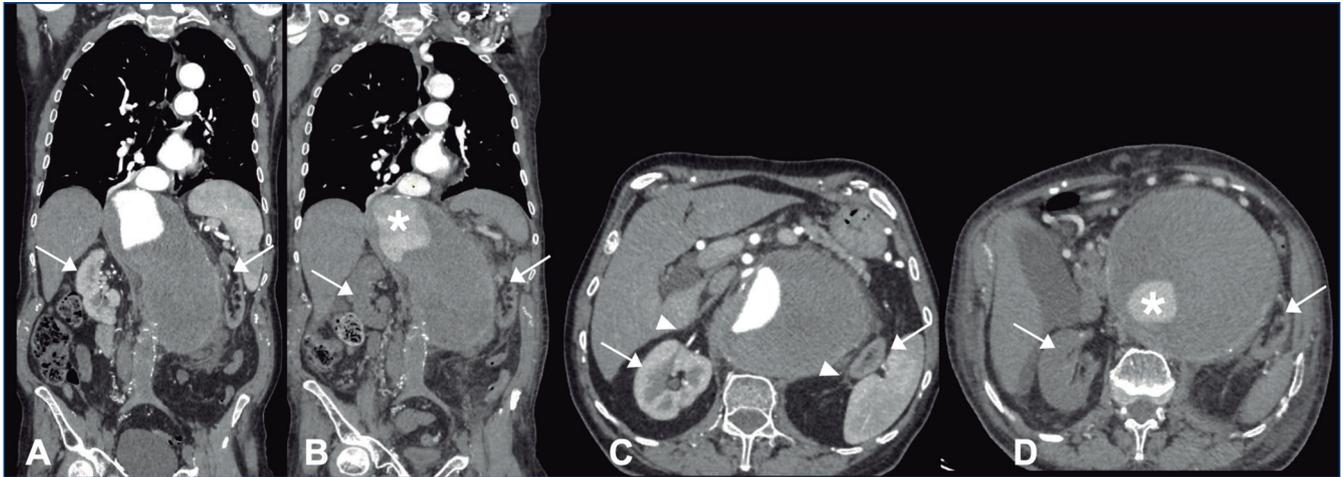


Figura 1. Angiografía por tomografía computarizada (TC) con reconstrucción de la aorta abdominal; proyecciones coronal y axial (A y C) al inicio del estudio y en el paciente anúrico (B y D), respectivamente. A) Angiografía por TC que demuestra trombosis del aneurisma aórtico abdominal y trombosis completa de la derivación aortobifemoral. La luz aórtica verdadera se realza con medio de contraste. El riñón izquierdo, más pequeño y muy comprimido, denota un realce de contraste diferente del derecho (flechas blancas). B) Obsérvese la diferencia de realce entre la aorta torácica con la disminución de la densidad de contraste en la luz aórtica verdadera debido a un trombo intraluminal parcial (asterisco blanco). C) Proyección axial. Aneurisma parcialmente trombosado con la luz aórtica realzada con medio de contraste. El riñón izquierdo más pequeño intensamente comprimido denota un realce de contraste diferente (flecha) del derecho (flecha); vascularización de ambos riñones (cabezas de flecha). D) Existe una disminución de la densidad de contraste en la luz aórtica verdadera debido a un trombo intraluminal parcial. Se observa hipoperfusión generalizada de vísceras y de ambos riñones.

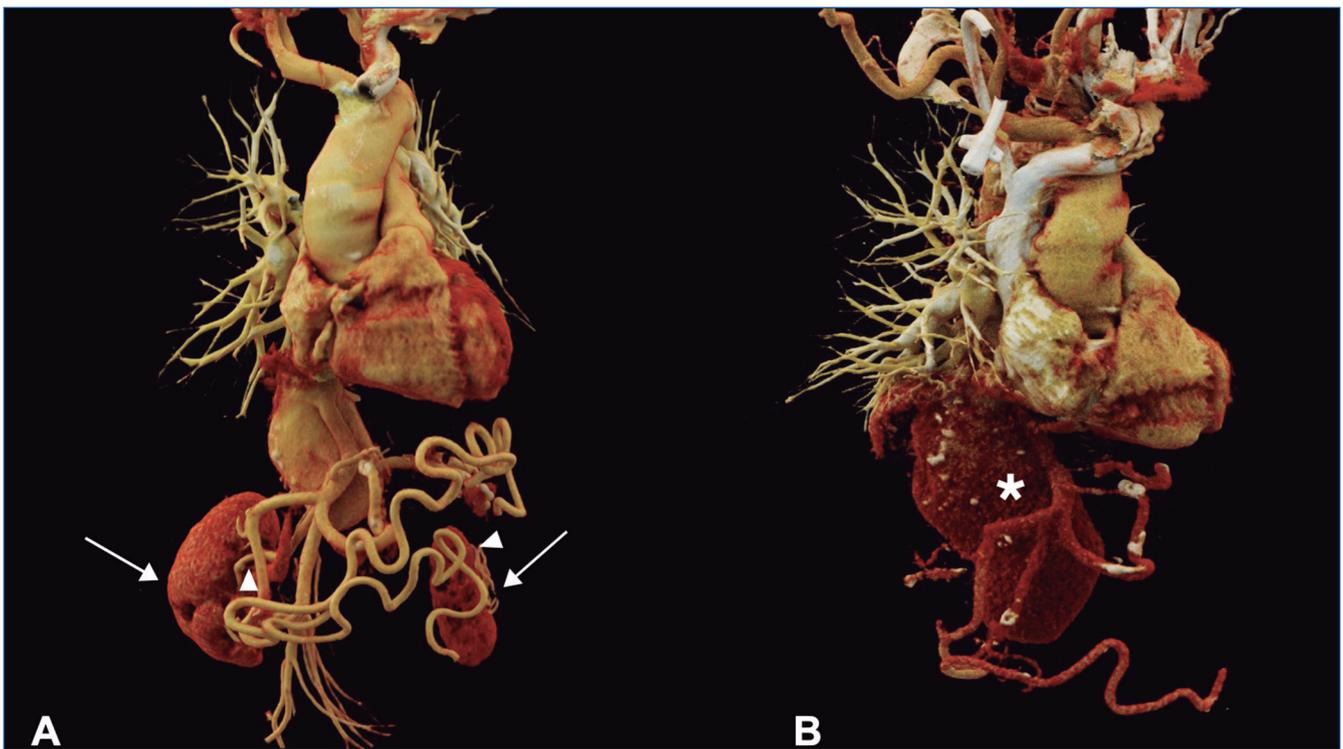


Figura 2. Angiografía por tomografía computarizada de reconstrucción volumétrica de la aorta abdominal al inicio del estudio (A) y en el paciente anúrico (B). A) Muestra aneurisma aórtico abdominal (AAA) gigante, normal opacificación renal derecha (flecha) y de la arteria renal derecha (cabeza de flecha). El riñón izquierdo es más pequeño, también está contrastado (flecha) y se observan arterias colaterales capsulares que lo irrigan (cabeza de flecha). B) Muestra AAA con trombosis en progresión (asterisco blanco) con flujo lento por debajo de la aorta torácica. Los riñones no se opacifican, tampoco la arteria renal derecha ni las arterias capsulares del riñón izquierdo.

visceral y renal. El paciente presenta dolor lumbar importante y mala tolerancia a la hemodiálisis; a petición suya y de la familia se remite a domicilio con tratamiento paliativo.

La trombosis aguda de un AAA es un evento raro y más infrecuente que la disección. Puede ser precipitada por diversos factores, como depleción de volumen, hipotensión arterial, estados de hipercoagulabilidad, tromboembolia cardiaca o embolización distal de un fragmento de un trombo mural proximal¹. La trombosis de un AAA puede complicarse con fracaso renal fundamentalmente por la progresión del trombo y oclusión de las arterias renales con o sin infarto, y por tromboembolia desde el trombo mural a los vasos colaterales². En este paciente se ilus-

tran las complicaciones nefrológicas en relación con la evolución natural del AAA. Inicialmente, sufrió la compresión del riñón izquierdo por el aneurisma; la función renal se mantuvo estable durante varios años a pesar de las proporciones del aneurisma. Finalmente, la extensión distal del trombo determinó hipoperfusión, sin infarto, del riñón derecho con anuria y deterioro de la función renal. No es posible descartar que, en este deterioro, haya desempeñado algún papel el antagonista del receptor de la angiotensina II.

Conflicto de intereses

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirose H, Takagi M, Hashiyada H, Miyagawa N, Yamada T, Tada S, et al. Acute occlusion of an abdominal aortic aneurysm--case report and review of the literature. *Angiology*. 2000;51:515-23. doi: 10.1177/000331970005100611.
2. Le Goff C, Ryckelynck JP, Levaltier B, Henri P, Lobbedez T, Hurault de Ligny B. Reversible acute renal failure following aortic thrombosis inducing bilateral renal-artery occlusive disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:879-81.

Nefropatía membranosa *de novo* en el trasplante renal

Inés Perezpayá¹, Paula Rodríguez², Judit Cacho³, María Molina¹, Rosana Gelpi¹, Omar Taco¹, Javier Juega¹, Laura Cañas¹, Anna Vila¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

³Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2021;13(2):66-70

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

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 43 años con enfermedad renal crónica de base secundaria a una nefritis intersticial crónica diagnosticada mediante biopsia renal. Receptora de un trasplante renal de donante cadáver tipo muerte encefálica en 2017 de bajo riesgo inmunológico en tratamiento inmunosupresor con prednisona, tacrolimús y everolimús, a los 2 años tras el trasplante renal presenta un aumento de la proteinuria hasta 2,2 g/24 h sin hematuria ni deterioro de la función renal asociado. Dentro del estudio, destaca la detección de anticuerpos antidonante específicos contra B27 con intensidad de fluorescencia media de 1.000 con resto del estudio dentro de la normalidad. Se realiza biopsia renal con diagnóstico de nefropatía membranosa *de novo* estadio I-II, sin hallazgos sugestivos de rechazo. Se solicitaron anticuerpos circulantes frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A₂ (anti-PLA2R), que fueron negativos, y se descartaron otras posibles causas secundarias. Se inició tratamiento antiproteinúrico con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y se cambió de everolimús a ácido micofenólico, con una mejoría progresiva de la proteinuria hasta ser el último control de 0,766 g/d.

