

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- ¿Qué novedades aportan en la práctica clínica las guías KDOQI de nutrición después de 20 años?
- Prematuridad y bajo peso al nacer como factores de riesgo de enfermedad renal crónica

■ ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- Clortalidona en la enfermedad renal crónica avanzada. Enseñanzas del estudio CLICK

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Anemia aguda en paciente en hemodiálisis

■ CASOS CLÍNICOS

- Role of pregnancy in the pathogenicity of risk mutations for thrombotic microangiopathy
- Lesión renal por cisplatino, pemetrexed y pembrolizumab: un modelo de daño tubular
- Pseudoaneurisma micótico de cayado aórtico de rápido crecimiento y secundario a bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la metilina y asociada a catéter de hemodiálisis
- Enfermedad renal poliquística en paciente con síndrome orofaciadigital tipo 1 de diagnóstico tardío

■ RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- El papel de la progresión ateromatosa subclínica en el riesgo cardiovascular: comparativa entre diálisis y trasplante renal

■ NOTA TÉCNICA

- El catéter tunelizado guiado por ultrasonografía en el punto de atención (POCUS). Una propuesta para nefrólogos

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- ¿Cómo podemos mejorar la adherencia terapéutica?

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

Versión original íntegra en www.revistanefrologia.com



ELSEVIER

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

Pº de la Castellana, 163, 3ª planta
28046 Madrid (España)

ISSN: 2014-1637

www.revistanefrologia.com

email: revistanefrologia@elsevier.com

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

Editores:

Roberto Alcázar Arroyo

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

Francisco Ortega Suárez

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

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*

© 2022 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>

Programa de ejercicio en diálisis

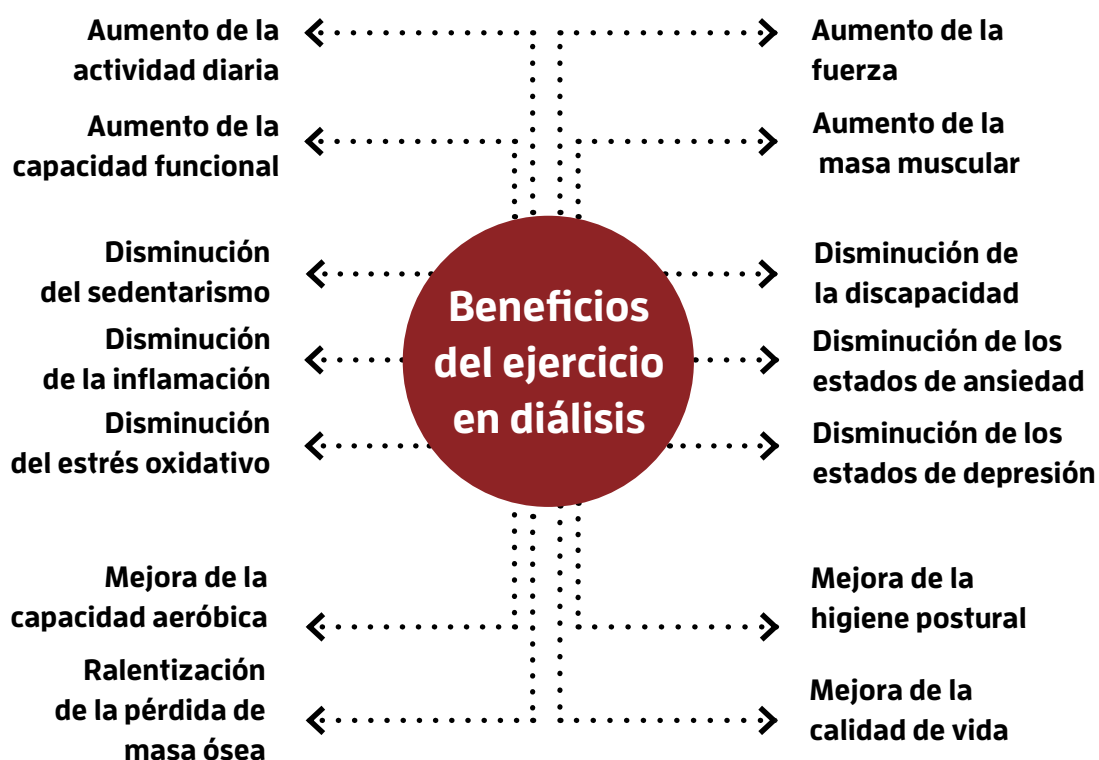


FUNDACIÓN **RENAL**

www.fundacionrenal.com



Desde 2016 · 552 pacientes con ERC beneficiados · 70 educadores físicos



Colaboran:



 **Universidad
Camilo José Cela**



**CAMPUS
DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL**

 **Universidad
de Alcalá**

UniversidadeVigo



**Universidad
Europea**
LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES



**Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid**



**UNIVERSIDAD
NEBRIJA**

REVISIONES MONOGRÁFICAS

- 1 • **¿Qué novedades aportan en la práctica clínica las guías KDOQI de nutrición después de 20 años?**
María Delgado García de Polavieja, Soraya Escribano Loma, Paula Manso de Real, María Luz Sánchez Tocino, María Dolores Arenas Jiménez
- 11 • **Prematuridad y bajo peso al nacer como factores de riesgo de enfermedad renal crónica**
Sol Carriazo, Daniela Yucuma, Priscila Villalvazo, Alberto Ortiz

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- 24 • **Clortalidona en la enfermedad renal crónica avanzada. Enseñanzas del estudio CLICK**
Roberto Alcázar Arroyo, Verónica Rubio Menéndez, Raquel Barba Teba, Juan Antonio Martín Navarro

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 29 • **¿Un tratamiento intensivo de la presión arterial reduce el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos de edad avanzada?**
Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al.; STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385:1268-79.
Análisis crítico: Beatriz Redondo Navarro
- 33 • **¿Existe relación entre los bloqueantes del sistema renina-angiotensina y el diagnóstico o pronóstico de la COVID-19?**
Soler MJ, Ribera A, et al. Association of renin-angiotensin system blockers with COVID-19 diagnosis and prognosis in patients with hypertension: a population-based study. *Clin Kidney J.* 2021;15:79-94.
Análisis crítico: Lemis Arocha Martínez, María José Soler Romeo, Sheila Bermejo García
- 37 • **¿Son las vacunas frente al SARS-CoV-2 eficaces y seguras en los pacientes con enfermedad renal crónica?**
Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Martínez Vaquera S, Jarava Mantecón CJ, Useche G, et al. Safety and immediate humoral response of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease patients: the SENCovac study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;12:gfab313.
Análisis crítico: José Jesús Broseta, Diana Rodríguez-Espinosa, Francisco Maduell
- 40 • **¿El descubrimiento de autoanticuerpos dirigidos a la nefrina en la enfermedad de cambios mínimos apoya una nueva etiología autoinmune de esta?**
Watts A, Keller K, Lerner G, Rosales I, Collins A, Sekulic M, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:238-52.
Análisis crítico: Yunayka Díaz Enamorado, Clara Cases Corona, Laura García-Bermejo, Gema Fernández Juárez
- 44 • **¿Qué efecto tiene la ingesta de sal en la mortalidad y la supervivencia renal de pacientes con enfermedad renal crónica?**
Garofalo C, Provenzano M, Andreucci M, Pisani A, Nicola LD, Conte G, et al. Predictive effect of salt intake on patient and kidney survival in non-dialysis CKD: competing risk analysis in older versus younger patients under nephrology care. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;23:2232-40.
Análisis crítico: Isabel Galceran, Miren Iriarte, Juan Fernández, Silvia Collado
- 47 • **¿Podría la ultrafiltración guiada mediante ecografía pulmonar, en pacientes en hemodiálisis con alto riesgo cardiovascular, prevenir eventos adversos cardiovasculares mayores?**
Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, Sarafidis P, Papagianni A, Ekart R, et al. A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. *Kidney Int.* 2021;100:1325-33.
Análisis crítico: Jordi Soler-Majoral, María Lanau, Inés Perezpayá, Néstor Rodríguez-Chitiva, Fredzzia Graterol, Ignacio Lorenzo-Ferris, Javier Paúl-Martínez, Marina Urrutia, Marco Montomoli, Gregorio Romero-González

- 52 • **¿Aporta algún beneficio la realización de una ecografía pulmonar para ajustar la ultrafiltración y el tratamiento cardioprotector en pacientes de hemodiálisis con alto riesgo cardiovascular?**
Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, Sarafidis P, Papagianni A, Ekart R, et al. A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. *Kidney Int.* 2021;100:1325-33.
Análisis crítico: Milagros Fernández Lucas, Nuria Rodríguez Mendiola
- 55 • **¿Puede la publicación de un ensayo clínico modificar las pautas de actuación clínica con relación al inicio del tratamiento renal sustitutivo?**
Dansie KB, Davies CE, Morton RL, Hawley CM, Johnson DW, Craig JC, et al. The IDEAL trial in Australia and New Zealand: clinical and economic impact. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;37:168-74.
Análisis crítico: J. Emilio Sánchez-Álvarez, Anna Gallardo Pérez, Cristina Sango Merino, Carlos Ruiz Zorrilla, Ana María Suárez Laurés, Ana García Santiago, Miguel de la Torre-Fernández, Carmen Merino Bueno
- 59 • **¿Resulta eficaz el uso de rituximab como terapia coadyuvante al tratamiento convencional de la recidiva de la glomerulonefritis focal y segmentaria postrasplante?**
Lanaret C, Anglicheau D, Audard V, Büchler M, Caillard S, Couzi L, et al. Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study. *Am J Transplant.* 2021;21:3021-33.
Análisis crítico: Lara Belmar Vega, Juan Carlos Ruiz San Millán
- 63 • **¿Cuál es la práctica clínica actual en la diálisis peritoneal automática adaptada?**
Vera M, Cheak BB, Chmelickova H, Bavanandan S, Goh BL, Abdul Halim AG, et al. Current clinical practice in adapted automated peritoneal dialysis (aAPD) – A prospective, non-interventional study. *PLoS ONE.* 2021;16:e0258440.
Análisis crítico: Beatriz Fuentes, Lisette Pulido, Mercè Borràs

CASO CLÍNICO CERRADO

- 67 • **Anemia aguda en paciente en hemodiálisis**
Rómulo K. Loayza, Diego Barbieri, M.^a Dolores Sánchez de la Nieta, Ataúlfo González, Andrés Melo, José A. Herrero, Ana I. Sánchez-Fructuoso

CASOS CLÍNICOS

- 71 • **Role of pregnancy in the pathogenicity of risk mutations for thrombotic microangiopathy**
Patrícia Domingues, Teresa Furtado, Ana Piedade, Liliana Cunha, Elsa Soares, José Barreto, Mário Góis, Teresa Fidalgo
- 75 • **Lesión renal por cisplatino, pemetrexed y pembrolizumab: un modelo de daño tubular**
Ricardo Silvariño, María Guerrina, Sofía San Román, Cecilia Baccino, Rubén Coitiño, Óscar Noboa
- 80 • **Pseudoaneurisma micótico de cayado aórtico de rápido crecimiento y secundario a bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y asociada a catéter de hemodiálisis**
Daniel Robles de la Osa, Carmen Calderón González, Victoria Oviedo Gómez, Paula Martín Escuer, Sara Álvarez Tundidor, Rubén Velasco Pilar, Michal Cervienka, Karina Ampuero Anachuri, Jesús Garzón Ruiz, Gemma Vega Tejedor, Daniel Alberto San Segundo Rivera, Ángela Martina Montero Moretón, Elena González de Castro, Luis Fernando Aguilar Argeñal, Esther Hernández García
- 86 • **Enfermedad renal poliquística en paciente con síndrome orofaciodigital tipo 1 de diagnóstico tardío**
Elena Moreno Méndez, Libia P. Estupiñán Perico, Carmen Grande Cabrerizo, José L. Rocha Castilla

RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- 88 • **El papel de la progresión ateromatosa subclínica en el riesgo cardiovascular: comparativa entre diálisis y trasplante renal**
Edgar Alexander Alayón Castro, María Luisa Martín Conde

NOTA TÉCNICA

- 93 • **El catéter tunelizado guiado por ultrasonografía en el punto de atención (POCUS). Una propuesta para nefrólogos**

Juan Carlos Flores Rodríguez, Cindy Belén Salazar López, Roberto Mario Salcedo Alejos,
Daniela Yunuen Figueroa Oviedo, Abraham Edgar Gracia Ramos, Jesús Iván Nafarrate Rivera

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 96 • **¿Cómo podemos mejorar la adherencia terapéutica?**

Marco Montomoli

RENATA,

mi nefróloga



Muestra de Renata mi nefróloga



Compra Renata mi nefróloga



Círculo Rojo
EDITORIAL

Un libro ilustrado dirigido a niños para fomentar la
prevención de la enfermedad renal desde la infancia



FUNDACIÓN RENAL
40 años + cerca

Todo el mundo sabe lo que es un cardiólogo (médico del corazón) o un pediatra (médico de los niños) pero pocas personas, incluso los adultos, saben realmente lo que es un nefrólogo (médico del riñón). Incluso cuando lo escribimos en Google, el corrector nos cambia la palabra por "neurólogo" (médico del sistema nervioso)

La enfermedad renal necesita hacerse visible, y es importante concienciar en estrategias de prevención y en la donación de órganos, y ¿qué mejor momento que desde la infancia?

Los niños pueden ser excelentes educadores y poderosos agentes de cambio de sus padres, de sus abuelos, de todo el barrio y la comunidad. El objetivo de este libro es fomentar el conocimiento y la prevención de la enfermedad renal en los niños y darles la poderosa misión de transmitirlo al mundo de los adultos.



Autores

M Dolores Arenas Jiménez- Nefróloga escritora

Xavier Altimiras – Ilustrador

Asesores infantiles: Martina Altimiras; Adriana Guinea Sandín, Elena López Lorente, Fabian Andrés Martínez García, Hugo Ricardo Barrios Ventura

Gracias a una idea de Tino Soengas y Elena Gomez

Este libro cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Nefrología, la Federación Nacional de Asociaciones ALCER y la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica (SEDEN).



Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición de la S.E.N.

Solicitud de envío gratuito de ejemplares a centros educativos: info@friat.es

¿Qué novedades aportan en la práctica clínica las guías KDOQI de nutrición después de 20 años?

María Delgado García de Polavieja¹, Soraya Escribano Loma¹, Paula Manso de Real²,
María Luz Sánchez Tocino³, María Dolores Arenas Jiménez⁴

¹Especialista en Nutrición. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid

²Subdirección de Enfermería. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid

³Supervisión de Enfermería de los centros de Salamanca. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Salamanca

⁴Dirección asistencial. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):1-10

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La Iniciativa para la calidad de los resultados de la enfermedad renal (KDOQI, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) de la National Kidney Foundation proporcionó una guía de nutrición en enfermedades renales en el año 2000. Desde entonces, han aparecido nuevas evidencias que se recogen en la recientemente publicada Guía de práctica clínica KDOQI de 2020 para la nutrición. Esta guía proporciona información actualizada sobre el conocimiento y cuidado de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en lo referente a su entorno metabólico y nutricional. Como novedad, incluye no solo a pacientes con enfermedad renal en diálisis o ERC avanzada, sino también a pacientes en las etapas 1-5 de la ERC que no estén en diálisis y a pacientes con trasplante renal funcional. Otra de las novedades que incorporan las guías KDOQI 2020 es la inclusión de cuatro nuevos aspectos: terapia médico-nutricional, suplementación nutricional, recomendaciones sobre micronutrientes y electrolitos. Los datos de evidencia y las declaraciones de la guía se evaluaron utilizando la graduación de Criterios de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE, *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). En esta revisión, damos respuesta a diferentes cuestiones que resultan importantes para la práctica clínica diaria.

Palabras clave: Valoración nutricional. Terapia de nutrición médica. Proteínas. Energía. Dieta. Suplementos nutricionales. Micronutrientes. Electrolitos. ERC. Hemodiálisis. Trasplante.

CRITERIOS

Se ha realizado una revisión de las guías de la Iniciativa para la calidad de los resultados de la enfermedad renal (KDOQI, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) de la National Kidney Foundation de 2000 y 2020 para dar respuesta a diferentes preguntas de la práctica clínica diaria sobre cada uno de los aspectos de los que trata la guía y poner de manifiesto las novedades existentes respecto a las propuestas de hace 20 años.

Correspondencia: María Dolores Arenas Jiménez

Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo.

C / José Abascal, 42, entresuelo. 28003 Madrid.

mdarenas@friat.es

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

VALORACIÓN NUTRICIONAL

¿Con qué frecuencia deben ser valorados nutricionalmente los pacientes con enfermedad renal crónica y por quién?

La guía de 2020 considera razonable que exista un proceso de monitorización periódica de rutina en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 3-5D o trasplantados con el fin de detectar el riesgo de sufrir un desgaste proteico y energético (DPE). Los cribados se deben realizar, al menos, dos veces al año (opinión), sin que exista preferencia por ningún tipo de herramienta (2D)^{1,2}. Al igual que en la guía de 2000 se recomienda que esta valoración sea integral (nunca basada en un solo parámetro o medida aislada) y realizada por un nutricionista dietista registrado (NDR), al menos, dentro de los primeros 90 días después de iniciada la diálisis, una vez al año o cuando haya necesidad evidenciada por los procesos de cribado (opinión).

¿Qué elementos debe incluir una valoración nutricional integral y qué evidencia nos aportan?

La valoración integral debe incluir los aspectos que se citan a continuación.

Análisis de la composición corporal

Las técnicas recomendadas para analizar la composición corporal son la bioimpedancia eléctrica y el examen de densidad ósea (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) (tabla 1)^{3,4}.

Parámetros antropométricos, parámetros bioquímicos, indicadores de la capacidad funcional y requisitos de energía

Estos parámetros se muestran en la tabla 2.

Métodos de evaluación de la ingesta

Se debe estudiar la ingesta de proteínas y calorías del paciente con ERC en un estadio 3-5D para obtener información sobre hábitos alimentarios y si el patrón de ingesta alimentaria que presenta se ajusta a sus requerimientos, y desde aquí establecer un plan de intervención nutricional realista y efectivo. Para ello se considerará al paciente y sus circunstancias: el tratamiento farmacológico, sus creencias, sus conocimientos y su actitud, las posibilidades de acceso a alimentos, condicionantes sociales y/o económicos, y otras variables cognitivas y psicológicas.

Las guías KDOQI de 2020 mantienen las mismas recomendaciones en cuanto al uso de métodos para evaluar la ingesta. La herramienta más aconsejada sigue siendo el registro dietético de 3 días (que incluya un día de diálisis y otro de no diálisis, cuando proceda) (2C) y, cuando no sea posible utilizarla, existen alternativas como el recordatorio de 24 horas, el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos o la determinación del nPCR para estimar la ingesta proteico-energética (2D).

Escalas nutricionales

Clasifican al paciente en normonutrido, en riesgo de desnutrición o leve, moderada o gravemente desnutrido. Esto, junto con el resto de los parámetros, determinará la intervención nutricional.

Las escalas recomendadas son:

- La Valoración Global Subjetiva (VGS) de 7 puntos, que ha demostrado ser la más fiable en pacientes ERC 5D (1B)^{12,13}.
- La Malnutrition Inflammation Score (MIS), que supone una nueva incorporación en las guías 2020, se recomienda en pacientes ERC 5D en HD o trasplantados (2C)¹⁴.

TERAPIA MÉDICO-NUTRICIONAL

¿En qué consiste la terapia médico-nutricional y quién debe ofrecerla?

Los pacientes renales atraviesan a lo largo de su vida diferentes etapas, desde el inicio de la enfermedad hasta el periodo posterior al trasplante, por lo que es especialmente necesario que reciban asesoramiento y evaluación nutricional individualizados y adaptados a las necesidades cambiantes (terapia médico-nutricional [TNM])¹⁵. Por ello se recomienda evaluar con frecuencia una serie de marcadores relacionados con la nutrición para así actualizar las necesidades de los pacientes (apetito, ingesta dietética, cambios de peso corporal, datos bioquímicos, medidas antropométricas y cambios físicos relacionados con la nutrición) (opinión).

La guía KDOQI 2020 da especial importancia al enfoque colaborativo y a la participación de un equipo multidisciplinario formado por médicos y enfermeras junto a dietistas-nutricionistas especializados tanto en nutrición como en enfermedad renal, con el fin de adaptar la ingesta más apropiada para cada paciente en función de sus necesidades, estado nutricional, comorbilidad y alteraciones del metabolismo en cada momento de la enfermedad (1C)¹⁶. Todavía se desconoce la utilidad real y el valor completos de la TNM tanto en los resultados nutricionales como en el riesgo de morbilidad, mortalidad y hospitalizaciones.

INGESTA PROTEICA Y ENERGÉTICA

¿Cómo abordar la ingesta proteico-energética del paciente renal?

La dieta en el paciente renal ha estado marcada por restricciones y prohibiciones alimentarias que han afectado a la calidad de vida del paciente. La educación nutricional basada en patrones dietéticos como la dieta mediterránea o el aumento de la inges-

Tabla 1. Técnicas de análisis de la composición corporal

Tipo de técnica	Recomendación
– Bioimpedancia eléctrica	– Recomendable en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) 5D en hemodiálisis de mantenimiento (HD) y se sugiere que sea preferiblemente bioimpedancia eléctrica multifrecuencia. Idealmente deben realizarse 30 min o más después de la sesión de hemodiálisis para permitir la distribución de los líquidos corporales (2C) ⁴ . No existe suficiente evidencia de su conveniencia en pacientes adultos ERC 1-5 o 5D en diálisis peritoneal (DP) (2D)
– Examen de densidad ósea (DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry)	– Método de referencia en pacientes adultos ERC 1-5D o postransplantados (opinión), pero sus resultados pueden estar influidos por alteraciones del volumen y estado hídricos

Tabla 2. Parámetros antropométricos, parámetros bioquímicos e indicadores de la capacidad funcional

Tipo	Parámetro	Comentarios
Antropométricos	Peso corporal	- No existen aún normas de referencia estandarizadas, por lo que el NDR escogerá el método para valorar el peso del paciente (peso actual del paciente o evolución del peso en el tiempo, ajustándolo en caso de que el paciente presente amputaciones, edemas, ascitis, órganos poliquísticos, etc.) (opinión) - Junto con el IMC, debe monitorizarse en pacientes clínicamente estables, al menos (opinión): - Mensualmente en pacientes en HD o DP - Trimestralmente en pacientes en etapa 4-5 o trasplantados - Semestralmente en pacientes en etapa 1-3
	IMC	- En adultos con ERC 1-5D y trasplantados, el IMC aislado no es suficiente para establecer el diagnóstico de DPE; solo si es $<18 \text{ kg/m}^2$, por sí solo constituye un indicador de DPE (opinión) - En adultos en ERC 5D en DP se considera el bajo peso (según IMC) como predictor de mayor mortalidad (2C) - Se sugiere que el estado de sobrepeso u obesidad medido por IMC en pacientes en HD presenta un menor riesgo de mortalidad, mientras que el estado de bajo peso y obesidad mórbida puede usarse como predictor de mayor mortalidad (2B) - En adultos con ERC 1-5 es razonable considerar el estado de bajo peso como predictor de mayor mortalidad, aunque no está claro el riesgo de mayor mortalidad asociado al estado de sobrepeso u obesidad (basado en IMC) (opinión) - En pacientes trasplantados es razonable considerar tanto los casos de bajo peso como los de sobrepeso u obesidad como un marcador de mayor mortalidad (opinión)
	Medición del espesor de pliegues cutáneos	- Se mantiene la recomendación de que se midan varios, nunca uno solo de forma aislada⁵ - Útil como indicador de las reservas de grasa corporales (en ausencia de edemas)⁶: - En ERC 1-5D (1B) - En postrasplante (opinión)
	Circunferencia de la cintura	- No se mencionaba en las guías KDOQI 2000 - Útil en pacientes ERC 5D como indicador de obesidad abdominal, aunque presenta baja fiabilidad para reflejar cambios en el tiempo (2C)^{7,8}
	Índice de conicidad	- No se mencionaba en las guías KDOQI 2000 - Se sugiere que es útil para la valoración del estado nutricional (opinión) y como predictor de mortalidad en pacientes ERC 5D en HD (2C)
	Cinética de la creatinina	La cinética de la creatinina se puede usar para estimar la masa muscular, aunque puede estar afectada por un aporte muy alto o muy bajo de proteínas animales o suplementos de creatina (2C)
Bioquímicos	Albúmina sérica	- Los niveles bajos de albúmina son un importante predictor de hospitalización y mayor mortalidad en adultos ERC en HD (1A)^{9,10} - Las guías 2020 recomiendan un seguimiento mensual de los valores séricos
	Otros marcadores	- nPCR y prealbúmina pueden complementar a la albúmina en la valoración nutricional (opinión) - No deben ser valorados de forma aislada, porque pueden verse afectados por factores no nutricionales (opinión)
Capacidad funcional	Dinamometría (<i>handgrip</i> , fuerza de presión de la mano)	- Este parámetro es otro de los que se incluyen por primera vez en las guías 2020 - Se sugiere que en adultos con ERC estadio 1-5D es útil como indicador del estado proteico-energético del paciente y de su capacidad funcional¹¹, aunque es importante disponer de datos o medidas previas con las que comparar resultados en el tiempo (2B)

(Continúa)

Tabla 2. Parámetros antropométricos, parámetros bioquímicos e indicadores de la capacidad funcional (cont.)

Tipo	Parámetro	Comentarios
Evaluación de los requisitos de energía en reposo	Calorimetría indirecta	- En adultos con ERC estadio 1-5D o trasplantados es razonable utilizar calorimetría indirecta para medir la energía en reposo cuando sea factible y esté indicado (opinión) - Método de referencia para determinar el gasto de energía en reposo
	Ecuaciones de gasto de energía en reposo	En ausencia de calorimetría indirecta se sugiere utilizar ecuaciones de energía predictiva específicas de la enfermedad, ya que incluyen factores que pueden influir en la tasa metabólica de esta población (2C)

DP: diálisis peritoneal; DPE: desgaste proteico y energético; ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; IMC: índice de masa corporal; NDR: nutricionista dietista registrado; nPCR: tasa de catabolismo proteico nomalizado (*normalized protein catabolic rate*).

ta de frutas y verduras puede mejorar el perfil lipídico en pacientes con ERC 1-5 o trasplantados (2C), así como contribuir a la pérdida de peso, control de la tensión arterial y a la producción neta de ácido en pacientes con ERC 1-4 (2C).

El objetivo principal es lograr la adherencia a estos patrones dietéticos, por lo que la implementación de estas estrategias debe ser gradual, e individualizada, evitando que haya un cambio abrupto en la ingesta energético-proteica, con un seguimiento 3-4 veces durante el primer año, y 1 o 2 veces a partir de los 2 años.

¿Cuáles son las recomendaciones de ingesta diaria de proteínas (IDP) en pacientes con ERC?

Las recomendaciones sobre la IDP dependen de la etapa de la ERC. La diferencia más notable en las recomendaciones sobre la IDP radica en que, mientras que las guías KDOQI 2000 recomendaban una restricción proteica en función del filtrado glomerular (FG), sin distinción entre pacientes diabéticos y no diabéticos, las guías KDOQI 2020 distinguen entre pacientes en prediálisis con y sin diabetes, y en diálisis, proporcionando rangos más específicos para cada caso (tablas 3 y 4) y sugieren

aumentar la ingesta proteica en pacientes diabéticos en diálisis con riesgo de hiperglucemia y/o hipoglucemia para mantener el control glucémico (opinión).

En pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) no existe ninguna actualización en las recomendaciones proteicas en comparación con las guías de 2000 (> 1,2-1,3 g/kg/día o 1,3 g/kg/día en pacientes con IRA en hemodiálisis o diálisis peritoneal, respectivamente).

¿Qué tipo de proteína debe priorizarse?

Ambas guías coinciden en que no existe evidencia suficiente para establecer conclusiones sobre los efectos de la proteína animal frente a la proteína vegetal en el estado nutricional, perfil lipídico o los niveles plasmáticos de calcio y fósforo en adultos con ERC 1-5D (1B) o trasplantados (opinión).

¿Cuáles son los requerimientos de energía en el paciente con ERC?

El mantenimiento de una ingesta energética adecuada es fundamental para prevenir el desgaste proteico y energético (DPE)

Tabla 3. Ingesta diaria de proteínas recomendada en el paciente con ERC 3-5 no dializado. Comparativa entre KDOQI 2000 y KDOQI 2020

Ingesta diaria de proteínas en paciente no dializado (ERC 3-5)

	KDOQI 2000	KDOQI 2020
Diabetes	No se incluyen recomendaciones al respecto	0,6-0,8 g/kg peso corporal/día para mantener el estado nutricional estable y optimizar el nivel de glucemia (opinión) siempre bajo estrecha supervisión clínica
No diabetes	Si FG < 25 ml/min: 0,6 g/kg/día	0,55-0,6 g/kg de peso corporal/día (1A) o una dieta muy baja en proteínas (0,28-0,43 g/kg/día) con análogos cetoácidos/aminoácidos para satisfacer las necesidades de proteínas (0,55-0,60 g/kg/día) reduce el riesgo de muerte por enfermedad renal en etapa terminal (1A) y mejora la calidad de vida (2C)

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

Tabla 4. Ingesta diaria de proteínas en paciente dializado. Comparativa entre KDOQI 2000 y KDOQI 2020

Ingesta diaria de proteínas en paciente en diálisis con y sin diabetes

	KDOQI 2000	KDOQI 2020
ERC 5 en HD	1,2-1,3 g/kg/día (opinión) Al menos un 50% de AVB	ERC 5D: 1,0-1,2 g/kg/día (1C)
Diálisis peritoneal	1,2-1,3 g/kg/día (evidencia) Al menos, un 50% de AVB	ERC 5D: 1,0-1,2 g/kg/día (opinión)

AVB: alto valor biológico; ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis.

característico del paciente renal, así como para mantener un equilibrio nitrogenado neutro. Las guías 2000 sugerían una ingesta diaria energética (IDE) de 35 kcal/kg/día para pacientes en HD y DP menores de 60 años, y de 30-35 kcal/kg/día en pacientes mayores de 60 años. Las guías 2020, sin embargo, recomiendan una ingesta energética de 25-35 kcal/kg/día en todos los adultos con ERC 1-5D (1C) y trasplantados (opinión) puesto que los requerimientos de energía no dependen de la edad, sino de otros factores, como el sexo, composición corporal, actividad física, comorbilidades asociadas o inflamación.

SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL

¿En qué pacientes se debe iniciar la suplementación nutricional?

Ambas guías consideran que es necesario introducir suplementos nutricionales en aquellos pacientes con ERC en los que el asesoramiento dietético, por sí solo, no logra suficiente energía y proteína para cubrir los requerimientos nutricionales¹⁷.

¿Qué tipo de suplementos nutricionales se deben utilizar en los pacientes con ERC de los estadios 1-5 y 5D?

En la guía de 2000 existían muchas dudas en cuanto a qué tipo de suplementación era la más adecuada en términos de mejora de supervivencia, calidad de vida y coste-eficacia. En la guía de 2020, la vía gastrointestinal es la opción preferida de suplementación nutricional, pero la vía parenteral puede ser una forma segura para pacientes que no pueden tolerar la administración de nutrientes por vía oral o enteral¹⁸. Ambas consiguen mejorar los parámetros nutricionales, siempre que alcancen los objetivos dietéticos de proteínas y energía, por lo que no se considera superior la vía parenteral frente a la vía oral¹⁹ (tabla 5).

¿Hay que suplementar con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga (LC n-3 PUFA) a las personas con ERC?

En las últimas décadas, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga (AGPI omega-3 CL) que se obtienen principalmente de aceite de pescado o ácido linoleico (linaza u otros aceites vegetales) han demostrado efectos biológicos beneficiosos, en especial sus efectos sobre la estabilización de la membrana cardia-

ca, lo que lleva a una posible reducción de arritmias malignas y muerte cardíaca súbita. Los pacientes con ERC tienen niveles más bajos de AGPI omega-3 CL²⁵, por lo que podrían ser buenos candidatos para esta suplementación. Sin embargo, no existen estudios con poder estadístico suficiente que demuestren que los AGPI omega-3 CL reducen el riesgo cardiovascular y, en particular, muerte súbita cardíaca, en la población con ERC de alto riesgo, por lo que *no* se recomienda su uso para disminuir la mortalidad (2C) o eventos cardiovasculares (2B), mejorar la permeabilidad primaria de las fístulas (2A) o injertos arteriovenosos (2B), ni para reducir el número de episodios de rechazo o mejorar la supervivencia del injerto (2D). Solo sugieren su utilización en ERC 5D en DP para disminuir la mortalidad y eventos cardiovasculares (opinión).

La guía 2020 recomienda suplementar con 1,3-4 g/día de AGPI omega-3 CL en ERC 5D en HD, DP o postrasplante para reducir los triglicéridos y el colesterol LDL (2C), y elevar los niveles de HDL (2D), y con 2 g/día en ERC 3-5 para reducir los niveles de triglicéridos séricos (2C)²⁶.

Este es un tema de alta prioridad y hay actualmente un ensayo clínico aleatorizado en curso que analiza estos resultados (ISRCTN00691795)²⁷.

MICRONUTRIENTES

¿Cuáles son las recomendaciones sobre la ingesta de micronutrientes?

Los micronutrientes desempeñan funciones metabólicas fundamentales en el organismo. Existe escasa evidencia en la enfermedad renal, en la que existe riesgo de déficit de algunos micronutrientes por diferentes motivos (restricciones alimentarias características de la enfermedad, malabsorción, interacción con medicamentos o pérdidas en el proceso de diálisis). Por ello, la prescripción de multivitamínicos debe individualizarse según las necesidades y el perfil del paciente.

En ERC 3-5D o postrasplante, el NDR debería fomentar una dieta que cumpla con la cantidad diaria recomendada (CDR) de vitaminas y minerales (opinión), y el médico debe evaluarlo periódicamente. En aquellos pacientes que no cumplan con la CDR, que tengan mayor riesgo de deficiencia de micronutrientes o mantengan una ingesta inadecuada de micronutrientes

Tabla 5. Recomendaciones de tipo de nutrición para aquellos pacientes cuyos requerimientos proteicos y energéticos no pueden ser alcanzados

Pacientes	Tipo de nutrición	Nivel de evidencia
1. En adultos con ERC 3-5D o trasplantados en riesgo o con DPE	Mínimo de 3 meses de prueba de suplementos nutricionales orales (SNO) – Se debe prescribir de 2 a 3 veces al día – Recomendar tomarlos 1 h después de las comidas en lugar de como un reemplazo de comidas ¹⁸ – Se pueden administrar SNO con alto contenido proteico durante la sesión de HD ²⁰ – Adaptar el tipo de SNO a las preferencias del paciente y su tolerabilidad – Utilizar SNO específicos renales (alta densidad de energía y baja de electrolitos)	Estadio 3-5D (2D) y trasplante (opinión)
2. En adultos con ERC 1-5D con ingesta crónicamente inadecuada y cuyos requerimientos proteicos y energéticos no pueden ser alcanzados por el consejo dietético y suplementos nutricionales orales	Considerar una prueba de alimentación por <i>sonda enteral</i>	Opinión
3. En adultos con ERC 1-5 con DPE si los requisitos nutricionales no pueden satisfacerse con la ingesta oral y enteral a largo plazo	Se sugiere una prueba de <i>nutrición parenteral total (NPT)</i>	2C
4. En adultos con ERC 5D en <i>hemodiálisis</i> si los requisitos nutricionales no pueden satisfacerse con la ingesta oral y enteral a largo plazo bien por no ser suficiente o por intolerancia a la alimentación o suplementación oral	Se sugiere utilizar <i>nutrición parenteral intradiálisis (NPID)</i> ²¹ – Valorar la asociación de NPID con el asesoramiento nutricional y suplementos orales – No es una terapia a largo plazo, sino un apoyo nutricional: debe interrumpirse e intentar SNO tan pronto como sea posible – En caso de fallo de NPID, se debe intentar NPT diaria	2C
5. En adultos con ERC 5D en <i>diálisis peritoneal</i> con DPE cuyos requerimientos nutricionales no son alcanzados con la ingesta oral y enteral previa	Se aconseja utilizar soluciones de diálisis de aminoácidos en lugar de la solución de dextrosa – No se aconseja su utilización de manera general, solo si no ha sido suficiente con la suplementación oral o enteral previa	Opinión ²²⁻²⁴ Se han evaluado solo resultados intermedios. Faltan estudios de supervivencia, hospitalización y calidad de vida

DPE: desgaste proteico energético.

sostenida en el tiempo, debe considerarse la suplementación con multivitaminas y oligoelementos esenciales (opinión)²⁸⁻³⁰.

¿En qué situaciones hay que recomendar la suplementación de ácido fólico?

El ácido fólico desempeña múltiples funciones en el organismo, entre ellas, actuar como cofactor, junto a las vitaminas B₁₆ y B₁₂, en la conversión de homocisteína a metionina. Por ello, su suplementación se ha propuesto como una medida para reducir la hiperhomocisteinemia presente en la ERC³¹. No obstante, la falta de evidencia que demuestre un incremento del riesgo de

eventos cardiovasculares en pacientes con hiperhomocisteinemia asociada a la enfermedad renal (1A)^{32,33} hace que no se recomiende su uso con este objetivo.