La nefropatía membranosa *de novo* es la glomerulopatía *de novo* más frecuente en el trasplante renal. Por ello es importante conocer la asociación con otras patologías (virus de la hepatitis C [VHC], síndrome de Alport o rechazo mediado por anticuerpos), presentación clínica y hallazgos anatomopatológicos característicos que permitan identificarla.

Palabras clave: Caso clínico. Trasplante renal. Nefropatía membranosa *de novo*

INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa *de novo* (NMdn) es la causa más frecuente de glomerulopatía *de novo* en el trasplante renal, con una incidencia entre el 1,5 y el 2%^{1,2}.

La aparición a partir del primer año postrasplante, la presencia de depósitos subepiteliales IgG₁ y la ausencia de anticuerpos circulantes frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A₂ (anticuerpos anti-PLA-2R) son algunos de los datos característicos de la NMdn que permiten diferenciarla de la nefropatía membranosa (NM) recurrente.

Correspondencia: Inés Perezpayá Alonso

Departamento de Nefrología.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Carretera de Canyet, s/n, 08916 Badalona, Barcelona.

inesperezpaya@hotmail.com

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

La asociación con el rechazo mediado por anticuerpos u otras patologías (síndrome de Alport, virus de la hepatitis C o nefropatía obstructiva), así como la fisiopatología o el tratamiento, son puntos discutidos dentro de la NMdn.

Presentamos el caso de una paciente trasplantada renal con NMdn tras el trasplante renal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años, diagnosticada de síndrome mielodisplásico de alto grado en septiembre de 2007. En febrero de 2008 recibió trasplante alogénico mieloablativo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica acondicionado con busulfano y ciclofosfamida, consiguiendo remisión completa citológica y citogénica. La función renal se mantuvo dentro de la normalidad durante todo el tratamiento.

En noviembre de 2011, se remite a Nefrología por deterioro de la función renal con creatinina máxima de 3,8 mg/dl. En la exploración física destacó sequedad de piel y mucosas, aunque el

resto de la exploración fue normal. El sedimento no era patológico ni hubo hematuria ni proteinuria asociadas. Se completó el resto del estudio con proteinograma dentro de la normalidad, el estudio de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anti-Ro, anticuerpos anti-La, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y anticuerpos anti-MBG) fue negativo, las crioglobulinas y el anticuerpo antifosfolipídico fueron negativos, el factor reumatoide y el complemento estaban dentro de la normalidad y las serologías del virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas. La prueba de Schimmer fue negativa. La ecografía renal describía ambos riñones con morfología y ecoestructura dentro de la normalidad, con la cortical discretamente hiperecogénica aunque de grosor conservado.

Dado el contexto clínico de la paciente y la normalidad de las pruebas realizadas, exploración física y anamnesis, se decide realizar biopsia renal que describe hallazgos compatibles con una nefritis intersticial crónica con depósitos inmunes de IgG, C3, kappa y lambda en la membrana basal tubular y fibrosis intersticial y atrofia tubular que afecta al 30-40% de la corteza renal (fig. 1).

Aunque no se identificaron fármacos que pudieran estar relacionados con una nefritis inmunoalérgica, se decidió iniciar empíricamente tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.

A pesar del tratamiento, la paciente presentó deterioro progresivo de la función renal y requirió inicio de hemodiálisis en noviembre de 2013 e inclusión en lista de espera de trasplante renal.

En septiembre de 2017 se realizó trasplante renal de donante cadáver tipo muerte encefálica, isogrupo sanguíneo 0+, incom-

patibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) de 1-2-1, sin anticuerpos previos preformados tanto por citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) como por Luminex; pruebas cruzadas pretrasplante negativas. Se procedió a tratamiento inmunosupresor de inducción con basiliximab y de mantenimiento con prednisona, tacrolimús y everolimús.

Presentó buena evolución de la función renal hasta que en enero de 2019 comenzó con aumento de proteinuria progresiva hasta 2,2 g en orina de 24 h, sin hematuria y con función renal dentro de la normalidad. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para citomegalovirus y virus BK fue negativa. La ecografía Doppler renal mostró hallazgos dentro de la normalidad. La detección de anticuerpos antidonante específicos contra HLA B27 con MFI (*mean fluorescence intensity*) fue de 1.000. Los niveles de inmunosupresión se encontraban en rango.

Ante la normalidad de las pruebas complementarias, exploración física y anamnesis, se decidió realizar biopsia ecoguiada del injerto renal en la que se describió un engrosamiento focal de la pared capilar a expensas de pequeños depósitos inmunes de localización subepitelial y leve expansión del mesangio. Con la tinción de plata metenamina, se pusieron de manifiesto sutiles proyecciones de la membrana basal (*spikes*) entre estos depósitos. La fibrosis y la atrofia tubular comprometían al 20% de la corteza. No se observaron rasgos morfológicos que sugirieran rechazo y las arteriolas mostraban leve depósito hialino.

Con técnicas de inmunofluorescencia directa, se objetivaba positividad granular difusa en la membrana capilar para IgG (fig. 2B), C3, C1q, kappa y lambda. No se identificaron depósitos inmunes en las membranas basales tubulares.

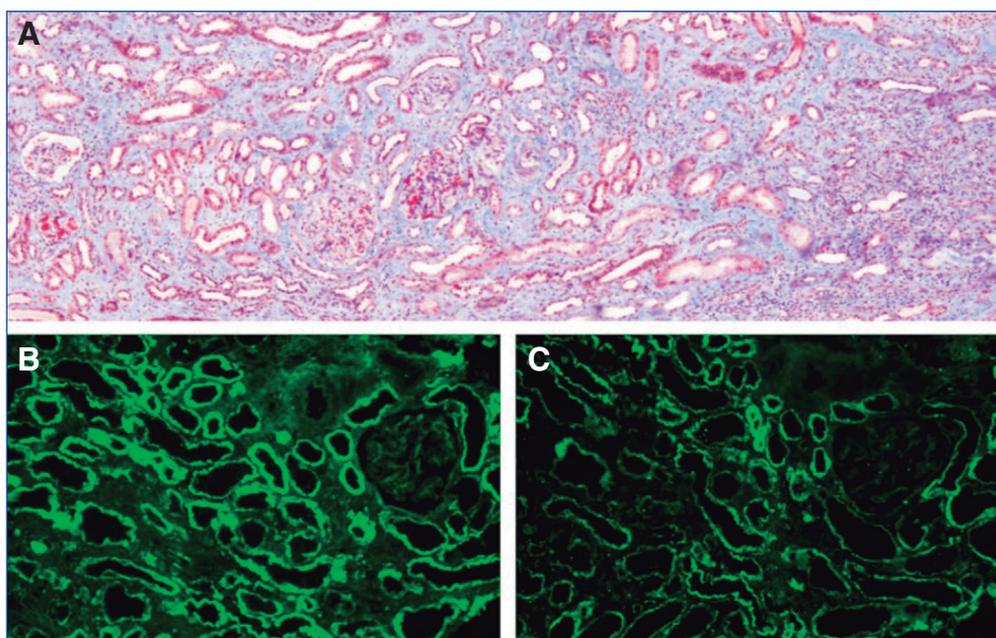


Figura 1. Biopsia de riñón nativo. A) Nefritis intersticial crónica (tricroómico de Masson, $\times 40$). B) Depósito granular en la membrana basal para IgG y C) kappa (inmunofluorescencia, $\times 100$).

Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas adicionales. La inmunotinción para C4d mostró una positividad granular difusa en la pared capilar glomerular superponible a la de la inmunofluorescencia. Sin embargo, fue negativa en los capilares peritubulares, hallazgo que no apoyaba el diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

De forma adicional, se realizaron inmunotinciones para IgG₄ y PLA2R que resultaron negativas.

Debido al contexto clínico de la paciente junto con los hallazgos morfológicos e inmunológicos, se estableció el diagnóstico de nefropatía membranosa *de novo* estadio I-II en injerto renal.

Dados los hallazgos histológicos, se solicitaron anticuerpos circulantes frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A₂ (anti-PLA2R) siendo negativos, y se descartaron otras causas secundarias de NMdn: estudio de autoinmunidad, así como serologías del VIH, VHB y VHC con resultados dentro de la normalidad o negativos. Ante la ausencia de síntomas asociados y la normalidad analítica, la sospecha de proceso neoplásico intercurrente era baja. No había antecedentes familiares de interés ni alteraciones auditivas ni visuales. Había anticuerpos anti-HLA específicos de donante (DSA, por sus siglas en inglés) aunque con intensidad de luminiscencia media no significativa. La ecografía renal no presentaba alteración estructural de la vía urinaria.

Por ello, teniendo en cuenta el rango de proteinuria no nefrótica asociado a la función renal dentro de la normalidad, se decidió iniciar tratamiento antiproteinúrico con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), cambio de everolimus a ácido micofenólico manteniendo niveles de fármacos inmunosupresores en rango y control de factores de riesgo cardiovascular. Tras el inicio del tratamiento, la paciente presentó una importante mejoría de la proteinuria a los 5 meses con 0,766 g/día con función renal dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN

Es importante saber diferenciar entre la NMdn y la NM recurrente, ya que, respecto a la aparición de manifestaciones clínicas, patogenia y entidades asociadas, existen diferencias importantes que vale la pena destacar (tabla 1).