Las guías 2020 sugieren la prescripción de folato, vitamina B₁₂ u otros complejos del grupo B para corregir deficiencias de B₁₂ o folato basadas en síntomas y signos clínicos en ERC 1-5D (2B) o postrasplante (opinión). En caso de suplementación de ácido fólico, hay que medir conjuntamente niveles de folato y vitamina B₁₂, ya que un alto consumo de este puede enmascarar signos de anemia perniciosa y favorecer la progresión de la enfermedad neurológica. Hay que individualizar las dosis del

tratamiento, adaptándolo a las características de los individuos y su dificultad de absorción (mayor dosis en mayores de 50 años, en pacientes que toman medicamentos que interfieren en la absorción de folato [metotrexato, fenitoína, carbamazepina o anticonceptivos orales] y alto consumo de alcohol).

Las guías 2020 recomiendan la monitorización de los niveles séricos de ácido fólico y vitamina B₁₂. Los niveles de folato sérico o plasmático reflejan ingesta dietética, por lo que la deficiencia debe ser diagnosticada por mediciones repetidas de folato sérico o plasmático.

¿Qué dice la evidencia sobre la suplementación de vitamina C?

Las guías 2020 sugieren suplementar vitamina C en ERC 1-5D o postrasplante con el objetivo de alcanzar la ingesta diaria recomendada de 90 mg/día en hombres y 75 mg/día en mujeres (opinión) si existe riesgo de deficiencia de vitamina C. El inicio y el fin de la suplementación, así como la dosis, debe considerar el estado nutricional del individuo, la ingesta dietética, comorbilidades asociadas y modalidad de diálisis, todo ello coordinado de forma multidisciplinaria entre nefrología, enfermería y un NDR^{34,35}. Dosis altas de vitamina C (500 mg/día) aumentan los niveles de oxalato, por lo que es recomendable medir oxalato sérico en pacientes que toman suplementos de vitamina C o que son susceptibles a la formación de cálculos de oxalato cálcico³⁶.

En cuanto a las vitaminas liposolubles, ¿qué debe tenerse en cuenta respecto a su suplementación?

Aunque no existe consenso acerca de las dosis de suplementación de estas vitaminas, las guías 2020 marcan una serie de recomendaciones que deben tenerse en cuenta, recogidas en la tabla 6.

¿Existe evidencia acerca de la eficacia de la suplementación de minerales traza como el selenio o el zinc?

Aunque hay algunos estudios que lo sugieren^{40,41}, no existe suficiente evidencia para afirmar que la suplementación rutinaria

de zinc y de selenio en pacientes de ERC 1-5D mejore el estado nutricional o el estado inflamatorio.

ELECTROLITOS

Las guías de 2000 no contemplan recomendaciones específicas de algunos de los electrolitos, por lo que la mayoría de las indicaciones son de nueva incorporación en la última versión actualizada.

¿Cuál es la recomendación para la ingesta de fósforo (P) en pacientes con ERC?

En ERC 3-5D, se recomienda restringir la ingesta dietética para mantener los niveles de P en los rangos óptimos establecidos anteriormente (1B). En ERC 1-5D y postrasplante es importante tener en cuenta la biodisponibilidad de las fuentes de P (animal [60%], vegetal [30%], aditivos y ultraprocesados [100%]) para tomar decisiones sobre las restricciones dietéticas sobre este (opinión) y se debe informar y formar al paciente acerca del tipo y biodisponibilidad del fósforo en los alimentos⁴²⁻⁴⁴. En adultos ERC postrasplante y/o con hipofosfatemia, consideran que es importante valorar la prescripción de ingesta alta en P (dieta o suplementos) para la reposición del P plasmático (opinión).

¿Cuál es la actualización acerca del potasio (K) en pacientes con ERC?

Las guías de 2020 destacan la importancia de conocer e identificar los factores que pueden influir en los niveles séricos de K, más allá de aquellos directamente relacionados con la ingesta alimentaria. Los más destacables son: medicación, función renal residual, estado de hidratación, estado ácido-base, control glucémico, función adrenal (los corticoides aumentan el K), catabolismo, problemas gastrointestinales (vómitos, diarrea o estreñimiento)^{45,46}.

¿Cuál es la recomendación de ingesta de sodio (Na) en pacientes con ERC?

En las guías de 2020 se contemplan tres recomendaciones basadas en la etapa de la enfermedad y otros signos asociados a esta:

Tabla 6. Consideraciones relacionadas con la suplementación de vitaminas liposolubles

Vitamina D	Vitaminas A y E	Vitamina K
- Se sugiere la suplementación en forma de <i>colecalfiferol</i> o <i>ergocalciferol</i> para corregir deficiencias o insuficiencia de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en <i>pacientes ERC 1-5D (2C) o trasplantados</i> (opinión)³⁸ - En <i>adultos ERC 1-5 con proteinuria en rango nefrótico</i> es razonable considerar la suplementación rutinaria de <i>colecalfiferol</i> o <i>ergocalciferol</i>, u otro precursor de 25(OH)D (opinión)	- Es razonable <i>no suplementar de forma rutinaria en pacientes ERC 1-5D, tanto en HD como en DP</i>, por su potencial toxicidad (opinión)³⁷ - Cuando, considerando las necesidades individuales del paciente, se determina que la suplementación es necesaria, <i>deben tomarse medidas para garantizar que no se administra una dosis excesiva, y debe monitorizarse al paciente para evitar toxicidad</i> (opinión)	En <i>adultos ERC 1-5D o trasplantados</i> es razonable que <i>aquellos que reciban fármacos anticoagulantes</i> que inhiban la actividad de la vitamina K (como la warfarina) <i>no reciban suplementos de vitamina K</i> (opinión)^{38,39}

- *Ingesta de sodio y tensión arterial:* para ERC 3-5 (1B), HD (1C) y postrasplante (1C), se recomienda limitar la ingesta de sodio a < 100 mmol/día o < 2,3 g/día para favorecer la reducción de la presión arterial y disminuir la retención sobreañadida de volumen⁴⁷.
- *Ingesta de sodio y proteinuria:* para ERC 3-5, la indicación está basada en la reducción de la ingesta de sodio a < 100 mmol/día o < 2,3 g/día para, a su vez, reducir la proteinuria (2A)⁴⁸.
- *Ingesta de sodio y peso ideal:* para ERC 3-5D, recomiendan la disminución de la ingesta de sodio como modificación complementaria en las estrategias de mejora del estilo de vida para el adecuado control de la volemia y de la posibilidad de ajuste del peso ideal deseable^{49,50}.

Además, para fomentar la disminución de la ingesta de sodio, las guías realizan una serie de recomendaciones:

- Consumo de alimentos frescos inicialmente de elección y basados en las preferencias del paciente.
- Destacar los componentes clave que deben tenerse en cuenta favoreciendo y educando en las buenas elecciones.

- Elaboración de recetas bajas en sodio apetecibles para el paciente con los alimentos seleccionados y valorados.
- Utilizar hierbas y especias.
- Proporcionar herramientas para el conocimiento, elección, valoración y elaboración de recetas bajas en sodio.

¿Cuál es la recomendación de ingesta y/o restricción hídrica para el paciente con ERC?

No existen recomendaciones específicas ni en las guías de 2000 ni en la última actualización del 2020 acerca de esta cuestión.

No se ha determinado en el documento una ingesta hídrica mínima o máxima para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) ni para aquellos en tratamiento renal sustitutivo.

Conflicto de intereses

María Delgado García de Polavieja, Soraya Escribano Loma, Paula Manso de Real, María Luz Sánchez Tocino y María Dolores Arenas Jiménez declaran no tener conflicto de intereses.

Conceptos clave

1. Debe existir monitorización periódica de rutina, al menos dos veces al año, en los pacientes con ERC en estadios 3-5D o trasplantados sin que exista preferencia por ningún tipo de herramienta.
2. La valoración debe ser integral (nunca basada en un solo parámetro o medida aislados) y realizada por un NDR.
3. La valoración integral debe incluir los siguientes aspectos: análisis de la composición corporal, parámetros antropométricos, parámetros bioquímicos, indicadores de la capacidad funcional y requisitos de energía y métodos para evaluar la ingesta.
4. La herramienta más aconsejada para evaluar la ingesta es el *registro dietético de 3 días* (que incluya un día de diálisis y otro de no diálisis, cuando proceda).
5. En aquellos pacientes en los que mediante el asesoramiento dietético no se logre suficiente aporte de energía y proteínas para cubrir los requerimientos, se introducirán suplementos nutricionales.
6. En caso de valorar la necesidad de suplementación de vitaminas y/o minerales, se deben considerar múltiples factores: el estado nutricional del individuo, la ingesta dietética, comorbilidades asociadas y modalidad de diálisis, todo ello coordinado de forma multidisciplinaria entre nefrología, enfermería y un NDR.
7. Las nuevas recomendaciones de ingesta de electrolitos no se centran tanto en un límite de consumo diario máximo, como en dotar al paciente de herramientas para realizar las elecciones alimentarias más adecuadas. Además, conviene considerar otros factores que puedan influir en los niveles séricos, más allá de la ingesta dietética del paciente.
8. La educación nutricional es una herramienta fundamental para lograr la adherencia a patrones dietéticos saludables, que deberán individualizarse, teniendo en cuenta las preferencias alimentarias del paciente, así como su contexto clínico y psicosocial.
9. No existen recomendaciones específicas sobre la ingesta hídrica mínima o máxima para los pacientes con ERCA ni para aquellos en tratamiento renal sustitutivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Xia YA, Healy A, Kruger R. Developing and validating a renal nutrition screening tool to effectively identify undernutrition risk among renal inpatients. *J Ren Nutr*. 2016;26:299-307.
- Lawson CS, Campbell KL, Dimakopoulos I, Dockrell ME. Assessing the validity and reliability of the MUST and MST nutrition screening tools in renal inpatients. *J Ren Nutr*. 2012;22:499-506.
- Donadio C, Halim AB, Caprio F, Grassi G, Khedr B, Mazzantini M. Single- and multi-frequency bioelectrical impedance analyses to analyse body composition in maintenance haemodialysis patients: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *Physiol Meas*. 2008;29(6 suppl 43):S517-S524.
- Rosenberger J, Kissova V, Majernikova M, Strausova Z, Boldizsar J. Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. *J Ren Nutr*. 2014;24:172-6.
- Oe B, de Fijter CW, Oe PL, Stevens P, de Vries PM. Four-site skinfold anthropometry (FSA) versus body impedance analysis (BIA) in assessing nutritional status of patients on maintenance hemodialysis: which method is to be preferred in routine patient care? *Clin Nephrol*. 1998;49:180-5.
- Kamimura MA, Avesani CM, Cendoroglo M, Canziani ME, Draibe SA, Cuppari L. Comparison of skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis with dual-energy x-ray absorptiometry for the assessment of body fat in patients on long-term haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:101-5.
- Bazanelli AP, Kamimura MA, Manfredi SR, Draibe SA, Cuppari L. Usefulness of waist circumference as a marker of abdominal adiposity in peritoneal dialysis: a cross-sectional and prospective analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:790-5.
- Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:562-8.
- Araujo IC, Kamimura MA, Draibe SA, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006;16:27-35.
- de Roij van Zuidewijn CL, ter Wee PM, Chapdelaine I, et al. A comparison of 8 nutrition-related tests to predict mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2015;25:412-9.
- Silva LF, Matos CM, Lopes GB, et al. Handgrip strength as a simple indicator of possible malnutrition and inflammation in men and women on maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2011;21:235-45.
- Tapiawala S, Vora H, Patel Z, Badve S, Shah B. Subjective global assessment of nutritional status of patients with chronic renal insufficiency and end stage renal disease on dialysis. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:923-6.
- Vannini FD, Antunes AA, Caramori JC, Martin LC, Barretti P. Associations between nutritional markers and inflammation in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:1003-9.
- Santin FG, Bigogno FG, Dias Rodrigues JC, Cuppari L, Avesani CM. Concurrent and predictive validity of composite methods to assess nutritional status in older adults on hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2016;26:18-25.
- Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Library. Medical Nutrition Therapy Effectiveness (MNT) Systematic Review (2013-2015). 2015. <https://www.andeal.org/topic.cfm?menu=5284>. Accessed May 24, 2020.
- American Diabetes Association. Choose Your Foods: Food Lists for Weight Management. 1st ed. Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics; 2014.
- Rocco MV, Parandhi L, Burrowes JD, Cockram DB, Dwyer JT, Kusek JW. Nutritional status in the HEMO study cohort at baseline. *Hemodialysis*. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:245-56.
- Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013;84:1096-107.
- Cano NJ, Fouque D, Roth H, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2583-91.
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2013;23:157-63.
- Marsen TA, Beer J, Mann H. Intradialytic parenteral nutrition in maintenance hemodialysis patients suffering from protein-energy wasting. Results of a multicenter, open, prospective, randomized trial. *Clin Nutr*. 2017;36:107-17.
- Jones M, Hagen T, Boyle CA, et al. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:761-9.
- Li FK, Chan LY, Woo JC, et al. A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:173-83.
- Misra M, Reaveley DA, Ashworth J, Muller B, Seed M, Brown EA. Six-month prospective cross-over study to determine the effects of 1.1% amino acid dialysate on lipid metabolism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1997;17:279-86.
- Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, et al. Low blood levels of longchain n-3 polyunsaturated fatty acids in US hemodialysis patients: clinical implications. *Am J Nephrol*. 2012;36:451-8.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
- Lok CE. Protection against Incidences of Serious Cardiovascular Events Study (PISCES). 2013. <http://www.isrctn.com/ISRCTN00691795>. Accessed May 20, 2020.
- Tucker BM, Safadi S, Friedman AN. Is routine multivitamin supplementation necessary in US chronic adult hemodialysis patients? A systematic review. *J Ren Nutr*. 2015;25:257-64.
- Jankowska M, Rutkowski B, Debska-Slizien A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2017;9:282.
- Kosmadakis G, Da Costa Correia E, Carceles O, Somda F, Aguilera D. Vitamins in dialysis: who, when and how much? *Ren Fail*. 2014;36:638-50.
- Nigwekar SU, Kang A, Zoungas S, Cass A, Gallagher MP, Kulshreshtha S, et al. Interventions for lowering plasma homocysteine levels in dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

- 2016, Issue 5. Art. No.: CD004683. DOI: 10.1002/14651858.CD004683.pub4
32. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation*. 2011;123:1763-70.
33. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1108-16.
34. Abdollahzad H, Eghtesadi S, Nourmohammadi I, KhademAnsari M, Nejad-Gashti H, Esmailzadeh A. Effect of vitamin C supplementation on oxidative stress and lipid profiles in hemodialysis patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2009;79:281-7.
35. Zhang K, Li Y, Cheng X, et al. Cross-over study of influence of oral vitamin C supplementation on inflammatory status in maintenance hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2013;14:252.
36. De Vriese AS, Borrey D, Mahieu E, et al. Oral vitamin C administration increases lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2008;108:c28-c34.
37. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber Jr MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:50-62.
38. Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37-46.
39. Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: current knowledge and future research. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:1590-600.
40. Salehi M, Sohrabi Z, Ekramzadeh M, et al. Selenium supplementation improves the nutritional status of hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:716-23.
41. Guo CH, Chen PC, Hsu GS, Wang CL. Zinc supplementation alters plasma aluminum and selenium status of patients undergoing dialysis: a pilot study. *Nutrients*. 2013;5:1456-70.
42. Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, Cupisti A. Extraphosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr*. 2011;21:303-8.
43. Parpia AS, L'Abbe M, Goldstein M, Arcand J, Magnuson B, Darling P. The impact of additives on the phosphorus, potassium, and sodium content of commonly consumed meat, poultry, and fish products among patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2018;28:83-90.
44. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1370-3.
45. Adroge HJ, Madias NE. Sodium surfeit and potassium deficit: keys to the pathogenesis of hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:203-13.
46. Cupisti A, Kovessdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary approach to recurrent or chronic hyperkalemia in patients with decreased kidney function. *Nutrients*. 2018;10:261.
47. Rodrigues Telini LS, de Carvalho Beduschi G, Caramori JC, Castro JH, Martin LC, Barretti P. Effect of dietary sodium restriction on body water, blood pressure, and inflammation in hemodialysis patients: a prospective randomized controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:91-7.
48. Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2016;315:2200-10.
49. Sevvick MA, Piraino BM, St-Jules DE, et al. No difference in average interdialytic weight gain observed in a randomized trial with a technology-supported behavioral intervention to reduce dietary sodium intake in adults undergoing maintenance hemodialysis in the United States: primary outcomes of the Balance Wise Study. *J Ren Nutr*. 2016;26:149-58.
50. Campbell KL, Johnson DW, Bauer JD, et al. A randomized trial of sodium-restriction on kidney function, fluid volume and adipokines in CKD patients. *BMC Nephrol*. 2014;15:57.

Prematuridad y bajo peso al nacer como factores de riesgo de enfermedad renal crónica

Sol Carriazo^{1,3}, Daniela Yucuma², Priscila Villalvazo³, Alberto Ortiz^{1,3}

¹Departamento de Nefrología e Hipertensión. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

²Escuela Andaluza de Salud Pública. Universidad de Granada. Granada

³Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):11-23

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se convertirá en la quinta causa de muerte en el mundo (sexta en España) en 2040 y en la segunda en España antes de final de siglo. Solo un abordaje holístico de la ERC, con énfasis en la prevención, diagnóstico y tratamiento precoz, puede evitar que se cumplan estos pronósticos. Cerca de uno de cada diez niños nacen de forma prematura. La prematuridad, el bajo peso al nacer y ser pequeño para la edad gestacional aumentan el riesgo de desarrollar hipertensión y ERC en la edad adulta. En esta revisión abordamos la relación entre prematuridad, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional con la ERC, y proponemos medidas de seguimiento y cribado destinadas a prevenir el desarrollo de ERC y, si no se puede prevenir, a facilitar un diagnóstico temprano e intervención precoz que limiten la carga de la enfermedad renal y sus consecuencias negativas sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad prematura.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Hipertensión. Prematuridad. Bajo peso al nacer. Bajo peso para la edad gestacional.

Preterm birth and low birth weight as risk factors for chronic kidney disease

Chronic kidney disease (CKD) will be the 5th cause of death worldwide (the 6th in Spain) in 2040 and the 2th in Spain before the end of the century. Only a holistic approach to CKD, with emphasis in prevention, and early diagnosis and treatment, could prevent the achievement of these prognostics. Almost one in ten children born premature. Prematurity, low birth weight and being small for gestational age increase the risk for developing hypertension and CKD in adults. In this review we discuss the relationship between prematurity, low birth weight and small for gestational age with CKD, and propose recommendations for the follow-up and early evaluation in order to prevent the development of CKD, or facilitate an early diagnosis and intervention, in case prevention is not possible, limiting, in this regard, the burden of kidney disease and its negative consequences on cardiovascular disease and premature death.

Key words: Chronic kidney disease. Hypertension. Prematurity. Low birth weight. Small for gestational age.