La *presentación clínica* de ambas puede ser variada, desde asintomática hasta proteinuria nefrótica grave. En la mayoría de los casos de NMdn, los pacientes suelen presentarse asintomáticos con función renal normal y proteinuria en rango no nefrótico³. La NMdn, como ocurre en nuestro caso, tiene una presentación tardía, pasado el primer año del trasplante⁴, mientras que la NM recurrente suele ser más temprana, dentro del primer año tras el trasplante.

En la NMdn, cualquier daño tisular a nivel renal puede desencadenar una respuesta que activa las células inflamatorias y me-

Tabla 1. Diferencias entre la nefropatía membranosa *de novo* y la recurrente en el trasplante renal (TR)

	<i>De novo</i>	Recurrente
Tiempo	>1 año tras TR	<1 año tras TR
Manifestaciones clínicas	+ -> +++ (+/- deterioro de la función renal)	+++ (+/- deterioro de la función renal)
Asociación	VHC, síndrome de Alport, obstrucción ureteral, recurrencia de la nefropatía por IgA o <i>neoplasia</i>	Primaria frente a secundaria (VHB, neoplasia o enfermedad de Alzheimer)
Biopsia renal	Proliferación mesangial moderada ¹ Depósitos con distribución <i>focal y segmentaria</i> en subepitelio Depósitos <i>subepiteliales +/- subendoteliales</i> (HLA) IF: IgG ₁ ¹ , sin PLA2R ² Aparición de DSA +/- histología con AMR (C4d+)	Sin proliferación mesangial Distribución <i>difusa</i> Depósitos <i>subepiteliales</i> IF: IgG _g PLA2R+
	Ambas son causadas por anticuerpos circulantes dirigidos contra Ag endógenos/exógenos localizados en el podocito. Cambia el desencadenante	

Por cortesía de la Dra. J. Cacho.

¹Ponticelli C, Glassock RJ. Review de novo membranous nephropathy in kidney allografts. A peculiar form of alloimmune disease? ESOT. 2012;25:1205-10.

²Xipell M, Rodas LM, Villarreal J, Molina A, Reinoso-Moreno J, Blasco M, et al. The utility of phospholipase A2 receptor autoantibody in membranous nephropathy after kidney transplant. Clin Kidney J. 2018;3:422-8.

AMR: rechazo mediado por anticuerpos; DSA: anticuerpos anti-HLA específicos de donante; HLA: antígeno leucocitario humano; IF: inmunofluorescencia; Ig: inmunoglobulina; PLA2R: receptor tipo M de la fosfolipasa A2; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

diadores del sistema de inmunidad innata. Este ambiente inflamatorio provoca una exposición de proteínas citoplasmáticas podocitarias que se exteriorizan en la membrana actuando como antígenos. Estos antígenos serán presentados por células dendríticas a linfocitos T que activarán linfocitos B para la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos se unirán a los antígenos podocitarios para formar inmunocomplejos *in situ* a nivel subepitelial, lo que provocará una remodelación de la membrana basal glomerular⁵.

Es infrecuente la *asociación* de la NMdn con la presencia de anticuerpos anti-PLA2R o THSD7A en suero, así como su positividad en la biopsia renal. Se han observado asociaciones con otras patologías en el caso de la NMdn, como el síndrome de Alport, infarto renal, uropatía obstructiva, virus de la hepatitis B y C, y nefropatía por IgA recurrente⁶⁻⁹. Todas ellas fueron descartadas en nuestro caso, ya sea por negatividad analítica, ecográfica o muy baja sospecha clínica. No se encontró evidencia en la bibliografía que asocie el tratamiento con everolímús a la NMdn.

A nivel *histológico*, existen diferencias fundamentales que ayudan a confirmar el diagnóstico de una NMdn frente a una recurrente, cuando el contexto clínico-serológico es adecuado. En ocasiones, la NMdn puede ir asociada a una proliferación mesangial, presentarse en diferentes estadios evolutivos o estar asociada a rechazo mediado por anticuerpos, mostrando hallazgos morfológicos concomitantes como capilaritis peritubular, depósito de C4d en los capilares peritubulares o glomerulopatía del trasplante⁵.

Existen herramientas diagnósticas adicionales a las tinciones histológicas básicas que permiten diferenciar entre ambas entidades. El estudio de las subclases de IgG con técnicas de inmunofluorescencia directa o de inmunohistoquímica puede ser útil para discriminar una NMdn de una NM recurrente. En la NMdn predominan los depósitos de IgG₁, mientras que en la NM recurrente predominan los de IgG₄, que a su vez suelen ser positivos para el PLA2R^{5,10}.

En la biopsia de nuestro caso, se demostró la ausencia de positividad para PLA2R e IgG₄, lo que apoyaba el diagnóstico de NM *de novo* en el injerto renal. Tampoco existía evidencia histológica previa de NM pese a que en la biopsia del riñón nativo se objetivaron depósitos inmunes de IgG en la membrana basal tubular, hallazgo que se asocia a las formas secundarias de NM (fig. 2).

La asociación de esta entidad con el *rechazo mediado por anticuerpos* o glomerulopatía del trasplante está muy discutida. Algunos estudios defienden esta asociación, como explica Honda K et al¹¹, tras haber encontrado una mayor incidencia de características histológicas representativas del rechazo mediado por anticuerpos como la capilaritis peritubular en las biopsias de pacientes con NMdn, en comparación con casos control, aunque solo en 5 de los 17 casos presentaban DSA.

El rechazo mediado por anticuerpos puede ser el desencadenante que active la cascada inflamatoria que justifique la aparición de una NMdn, por lo que descartar su existencia debería ser obligatorio en los casos diagnosticados de NMdn ya que se

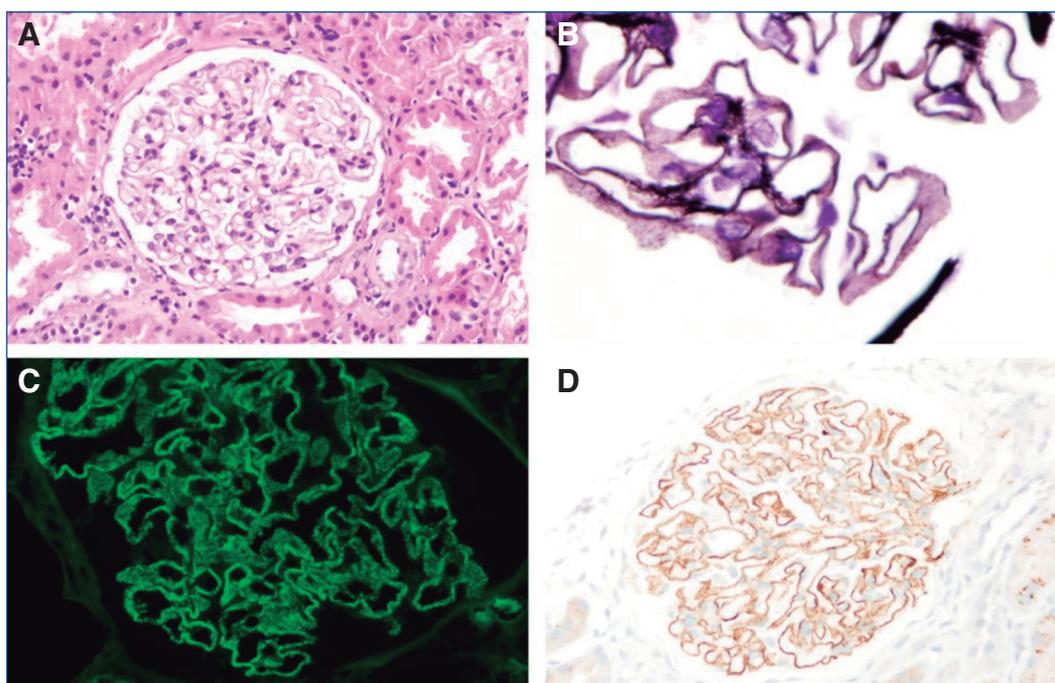


Figura 2. Glomerulonefritis membranosa *de novo* en el injerto renal. A) Discreto engrosamiento de la pared capilar glomerular (hematoxilina-eosina, $\times 200$). B) Proyecciones de la membrana basal (*spikes*) (plata-metamina, $\times 1.000$). C) Depósito subepitelial granular de IgG (inmunofluorescencia, $\times 400$). D) Positividad granular para C4d (inmunohistoquímica, $\times 200$).

ha observado, además, que los casos en los que se asocia el rechazo mediado por anticuerpos, el pronóstico es peor^{5,10-15}.

Respecto al *tratamiento* de la NMdn, poco hay descrito y todo se basa en la experiencia obtenida de la NM recurrente o NM idiopática previa al trasplante. El pronóstico de la NMdn es incierto. A pesar de que hay pequeños estudios que describen un mal pronóstico con el 50% de pérdida del injerto, no se ha aclarado si ese alto porcentaje es a consecuencia de la asociación con rechazo crónico y/o mediado por anticuerpos o por la NMdn *per se*¹⁶.

Esto genera incertidumbre a la hora de determinar lo agresivo que se ha de ser con el tratamiento. El primer paso es el inicio de tratamiento antiproteinúrico, así como un control riguroso de la tensión arterial, hiperlipidemia y, en casos seleccionados, anticoagulación. A medida que la proteinuria sea mayor (por lo general en rangos de > 4 g/24 h) o exista un deterioro progresivo de función renal se plantea el aumento de los niveles de inmunosupresión o la introducción de otros fármacos, como el rituximab o ciclofosfamida y corticoides, aunque sin ninguna evidencia clara de su eficacia³.

En caso de existir una asociación con otra patología, como cabría esperar, el tratamiento principal es el de la patología

coexistente, como sería, por ejemplo, en el caso de la asociación con el rechazo mediado por anticuerpos, el tratamiento de este.

En nuestro caso, basándonos en las recomendaciones de las distintas revisiones, al tener una función renal dentro de la normalidad con una proteinuria en rango no nefrótico, iniciamos tratamiento con IECA con buena respuesta al tratamiento, consiguiendo un descenso de la proteinuria hasta 700 mg/24 h.

CONCLUSIONES

En conclusión, consideramos de interés el caso de nuestra paciente, no solo por la infrecuencia de la entidad, sino también por el reto diagnóstico que supone diferenciar una recurrencia de NM de una NMdn, además de las implicaciones terapéuticas y pronósticas, sobre todo en lo referido a su asociación con el rechazo mediado por anticuerpos.

Conflicto de intereses

Los Dres. Inés Perezpayá, Paula Rodríguez, Judit Cacho, María Molina, Rosana Gelpi, Omar Taco, Javier Juega, Laura Cañas y Anna Vila declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aline-Fardin A, Rife G, Martin L, Justrabo E, Bour JB, D' Athis P, et al. Recurrent and de novo membranous glomerulopathy after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:669-71.
2. Charpentier B, Lévy M. [Cooperative study of de novo extramembranous glomerulonephritis in renal allografts in humans: report of 19 new cases in 1550 renal transplant patients of the transplantation group of the Ile de France]. *Nephrologie.* 1982;3:158-66.
3. Schwarz A, Krause PH, Offerman G, Keller F. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation.* 1994;58:650.
4. Honda K, Horita S, Toki D, Taneda S, Nitta K, Hattori M, et al. De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clin Transplant.* 2011;25:191-200.
5. Ponticelli C, Glassock JR. De novo membranous nephropathy (MN) in kidney allografts. A peculiar form of alloimmune disease? *Trans Int.* 2012;25:1205-10.
6. Prasad GV, Sweet JM, Cole EH, Cardella CJ. Allograft de novo membranous nephropathy complicating Alport's syndrome. *Nephron.* 2000;86:227.
7. Steinmuller DR, Stilmant MM, Idelson BA, et al. De novo development of membranous nephropathy in cadaver renal allografts. *Clin Nephrol.* 1978;9:210.
8. Hoitsma AJ, Kroon AA, Wetzels JF, Assmann KJ, Berden JH, Koene RA. Association between ureteral obstruction and de novo membranous nephropathy in renal allografts. *Transplant Proc.* 1990;22:1388.
9. Koselj-Kajtina M, Rott T, Koselj M, et al. Recurrent immunoglobulin A nephropathy complicated with de novo membranous glomerulonephritis in renal allografts. *Transplant Proc.* 2002;34:3117.
10. Abbas F, El Kossi M, Kim Jin J, Sharma A, Halawa A. De novo glomerular diseases after renal transplantation: How is it different from recurrent glomerular diseases? *World J Transplant.* 2017;7:285-300.
11. Honda K, Horita S, Toki D, et al. De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clin Transplant.* 2011;25:191-200.
12. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy.* 2014;34:733-744.
13. Patel K, Hirsch J, Beck L, Herlitz L, Radhakrishnan J. De novo membranous nephropathy in renal allograft associated with antibody-mediated rejection and review of the literature. *Transplant Proc.* 2013;45:3242-8.
14. Abbas F, et al. De novo glomerular diseases after renal transplantation. *World J Transplant.* 2017;7:276-363.
15. Monga G, Mazzucco G, Basolo B, Quaranta S, Motta M, Segoloni G, et al. Membranous glomerulonephritis (MGN) in transplanted kidneys: morphologic investigation on 256 renal allografts. *Mod Pathol.* 1993;6:249-58.
16. Truong L, Gelfand J, D'Agati V, et al. De novo membranous glomerulonephropathy in renal allografts: a report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:131.

Poliomavirus BK y trasplante renal. Revisión actualizada

Polyomavirus BK and kidney transplantation. Updated review

Victoria Reig Calabuig

Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Valencia

NefroPlus 2021;13(2):71-77

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

RESUMEN

Introducción. El poliomavirus BK (BKV) es un virus ubicuo que produce una infección primaria durante la infancia sin apenas implicación clínica y permanece quiescente en las células tubulares renales y uroepiteliales. Sin embargo, en los pacientes que han sufrido un trasplante renal y debido a la terapia inmunosupresora que lo acompaña, puede reactivarse y ocasionar graves complicaciones, como nefritis tubulointersticial, estenosis ureteral o cistitis hemorrágica, para desencadenar la pérdida del órgano como última instancia.

Objetivos. Revisión de la bibliografía existente sobre el ciclo viral del BKV, la progresión de la infección y el desarrollo de una nefropatía asociada al virus BK (BKVAN) en el paciente con trasplante renal. Evaluación de las estrategias en prevención, detección, diagnóstico de la enfermedad y tratamiento.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed y UptoDate.

Resultados y discusión. Presentación de una revisión actualizada de la microbiología, patogenia, clínica, diagnóstico, pronóstico y posibilidades de tratamiento de la infección por BKV y una BKVAN.

Conclusión. Actualmente, la reducción de la inmunosupresión, a pesar de los riesgos que la acompañan, continúa siendo la mejor opción terapéutica. Se resalta la necesidad de una terapia dirigida anti-BKV. Mientras tanto, la detección y el diagnóstico precoz de la infección por BKV y la BKVAN son de vital importancia para establecer unas medidas de manejo efectivas antes de que se produzca el daño irreversible del órgano.

Palabras clave: Poliomavirus BK (BKV). Nefropatía asociada al poliomavirus BK (BKVAN). Inmunosupresión. Trasplante renal

ABSTRACT

Introduction. *Polyomavirus BK (BKV) is an ubiquitous virus that produces a primary infection during childhood with little clinical involvement and remains quiescent in renal tubular and uroepithelial cells. However, in patients who have undergone a kidney transplant and due to the accompanying immunosuppressive therapy, it can reactivate and cause serious complications such as tubulointerstitial nephritis, ureteral stenosis, or hemorrhagic cystitis, triggering the graft loss as a last resort.*

Objectives. *Review of the existing literature on the BKV viral cycle, the progression of the infection and the development of a BK virus Associated Nephropathy (BKVAN) in patients with kidney transplantation. Evaluation of strategies in prevention, detection, diagnosis of the disease and treatment.*

Material and methods. *A bibliographic search was carried out in the electronic databases PubMed Medline, and UptoDate.*

Correspondencia: Victoria Reig Calabuig

Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

Avda. Blasco Ibáñez, 15, 46010 Valencia.

victoriareigcalabuig@gmail.com

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

Results and discussion. *Presentation of an updated review of the microbiology, pathogenesis, symptoms, diagnosis, prognosis, and treatment choices of BKV infection and a BKVAN.*

Conclusion. *Currently, the reduction of immunosuppression, despite the risks that accompanies it, is the best therapeutic option. The need for targeted anti-BKV therapy is highlighted. Meanwhile, early detection and diagnosis of BKV and BKVAN infection are essential to establish effective management measures before irreversible renal damage occurs.*

Key words: *Polyomavirus BK (BKV). Polyomavirus BK Associated Nephropathy (BKVAN). Immunosuppression. Kidney transplantation*

INTRODUCCIÓN

El poliomavirus BK (BKV) fue aislado por Gardner en 1971 en un paciente receptor de un trasplante renal inmunodeprimido con estenosis ureteral y sus siglas se corresponden con las iniciales de este paciente, «B.K.»¹⁻³. El BKV, junto con el virus JC y otros trece más, es miembro de la familia *Polyomaviridae*. Se trata de un virus de ADN bicatenario (dsDNA), cápside icosaédrica y sin envoltura¹⁻³.

Se sostiene que mayoritariamente a través de la vía respiratoria^{1,2,4} causa una infección primaria durante la infancia que cursa de forma asintomática. El virus persiste silente de por vida en los túbulos renales y las células uroepiteliales. Varios estudios han demostrado que el 70% de los niños han estado en contacto con el BKV antes de los 10 años y que el 80% de los adultos son seropositivos para este^{1,2,5}.

En el caso particular del trasplante renal, se ha comprobado que el 80% de los pacientes trasplantados experimentan viruria por BKV, el 20% viremia por BKV y, de ellos, entre el 1 y el 10% desarrollarán una nefropatía asociada a BKV (BKVAN), de los cuales, el 50-80% perderán el órgano por esta causa^{1-3,5}.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ciclo viral y bases microbiológicas

Actualmente no está clara la ruta endocítica, mediante la cual el virus entra en las células del epitelio tubular renal. En los últimos estudios se ha podido demostrar la implicación de la vía mediada por caveolas como por clatrina; incluso se baraja la posibilidad de la existencia de otra ruta alternativa desconocida, pues en estudios en los que estas dos fueron silenciadas, la infección continuaba teniendo lugar^{1,2}.

Tanto para la infección activa como para la infección latente se propone que el genoma BKV permanece episomal en el núcleo de las células tubulares epiteliales^{1,6}. El potencial oncogénico de los virus de la familia *Polyomaviridae* en el contexto de la inmunosupresión ha sido reconocido y extensamente estudiado⁷; de hecho, el término *polyoma* hace referencia a «múltiples tumores»^{4,7}. Sin embargo, la asociación del BKV y el mecanismo de oncogénesis no está clara actualmente.

La replicación viral tiene lugar de forma bidireccional y recluta el complejo ADN-polimerasa de la célula huésped^{8,9}. Como se

ha podido comprobar por microscopía óptica y electrónica, y debido a la ausencia de caspasa-3, bcl-2 y la distribución regular del ADN celular, la muerte de la célula huésped se produce mayoritariamente por necrosis y no por apoptosis⁹.