INTRODUCCIÓN

Cerca de uno de cada diez niños nace de forma prematura. En las últimas décadas, los avances en cuidados prenatales y neonatales, el mayor número de embarazos múltiples relacionados

con el uso de la fertilización *in vitro*¹ y el aumento de la supervivencia de los prematuros han aumentado el número de prematuros que llegan a adultos^{2,3}. Estudios recientes han asociado la prematuridad, el bajo peso al nacer (BPN) y ser pequeño para la edad gestacional (PEG)⁴ con el desarrollo de enfermedad renal y cardiovascular de adultos⁵⁻⁷. Esta revisión explora las implicaciones del parto pretérmino y del BPN/PEG en el desarrollo de hipertensión y enfermedad renal crónica (ERC) de adultos.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE ENFERMEDAD

Las guías Kidney Disease: Improving Global Outcomes o KDIGO definen la ERC como la presencia de alteraciones de la estructura o función de los riñones durante más de 3 meses, con

Correspondencia: Sol Carriazo

Departamento de Nefrología e Hipertensión.

Unidad de Diálisis.

Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Av Reyes Católicos, 2, 3.ª planta. 28040 Madrid

somacaju@hotmail.com

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

consecuencias para la salud⁸. Esta se diagnostica con uno de los siguientes criterios diagnósticos: presencia de un marcador de daño renal (p. ej., albuminuria-excreción de albúmina > 30 mg/24 h; ratio albúmina-creatinina urinaria > 30 mg/g, o alteraciones del sedimento urinario o alteraciones electrolíticas u otras anormalidades debido a defectos tubulares, o anomalías detectadas por histología, o anomalías estructurales detectadas por imagen, historia de trasplante renal) o disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), usando ecuaciones basadas en creatinina sérica (< 60 ml/min/1,73 m²)⁸. En etapas tempranas, la ERC puede ser asintomática, por lo que requiere adecuada evaluación y seguimiento de individuos con factores de riesgo⁹.

Tener ERC implica mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa o cardiovascular, progresión de esta hasta necesitar terapia de reemplazo renal (TRR) y de fracaso renal agudo (FRA)^{8,10-12}. La mortalidad anual de personas con ERC es hasta 100 veces mayor que en los controles de edad similar¹². De hecho, la supervivencia a los 5 años de los pacientes en diálisis es más baja que en todas las formas de cáncer combinadas¹³.

Globalmente, cerca de 850 millones de personas tienen ERC¹⁴. En 2017, 1,2 millones de personas murieron de ERC a nivel mundial y la ERC causó 36 millones de años de vida ajustados por discapacidad. Según las proyecciones de Global Burden of Disease (GBD), la ERC se convertirá en la quinta causa de muerte en el mundo (sexta en España) en 2040 y en la segunda en España antes de finales de siglo^{13,15,16}.

Actualmente, existe un gran número de personas sin diagnóstico etiológico¹⁷⁻²¹; por tanto, se necesita definir mejor las causas para identificar y tratar los factores de riesgo, y desarrollar campañas de prevención temprana^{22,23}.

PREMATURIDAD Y BAJO PESO AL NACER: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La prematuridad se define como nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional (EG). Se considera bajo peso al nacer (BPN) al peso inferior a 2.500 g (tabla 1). El BPN puede ser el resultado de dos condiciones: la prematuridad o la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)^{24,25}. Sin embargo, los valores absolutos de peso al nacer podrían ser inapropiados a la hora de clasificar al recién nacido, por lo que se tiende a utilizar valores de peso al nacer en relación con la duración de la gestación. La definición exacta de pequeño para la edad gestacional (PEG) no es clara. Las más aceptadas son: recién nacido cuyo peso se encuentra por debajo del percentil 10 para la EG de su población de referencia y su sexo o recién nacido con peso al nacer y/o longitud menor o igual a 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la EG^{4,26-28} (tabla 1).

Cerca de 15 millones de lactantes nacen de forma prematura cada año en el mundo. La prematuridad es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años a nivel mundial. La OMS estima que cerca de 30 millones de niños nacen con BPN anualmente (23% de todos los nacimientos)^{29,30}. Cerca del 80% de

Tabla 1. Clasificación de prematuridad y bajo peso, según la edad gestacional y el peso al nacer

Prematuridad¹⁴²

< 28 semanas: pretérmino extremo
28-32 semanas: pretérmino temprano
32-37 semanas: pretérmino moderado o tardío

Bajo peso al nacer¹⁴³

< 1.000 g: extremadamente bajo
< 1.500 g: muy bajo
< 2.500 g: bajo

Pequeño para la edad gestacional²⁶

- Definición 1: peso $\leq$ percentil 10 según percentiles para la edad gestacional^a
- Definición 2: peso y/o medida $\leq$ 2 desviaciones estándar para la edad gestacional^a

^aValores de referencia según población y sexo.

lactantes con BPN nacen de forma prematura y tienen resultados similares a aquellos que tienen RCIU⁵.

En España, la incidencia de parto pretérmino excede el 5% cada año y es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatales³¹. En concreto, en 2020 20.189 (5,95% del total) niños nacieron prematuros, con una ligera tendencia decreciente desde 2016 (fig. 1). Además, 24.272 (7,16%) niños presentaron BPN (fig. 1). Según el informe *Health at a glance: Europe 2020*, publicado por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), España fue uno de los países que tuvo mayor porcentaje de BPN (7,7%) en 2018, superando en más de 1 punto la media de los países de la Unión Europea (6,6%). Únicamente Hungría, Portugal, Bulgaria, Grecia y Chipre presentaron una tasa superior a la española³². En 2020, con la aparición de la pandemia de COVID-19 se reportó una disminución en las tasas de prematuridad tanto en países de altos como de bajos ingresos^{33,34}. En un estudio poblacional de cohortes retrospectivo realizado en Francia, la tasa de prematuridad se redujo el 7,5% (del 5,3 al 4,9%; $p < 0,01$) para embarazos únicos, comparando los meses de abril y mayo de 2017 a 2019 con el mismo periodo de 2020³⁵.

Se estima que entre el 3 y el 5% de niños nacen PEG en España. Sin embargo, los datos del Instituto Nacional de Estadística registran solo los valores absolutos de EG y el peso al nacer³⁶.

PREMATURIDAD, BAJO PESO AL NACER Y DESARROLLO TARDÍO DE HIPERTENSIÓN O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS O ADULTOS JÓVENES

El modelo de orígenes de la salud y la enfermedad durante el desarrollo (DOHaD, Developmental Origins of Health and Disease) hipotetiza que los eventos ocurridos durante el desarrollo in-

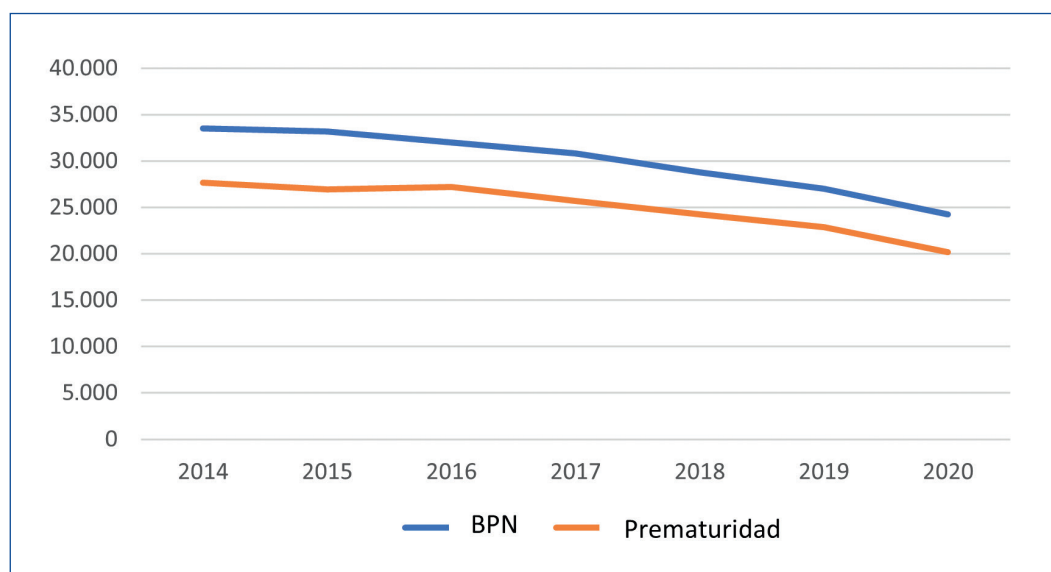


Figura 1. Epidemiología de la prematuridad y bajo peso al nacer (BPN) en España. Datos tomados de INE¹⁴¹.

trauterino («programación fetal») pueden contribuir al riesgo posterior de enfermedades crónicas no transmisibles, como ERC, hipertensión, enfermedad cardiovascular, entre otras^{5,37-40}. De hecho, la prematuridad y el BPN se reconocen como factores de riesgo de cada una de estas^{6,41,42}.

Hipertensión arterial

La asociación de BPN con hipertensión fue descrita en la década de 1980⁴³⁻⁴⁵. En un metaanálisis reciente, que incluyó a 1.738 individuos nacidos a término y a 1.342 prematuros, de 10 estudios observacionales publicados antes de 2011, con EG media de 30,2 semanas, se encontró un aumento significativo de la presión arterial sistólica en los individuos nacidos pretérmino⁴⁶. Los autores concluyen que la prematuridad aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión en la vida adulta y la asociación del grado de prematuridad con la gravedad de la hipertensión apoya la existencia de un efecto «dosis-respuesta»⁴⁷. Otro metaanálisis de 78 estudios observacionales publicados antes de 2011 encontró que el BPN aumenta el riesgo de hipertensión comparado con un peso al nacer > 2.500 g (*odds ratio* [OR], 1,21 [1,13-1,3])⁴⁸.

Enfermedad renal crónica

Múltiples estudios observacionales han reportado la relación entre BPN, prematuridad y el riesgo de ERC a lo largo de la vida⁴¹. Un metaanálisis que incluyó 31 estudios de tipo observacional de cohortes, casos y controles (n: 49.376), además de un estudio de vinculación de registros (2.183.317), publicados antes de 2008, encontró aumento del riesgo (OR, 1,73; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,44-2,08) de un desenlace combinado de albuminuria elevada (hay heterogeneidad entre los estudios en el dintel, que osciló entre 30 y 300 mg/g), fallo renal y TFG baja (inferior al percentil 10 para el sexo o TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Los individuos con BPN tenían un riesgo del 80% mayor de albu-

minuria (OR, 1,81; IC95%, 1,19-2,77), cerca del 60% de mayor riesgo de fallo renal (OR, 1,58; IC95%, 1,83-1,88), y cerca del 80% de mayor TFG baja (OR, 1,79; IC95%, 1,31-2,45)⁶.

El estudio Helsinki Birth Cohort Study⁵⁰ siguió a 20.431 personas nacidas de 1924 a 1944 hasta la muerte o los 86 años. Los prematuros de menos de 34 semanas de gestación tenían riesgo aumentado de ERC, que fue solo estadísticamente significativo en mujeres (*hazard ratio* [HR], 3,2; IC95%, 1,4-7,4). Tener un BPN o marcadores de RCIU se asoció con riesgo de desarrollar ERC en hombres y este riesgo era mayor a menor peso al nacer.

Un estudio sueco⁵¹ incluyó a 4,2 millones de personas con datos de EG al nacer que permitió clasificarlos en pretérmino extremo (22-27 semanas), muy pretérmino (28-33 semanas), pretérmino tardío (34-36 semanas), término temprano (37-38 semanas), a término (39-41 semanas) y posttérmino (≥ 42 semanas). Un total de 4.305 individuos (0,1%) desarrollaron ERC, identificada utilizando los códigos CIE-9 y CIE-10 (International Classification of Diseases) en los diagnósticos primarios y secundarios de hospitales y registros ambulatorios en 87 millones de persona-años de seguimiento, con un seguimiento medio por paciente de 21 años. La incidencia de ERC fue 9,2 por 100.000 personas-año para todos los prematuros, 5,9 para pretérmino temprano y 4,5 para nacidos a término. Los pretérmino extremo tenían 3 veces mayor riesgo de desarrollar ERC que los nacidos a término. El 24% de los individuos que presentaron FRA neonatal desarrollaron ERC. La prematuridad se asoció 5 veces más al riesgo de desarrollar ERC antes de los 10 años comparado con los nacidos a término. Las anomalías congénitas se asociaron con una incidencia de ERC 20 veces mayor. Otros factores fueron el sexo masculino y factores maternos, como obesidad y preeclampsia.

Apoyando el impacto de los factores fetoplacentarios en la programación del desarrollo renal, estudios en gemelos han demostrado una TFG más baja y más rápida progresión de ERC

hereditaria en el gemelo con peso más bajo tanto en gemelos dicigóticos como monocigóticos^{52,53}.

Se ha propuesto que BPN y prematuridad solos pueden no ser suficiente para desarrollar directamente ERC, pero su asociación con un número reducido de nefronas disminuye la habilidad para enfrentarse y recuperarse de agresiones, como FRA, glomerulonefritis o daño renal, aumentando el riesgo de progresión a ERC^{42,53-60}.

Algunos factores de riesgo de disminución de la función renal en la edad adulta pueden ocurrir en la etapa preconcepcional y son también factores de riesgo para BPN y/o prematuridad, como diabetes mellitus materna (pregestacional o gestacional) (OR, 7,52; IC95%, 3,97-14,24)^{49,61}, sobrepeso (OR, 1,26; IC95%, 1,05-1,52)⁴⁹, TFG baja⁶², tabaquismo⁶¹, alcohol⁶³ y abuso de sustancias y/o drogas en la madre (fig. 2). La nutrición materna desempeña también un rol importante en el riesgo de ERC de sus descendientes⁶⁴. La desnutrición materna aumenta el riesgo de RCIU y consiguiente BPN⁶⁵, de igual manera que podría favorecer una baja carga de nefronas en el recién nacido, como se ha observado en estudios preclínicos⁶⁶. En estudios con animales, factores como déficits nutricionales de hierro⁶⁷, zinc⁶⁸ y vitamina A⁶⁹ conllevaron un aumento de la presión arterial y/o alteraciones morfológicas (disminución del número de nefronas) o funcionales renales. En estudios observacionales con seres humanos, el déficit de vitamina A durante el embarazo se ha relacionado con menor tamaño renal en recién nacidos^{70,71}. Su metabolito activo regula la transcripción de RET, un receptor tirosina cinasa importante en el desarrollo renal⁷². Otros factores maternos son: etnia, antecedente de BPN, infecciones genitales y medicamentos durante la gestación y factores neonatales, como el uso de nefrotóxicos y el crecimiento compensatorio⁷³⁻⁷⁹.

¿PREMATURIDAD O BAJO PESO AL NACER?

Existe una sobreposición entre BPN y prematuridad, cuestionando si la asociación con la hipertensión arterial y la ERC es reflejo tan solo de la prematuridad o si las restricciones del crecimiento o BPN son factores independientes⁸⁰.

Tanto la prematuridad como el BPN fueron factores de riesgo independiente de hipertensión a lo largo de la vida⁸¹. El riesgo de hipertensión en adultos > 50 años fue casi el doble (OR, 1,9; IC95%, 1,1-3,3) en aquellos con RCIU que en aquellos con peso normal al nacer⁸¹.

Un estudio noruego de 1.852.080 individuos estimó el riesgo de fallo renal hasta los 42 años según las categorías de peso al nacer y prematuridad. El BPN se asoció con mayor riesgo de fallo renal (HR, 1,63; IC95%, 1,29-2,06) y la asociación fue más fuerte durante los primeros 18 años de vida, pero no hubo asociación entre los 18 y los 42 años, excluyendo a individuos con enfermedades congénitas. Sin embargo, ser PEG se asoció con mayor riesgo de fallo renal entre 18 y 42 años, siendo el riesgo mayor en los prematuros que eran PEG que en los nacidos a término que eran PEG (HR, 4,02; IC95%, 1,79-9,03; y HR, 1,41; IC95%, 1,05-1,9, respectivamente). De acuerdo con este estudio, ambos son factores de riesgo que se potencian entre ellos y el mayor riesgo de fallo renal se observa en los prematuros PEG^{54,82}. En este sentido, los lactantes prematuros PEG tenían menos nefronas que aquellos con peso adecuado para la EG, demostrando el efecto adicional de la RCIU en prematuros⁸³. Además, lactantes prematuros que desarrollaron fallo renal durante el periodo neonatal, definido como una elevación sostenida de creatinina ≥ 2 mg/dl, tenían menos nefronas que aquellos que no presentaban fallo renal⁸⁴.

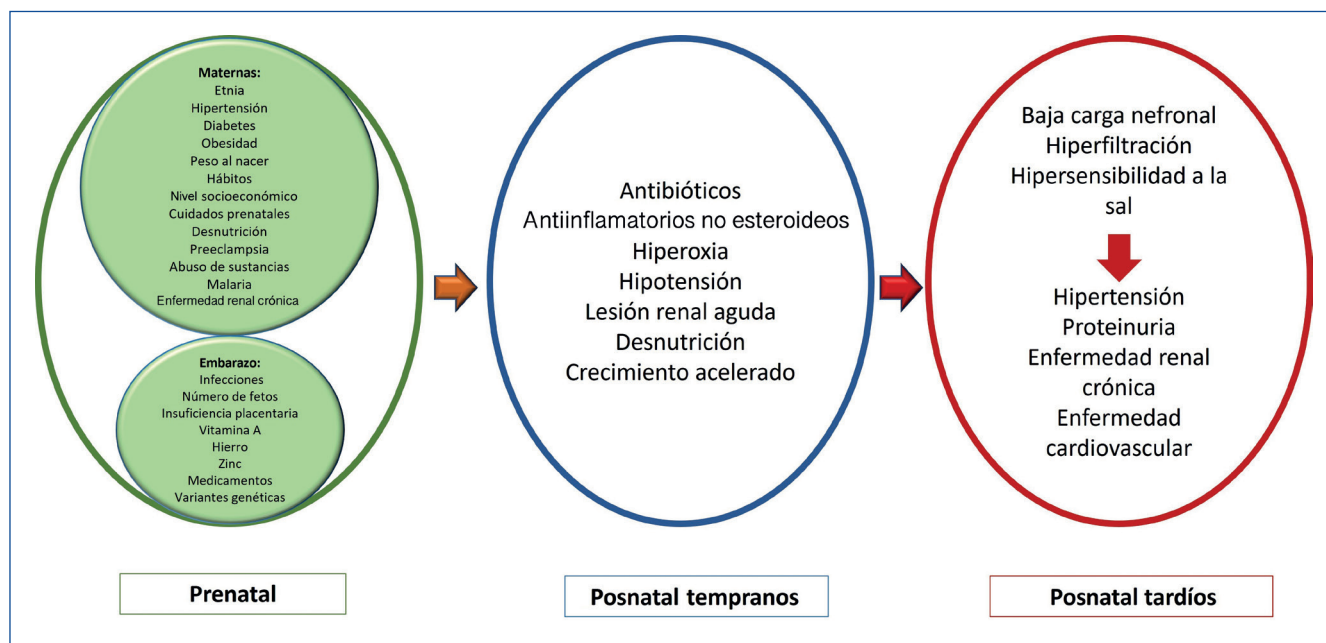


Figura 2. Efecto de los factores prenatales y posnatales tempranos en la aparición de hipertensión y enfermedad renal crónica a lo largo de la vida.

MODELOS PRECLÍNICOS DE PREMATURIDAD Y DESARROLLO POSTERIOR DE HIPERTENSIÓN O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La relación entre prematuridad y desarrollo de ERC o hipertensión se ha estudiado en ratones y babuinos. El desarrollo renal difiere en ratones y seres humanos en la duración de la nefrogénesis (1-2 semanas posparto frente a 34-37 semanas de gestación), y otros factores histológicos, genéticos y moleculares⁸⁵⁻⁸⁷. Por ello, el modelo babuino de prematuridad podría mostrar una mayor aproximación a recién nacidos humanos.

En ratones, solo la prematuridad tuvo un efecto profundo en la nefrogénesis. Los ratones prematuros (nacidos 1 o 2 días más temprano) nacieron con un número de nefronas reducido, una formación de nefronas posnatal alterada y una predisposición a desarrollar ERC con albuminuria (286 ± 83 frente a 176 ± 59 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina) e hipertensión (presión arterial media de 134 ± 18 frente a 120 ± 14 mmHg) en comparación con animales nacidos a término (> 5 semanas de gestación)⁸⁸. Aunque el número de nefronas se normalizó en relación con el peso corporal, permaneció más bajo en ratones prematuros comparados con aquellos a término, ya que los ratones prematuros tendieron a tener menor tamaño. A partir de las 5 semanas, los prematuros mostraron una menor TFGe (283 ± 13 frente a 389 ± 26 $\mu\text{l}/\text{min}$). En cualquier caso, se requeriría mayor tiempo de seguimiento⁸⁹.

En el babuino, se replicaron las condiciones de una unidad de cuidados intensivos (UCI) en animales prematuros. A pesar de las alteraciones histológicas en animales prematuros, no hubo alteración en el número total de glomérulos a los 21 días⁹⁰. A las 72 horas de vida, la presión arterial media fue mayor en babuinos expuestos a esteroides que en controles no expuestos. En este estudio no se evaluaron TFG ni albuminuria ni hubo seguimiento a largo plazo.

PATOGENIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE PREMATURIDAD/BAJO PESO AL NACER E HIPERTENSIÓN ARTERIAL O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC es causa de HTA y la HTA acelera la progresión de la ERC. La prematuridad y BPN puede impactar negativamente en ambas. Un número bajo basal de nefronas acelera la pérdida progresiva de la función renal y la glomeruloesclerosis relacionada con la edad y facilitada por la hiperfiltración glomerular debida al aumento de la presión intraglomerular^{91,92}.

Hipertensión

Los mecanismos del desarrollo de hipertensión arterial en prematuros no están claros. Los riñones con menos nefronas podrían favorecer la hipertensión debido al área de filtración reducida y a la limitación en la capacidad para excretar sodio^{91,92}. De hecho, adultos jóvenes con hipertensión tienen aproximadamente un 50% menos nefronas que adultos jóvenes normotensos⁹³. La mayor sensibilidad a la sal se ha demostrado en estudios animales, donde la expresión de transportadores de sodio

tubulares es un evento programable⁹⁴. Además, los prematuros tendrían una respuesta tensional anormal asociada al estrés mediada por el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y caracterizado por mayor nivel de cortisol al despertar⁹⁵⁻⁹⁸.

Número reducido de nefronas

El número de nefronas al nacer en seres humanos varía desde 210.000 hasta cerca de 2 millones y el 60% se forma durante el tercer trimestre^{99,100}. Las nefronas se pierden a lo largo del tiempo y no se regeneran, conllevando una disminución de la TFG dependiente de la edad^{37,101}. La prematuridad se asocia a un número reducido de nefronas, incluso cuando el desarrollo de nefronas continúa en los recién nacidos prematuros hasta los 40 días posteriores al nacimiento, debido al desarrollo anormal de nefronas con una tasa acelerada de envejecimiento^{37,101}. Brennan, et al.¹⁰² evaluaron por ecografía los riñones de niños nacidos < 32 semanas de EG, con peso adecuado para la EG, a las 32 y 37 semanas de edad posmenstrual (EPM), comparándolos con fetos a esa misma EG. A las 32 semanas de EPM, los lactantes pretérmino tenían un parénquima renal más delgado que los fetos control a la misma EG, sugiriendo que tenían menos masa nefronal. Sin embargo, a las 37 semanas no hubo diferencias en el grosor del parénquima renal. Esto sugiere que las diferencias en el crecimiento extrauterino del parénquima renal en lactantes pretérmino puede deberse a un número reducido de nefronas y glomerulomegalia con hiperfiltración glomerular e hipertrofia tubular compensatoria^{77,102}. Estudios de autopsia han demostrado que los lactantes prematuros tienen una menor zona nefrogénica con menos capas de glomérulos^{84,103} y coinciden con estudios ecográficos^{104,105}.

Impacto de la medicación

La supervivencia de los prematuros está aumentando, principalmente por el uso de medicamentos como tocolíticos, esteroides, antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, por lo que también está creciendo el porcentaje de la población que estuvo expuesta a estos fármacos *in utero* y en el período posnatal. Sin embargo, no se conocen bien sus efectos sobre la nefrogénesis y la función renal a largo plazo¹⁰⁶.

En modelos animales, la medicación utilizada frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, como los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, se asocia con una nefrogénesis anormal y, por tanto, podría tener un impacto negativo en riñones pretérmino^{95,107,108}. Adicionalmente, medicamentos que pueden ser usados durante el embarazo, como los esteroides, o antibióticos β -lactámicos tienen un impacto negativo sobre los riñones en desarrollo de modelos animales^{95,107,108}, disminuyendo la masa nefronal^{107,109-112}. Sin embargo, el tiempo de exposición antenatal a glucocorticoides podría ser importante y parece que sus efectos son más marcados durante etapas más tempranas del desarrollo¹¹³. Por tanto, se deberían considerar las diferencias entre especies en el período de nefrogénesis a la hora de interpretar los estudios preclínicos. No se observaron diferencias en la TFGe o en la proporción de niños con reducción leve de TFGe (de 60 a 89 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) en los

niños de 6 a 8 años corregidos expuestos a betametasona prenatal o placebo¹¹⁴. Sin embargo, la ausencia de diferencias en la TFGe en periodos de seguimiento relativamente cortos podría reflejar una hiperfiltración compensatoria y sería necesario cuantificar el número de glomérulos, el filtrado glomerular de nefrona única y/o la evolución a largo plazo (varias décadas) antes de sacar conclusiones definitivas.

Los esteroides son parte del protocolo de maduración fetal en prematuros que mejoran el pronóstico neonatal¹¹⁵. La exposición materna a betametasona durante 48 h antes del parto en seres humanos no se asoció con un aumento de la presión arterial u otros factores de riesgo cardiovascular a los 30 años, comparado con placebo¹¹⁶, aunque este estudio no evaluó la función renal. En animales, la administración prenatal de glucocorticoides causó hipertensión cuando se administraron durante periodos específicos de la gestación^{109,110,112}. Sin embargo, el impacto de los esteroides durante etapas tempranas del desarrollo renal no es bien conocido^{54,72,117-119}.

Factores genéticos

Interacciones genéticas y epigenéticas pueden contribuir a la relación entre prematuridad, BPN y posterior daño renal^{54,77,120-122}. Modificaciones epigenéticas podrían tener un impacto a lo largo de la vida^{77,123}. El número de genes relacionados con ERC continúa creciendo. Se han descrito asociaciones entre variantes en el gen de la apolipoproteína L1 (APOL1) y ERC en afroamericanos¹²⁴, así como determinantes genéticos de anomalías congénitas en los riñones y el tracto urinario (CAKUT), como causa de ERC^{125,126}. Se desconoce cuándo y cómo interactúan las variantes genéticas con la prematuridad y el BPN, para influir en el desarrollo de ERC⁵⁴.

Otros eventos posnatales y complicaciones de la prematuridad

Las complicaciones de la prematuridad podrían también modificar el riesgo de ERC. La alteración neonatal del estado de oxidoreducción con la transición de hipoxia relativa *in utero* a elevada oxigenación *ex utero*, así como la nutrición, intervenciones farmacológicas y diferentes estresores externos pueden interferir en el desarrollo renal o causar pérdida de nefronas^{95,99,127}.

Los episodios de FRA podrían predisponer a ERC a largo plazo¹²⁸. El BPN está asociado con el desarrollo de FRA y puede predisponer al desarrollo de ERC. Sin embargo, la contribución del FRA al pronóstico a largo plazo no está bien definida. En 455 lactantes con muy bajo peso al nacer, la EG < 28 semanas y peso al nacer aumentaron el riesgo de FRA en modelos de regresión logística multivariante (OR, 0,69; IC95%, 0,57-0,83; $p < 0,001$ y OR, 0,81; IC95%, 0,70-0,95; $p = 0,01$, respectivamente)¹²⁹. Sin embargo, en un estudio prospectivo controlado de 74 recién nacidos, los prematuros con FRA tenían un TFGe (98 frente a 104 ml/min/1,73 m²; $p = 0,61$) y albuminuria patológica (el 12 frente al 10 %; $p = 0,71$) similar que aquellos sin FRA durante la infancia (3-10 años)¹³⁰. Aun así, se requiere seguimiento más

prolongado para excluir daño renal persistente o un envejecimiento renal acelerado.

El estado nutricional también influye en los desenlaces de niños prematuros y con BPN. En una cohorte prospectiva, los niños entre 6 y 7 años con antecedente de prematuridad y retraso del crecimiento ya sea intra o extrauterino tenían menor TFGe que los nacidos a término. El riesgo de tener una TFGe reducida fue menor en los que la ganancia de peso mejoraba durante la hospitalización, mostrando, por tanto, la importancia de una nutrición óptima temprana en el desarrollo renal^{80,131,132}. Una dieta posnatal óptima en ratas con BPN (en un periodo en que la nefrogénesis no ha terminado) restauró el número de nefronas y previno la hipertensión¹³³. La sobrealimentación posnatal de ratas macho recién nacidas, sin embargo, causó obesidad, hipertensión y daño renal pese al aumento del número de nefronas¹³⁴.

En el estudio Extremely Low Gestational Age Newborns (ELGAN), que incluyó a 42 prematuros nacidos antes de las 28 semanas, el 33,3% presentó presión arterial elevada, el 11,9% microalbuminuria y el 14% un volumen renal menor del percentil 10 para la edad (15 años). La mitad de los participantes tenían al menos alguna de estas alteraciones. La hipotensión neonatal fue más frecuente en las personas que desarrollaron alteraciones renales (el 55 frente al 17%; $p = 0,02$)¹³⁵.

PREVENCIÓN

Las estrategias de conservación renal en el periodo posnatal y el seguimiento a largo plazo con conciencia de las implicaciones en el desarrollo renal podrían mejorar los resultados en la función renal⁷⁷.

Durante la hospitalización en las unidades de cuidados intensivos se deben monitorizar los marcadores de función renal, electrolitos, fluidos y estado ácido-base para identificar daño renal⁷⁷. Se ha propuesto un sistema de estratificación de riesgo en prematuros para identificar y evaluar el daño renal basado en la EG y las complicaciones hospitalarias, que implica recomendaciones sobre la frecuencia de la monitorización de la función renal al alta³⁷ (fig. 1). El efecto potencial de algunos medicamentos en el desarrollo renal se debe tener en cuenta y se debe considerar monitorizar los niveles séricos de los medicamentos excretados por vía renal⁷⁷. Durante el seguimiento, el daño renal se podría detectar mediante la exploración física (hipertensión), pruebas de laboratorio (creatinina, albuminuria) y de imagen (volumen renal)³⁷. Guías clínicas recientes para monitorización de la presión arterial en niños incluyen la evaluación temprana en lactantes prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación. Las guías también recomiendan que a los niños y adolescentes con ERC e hipertensión se les debería evaluar la presencia de proteinuria. Sin embargo, la valoración de la TFGe o albuminuria en lactantes pretérmino no se menciona¹³⁶. Esfuerzos dirigidos a disminuir la incidencia y gravedad del FRA podrían mejorar los resultados a largo plazo para lactantes en riesgo^{55,137}. Adicionalmente, se recomienda tener en cuenta el estado nutricional posnatal por la importancia de su rol en la función renal.

Existe poca información en las guías actuales sobre la valoración y seguimiento de la función renal en lactantes prematuros y con BPN¹³⁷⁻¹³⁹. En adultos, convendría indagar sobre antecedentes de prematuridad o BPN, enfatizar un estilo de vida saludable e intervenir terapéuticamente de forma temprana si se detecta hipertensión, albuminuria, disminución del tamaño renal o disminución de la función renal¹⁴⁰.

IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA

El alto riesgo de hipertensión y ERC en los prematuros, BPN y PEG puede tener consecuencias sobre la prevalencia y prevención de estas enfermedades. Así, en los últimos 20 años han nacido en España en torno a 200.000 prematuros, que tienen un riesgo de desarrollar ERC e incluso necesitar TRS entre 2,0 y 3,0 veces el de la población general y, en torno a 2.300.000 españoles fueron PEG, que a su vez conlleva un riesgo entre 1,5 y 4,0 veces el de la población general. Estos datos sugieren que la prematuridad y/o BPN/PEG contribuirían a la ERC, TRS o HTA en alrededor del 10% de la población con estas condiciones, situándose así entre los grandes factores de riesgo de ERC.

Como parte de la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles, la organización mundial de la salud (OMS) ha lanzado la estrategia Life Course Approach (El abordaje de curso de vida), que se enfoca en el reconocimiento del impacto de las etapas tempranas del desarrollo en la salud y la enfermedad a lo largo de la vida⁷². Con el fin de estudiar el efecto de la programación fetal en el desarrollo de la ERC y la hipertensión, se creó un grupo internacional multidisciplinar que incluye obstetras, neonatólogos y nefrólogos⁵⁴. Se identificó la necesidad de concienciar sobre el rol de la programación fetal en la enfermedad renal y sugerir medidas preventivas que puedan tener beneficios a largo plazo, y en 2017 se publicó un documento de consenso⁵⁴.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Teniendo en cuenta el riesgo que representan la prematuridad, el BPN o ser PEG para la salud renal y cardiovascular a lo largo de la vida, se deben tomar medidas preventivas durante cada fase. Desde la etapa preconcepcional, debemos optimizar la salud materna, incluyendo recomendaciones dietéticas, controlar la glucemia y la tensión arterial. Es importante reportar el antecedente materno de prematuridad o BPN por sus implicaciones durante el embarazo. Durante la etapa gestacional, enfocarnos en la prevención, la detección temprana y tratamiento oportuno de la hipertensión, la diabetes gestacional y la anemia, entre otros factores. En la etapa neonatal, se recomienda establecer medidas de protección renal, incluyendo evitar medicamentos nefrotóxicos, fluidoterapia controlada, y evaluar la función renal y la tensión arterial. Podría ser de utilidad establecer un adecuado plan nutricional para prevenir complicaciones a largo plazo. En caso de presentar FRA, debe ser reportado y comunicado⁷².

Al alta, debe establecerse un plan de cuidados y seguimiento durante la niñez y la adolescencia. Es primordial la educación de la familia y del individuo desde la niñez y a lo largo de la

vida sobre estilos de vida saludable, evitar nefrotoxinas y la obesidad. El Birth Weight and Nephron Number Working Group^{54,72} recomienda que, en este grupo de pacientes, se mida la tensión arterial y se realice al menos un uroanálisis anualmente desde los 3 años y, en los muy prematuros, antes de un año de vida. Si presentaron otros factores como hipertensión arterial (HTA), FRA, proteinuria, enfermedad cardiovascular, anomalías renales, obesidad o diabetes, se sugiere evaluar la función renal y la proteinuria al menos cada 2 años. La ecografía renal permite evaluar anatómicamente los riñones y las vías urinarias. En caso de detectar alteraciones en la función renal, se recomienda seguimiento por pediatría o nefropediatría, y, desde los 18 años, evaluar la tensión arterial, frecuencia cardíaca e índice de masa corporal, y realizar un uroanálisis al menos cada 2 años hasta los 40, y, a partir de esa edad, anualmente.^{54,72}

En adultos, los antecedentes de riesgo deberían quedar recogidos en la historia clínica, tras pasándolos desde la historia clínica pediátrica, debería continuarse la evaluación periódica de la presión arterial, la TFGe y albuminuria, y sería conveniente dar recomendaciones de estilo de vida saludable, evitando situaciones que puedan poner en riesgo su función renal. Por tanto, se hace necesario que se indague sobre antecedentes de prematuridad, BPN y PEG en la historia clínica del adulto si estos antecedentes no están ya recogidos (tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones de cuidados en personas con antecedentes de prematuridad y/o bajo peso al nacer⁵¹

- Registrar antecedentes de prematuridad, bajo peso al nacer o pequeño para edad gestacional en pacientes de todas las edades
- En el periodo posparto, establecer medidas de protección renal como evitar medicamentos nefrotóxicos y establecer un adecuado plan nutricional
- Establecer un plan de cuidados y seguimiento para la niñez y adolescencia
- Recomendar evitar nefrotóxicos a lo largo de la vida
- Control de tensión arterial
- Monitorizar periódicamente la función renal, incluyendo creatinina y albuminuria, según el riesgo del paciente
- Reducir otros factores de riesgo conocidos para enfermedad renal, como anemia, tabaquismo, diabetes, dislipemia
- En potenciales donantes renales, avisar sobre el riesgo adicional de enfermedad renal

Traducida de *BMJ*, Casey Crump, Jan Sundquist, Marilyn A. Winkleby y Kristina Sundquist, vol. 365, pág. 11.346, ©BMJ Publishing Group Ltd 2019⁵¹, con permiso.

CONCLUSIONES

Factores como la prematuridad, el BPN y/o nacer PEG aumentan el riesgo de hipertensión arterial, ERC y enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida. Es preciso optimizar las medidas de prevención y establecer un plan de seguimiento para pacientes con dichos antecedentes para detectar tempranamente la hipertensión y la ERC, e intervenir de forma oportuna. Estos antecedentes están recogidos en la historia pediátrica. Sin embargo, sería recomendable mantener estos antecedentes en la historia clínica de los adultos, como factor de riesgo de hipertensión y ERC. Es preciso realizar más estudios para comprender los mecanismos implicados en dicho aumento de riesgo y prospectivos que aborden cómo integrar estos diversos factores de riesgo en algoritmos predictores de hipertensión y ERC, así como para evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas tempranas en este grupo poblacional (tabla 3).