Destacamos la relevancia del papel de los microARN (miARN) codificados por el virus y que tienen una función reguladora en el ciclo de la replicación viral^{1,2,8,10}. Mayores niveles de 3p y 5p miARN se han detectado en los pacientes que desarrollan BKVAN, por lo que se sugiere su implicación en el mecanismo de latencia, reactivación y patogénesis de BKVAN¹⁰. Se relacionan miARN-p5 con la evasión de las células T citotóxicas, y miARN-p3 con la evasión de las células *natural killer* (NK) a través de su interacción con el ligando ULBP3 inducido por estrés⁸. En el estudio realizado por Virtanen et. al.¹⁰ se objetiva el papel de los miARN y su relación con las cepas arquetipo. La cepa arquetipo del virus sería la forma trasmisible, que produce la infección primaria asintomática persistente^{1,2}, mientras que la cepa reordenada es la resultante de las duplicaciones y deleciones que tienen lugar con la replicación activa de la reactivación del virus, por lo que es el genotipo asociado con la enfermedad renal^{1,2}. Elevados niveles de miARN coexistentes con cepas arquetipo cursan con una replicación controlada y detenida, mientras que la presencia de cepas reordenadas no se encuentra relacionada con la expresión de miARN¹⁰.

Reactivación viral

Existen numerosos factores de riesgo implicados en la reactivación viral que se recogen en la tabla 1. De forma simplificada podríamos afirmar que la reactivación del virus BK tiene origen en el donante y ocurre tempranamente tras el trasplante (tiempo menor a 2 años) en contexto del pico de inmunosupresión específica del órgano, sumado al proceso traumático que supone la intervención quirúrgica^{1-3,8,9,11,12}.

Por excelencia, es la potencia del esquema inmunosupresor lo que más fuertemente se asocia con un incremento en la replicación viral. Asocian una mayor incidencia de viremia BKV y BKVAN: globulina antitimocítica de conejo (r-ATG)¹, tacrolímús^{1,2}, micofenolato de mofetilo² y altas dosis de esteroides⁹. Asocian una menor incidencia de viremia BKV y BKVAN: ciclosporina A^{8,13} e inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORi)^{1,2}.

Recientemente se ha focalizado la atención en la implicación de los diferentes fármacos en el ciclo viral, reflejando en los últimos estudios cómo el tacrolímús es capaz de favorecer la replicación

Tabla 1. Factores de riesgo para la reactivación del poliomavirus BK

Factores asociados al virus	Factores asociados al donante	Factores asociados al receptor	Factores asociados al proceso del trasplante
<ul style="list-style-type: none"> – Genotipo 	<ul style="list-style-type: none"> – Seropositividad BKV – Seropositividad CMV – Donante fallecido – Sexo femenino – Edad <18 o >60 – Ausencia de HLA C7 	<ul style="list-style-type: none"> – Edad <18 o >50 – Sexo masculino – Raza (afroamericana) – Obesidad (IMC >30) – Diabetes – Seronegatividad BKV – Ausencia de HLA C7 – Historia de hemodiálisis – ANCA+ – Polimorfismo IFN-g – Deficiencia de 1,25-dihidroxitamina-D3 	<ul style="list-style-type: none"> – Proceso traumático quirúrgico – Duración del tiempo de isquemia del órgano – Colocación de un <i>stent</i> ureteral – Incompatibilidad ABO – Discordancias HLA – Intensidad del régimen inmunosupresor – Exposición a esteroides – Rechazo agudo y depleción de anticuerpos en el momento de la inducción – Retrasplante tras el rechazo de un riñón previo por BKVAN sin aclaramiento previo de la viremia

ABO: grupos sanguíneos ABO; ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; CMV: citomegalovirus; HLA: locus del antígeno de histocompatibilidad. IFN- γ : interferón γ ; IMC: índice de masa corporal.

Tabla de elaboración propia basada en las referencias 1^a-3, 8^b, 9, 11 y 12^c.

^aReferencia 1 reproducida con autorización de la American Society for Microbiology - Journals de «BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies», George R. Ambalathingal, Ross S. Francis, Mark J. Smyth, Corey Smith y Rajiv Khanna, 2017; vol. 30, núm. 2, mediante licencia cedida por Copyright Clearance Center, Inc.

^bReferencia 8 (H.H. Hirsch, P. Randhawa y the AST Infectious Diseases Community of Practice, «BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation», *American Journal of Transplantation*, 2013; vol. 13, núm. s4, pág. 10, © The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [2013]) reproducida con autorización.

^cReferencia 12 reproducida de *Kidney Medicine*, vol. 2/núm. 6, Abraham Cohen-Bucay, Silvia E. Ramirez-Andrade, Craig E. Gordon, Jean M. Francis y Vipul C. Chitalia, «Advances in BK Virus Complications in Organ Transplantation and Beyond», págs. 771-786, publicada por Elsevier Inc. en representación de la National Kidney Foundation, Inc. (2020), con autorización.

viral mientras que el sirolimús la inhibe, y ambos a través de su interacción con la proteína FKBP-12¹⁴.

Diagnóstico y cribado

No existe ningún protocolo unificado de control postrasplante y cribado para el BKV, sino que depende de cada centro¹¹. Las diferentes pruebas diagnósticas de la reactivación viral se recogen en la tabla 2. Definimos la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tanto de la muestra de orina como de sangre como método de cribado^{1,2}.

Las guías Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009 recomiendan el cribado del BKV mensual los primeros 6 meses y más tarde en los meses 9, 12, 18 y 24 postrasplante¹⁵. Difiere de las recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Trasplantes 2019 que prefiere un acercamiento más conservador con el cribado mensual los primeros 9 meses, seguido de cada 3 meses hasta los 2 primeros años postrasplante¹⁶.

El diagnóstico de confirmación lo entrega la biopsia^{1,2}, como se muestra en la tabla 3. Una biopsia estará indicada en aquellos

pacientes que tengan un alto riesgo de rechazo del órgano y se haya detectado un deterioro de la función renal con elevación de la creatinina en suero o la aparición de proteinuria, y el hecho de conocer la causa subyacente de ese deterioro será imprescindible para el proceder terapéutico^{5,8}. Cabe destacar, además, que los cambios citopáticos que podemos encontrar en la biopsia no son patognomónicos de esta nefropatía, sino que pueden confundirse con el rechazo de origen inmunológico⁵.

Un cribado tanto del donante como del receptor en cuanto a marcadores genéticos, viruria, viremia, anticuerpos específicos anti-BKV o células T BKV-específicas no se incluye en la actualidad en las guías de recomendación por la falta de estudios relacionados con su utilidad, pero ante la falta de un tratamiento antiviral dirigido podría ser de gran relevancia en un futuro⁸.

Tratamiento

No es necesario un diagnóstico confirmado mediante biopsia para tratar la infección por BKV, sino que se puede tratar empíricamente cuando se sospeche, siempre realizando una valora-

Tabla 2. Pruebas diagnósticas en la reactivación del poliovirus BK

Método diagnóstico	Sensibilidad para la detección de la infección BKV (%)	Especificidad para la detección de la infección BKV (%)	VPP para el diagnóstico BKVAN (%)	VPN para el diagnóstico BKVAN (%)
PCR viruria	> 98	78	30-40	> 95
PCR viremia	90-100	83-96	40-60	> 95
Células Decoy	> 80	70-84	30-40	> 95
Prueba de Haufen	100	> 95	> 95	100
Biopsia	—	—	> 98	100
VP1 ARNm urinario ^a	> 90	> 90	> 95	100
ARNmi sangre ^a	100	> 90	77	100
ARNmi exosomal urinario ^a	100	> 95	> 90	100

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; ARNmi: microácido ribonucleico; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VP1: proteína de la cápside viral; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^aSugerido, pero no establecido.

Tabla de elaboración propia basada en las referencias 1^b, 8, 11 y 12^c.

^bReferencia 1 reproducida con autorización de la American Society for Microbiology - Journals de «BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies», George R. Ambalathingal, Ross S. Francis, Mark J. Smyth, Corey Smith y Rajiv Khanna, 2017; vol. 30, núm. 2, mediante licencia cedida por Copyright Clearance Center, Inc.

^cReferencia 12 reproducida de *Kidney Medicine*, vol. 2/núm. 6, Abraham Cohen-Bucay, Silvia E. Ramirez-Andrade, Craig E. Gordon, Jean M. Francis y Vipul C. Chitalia, «Advances in BK Virus Complications in Organ Transplantation and Beyond», págs. 771-786, publicada por Elsevier Inc. en representación de la National Kidney Foundation, Inc. (2020), con autorización.

Tabla 3. Diagnóstico de una nefropatía asociada al poliovirus BK e indicación de acercamiento terapéutico según la certeza del diagnóstico

Prueba	Diagnóstico de una BKVAN			
	Posible	Probable	Presunción	Confirmado
PCR viruria > 10 ⁷ copias/ml	+	+	+	+
PCR viremia > 10 ³ copias/ml > 3 semanas	-	+	+	+
PCR viremia > 10 ⁴ copias/ml	-	-	+	+
Biopsia	-	-	-	+
Tratamiento	No	(Sí)	Sí	Sí

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Tabla de elaboración propia basada en las referencias 8^a y 11.

^aReferencia 8 (H.H. Hirsch, P. Randhawa y the AST Infectious Diseases Community of Practice, «BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation», *American Journal of Transplantation*, 2013; vol. 13, núm. s4, pág. 10, © The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [2013]) reproducida con autorización.