Conflicto de intereses

A.O. ha recibido honorarios por consultoría o conferencias, o apoyo para viajes de Astellas, AstraZeneca, Amicus, Amgen, Fresenius Medical Care, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Kyowa Kirin, Alexion, Idorsia, Chiesi, Otsuka y Vifor Fresenius

Tabla 3. Necesidades de investigación

- Evaluar la utilidad de intervenciones durante el embarazo de alto riesgo orientadas a protección renal del feto
- Estudiar intervenciones en adultos con antecedente de prematuridad o BPN que permitan disminuir el riesgo a largo plazo de HTA, RCV y ERC
- Evaluar biomarcadores que determinen el riesgo de pacientes con prematuridad de desarrollar ERC
- Esclarecer los mecanismos moleculares, genéticos y epigenéticos que intervienen en la aparición de ERC y/o hipertensión en pacientes con antecedentes de prematuridad o BPN

BPN: bajo peso al nacer; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

Medical Care Renal Pharma, y es el director de la Cátedra Mundiapharma-UAM de enfermedad renal crónica y de la Cátedra AstraZeneca-UAM de enfermedad renal crónica y electrolitos. S.C. ha recibido honorarios por consultoría y apoyo de Otsuka.

Conceptos clave

1. La prematuridad, el bajo peso al nacer y ser pequeño para la edad gestacional son factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular, hipertensión y enfermedad renal crónica en la vida adulta.
2. El parto pretérmino se asocia a una incompleta organogénesis renal, lo que provoca baja carga de nefronas al nacer.
3. Factores maternos, estímulos intrauterinos y posnatales inmediatos, y otros factores podrían aumentar el riesgo de enfermedad renal a lo largo de la vida.
4. Se necesitan estudios que permitan evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas tempranas en modular el riesgo de hipertensión y enfermedad renal crónica en este grupo poblacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88:31-8. doi:10.2471/BLT.08.062554.
2. Swamy GK, Østbye T, Skjærven R. Association of Preterm Birth with Long-term Survival, Reproduction, and Next-Generation Preterm Birth. *JAMA*. 2008;299:1429-36. doi:10.1001/jama.299.12.1429.
3. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371:261-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1.
4. Schlaudecker EP, Munoz FM, Bardají A, et al. Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine*. 2017;35:6518-28. doi:10.1016/J.VACCINE.2017.01.040.
5. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:265-74. doi:10.1038/NRNEPH.2012.38.
6. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:248-61. doi:10.1053/J.AJKD.2008.12.042.
7. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:151-7. doi:10.1681/ASN.2007020252.
8. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3:1-150. doi:10.1038/KISUP.2012.73.
9. Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159:835-47. doi:10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
10. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:514-25. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
11. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308:2349-60. doi:10.1001/JAMA.2012.16817.
12. Ortiz A, Covic A, Fliser D, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet*. 2014;383:1831-43. doi:10.1016/S0140-6736(14)60384-6.
13. CKD: The burden of disease invisible to research funders. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología*. 2022;42:65-84. doi:10.1016/J.NEFRO.2021.09.004.
14. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;96:1048-50. doi:10.1016/J.KINT.2019.07.012.
15. Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología*. 2019;39:29-34. doi:10.1016/J.NEFRO.2018.09.002.
16. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392:2052-90. doi:10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
17. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2018. Amsterdam: Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, 2020. Accessed May 24, 2022. <https://www.era-online.org/registry/AnnRep2018.pdf>.
18. Kramer A, Boenink R, Noordzij M, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J*. 2020;13:693-709. doi:10.1093/CKJ/SFAA048.
19. Páginas - REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMOS RENALES. Accessed May 24, 2022. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroEnfermosRenales.aspx>.
20. Bosi A, Xu Y, Gasparini A, et al. Use of nephrotoxic medications in adults with chronic kidney disease in Swedish and US routine care. *Clin Kidney J*. 2021;15:442-51. doi:10.1093/CKJ/SFAB210.
21. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2019. <https://www.era-online.org/registry/AnnRep2019.pdf>.
22. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:142-51. doi:10.1056/NEJMOA1806891.
23. Connaughton DM, Bukhari S, Conlon P, et al. The Irish Kidney Gene Project--Prevalence of Family History in Patients with Kidney Disease in Ireland. *Nephron*. 2015;130:293-301. doi:10.1159/000436983.
24. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG*. 2000;107:750-8. doi:10.1111/J.1471-0528.2000.TB13336.X.
25. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev*. 2005;81:43-9. doi:10.1016/J.EARLHUMDEV.2004.10.015.
26. Report of a WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
27. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol AD. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:804-10. doi:10.1210/JC.2006-2017.
28. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111:1253-61. doi:10.1542/PEDS.111.6.1253.
29. Blencowe H, Krasevec J, de Onis M, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e849-e860. doi:10.1016/S2214-109X(18)30565-5.
30. Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. *Matern Child Health J*. 2017;21:283-9. doi:10.1007/S10995-016-2131-9.

31. Zeitlin J, Szamatulska K, Drewniak N, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*. 2013;120:1356-65. doi:10.1111/1471-0528.12281.
32. Health at a Glance: Europe 2020 : State of Health in the EU Cycle | Health at a Glance: Europe | OECD iLibrary. Accessed May 24, 2022. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en;jsessionid=NdfmBnTmZGiXiS6NzufTcPHV.ip-10-240-5-100.
33. Kumari V, Mehta K, Choudhary R. COVID-19 outbreak and decreased hospitalisation of pregnant women in labour. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1116-e1117. doi:10.1016/S2214-109X(20)30319-3.
34. Matheson A, McGannon CJ, Malhotra A, et al. Prematurity Rates During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Lockdown in Melbourne, Australia. *Obstet Gynecol*. 2021;137:405-7. doi:10.1097/AOG.0000000000004236.
35. Simon E, Cottenet J, Mariet AS, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on preterm birth and stillbirth: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:347-8. doi:10.1016/J.AJOG.2021.05.015.
36. Juárez SP. Quality of the Spanish Vital Statistics to Estimate Perinatal Health Outcomes: small and Large for Gestational Age. *Revista Española de Salud Pública*. 2015;89:85-91. doi:10.4321/S1135-57272015000100009.
37. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:228-35. doi:10.1097/MOP.0000000000000607.
38. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311:171. doi:10.1136/BMJ.311.6998.171.
39. Cuthbertson D. Kate. *Child Today*. 1991;20:6-9.
40. Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl). doi:10.3945/AJCN.110.001206.
41. Heo JS, Lee JM. The Long-Term Effect of Preterm Birth on Renal Function: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18. doi:10.3390/ijerph18062951.
42. Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:71-6. doi:10.2215/CJN.01700408.
43. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ*. 1988;297:134-5. doi:10.1136/bmj.297.6641.134-b.
44. Gennser G, Rymark P, Isberg PE. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:1498-500. doi:10.1136/bmj.296.6635.1498.
45. Wadsworth ME, Cripps HA, Midwinter RE, Colley JR. Blood pressure in a national birth cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking, and body mass. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:1534-8. doi:10.1136/bmj.291.6508.1534.
46. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59:226-34. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784.
47. Sipilä-Leppänen M, Väärämäki M, Tikanmäki M, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol*. 2015;181:861-73. doi:10.1093/aje/kwu443.
48. Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105:99-113. doi:10.1016/J.ACVD.2011.10.006.
49. Hsu CW, Yamamoto KT, Henry RK, de Roos AJ, Flynn JT. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2105-2111. doi:10.1681/ASN.2013060582.
50. Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, Osmond C. Prenatal Growth and CKD in Older Adults: Longitudinal Findings From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924-1944. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:20-6. doi:10.1053/j.ajkd.2017.06.030.
51. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1346. doi:10.1136/bmj.l1346.
52. Gielen M, Pinto-Sietsma SJ, Zeegers MP, et al. Birth weight and creatinine clearance in young adult twins: influence of genetic, prenatal, and maternal factors. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2471-6. doi:10.1681/ASN.2004030210.
53. Rajan T, Barbour SJ, White CT, Levin A. Low birth weight and nephron mass and their role in the progression of chronic kidney disease: a case report on identical twins with Alport disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4136-9. doi:10.1093/ndt/gfr252.
54. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron*. 2017;136:3-49. doi:10.1159/000457967.
55. Zidar N, Cavić MA, Kenda RB, Koselj M, Ferluga D. Effect of intra-uterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. *Nephron*. 1998;79:28-32. doi:10.1159/000044987.
56. Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;81:919-24. doi:10.1038/ki.2011.459.
57. Sheu JN, Chen JH. Minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:909-14. doi:10.1016/s0272-6386(05)80005-8.
58. Teeninga N, Schreuder MF, Bökenkamp A, Delemarre-van de Waal HA, van Wijk JAE. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1615-20. doi:10.1093/ndt/gfm829.
59. Duncan RC, Bass PS, Garrett PJ, Dathan JR. Weight at birth and other factors influencing progression of idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:875.
60. Ruggajo P, Svarstad E, Leh S, Marti HP, Reisæther AV, Vikse BE. Low Birth Weight and Risk of Progression to End Stage Renal Disease in IgA Nephropathy--A Retrospective Registry-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11:e0153819. doi:10.1371/journal.pone.0153819.
61. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000;58:770-3. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x.
62. Morken NH, Travlos GS, Wilson RE, Eggesbø M, Longnecker MP. Maternal glomerular filtration rate in pregnancy and fetal size. *PLoS One*. 2014;9:e101897. doi:10.1371/journal.pone.0101897.
63. Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, Bertram JF, Moritz KM. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1891-902. doi:10.1681/ASN.2010040368.
64. Wang N, Ning Z, Xia F, et al. Exposure to famine in early life and chronic kidney diseases in adulthood. *Nutr Diabetes*. 2018;8:4. doi:10.1038/s41387-017-0014-9.

65. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382:427-51. doi:10.1016/S0140-6736(13)60937-X.
66. Langley-Evans SC, Langley-Evans AJ, Marchand MC. Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Arch Physiol Biochem*. 2003;111:8-16. doi:10.1076/apab.111.1.8.15136.
67. Lisle SJM, Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN, Forhead AJ. Effect of maternal iron restriction during pregnancy on renal morphology in the adult rat offspring. *Br J Nutr*. 2003;90:33-9. doi:10.1079/bjn2003881.
68. Tomat AL, Inserra F, Veiras L, et al. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295:R543-9. doi:10.1152/ajpregu.00050.2008.
69. Merlet-Bénichou C, Vilar J, Lelièvre-Pégorier M, Gilbert T. Role of retinoids in renal development: pathophysiological implication. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:39-43. doi:10.1097/00041552-199901000-00007.
70. El-Khashab EK, Hamdy AM, Maher KM, Fouad MA, Abbas GZ. Effect of maternal vitamin A deficiency during pregnancy on neonatal kidney size. *J Perinat Med*. 2013;41:199-203. doi:10.1515/jpm-2012-0026.
71. Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:209-14. doi:10.1007/s00467-006-0213-4.
72. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382:273-83. doi:10.1016/S0140-6736(13)60311-6.
73. Collins JW, Rankin KM, David RJ. Low birth weight across generations: the effect of economic environment. *Matern Child Health J*. 2011;15:438-45. doi:10.1007/s10995-010-0603-x.
74. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet*. 1999;354:1615. doi:10.1016/S0140-6736(99)03105-0.
75. Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC, Russel FGM, Masereeuw R, van den Heuvel LP. Effect of drugs on renal development. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:212-7. doi:10.2215/CJN.04740510.
76. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf*. 2006;29:397-419. doi:10.2165/00002018-200629050-00004.
77. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr*. 2017;4:2. doi:10.1186/s40348-016-0068-0.
78. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res*. 2015;77:2-9. doi:10.1038/pr.2014.143.
79. Luyckx VA, Compston CA, Simmen T, Mueller TF. Accelerated senescence in kidneys of low-birth-weight rats after catch-up growth. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F1697-705. doi:10.1152/ajprenal.00462.2009.
80. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:135-49. doi:10.1038/nrneph.2014.251.
81. Spence D, Stewart MC, Alderdice FA, Patterson CC, Halliday HL. Intra-uterine growth restriction and increased risk of hypertension in adult life: a follow-up study of 50-year-olds. *Public Health*. 2012;126:561-5. doi:10.1016/j.puhe.2012.03.010.
82. Ruggaio P, Skrunes R, Svarstad E, Skjærven R, Reisæther AV, Vikse BE. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:601-8. doi:10.1053/j.ajkd.2015.11.015.
83. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard C v, van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:296-301. doi:10.1111/j.1471-0528.1992.tb13726.x.
84. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zille-ruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7:17-25. doi:10.1007/s10024-003-3029-2.
85. Kubik MJ, Wyczanska M, Gasparitsch M, et al. Renal developmental genes are differentially regulated after unilateral ureteral obstruction in neonatal and adult mice. *Sci Rep*. 2020;10:19302. doi:10.1038/s41598-020-76328-3.
86. Lindström NO, McMahon JA, Guo J, et al. Conserved and Divergent Features of Human and Mouse Kidney Organogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:785-805. doi:10.1681/ASN.2017080887.
87. Little MH. Improving our resolution of kidney morphogenesis across time and space. *Curr Opin Genet Dev*. 2015;32:135-43. doi:10.1016/j.gde.2015.03.001.
88. Stelloh C, Allen KP, Mattson DL, Lerch-Gaggl A, Reddy S, El-Meanawy A. Prematurity in mice leads to reduction in nephron number, hypertension, and proteinuria. *Transl Res*. 2012;159:80-9. doi:10.1016/j.trsl.2011.10.004.
89. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J*. 2018;11:108-22. doi:10.1093/ckj/sfx149.
90. Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, Zulli A, Bertram JF, Black MJ. Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F1668-77. doi:10.1152/ajprenal.00163.2009.
91. Leyvraz M, Taffé P, Chatelan A, et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e012518. doi:10.1136/bmjopen-2016-012518.
92. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1988;1:335-47. doi:10.1093/ajh/1.4.335.
93. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:101-8. doi:10.1056/NEJMoa020549.
94. Baum M. Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298:F235-47. doi:10.1152/ajprenal.00288.2009.
95. Luyckx VA. Preterm Birth and its Impact on Renal Health. *Semin Nephrol*. 2017;37:311-9. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.05.002.
96. Buske-Kirschbaum A, Krieger S, Wilkes C, Rauh W, Weiss S, Hellhammer DH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the cellular immune response in former preterm children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3429-35. doi:10.1210/jc.2006-2223.
97. Grunau RE, Weinberg J, Whitfield MF. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics*. 2004;114:e77-84. doi:10.1542/peds.114.1.e77.

98. Steen E, Bonamy AK, Norman M, Hellström-Westas L. Preterm birth may be a larger risk factor for increased blood pressure than intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2015;104:1098-103. doi:10.1111/apa.13095.
99. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2013;131:1168-79. doi:10.1542/peds.2013-0009.
100. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard C v, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest.* 1991;64:777-84.
101. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003;63:2113-22. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x.
102. Brennan S, Watson DL, Rudd DM, Kandasamy Y. Kidney growth following preterm birth: evaluation with renal parenchyma ultrasoundography. *Pediatr Res.* Published online February 4, 2022. doi:10.1038/s41390-022-01970-8.
103. Faa G, Gerosa C, Fanni D, et al. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23 Suppl 3:129-33. doi:10.3109/14767058.2010.510646.
104. Kandasamy Y, Smith R, Wright IMR, Lumbers ER. Extra-uterine renal growth in preterm infants: oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1791-6. doi:10.1007/s00467-013-2462-3.
105. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:499-507. doi:10.1007/s00467-009-1371-y.
106. Fryer HJ, Welsh GI. Renal Consequences of Therapeutic Interventions in Premature Neonates. *Nephron.* 2019;142:117-24. doi:10.1159/000497162.
107. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C. Long-term effects of mild oligonephronia induced in utero by gentamicin in the rat. *Pediatr Res.* 1991;30:450-6. doi:10.1203/00006450-199111000-00011.
108. Kent AL, Douglas-Denton R, Shadbolt B, et al. Indomethacin, ibuprofen and gentamicin administered during late stages of glomerulogenesis do not reduce glomerular number at 14 days of age in the neonatal rat. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1143-9. doi:10.1007/s00467-008-1114-5.
109. Singh RR, Cullen-McEwen LA, Kett MM, et al. Prenatal corticosterone exposure results in altered AT1/AT2, nephron deficit and hypertension in the rat offspring. *J Physiol.* 2007;579(Pt 2):503-13. doi:10.1113/jphysiol.2006.125773.
110. Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, Weinberg A, Baum M. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension.* 2003;41:328-34. doi:10.1161/01.hyp.0000049763.51269.51.
111. Ortiz LA, Quan A, Weinberg A, Baum M. Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney Int.* 2001;59:1663-9. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590051663.x.
112. Wintour EM, Moritz KM, Johnson K, Ricardo S, Samuel CS, Dodic M. Reduced nephron number in adult sheep, hypertensive as a result of prenatal glucocorticoid treatment. *J Physiol.* 2003;549(Pt 3):929-35. Doi:10.1113/jphysiol.2003.042408.
113. Moritz KM, dodic M, Wintour EM. Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays.* 2003;25:212-20. doi:10.1002/bies.10240.
114. Dorman McKinlay CJ. Early School Age Outcomes after Exposure to Repeat Antenatal Glucocorticoids. The University of Auckland; 2011.
115. Chawla S, Bapat R, Pappas A, Bara R, Zidan M, Natarajan G. Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1542-7. doi:10.3109/14767058.2013.791273.
116. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 365:1856-62. doi:10.1016/S0140-6736(05)66617-2.
117. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017;136:3-49. doi:10.1159/000457967.
118. Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):208S-210S. doi:10.1016/j.transproceed.2004.01.012.
119. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:898-910. doi:10.1681/ASN.2009121248.
120. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017;136:3-49. doi:10.1159/000457967.
121. Stangenberg S, Chen H, Wong MG, Pollock CA, Saad S. Fetal programming of chronic kidney disease: the role of maternal smoking, mitochondrial dysfunction, and epigenetic modification. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308:F1189-96. doi:10.1152/ajprenal.00638.2014.
122. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr.* 2017;4:2. doi:10.1186/s40348-016-0068-0.
123. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thébaud B, Nuyt AM. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ.* 2016;188:736-46. doi:10.1503/cmaj.150450.
124. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329:841-45. doi:10.1126/science.1193032.
125. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22:58-66. doi:10.1016/j.siny.2017.01.001.
126. Bohn S, Thomas H, Turan G, et al. Distinct molecular and morphogenetic properties of mutations in the human HNF1beta gene that lead to defective kidney development. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2033-41. doi:10.1097/01.asn.0000078808.70309.c4.
127. Kalhan SC, Wilson-Costello D. Prematurity and programming: contribution of neonatal Intensive Care Unit interventions. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4:121-33. doi:10.1017/S204017441200061X.
128. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:227-41. doi:10.1007/s00467-015-3298-9.
129. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:2036-43. doi:10.2215/CJN.05190514.
130. Bruel A, Rozé JC, Quere MP, et al. Renal outcome in children born preterm with neonatal acute renal failure: IRENEO-a prospective controlled study. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:2365-73. doi:10.1007/s00467-016-3444-z.

131. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1095-103. doi:10.1007/s00467-011-1840-y.
132. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int.* 2009;76:445-52. doi:10.1038/ki.2009.201.
133. Wlodek ME, Mibus A, Tan A, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Normal lactational environment restores nephron endowment and prevents hypertension after placental restriction in the rat. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1688-96. doi:10.1681/ASN.2007010015.
134. Boubred F, Buffat C, Feuerstein JM, et al. Effects of early postnatal hypernutrition on nephron number and long-term renal function and structure in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F1944-9. doi:10.1152/ajprenal.00141.2007.
135. Sanderson KR, Chang E, Bjornstad E, et al. Albuminuria, Hypertension, and Reduced Kidney Volumes in Adolescents Born Extremely Premature. *Front Pediatr.* 2020;8:230. doi:10.3389/fped.2020.00230.
136. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140. doi:10.1542/peds.2017-1904.
137. Developmental follow-up of children and young people born preterm Quality standard Contents. Published online 2018. Accessed May 25, 2022. www.nice.org.uk/guidance/qs169.
138. Phillips RM, Goldstein M, Hougland K, et al. Multidisciplinary guidelines for the care of late preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33 Suppl 2:S5-22. doi:10.1038/jp.2013.53.
139. Gauer RL, Burket J, Horowitz E. Common questions about outpatient care of premature infants. *Am Fam Physician.* 2014;90:244-51.
140. Crump C. Medical history taking in adults should include questions about preterm birth. *BMJ.* 2014;349:g4860. doi:10.1136/bmj.g4860.
141. INE. Instituto Nacional de Estadística. Accessed May 25, 2022. <https://www.ine.es/>.
142. Howson CP, Kinney M v, McDougall L, Lawn JE, Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1:S1. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S1.
143. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Perinatal care at the threshold of viability. Number 38, September 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79:181-8. doi:10.1016/s0020-7292(02)00328-4.

Clortalidona en la enfermedad renal crónica avanzada. Enseñanzas del estudio CLICK

Roberto Alcázar Arroyo, Verónica Rubio Menéndez, Raquel Barba Teba, Juan Antonio Martín Navarro

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):24-27

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Las tiazidas son una clase heterogénea de fármacos que actúan como diuréticos al inhibir el cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en la membrana luminal del túbulo contorneado distal renal, con lo que aumenta la excreción de agua y sodio, entre otros iones. Pueden dividirse, a su vez, en «tipo tiazida», que incluyen un anillo de benzotiadiazina en su estructura, como es el caso de la hidroclorotiazida, y en «pseudotiazida», que carecen de ese anillo, como es el caso de la clortalidona y la indapamida, de vida media más larga (tabla 1)¹⁻³. Son fármacos que se utilizan desde la década de 1960, inicialmente como antihipertensivos y, posteriormente, como fármacos útiles para el tratamiento de las situaciones edematosas. Diferentes ensayos clínicos han demostrado la utilidad de las tiazidas para disminuir la morbimortalidad cardiovascular en la población hipertensa, por lo que siguen considerándose, por parte de las guías clínicas de hipertensión arterial (HTA), como fármacos de primera línea⁴. Además, son fármacos que han demostrado una gran adherencia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial⁵.

Una de las muchas «leyendas urbanas» que tenemos en nefrología, consecuencia de la escasa evidencia en muchos aspectos de nuestra especialidad, es la presunción de que las tiazidas no son eficaces en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Así, en las guías europeas de HTA, se desaconseja su uso con filtrados glomerulares (FG) < 30 ml/min/1,73 m², al considerarse ineficaces⁶. En el último número del año 2021 de la revista *New England Journal of Medicine*, Agarwal R et al. publicaron el estudio CLICK⁷, en el que mostraban la eficacia de la clortalidona como antihipertensivo en la ERCA. Se trata de un estudio doble ciego en el que 160 pacientes con ERCA e hipertensión arterial mal controlada a pesar de una media de $3,4 \pm 1,4$ fármacos, y un FG medio de $23,2 \pm 4,2$ ml/min/1,73 m² se aleatorizaron para recibir clortalidona a dosis de 12,5 mg/día o placebo. La dosis de clortalidona se aumentaba cada 4 semanas en caso necesario hasta un máximo de 50 mg/día. El objetivo primario era el cam-

bio en la presión arterial sistólica medida por MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h) a las 12 semanas respecto a la basal. El descenso fue muy superior y de -11,0 mmHg (intervalo de confianza [IC]: de -13,9 a -8,1) en el grupo de clortalidona respecto al grupo control, con -0,5 mmHg (IC: de -3,5 a 2,5; $p < 0,001$). Como objetivo secundario se demostró, además, un descenso en la albuminuria en el grupo tratado con clortalidona muy superior al grupo control a las 12 semanas (-52 y -4%, respectivamente). Hubo mayor descenso del FG en el grupo de intervención (-2,7 frente a -0,5 ml/min/1,73 m² a las 12 semanas) que fue reversible a las 2 semanas de suspender la clortalidona (-0,3 ml/min/1,73 m² en el grupo de clortalidona frente a -0,5 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo).

Estos datos confirman la utilidad de las tiazidas, en concreto la clortalidona, en el tratamiento del paciente hipertenso con ERCA, tanto por su capacidad de mejorar el control de la presión arterial, como por su efecto antiproteínúrico, las dos variables que más impacto tienen en la progresión de la ERC. Permiten, además, reivindicar las tiazidas como opción terapéutica del paciente nefrológico independientemente de su filtrado glomerular.

Las tiazidas, como la mayoría de los diuréticos, actúan en el lado luminal del túbulo renal. Estudios iniciales en la década de 1960 sugerían una menor eficacia con FG < 30 ml/min/1,73 m²^{8,9}. Posteriormente, sin embargo, varios estudios controlados con diversas tiazidas (hidroclorotiazida, metolazona y clortalidona) han confirmado su eficacia tanto en la hipertensión arterial como en los estados edematosos (con o sin diuréticos del asa). Sin embargo, dado que se trataba de ensayos con un número pequeño de pacientes, siguen sin ser fármacos que se utilicen en la ERCA⁹. Los hallazgos del estudio CLICK confirman nuevamente la utilidad de la clortalidona como antihipertensivo en la ERCA y, dada la repercusión mediática que ha generado, probablemente por el factor de impacto de la revista en que se ha publicado, es de esperar que aumente su uso en la práctica clínica.

Otro aspecto controvertido es si hay diferencias entre tiazidas y pseudotiazidas. En los últimos 10 años se han publicado varios metaanálisis comparando estas clases de fármacos, la mayoría hidroclorotiazida frente a clortalidona, con resultados no del todo homogéneos, pero mayoritariamente favorables a la clor-

Correspondencia: Roberto Alcázar Arroyo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor.
Av. Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid.
ralcazar@senefro.org

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

talidona. El último metaanálisis publicado hasta la fecha comparando la clortalidona con la hidroclorotiazida incluyó 8 estudios observacionales, un metaanálisis en red con 37 estudios y 9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.219.875 pacientes con edades medias entre 47 y 73 años¹⁰. Los hallazgos mostraron que la clortalidona a largo plazo (4 años o más de seguimiento) disminuyó en un 21% los eventos cardiovasculares mayores. La clortalidona fue, además, más eficaz que la hidroclorotiazida en reducir la masa del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos se explicarían por el mejor control de la presión arterial obtenido con la clortalidona durante el periodo nocturno y que se hizo evidente en los estudios incluidos que analizaban la presión arterial mediante MAPA, lo que se explicaría por la mayor vida media de la clortalidona. Las alteraciones en las concentraciones séricas de sodio y potasio fueron similares con los dos fármacos.

La superioridad de la clortalidona frente a la hidroclorotiazida para reducir la hipertrofia ventricular izquierda se confirmó en otra revisión sistemática que analizó 28 estudios controlados comparando hidroclorotiazida con los diuréticos CHIP (clortalidona, indapamida y diuréticos ahorradores de potasio). La reducción de la masa ventricular izquierda con los diuréticos CHIP fue el 7,6% superior a la obtenida con la hidroclorotiazida. Entre los diuréticos CHIP, nuevamente la clortalidona fue el más eficaz con un porcentaje de reducción del 8,2% adicional al obtenido con la hidroclorotiazida¹¹.

No se conoce con claridad si estos efectos beneficiosos de las pseudotiazidas se mantienen independientemente del filtrado glomerular, del sexo o de la edad. De hecho, en un estudio observacional retrospectivo en 12.722 adultos con una media de edad de 74 años, con el 56% de mujeres y FG medio de 69

ml/min/1,73 m², comparando clortalidona con hidroclorotiazida, no hubo diferencias en mortalidad, pero sí más eventos cardiovasculares en los tratados con clortalidona (160 frente a 128 eventos por 1.000 personas-año; *hazard ratio* [HR]: 1,12 [IC: 1,04-1,22]). La clortalidona se asoció, además, a mayor riesgo de descenso del 30% o más del FG (HR: 1,24 [IC95%: 1,13-1,36]) y mayor riesgo de hipopotasemia, especialmente si FG > 60 ml/min/1,73 m² (HR: 1,86 [IC95%: 1,67-2,08]). Los resultados no cambiaron realizando un análisis de sensibilidad por dosis de fármacos (1:2 y 1:3 mg:mg clortalidona:hidroclorotiazida) y por intención o no de tratar¹².

La evidencia disponible, aunque con los matices expuestos, parece que favorece a la clortalidona, probablemente por su vida media más larga (24-60 h frente a 3-10 h de la hidroclorotiazida) (tabla 1) y su mayor potencia (la clortalidona es 2-3 veces más potente que la hidroclorotiazida a igualdad de dosis). Por ello, las últimas guías de práctica clínica sobre hipertensión arterial recomiendan el uso de las pseudotiazidas antes que las tiazidas convencionales, como es el caso de las guías NICE 2019, las guías de la Sociedad Internacional de Hipertensión del año 2020 y las guías canadienses de hipertensión del año 2020¹³⁻¹⁵. Sin embargo, en la práctica clínica, la tiazida que más se utiliza como antihipertensivo sigue siendo la hidroclorotiazida. Para intentar definir con claridad si las pseudotiazidas son superiores a las tiazidas se ha puesto en marcha un amplio ensayo clínico multicéntrico, el DCP (Diuretic Comparison Project) (NCT02185417)¹⁶, que compara directamente clortalidona con hidroclorotiazida en 13.523 hipertensos de una media de edad de 72,4 años, predominantemente varones, y con el objetivo primario de evaluar el tiempo hasta un evento cardiovascular mayor. El seguimiento previsto es de 3 años y se espera finalizar el estudio en abril del año 2023. Los resultados de este

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de las principales tiazidas

	Vida media (h)	Duración de la acción (h)	Biodisponibilidad oral (%)	Fijación a proteínas (%)	Dosis habitual (mg)
Tiazidas					
Hidroclorotiazida	3-10	10-18	65-80	40-68	12,5-50*
Clorotiazida	1-2	6-12	15-30	40-70	125-500*
Bendroflumetiazida	3-4	18	90	95	2,5-5
Pseudotiazidas					
Clortalidona	40-60	24-72	64	75	12,5-25
Indapamida	14-24	24-36	100	79	1,25-2,5
Metolazona	14	24	65	Hasta 33	0,25-2,5

*La posología puede ser diaria o dos veces al día.

Modificada de las referencias bibliográficas 1-3 y de las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

estudio probablemente definan con claridad la superioridad o no y el perfil de seguridad de la clortalidona frente a la hidroclorotiazida.

El estudio CLICK confirma la utilidad de las tiazidas, en concreto la clortalidona, en la ERCA. Es de esperar, por tanto, un uso creciente de este fármaco en estos pacientes, por lo que hay que estar alerta ante posibles efectos secundarios. Varias son las lecciones en este sentido del estudio CLICK:

- La primera tiene que ver con la dosis. La presentación de la clortalidona en España es de 50 mg y en el estudio CLICK se inició el tratamiento con 12,5 mg/día, que se demostró eficaz como antihipertensivo a las 4 semanas, pues la dosis media alcanzada a las 12 semanas fue de 23,1 mg. Los propios autores del ensayo recomiendan iniciar la clortalidona a dosis de 12,5 mg/día e, incluso, dosis inferiores si el paciente está recibiendo diuréticos del asa (12,5 mg 3 días a la semana) dado el mayor riesgo de descenso del FG con la combinación de diuréticos, que se sabe que está mediado por alteraciones hemodinámicas y que es reversible^{7,17}.
- La segunda son los efectos secundarios observados en el estudio. El síntoma más comunicado por los pacientes fue el mareo y las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron: alteración del FG (aumento de la creatinina sérica mayor del 25% del 45 frente al 13% en el grupo placebo), hipopotasemia (el 10 frente al 0%), hiperglucemia (el 16 frente al 5%), hiperuricemia (el 20 frente al 9%), hiponatremia (el 11 frente al 8%) e hipomagnesemia (el 23 frente al 16%). Todas ellas son esperables por el mecanismo de acción de la clortalidona. Debe garantizarse, por tanto, una monitorización frecuente de los pacientes con ERCA que reciban este fármaco, especialmente en los primeros meses del tratamiento. Esto es, no es un fármaco para prescribir y «olvidar». En una revisión en 1.604 pacientes que tomaban tiazidas y acudieron a un servicio de urgencias suizo en los años 2017 y 2018 se confirmó que tanto el fracaso renal agudo como la hiponatremia y la hipopotasemia fueron frecuentes en los pacientes que tomaban estos fármacos (22, 22 y 19%, respectivamente). La edad avanzada y el sexo femenino fueron predictores independientes de hiponatremia e hipopotasemia. Los pacientes tratados con tiazidas tuvieron, además, más riesgo de haber presentado una caída reciente (el 20,5 frente al 7%) y un cuadro sincopal (el 6,2 frente al 3,1%)¹⁸.
- La última lección tiene que ver con la reversibilidad de la alteración del FG observada y es que 2 semanas tras la suspensión de la clortalidona en el estudio CLICK el FG volvió a su nivel basal. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes no se observó un mayor riesgo de evento renal, como suele ocurrir con la mayoría de las alteraciones reversibles del FG^{7,17}.

Tabla 2. Recomendaciones para la utilización de tiazidas en la enfermedad renal crónica avanzada en el medio extrahospitalario

- Dosis inicial*
 - 12,5 mg/día si no hay uso concomitante de diuréticos del asa
 - 12,5 mg/3 días por semana si se combina con diuréticos del asa
- Monitorización tras inicio de tratamiento
 - A las 2-4 semanas en función de fragilidad y comorbilidad del paciente
 - Evaluación clínica: anamnesis en las que se interroge sobre mareos y cuadros sincopales
 - Evaluación de laboratorio: que incluya CrS y FGe, Na, K, Mg, glucosa y ácido úrico
- Grupos de riesgo para efectos secundarios
 - Edad avanzada
 - Sexo femenino
 - Fragilidad elevada
 - Tratamiento crónico con diuréticos del asa

CrS: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado.

La clortalidona y probablemente la indapamida, otra pseudotiazida de vida media larga, son fármacos eficaces en la ERCA y deben considerarse, ya sea como antihipertensivo o como diurético en el tratamiento de un estado edematoso, siempre con una adecuada monitorización clínica y de datos de laboratorio, como se recoge en la tabla 2. Desconocemos, sin embargo, si el uso de estos fármacos junto a inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 permitirán retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo vascular. Esta acción nefroprotectora es, cuanto menos, posible, dado el efecto antiproteínúrico de las tiazidas, conocido desde hace tiempo, pero insuficientemente considerado¹⁹, y su eficacia antihipertensiva. Esto es, se trata de fármacos capaces de modificar favorablemente los dos principales factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Estudios como el CLICK permiten que la ciencia avance, aportando certezas y planteando interrogantes para responder en nuevos ensayos controlados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *Am J Hypertens*. 2022; 35:573-86. doi: 10.1093/ajh/hpac048.
- Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19:5-13. doi: 10.1177/1074248413497257.
- Welling PG. Pharmacokinetics of the thiazide diuretics. *Biopharm Drug Dispos*. 1986;7:501-35. doi: 10.1002/bdd.2510070602.
- Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37:1574-86. doi: 10.1097/HJH.0000000000002088.
- Kulkarni S, Rao R, Goodman JDH, Connolly K, O'Shaughnessy KM. Nonadherence to antihypertensive medications amongst patients with uncontrolled hypertension: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24654. doi: 10.1097/MD.00000000000024654.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;385:2507-19. doi: 10.1056/NEJMoa2110730.
- Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation*. 1961;23:200-10.
- Pourafshar N, Alshahrani S, Karimi A, Soleimani M. Thiazide Therapy in Chronic Kidney Disease: Renal and Extra Renal Targets. *Curr Drug Metab*. 2018;19:1012-20. doi: 10.2174/1389200219666180702104559.
- Roush GC, Messerli FH. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: major cardiovascular events, blood pressure, left ventricular mass, and adverse effects. *J Hypertens*. 2021;39:1254-60. doi: 10.1097/HJH.0000000000002771.
- Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Ernst ME, Sica DA, Kostis JB. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:1507-15. doi: 10.1111/jch.13386.
- Edwards C, Hundemer GL, Petrich W, Canney M, Knoll G, Burns K, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Safety Associated with Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide in Older Adults with Varying Levels of Kidney Function. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2123365. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23365.
- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-57.
- Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020;36:596-624.
- Ishani A, Leatherman SM, Woods P, Hau C, Klint A, Lew RA, et al. Design of a pragmatic clinical trial embedded in the Electronic Health Record: The VA's Diuretic Comparison Project. *Contemp Clin Trials*. 2022;116:106754. doi: 10.1016/j.cct.2022.106754.
- Agarwal R. Spironolactone and chlorthalidone-old drugs, new uses-but approach with caution. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:407-8. doi: 10.1093/ndt/gfab328.
- Ravioli S, Bahmad S, Funk GC, Schwarz C, Exadaktylos A, Lindner G. Risk of Electrolyte Disorders, Syncope, and Falls in Patients Taking Thiazide Diuretics: Results of a Cross-Sectional Study. *Am J Med*. 2021;134:1148-54. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.04.007.
- Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Caro J, Morales E, Praga M. The Forgotten Antiproteinuric Properties of Diuretics. *Am J Nephrol*. 2021;52:435-49. doi: 10.1159/000517020.

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.).

*revistanefrologia@senefro.org

¿Un tratamiento intensivo de la presión arterial reduce el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos de edad avanzada?

Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al.; STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268-79.

Análisis crítico: **Beatriz Redondo Navarro**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

NefroPlus 2022;14(1):29-32

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar la eficacia del tratamiento intensivo de la presión arterial (PA) en la reducción del riesgo cardiovascular frente al tratamiento estándar.

■ Tipo de diseño

 Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto.

■ Asignación

 Aleatoria en proporción 1:1 para recibir tratamiento intensivo (objetivo: presión arterial sistólica [PAS] de 110-< 130 mmHg) o tratamiento estándar (objetivo: PAS 130-< 150 mmHg).

Se aleatorizó también a los 42 centros en proporción 1:1 para el control de los pacientes a través de aplicación o solo para seguimiento en consultas.

■ Enmascaramiento

 No. Los investigadores y los pacientes conocían a qué grupo se les asignaba.

■ Ámbito

 Multicéntrico, nacional: 42 centros en China.