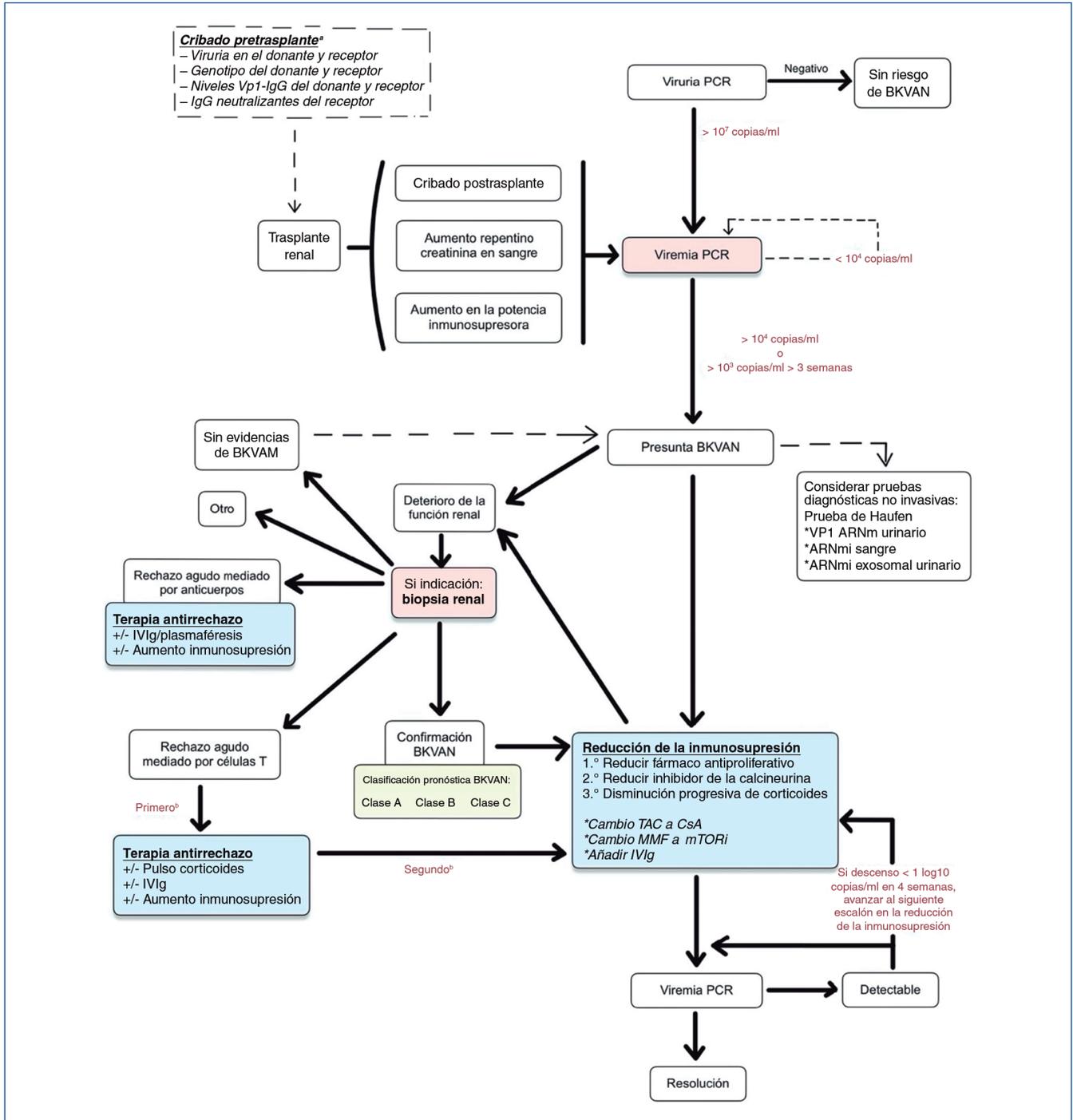


Figura 1. Algoritmo clínico de cribado, diagnóstico y tratamiento de una nefropatía asociada al poliomavirus BK (BKVAN) del paciente con trasplante renal basado en las guías actuales y la bibliografía disponible.

^aSugerido, pero actualmente no establecido.

^bEste orden varía de unos centros a otros. Puede pasar directamente al segundo paso o incluso quedar relegado a adoptar una actitud expectante.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; ARNmi: microácido ribonucleico; CsA: ciclosporina A; IVIg: inmunoglobulinas intravenosas; MMF: micofenolato de mofetilo; mTORi: inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TAC: tacrolímús.

Figura de elaboración basada en las referencias 8^c, 9, 22 y 23.

^cReferencia 8 (H.H. Hirsch, P. Randhawa y the AST Infectious Diseases Community of Practice, «BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation», *American Journal of Transplantation*, 2013; vol. 13, núm. s4, pág. 10, © The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [2013]) reproducida con autorización.

ción exhaustiva del riesgo-beneficio individualizado en cada paciente^{5,8}.

El estudio de otras intervenciones terapéuticas se encuentra limitado por el reducido tamaño muestral de los estudios existentes, la nefrotoxicidad de la gran mayoría de ellos, así como por el hecho de estudiar por separado el beneficio que producen de aquel derivado de la reducción de la inmunosupresión de la que siempre se acompañan por ser el tratamiento que ha demostrado mejores resultados^{1,2,11}:

- Medida plenamente establecida: reducción de la inmunosupresión^{1,2,5,8}. Se suele optar por reducir en un primer momento el fármaco antiproliferativo y se realiza un seguimiento de los niveles de carga viral mediante PCR^{1,8}. Si no se consigue controlar la infección, se puede proceder a la reducción del inhibidor de la calcineurina y, si no fuera suficiente, se reduciría progresivamente la dosis de corticoides^{1,8}.
- Medidas de bajo nivel de evidencia: leflunomida^{2,9}, cidofovir a dosis bajas^{1,2}, fluoroquinolonas^{2,9}, inmunoglobulinas intravenosas (IVIg)¹⁷, inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORi)¹⁸.
- Medidas en investigación: brincidofovir^{1,2}, MAU868¹⁹, IFN-g-indoleamina-2,3-dioxigenasa (IFN-g-IDO)²⁰, trasplante de células T específicas de BKV^{1,2} y vacuna¹⁹.

Con la información actualmente disponible, se propone un algoritmo clínico de cribado, diagnóstico y tratamiento de una BKVAN en el paciente con trasplante renal, que se muestra en la figura 1.

En los últimos estudios se ha observado que haber sufrido una pérdida renal a causa de una BKVAN no es ninguna contraindicación para ser trasplantado por segunda vez^{11,21}. El factor que se ha asociado a una mejor evolución del trasplante en cuanto a repetir el patrón de desarrollo de una BKVAN es el aclaramiento de la viremia antes de realizar el trasplante¹¹. La nefrec-

tomía del órgano rechazado o del riñón nativo del paciente no se recomienda de forma rutinaria por falta de evidencias que apoyen esta intervención⁵.

CONCLUSIONES

La reactivación del BKV puede ocurrir con cualquier esquema inmunosupresor, pero se relaciona con la potencia del tratamiento inmunosupresor, así como con la interacción de los diferentes fármacos con el ciclo viral. El cribado se lleva a cabo los 2 primeros años postrasplante mediante la detección del virus en sangre u orina a través de la técnica PCR, mientras que el diagnóstico de confirmación lo otorga la biopsia del injerto renal. El proceder terapéutico plenamente establecido y que ha demostrado claros beneficios es la reducción de la potencia inmunosupresora, asumiendo el riesgo de rechazo del injerto. Se puede realizar de forma empírica, sin tener un diagnóstico de confirmación mediante biopsia. En aquellos casos en los que la reducción de la inmunosupresión no sea posible o resulte insuficiente, se puede considerar el uso de otras medidas terapéuticas con bajo nivel de evidencia o en investigación. El retrasplante debe considerarse como una opción que ha demostrado éxito y beneficio a largo plazo.

Autoría

Artículo original breve basado en el trabajo de fin de grado: «Polyomavirus BK y trasplante renal. Revisión actualizada. Microbiología y patología: patogenia, clínica, diagnóstico, pronóstico y posibilidades de tratamiento». Autora: Victoria Reig Calabuig. Tutor: José Francisco Crespo Albiach. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia. Curso académico 2020-2021.

Conflicto de intereses

La Dra. Victoria Reig Calabuig declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:503-28. <https://doi.org/10.1128/CMR.00074-16>.
2. Chong S, Antoni M, Macdonald A, Reeves M, Harber M, Magee CN. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol.* 2019;29:e2044. <https://doi.org/10.1002/rmv.2044>.
3. Alcendor DJ. BK Polyomavirus virus glomerular tropism: implications for virus reactivation from latency and amplification during immunosuppression. *J Clin Med.* 2019;8:1477. <https://doi.org/10.3390/jcm8091477>.
4. Chantziantoniu N, Joudeh AA, Hamed RMA, Al-Abbadi MA. Significance, cytomorphology of decoy cells in polyomavirus-associated nephropathy: Review of clinical, histopathological, and virological correlates with commentary. *J Am Soc Cytopathol.* 2015;5:71-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasc.2015.11.004>.
5. Limaye AP, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: BK polyomavirus-associated nephropathy. *UptoDate.* 2020.
6. Kenan DJ, Mieczkowski PA, Côté I, Singh HK, Nিকেleit V. BK polyomavirus genomic integration and large t antigen expression: Evolving paradigms in human oncogenesis. *Am J Transplant.* 2017;17:1674-80. <https://doi.org/10.1111/ajt.14191>.
7. Papadimitriou JC, Randhawa P, Hanssen Rinaldo C, Drachenberg CB, Alexiev B, Hirsch HH. BK polyomavirus infection and renourinary tumorigenesis. *Am J Transplant.* 2016;16:398-406. <https://doi.org/10.1111/ajt.13550>.
8. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13: 179-88. <https://doi.org/10.1111/ajt.12110>.

9. Lamarche C, Orio J, Collete S, Senecal L, Hebert MJ, Renoult E, et al. BK polyomavirus and the transplanted kidney: Immunopathology and therapeutic approaches. *Transplantation*. 2016;100:2276-86. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001333>.
10. Virtanen E, Seppälä H, Helanterä I, Laine P, Lautenschlager I, Paulin L, et al. BK polyomavirus microRNA expression and sequence variation in polyomavirus-associated nephropathy. *J Clin Virol*. 2018;102:70-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.02.007>.
11. Kotla SK, Kadambi PV, Hendricks AR, Rojas R. BK polyomavirus—pathogen, paradigm and puzzle. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;gfz273. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz273>.
12. Cohen-Bucay A, Ramirez-Andrade SE, Gordon CE, Francis JM, Chitalia VC. Advances in BK virus complications in organ transplantation and beyond. *Kidney Med*. 2020;2:771-86. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.06.015>.
13. Thölking G, Schmidt C, Koch R, Schuette-Nuetgen K, Pabst D, Wolters H, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on BKV infection after kidney transplantation. *Sci Rep*. 2016;6:32273. <https://doi.org/10.1038/srep32273>.
14. Hirsch H, Yakhontova K, Lu M, Manzetti J. BK Polyomavirus replication in renal tubular epithelial cells is inhibited by sirolimus, but activated by tacrolimus through a pathway involving FKBP 12. *Am J Transplant*. 2016;16:821-32. <https://doi.org/10.1111/ajt.13541>.
15. Chandraker A, Yeung MY. Kidney transplantation in adults: Overview of care of the adult kidney transplant recipient. *UptoDate*. 2021.
16. Schneidewind L, Neumann T, Dräger DL, Kranz J, Hakenberg OW. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients. *Transplant Rev*. 2020;34:100565. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100565>.
17. Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E, et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol*. 2017;29:680-93. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050477>.
18. Sawinski D, Trofe-Clark J. BK virus nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1893-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.04080318>.
19. Benotmane I, Solis M, Velay A, Cognard N, Olagne J, Vargas GG, et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21:329-337. <https://doi.org/10.1111/ajt.16233>.
20. Bussalino E, Marsano L, Parodi A, Russo R, Massarino F, Ravera M, et al. Everolimus for BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a prospective, controlled study. *J Nephrol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00777-2>.
21. NIH USLoM. *ClinicalTrials.gov*. [Online]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=Polyomavirus+BK&term=&cntry=&state=&city=&dist=>.
22. Fiore T, Martin E, Descamps V, Brochot E, Morel V, Handala L, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is involved in interferon gamma's anti-BKPyV activity in renal cells. *Viruses*. 2020;12:865. <https://doi.org/10.3390/v12080865>.
23. Leeaphorn N, Thongprayoon C, Chon WJ, Cummings LS, Mao MA, Cheungpasitporn W. Outcomes of kidney retransplantation after graft loss as a result of BK virus nephropathy in the era of newer immunosuppressant agents. *Am J Transplant*. 2019;20:1334-40. <https://doi.org/10.1111/ajt.15723>.

Diagnóstico por imagen en hemodiálisis: cuando una imagen vale más que mil palabras

Raquel Barba Teba, Verónica Rubio Menéndez, Laura Medina Zahonero, Fabio Luca Procaccini, Roberto Alcázar Arroyo, Juan Antonio Martín Navarro

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2021;13(2):78

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

INTRODUCCIÓN

Algunas especialidades médicas tienen la ventaja de poder realizar diagnósticos por imagen directamente. En hemodiálisis, este hecho no es muy frecuente. Exponemos 3 imágenes alusivas al respecto.

CASOS CLÍNICOS

En la imagen superior izquierda (A) se muestra el menisco sanguíneo y la cámara venosa de una hemodiálisis convencional. En la imagen inferior izquierda (D), perteneciente a una hemodiálisis de otro paciente, se distingue un sobrenadante blanquecino, no presente en la imagen superior. En este caso, se debe a una hipertrigliceridemia grave. La paciente tenía una concentración de triglicéridos previa a la sesión de 1.065 mg/dl, padecía una hipertrigliceridemia grave con errática adherencia al tratamiento. El diagnóstico se sospechó y se confirmó a la vista de su cámara venosa.

En la imagen superior central (B) se muestra la bolsa de recogida de plasma en una sesión de plasmaféresis de una paciente con encefalitis diseminada aguda. El contenido de la bolsa muestra una coloración amarillenta ambarina, parcialmente translúcida. En la imagen inferior central (E) se muestra la bolsa de recogida de plasma de una paciente con hipertrigliceridemia endógena grave, con una concentración previa al tratamiento de triglicéridos superior a 3.000 mg/dl. El aspecto del plasma es claramente distinto al del otro caso. Es lechoso, opaco, espeso y blanquecino.

En la imagen superior derecha (C) se muestra un dializador usado con aspecto habitual, sonrosado. En la imagen inferior derecha (F), el dializador está amarillo. Se trataba de una paciente



Figura 1. A) Cámara sanguínea normal durante sesión de hemodiálisis. B) Bolsa de recogida de plasma durante una plasmaféresis por encefalitis diseminada aguda. C) Dializador tras sesión convencional de hemodiálisis. D, E y F) Véase la descripción en el texto.

en programa crónico de hemodiálisis afectada de espondiloartritis grave. A la vista del aspecto del dializador se realizó analítica básica que demostró hiperbilirrubinemia y aumento de transaminasas. La paciente reconoció estar tomando 1 g de paracetamol cada 8 horas desde hacía 12 meses. El aspecto de su dializador permitió sospechar la afectación hepática.

Conflicto de intereses

Los Dres. Raquel Barba Teba, Verónica Rubio Menéndez, Laura Medina Zahonero, Fabio Luca Procaccini, Roberto Alcázar Arroyo y Juan Antonio Martín Navarro declaran que no tienen conflictos de interés.

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.

Post-transplant nephrotic syndrome: Besides the obvious

Ana Cunha Rodrigues¹, Sara Fernandes², Ana Teresa Nunes³, Manuela Bustorff³, Roberto Silva⁴, Isabel Tavares³, Inês Ferreira³, Ana Rocha³, Susana Norton Sampaio³

¹Nephrology Department. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu. Portugal

²Nephrology Department. Hospital Beatriz Ângelo. Loures. Portugal

³Nephrology Department. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal

⁴Pathology Department. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal

NefroPlus 2021;13(2):79-80

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

Posttransplant glomerulonephritis (GN) is a significant cause of morbidity after kidney transplant (KT). Moreover, it has been shown that the incidence of *de novo* GN is higher after KT when compared to native kidney patients¹. Although the reason for this observation is not fully understood, a recent body of evidence suggests alloimmunity may play a role². We present a case we believe exemplifies the interplay between alloimmunity and *de novo* GN.

A 38-years-old Caucasian male with X-linked Alport Syndrome COL4A5 p.(Gly1448Arg) received an unrelated living donor KT with 4 HLA mismatches. Immunosuppression consisted in Basiliximab, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil (MMF) and Prednisolone. Posttransplant period was unremarkable until two years after KT when persistent diarrhea lead to MMF suspension. Diagnostic workup returned positive for Giardiasis that was successfully treated with metronidazole. One month later, the patient was admitted for nephrotic syndrome (NS) with preserved kidney function. Immunological study was remarkable for low C4 and normal C3 levels. Donor-specific antibodies (DSA) were negative. KT biopsy revealed a full house immune-complex mediated GN (IC-GN), mesangial proliferation, mild peritubular capillaritis with positive C4d (also present in the glomeruli) and humps (Figure 1). No evidence of posttransplant anti-glomerular basement membrane disease was found. Spontaneous resolution of NS occurred and, one month after discharge, *de novo* DSA led to a second KT biopsy. Active antibody mediated rejection (AMR) and resolving foot process effacement with persistence of mainly subepithelial IC deposition and

a full house pattern were observed, without evidence of transplant glomerulopathy. Treatment for subclinical AMR resulted in disappearance of DSAs. Later, complement consumption recovered.

Parasitic infections including Giardiasis have been associated with NS. However, most of the cases described in the literature report to the developing world and only rarely kidney biopsy results are shown³. Our patient presented with *de novo* IC-GN that we attributed to Giardiasis. The recent infection, spontaneous resolution of NS and exclusion of more common culprits including other infectious, auto-immune or oncologic diseases support this diagnosis. However, there might be more to the first biopsy than initially thought. Recently, Khairallah et al² showed that patients with *de novo* GN after KT had higher concurrent rates of AMR and higher DSA titers at time of diagnosis when compared to patients with recurrent GN. We believe C4d positivity with capillaritis in the first biopsy was a clue for an underlying humoral process elicited by MMF suspension. The diagnosis of AMR one month later is in line with this observation. We hypothesize that the humoral process may have been the potential trigger for this rare infection-related GN. Nevertheless, the pathophysiology underlying the association between alloimmunity and *de novo* GN is still unknown and deserves further investigation.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interests to declare.

Correspondence: Ana Cunha Rodrigues

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

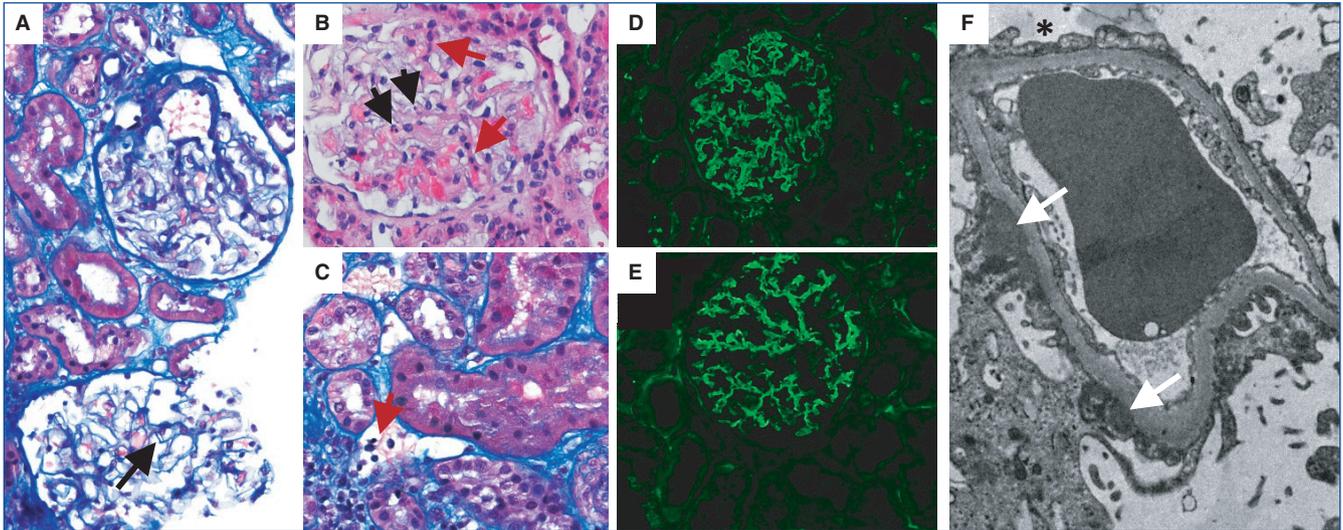


Figure 1. First Biopsy findings. A) Light Microscopy (Trichrome Masson stain, 400x) with focal glomerular capillary double contours (black arrow). B) Light Microscopy (Hematoxylin-Eosin stain, 400x) with glomerulitis (black arrows) and mild mesangial proliferation (red arrows). C) Light Microscopy (Trichrome Masson stain, 400x) showing capillarity (red arrow); D-E) Immunofluorescence microscopy showing a with diffuse granular IgG staining (D) and positive C4d in glomeruli and peritubular capillaries (E); F) Electron Microscopy revealing diffuse foot process effacement (*) and many subepithelial immune-complex deposition forming "humps" (white arrows).

REFERENCES

1. Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and de novo glomerulonephritis after kidney transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:1944. doi: 10.3389/fimmu.2019.01944.
2. Khairallah P, Kamal J, Crew RJ, Serban G, Vasilescu ER, Dube GK, et al. The Association Between Post-Kidney Transplant De Novo Glomerulonephritis and Alloimmunity. *Kidney Int Rep.* 2021;6:813–6.
3. Date A, Neela P, Shastry JCM. Membranoproliferative glomerulonephritis in a tropical environment. *Ann Trop Med Parasitol.* 1983;77:279–85.

Técnicas domiciliarias: herramientas en línea para informar al paciente

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2021;13(2):81-82

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

Uno de los retos a los que nos enfrentamos diariamente en la práctica clínica es informar al paciente con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) sobre las opciones terapéuticas (trasplante renal y técnicas dialíticas) que garanticen su salud.

Normalmente, en una consulta específica, el personal sanitario educa al paciente ayudándose de recursos y contenidos propios de cada servicio tanto en versión en papel (póster, manuales) como mediante talleres prácticos. La importancia de la educación se recoge en el proyecto ACERCA de la Sociedad Española de Nefrología que promueve un modelo de gestión de calidad de las unidades ERCA¹.

El paciente recibe una enorme cantidad de información, muchas veces compleja, por lo que recurre a menudo, una vez abandonada nuestra consulta, a una búsqueda de ulteriores informaciones para repasar los conceptos que se le han explicado, resolver dudas o para informar a los familiares.

Es, por tanto, fundamental orientar al paciente hacia las fuentes de información más útiles y, sobre todo, verídicas y oportunas.

Como se deduce del título del artículo, nos centraremos en los recursos web destacados en castellano y, en concreto, en los que traten la orientación hacia las técnicas domiciliarias, que, a pesar de la indiscutible ventaja que ofrecen a los pacientes, siguen teniendo una prevalencia marginal.

Me gustaría destacar cómo en el portal web de la Sociedad Española de Nefrología (<https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=41>) se recoge un listado con múltiples enlaces a páginas web con información para el paciente.

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.

Entre estas destacan unas páginas web promovidas por las Consejerías de Salud de algunas comunidades (Escuela de Pacientes de La Rioja y de la Junta de Andalucía).

Son iniciativas laudables en las que se intenta acompañar la información escrita con vídeos explicativos, ubicados en un canal de Youtube. En el caso de la Escuela de Pacientes de La Rioja Salud, llegan a contabilizar, en algunos casos, centenares de miles de visualizaciones, lo que demuestra la enorme necesidad de este tipo de información¹.

Asimismo, los contenidos de estas páginas no se actualizan de forma frecuente, por lo que contienen enlaces a páginas web no válidos y, en el caso de la Escuela de Pacientes de la Junta de Andalucía, son probablemente de difícil acceso para el usuario, como lo demuestran las pocas visualizaciones que contabilizan sus vídeos (desde pocas decenas hasta un centenar de visualizaciones)².

Quien se lleva la palma en la creación de material formativo para los pacientes es la asociación sin ánimo de lucro Alcer (Federación Asociación Lucha contra Enfermedad Renal): <https://personasrenales.org/>.

Se trata de una página atractiva en su formato donde caben tanto material informativo en formato texto, como entrevistas a pacientes y personal sanitario que explican las distintas técnicas.

Mención especial es su canal de Youtube, en el que destaca la campaña #yomedializoencasa, en la que mediante un vídeo breve se promocionan las ventajas, en especial manera en tiempo de pandemia, de la hemodiálisis domiciliaria y la diálisis peritoneal^{3,4}.

También la industria farmacéutica se ha volcado en la educación del paciente tanto con un barrido por todas las opciones terapéuticas como centrándose en una técnica domiciliaria concreta^{5,6}.

Baxter, en concreto, ha creado una página web en la que, combina textos con unos *animatics* o *animáticos* (guion gráfico animado) que brindan información de una manera sencilla, corta

y muy inmediata a quien quiera conocer más a fondo las diferentes opciones dialíticas⁷.

La Sociedad Valenciana de Nefrología está liderando un proyecto similar de *animáticos*, con guion y revisión por parte de nefrólogos expertos, que ayuden al profesional a educar e informar al paciente, entre otras cosas, en la decisión de la técnica dialítica más idónea⁸.

En mi opinión, este formato es muy apropiado porque se adapta a los cambios en el estilo de comunicación actual, donde el usuario reclama que el contenido se trasmita de una manera concisa y posiblemente más bien visual que escrita.

Por el mismo motivo, la presencia de contenidos dedicados a la comprensión de los distintos tratamientos domiciliarios de la ERCA se está multiplicando en las redes sociales (RRSS), sobre todo Twitter y Facebook, con unos matices: el primero principalmente con carácter institucional y gestionado por Sociedades o revistas científicas u organizaciones sin ánimo de lucro y el segundo donde a los actores ya citados se les unen páginas de «grupos» de pacientes que comparten sus experiencias y consejos, pero sin supervisión alguna de los contenidos^{9,10}.

La otra gran ventaja que ofrecen las RRSS es que permiten publicar nuevos contenidos de forma muy rápida, no precisan conocimientos técnicos y resultan ser gratuitas en comparación con las páginas web tradicionales.

Si ampliamos nuestro horizonte más allá de España, se encuentran iniciativas muy interesantes, en las que deberíamos inspirarnos. Kidney Care UK (asociación sin ánimo de lucro anglosajona) patrocina un programa en formato podcast: *Diary of a Kidney Warrior*, en la que, mediante entrevistas a pacientes y profesionales, se discuten y se explican problemáticas de salud renal, incluyendo las distintas opciones terapéuticas¹¹.

Otra herramienta interesante y, además, con versión en castellano, es la ofrecida por Medical Education Institute (asociación sin ánimo de lucro de EE. UU.) que usa un formulario interactivo en el que se le pregunta al paciente sobre sus prioridades, intereses y calidad de vida y se le orienta sobre la técnica domiciliaria más indicada¹².

En conclusión, me gustaría dejar una reflexión: considero que la SEN, la SEDEN (Sociedad Española de Enfermería Nefrológica), así como las principales asociaciones de pacientes y con el apoyo incondicional de la industria farmacéutica, deberían plantearse un proyecto para una producción de material informativo y herramienta educativa de calidad, avalado por expertos, que pueda homologar la información disponible para nuestros pacientes en todo el territorio.

Conflicto de intereses

El Dr. Marco Montomoli declara que no tiene ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://escuelapacientes.riojasalud.es/erc/educacion-pacientes/dialisis-peritoneal/73-dialisis-peritoneal-continua-ambulatoria>
2. <https://escueladepacientes.es/mi-enfermedad/enfermedad-renal-cronica/enfermedad-renal-cronica>
3. <https://www.youtube.com/watch?v=eI9PdmgSn3E>
4. <https://www.youtube.com/watch?v=S0PecDj-B1I>
5. <https://www.nephrocare.es/pacientes/opciones-terapeuticas.html>
6. <https://dialisisencasa.com/>
7. <https://mykidneyjourney.baxter.es/es/descubra-sus-opciones-de-tratamiento-0>
8. <https://www.svnefrologia.es/pacientes>
9. Grupo HDD: Grupo de apoyo y promoción de la Hemodiálisis Domiciliaria en España. Sociedad Española de Nefrología. @hemo_domi https://twitter.com/hemo_domi
10. <https://www.facebook.com/federacionnacionalalcer>
11. <https://open.spotify.com/show/4Z39vfqTkitEWN6USRHuLP?si=891c7c2a9a614b67>
12. <https://mydialysischoice.org/#ay>