■ Pacientes

Criterios de inclusión

- Edad: 60-80 años.
- PAS: 140-190 mmHg en tres visitas de cribado o que estuviesen bajo tratamiento antihipertensivo.

Criterios de exclusión (resumen)

- PAS $\geq$ 190 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) < 60 mmHg.
- Historia de ictus hemorrágico o isquémico (no accidente isquémico transitorio [AIT] ni infartos lacunares).
- Hospitalización cercana por infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización coronaria o descompensación de insuficiencia cardíaca (IC).

- Insuficiencia cardíaca III-IV de la New York Heart Association (NYHA), enfermedad cardíaca grave (valvular, hipertrófica, dilatada, reumática o congénita).
- Enfermedad renal crónica (ERC) G4-5.
- Diabetes mellitus (DM) mal controlada (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] > 8%), hepatopatía grave, deterioro cognitivo grave y enfermedades mentales.

■ Intervenciones y seguimiento

Tras aleatorizar, se programaron visitas en los meses 1, 2 y 3 del seguimiento, y posteriormente cada 3 meses hasta cumplir 48 meses. Se siguió la PA mediante medidas estandarizadas en consulta con esfigmomanómetros electrónicos oscilométricos. Se proveyó a todos los pacientes de un monitor automatizado de la PA validado, conectado a una aplicación móvil vía Bluetooth, que sirvió también para enviar recordatorios a los pacientes para incentivar la adherencia. Los pacientes o sus familiares realizaron la medida ambulatoria de la PA, como máximo 1 h después de despertarse, tras orinar y en ayunas; tras 5 min en posición sentada, se tomaron 3 medidas al menos con 1 min de separación entre ellas. Este procedimiento se realizó al menos 1 día a la semana durante el seguimiento y los resultados se incorporaban automáticamente al centro de datos.

Los fármacos utilizados inicialmente fueron olmesartán, 20 mg/día, o amlodipino, 5-10 mg/día. No se comenzó con hidroclorotiazida en ningún caso. Algunos pacientes continuaron tomando betabloqueante si el investigador consideró correcta su indicación. Los cambios de medicación se realizaron en consulta durante todo el seguimiento y se incrementó la dosis o se añadió otro fármaco de forma progresiva según los objetivos en cada visita.

■ Variables de resultado

Variable principal

Objetivo primario: Compuesto de aparición de eventos: ictus, síndrome coronario agudo (IAM y hospitali-

zación por angina inestable), IC descompensada, revascularización coronaria, fibrilación auricular (FA) o muerte por causa cardiovascular.

Variables secundarias

- Cada componente del compuesto primario de forma individual.
- Muerte por cualquier causa.
- Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE; compuesto de todos los componentes del objetivo primario, excepto ictus).

Eventos adversos

- Hipotensión (PAS < 110 mmHg o PAD < 50 mmHg).
- Mareo.
- Síncope y fracturas.
- Deterioro de la función renal, definido como:
 - Reducción de $\geq 50\%$ del filtrado glomerular estimado (FGe) en pacientes con ERC de base (definida como FGe < 60 ml/min/1,73 m²).
 - Reducción de $\geq 30\%$ del FGe en aquellos pacientes sin ERC de base, alcanzado un FGe < 60 ml/min/1,73 m² en todos los casos.
 - Incremento de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl en hombres y $\geq 1,3$ mg/dl en mujeres.
 - Alcanzar un FGe < 30 ml/min/1,73 m².

■ Tamaño muestral y análisis estadístico



Se calculó una muestra estimada de 8.000 pacientes (4.000 en cada grupo) que aportaría al ensayo una potencia estadística del 90% para detectar una reducción del riesgo del objetivo primario del 20% en el

grupo intensivo. Se estimó una tasa anual de eventos del objetivo primario de 2,5% en pacientes mayores de 60 años hipertensos de China. La eficacia de los criterios de valoración se evaluó mediante análisis por intención de tratar. Para el objetivo primario y los secundarios se utilizó el modelo de riesgos competitivos de Fine-Gray. La mortalidad por cualquier causa se analizó mediante el modelo de regresión de Cox. En el análisis solo se incluyó el primer evento ocurrido por paciente, independientemente de que este sufriera más eventos después. El análisis de los eventos adversos se hizo mediante modelos de regresión logística. Para el análisis del objetivo primario se preespecificaron los siguientes subgrupos: edad (< 70 años frente a ≥ 70 años), sexo, PAS dividida en terciles, presencia de DM, riesgo cardiovascular estimado a 10 años según la escala de Framingham (< 15% frente a $\geq 15\%$) y uso de la aplicación de monitorización.

■ Promoción y conflicto de intereses

Ensayo de iniciativa de los investigadores, con patrocinio del Hospital Fuwai y de la Academia China de Ciencias Médicas. El diseño del ensayo lo realizó el comité directivo del STEP Study Group. La Nanjing Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Company (Nanjing, China) donó las dosis de olmesartán y la China Resources Saikhe Pharmaceutical Company (Beijing, China) donó las dosis de amlodipino. Omron Healthcare donó los monitores de presión arterial. Se especifica que ninguna de estas empresas participó en el diseño del estudio o en el análisis de los datos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

De los 9.624 pacientes candidatos a la inclusión, se aleatorizó a 8.511 pacientes para recibir tratamiento intensivo (4.243 pacientes) o tratamiento estándar (4.268 pacientes). En el seguimiento se perdieron 234 (2,7%) pacientes. Las características basales entre el grupo de tratamiento intensivo y el grupo de tratamiento estándar no mostraron diferencias en cuanto a edad (66,2 frente a 66,3 años), porcentaje de pacientes entre 60 y 69 años (el 75,9 frente al 75,8%), entre 70 y 80 años (el 24,1 frente al 24,2%), sexo (el 46,9% hombres frente al 46,1%), PA basal (146,1/82,7 frente a 146/82,3 mmHg), riesgo cardiovascular estimado a 10 años $\geq 15\%$ (el 65,1 frente al 64,5%), enfermedad cardiovascular establecida (el 6,3 frente al 6,4%), diabetes (el 18,9 frente al 19,4%), ERC (el 2,4 frente al 2,3%), tabaquismo, niveles séricos de colesterol, uso de estatinas y antiagregación.

Análisis de los grupos tras la intervención

En el grupo intensivo, la PAS y PAD media en consulta de todo el seguimiento fue 126,7 mmHg y 76,4 mmHg, respectivamente, frente a una media de 135,9 y 79,2 mmHg en el grupo control. La reducción media de PAS fue de 19,4 mmHg en el grupo intensivo y de 10,1 mmHg en el grupo estándar. En el grupo intensivo se alcanzó un objetivo de 110-< 130 mmHg en un total del 67,2, el 70,4 y el 77,2% de los pacientes tras 1, 2 y 3 años de seguimiento, respectivamente. A los 42 meses, este grupo tomaba una media de 1,9 antihipertensivos/día frente a 1,5/día en el grupo estándar. Al finalizar el ensayo, en el grupo intensivo el 41,9% tomaba una combinación de antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)-calcioantagonista frente a monoterapia con ARA-II (7,1%), calcioantagonista (10,8%) o combinación de ARA-II-hidroclorotiazida (0,7%).

Resultado principal o primario

El ensayo fue interrumpido prematuramente tras dos análisis intermedios consecutivos que mostraron un claro beneficio cardiovascular en el grupo de tratamiento intensivo.

Durante una mediana de seguimiento de 3,34 años (intervalo de confianza [IC] de 3,22-3,51) el grupo intensivo tuvo 147 eventos primarios (3,5% [1%/año]) frente a 196 del grupo estándar (4,6% [1,4%/año]), equivalente a una reducción absoluta del 1% y relativa del 26% (*hazard ratio* [HR] de 0,74, IC95% de 0,6-0,92; $p = 0,007$).

En el análisis por subgrupos, la reducción del riesgo cardiovascular fue significativa en pacientes de 60-69 años frente a aquellos de 70-80 años, hombres frente a mujeres, PAS basal en el tercil superior frente al resto, en aquellos con mayor riesgo cardiovascular (escala de Framingham de alto riesgo $\geq 15\%$), en los no diabéticos y en los que no utilizaron la aplicación de seguimiento.

Variables secundarias

El grupo intensivo mostró menos tasa de ictus (HR de 0,67; IC95% de 0,47-0,97), síndrome coronario agudo (HR de 0,67; IC95% de 0,47-0,94) y descompensaciones de IC, pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de revascularización coronaria, FA, mortalidad cardiovascular o por cualquier causa. La reducción de los MACE (HR de 0,72; IC95% de 0,56-0,93) fue significativa, sobre todo por la reducción de descompensaciones de IC (HR de 0,27; IC95% de 0,08-0,98).

Efectos adversos

No hubo mayor incidencia de eventos adversos entre grupos, excepto la incidencia de hipotensión, que fue mayor en el intensivo (el 3,4 frente al 2,6%; $p = 0,03$); tampoco en el número de pacientes con eventos renales entre ambos grupos ni globalmente ni tras análisis de los subgrupos de ERC basal frente a ERC no basal.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes de 60 a 80 años de origen chino, una reducción de la PAS de 110-130 mmHg mediante tratamiento intensivo comportó una menor incidencia de eventos cardiovasculares frente a un objetivo estándar de 130-150 mmHg, sin diferencias entre la mortalidad cardiovascular y global, y con un mayor riesgo de hipotensión sin mayor incidencia de deterioro de la función renal.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los resultados de este ensayo clínico se suman a los mostrados por el ensayo SPRINT, con una reducción muy similar del evento primario cardiovascular (26 y 25%, respectivamente)¹. La media de edad de los pacientes de ambos ensayos es comparable (66,2 años en el STEP y 67,9 años en el SPRINT), así como el porcentaje de mayores de 75 años (24,1 y 28,2%, respectivamente). A pesar de la inclusión de pacientes diabéticos en el ensayo STEP, la población parece más sana que la del SPRINT ya que solo el 6% tenía enfermedad cardiovascular previa (frente al 20,1% del SPRINT), 2% tenían ERC (28,3% en el SPRINT) y el índice de masa corporal era ligeramente mayor en el SPRINT (29,9 frente a 25,5 en el STEP), lo cual explica las diferencias en cuanto a resultados de ambas poblaciones. El tiempo de seguimiento corto de pacientes de alto riesgo cardiovascular, pero con escasa prevalencia de enfermedad cardiovascular establecida, parece haber permitido detectar un beneficio en cuanto a la reducción del compuesto cardiovascular de una forma similar; sin embargo, no ha permitido detectar diferencias significativas en cuanto a la mortalidad global y cardiovascular como sí hizo el ensayo SPRINT. Un dato interesante es que el control temprano de la PA en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida ha sido efectivo en reducir el riesgo de ictus, objetivo secundario en el que el SPRINT falló en su población intervenida.

La evidencia en pacientes de ≥ 70 años no aparece tan concluyente como en aquellos de 60-69 años. Al excluir a pacientes con más de 80 años, con deterioro cognitivo y sin evaluación de fragilidad, este ensayo clínico no debe influir en el objetivo de tratamiento de pacientes con esas características.

La escasa presencia de ERC podría explicar la baja tasa de eventos renales en el grupo de tratamiento intensivo, así como la definición de dicho evento tanto en pacientes sin ERC como en aquellos con ERC, lo que puede haberlos infraestimado. El estudio no aporta datos sobre diferencia de eventos renales entre pacientes de 60-69 años y pacientes de 70-80 años.

Una novedad en este ensayo ha sido la automedición ambulatoria de la PA tras entrenamiento del paciente, pero su uso no fue significativo para reducir la tasa de evento primario.

Por último, la generalización de los resultados a otras poblaciones no es posible por la inclusión de pacientes exclusivamente de origen chino (90% de etnia han).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Una estrategia de control estricto de la presión arterial reduce el número de eventos cardiovasculares e ictus en pacientes entre 60 y 80 años de origen chino sin enfermedad renal crónica, con baja prevalencia de enfermedad cardiovascular, pero con alto riesgo cardiovascular estimado, sin que ello suponga ningún beneficio en cuanto a mortalidad cardiovascular ni global, y sin asociarse a un mayor número de eventos adversos durante el tiempo de seguimiento. Aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular sin enfermedad cardiovascular establecida son susceptibles de recibir una estrategia preventiva con control estricto de la PA.

Se trata de un estudio no generalizable a la población europea, pero que abre la puerta a plantear objetivos más estrictos de PA en pacientes que todavía no han necesitado derivación a especialistas por patología cardiovascular.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hipertensión arterial

Tema: Eventos cardiovasculares en hipertensión arterial

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hipertensión arterial. Tratamiento intensivo. Mortalidad cardiovascular

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

La autora no refiere conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.

¿Existe relación entre los bloqueantes del sistema renina-angiotensina y el diagnóstico o pronóstico de la COVID-19?

Soler MJ, Ribera A, Marsal JR, Méndez AB, Andrés M, Azancot MA, et al. Association of renin-angiotensin system blockers with COVID-19 diagnosis and prognosis in patients with hypertension: a population-based study. Clin Kidney J. 2021;15:79-94.

Análisis crítico: **Lemis Arocha Martínez, María José Soler Romeo, Sheila Bermejo García**

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

NefroPlus 2022;14(1):33-36

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo, tipo pragmático y basado en datos recogidos por el Institut Català de la Salut (ICS). Se realizó seguimiento del 1 de marzo al 14 de agosto de 2020 hasta la aparición de los eventos primarios, fallecimiento de los pacientes o final del estudio.

■ Ámbito



87 áreas de salud de atención primaria pertenecientes a la ciudad de Barcelona, del ámbito del ICS.

■ Recogida de datos

Se recopilaban datos del sistema informático del ICS, correspondientes a áreas de atención primaria, hospitales y registros de mortalidad, utilizando la codificación del Sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a versión (CIE-10). Todo dato extraído fue anonimizado antes del análisis.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 y 95 años con diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) y tratados con bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA) al menos desde 3 meses antes del inicio del estudio.

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años y mayores de 95 años.
- Uso de doble bloqueo del SRA.

■ Objetivos

- Determinar la asociación entre el uso de los BSRA y el riesgo de infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
- Determinar la asociación entre los BSRA y el riesgo de un peor pronóstico en pacientes diagnosticados de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) en términos de hospitalización, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o muerte.

lización, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o muerte.

■ Evaluaciones

Inicialmente se realizó un análisis de las características basales tipo demográficas y comorbilidades en los grupos de hipertensos con BSRA (subgrupo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] y antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]) y en el grupo control (hipertensos sin BSRA) consistente en casos apareados 1:1 sin reemplazo y con la menor diferencia del *Propensity Score*.

Respecto al primer objetivo del estudio sobre determinar la asociación entre el uso de BSRA en pacientes hipertensos y el diagnóstico de la COVID-19 se realizó seguimiento a todos los pacientes incluidos hasta obtener un diagnóstico positivo (probable o confirmado) o hasta el final del estudio, utilizando datos de centros de atención primaria.

En cuanto al segundo objetivo del estudio sobre determinar la asociación entre el uso de BSRA y el pronóstico de la COVID-19 se realizó seguimiento desde el diagnóstico de la infección hasta la muerte o el final del estudio, recopilando datos de hospitalización (ingreso en UCI, soporte ventilatorio invasivo o necesidad de soporte hemodinámico invasivo) y certificados de defunción.

■ Variables de resultado

Respecto al primer objetivo del estudio, la variable de resultado fue la positividad a una reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) por SARS-CoV-2 o la sospecha clínica sin PCR de SARS-CoV-2 en pacientes hipertensos con o sin BSRA. En cuanto al segundo objetivo del estudio, la variable de resultado fue la necesidad de soporte ventilatorio invasivo o mortalidad asociada a la infección por SARS-CoV-2.

■ Análisis estadístico

Se analizaron las medias y derivaciones estándares para las variables cuantitativas continuas, mediante la prueba de la *t* de Student y las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas mediante la prueba de la χ^2 .

Para evaluar la asociación entre el uso de BSRA y el riesgo de padecer COVID-19, se utilizó el análisis de regresión de Cox, y para evaluar el pronóstico de los pacientes con infección de SARS-CoV-2 y la toma de BSRA, el modelo logístico de efectos mixtos.

Además, con el fin de disminuir el sesgo de confusión se optó por emparejamiento 1:1 por edad, sexo y área

de salud en la fase de diseño (paciente tratado frente a no tratado) y en el análisis del *Propensity Score* estimado, utilizando modelos multivariante de regresión logística. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R Studio.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio fue financiado parcialmente por CIBER de Epidemiología y Salud Pública. La Dra. Soler declara recibir honorarios por parte de Novo Nordisk, Janssen, Boehringer, Eli Lilly, AstraZeneca, Esteve, Fresenius Medical Care, Mundipharma y Vifor, además de formar parte del comité editorial del Clinical Kidney Journal.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

De una población de 1.365.215 habitantes se incluyó en el estudio a 305.972 pacientes hipertensos, de los cuales 201.131 (66%) tenían prescritos BSRA al menos 3 meses antes del inicio del estudio. Entre ellos, 127.532 (41,6%) recibían IECA y 73.599 (24,4%), ARA-II.

Respecto a las características basales de la población, la media de edad fue de $68,86 \pm 13,41$ años y el 51,3% eran mujeres. El grupo que tomaba BSRA presentó más comorbilidades, como obesidad, diabetes, dislipidemia, fibrilación auricular, eventos cardiovascular-isquémicos, ictus, enfermedad renal crónica y enfermedades vasculares periféricas, además de una mayor proporción de toma de medicamentos concomitantes respecto al grupo control que solamente presentó mayor proporción en el hábito tabáquico y en comorbilidades como demencia y cáncer. Todos los pacientes incluidos en el estudio vivían en áreas con una incidencia de la infección por SARS-CoV-2 similar.

En el estudio se observó que los pacientes que recibían BSRA presentaron una incidencia acumulada a los 6 meses de COVID-19 menor que el grupo control que no recibían BSRA (intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 3,78 [3,69-3,86] frente a 4,53 [4,40-4,65]; $p < 0,001$). De los pacientes con diagnóstico de COVID-19, se realizó el subanálisis de los resultados primarios de hospitalización, episodios graves y muerte, en la población general y en las muestras emparejadas por edad, sexo y *Propensity Score*. En el caso de la hospitalización, se evidenció una menor incidencia acumulada en los pacientes que recibían BSRA (IECA y ARA-II) (IC95%: 20,5 [18,7-22,3] frente a 21,9 [19,6-24,2] y 23,8 [20,7-26,9], respectivamente). Se evidenció el mismo hallazgo respecto a los episodios graves, de tal forma que se mostró una menor incidencia en los pacientes bajo tratamiento con BSRA (IECA y ARA-II) (IC95%: 1,9 [1,3-2,5] frente a 2,0 [1,2-2,8] y 3,0 [1,8-4,2] respectivamente). Respecto a la mortalidad, se demostró una incidencia acumulada mayor en el grupo control respecto a los que recibían BSRA (IECA y ARA-II) (IC95%: 6,5 [5,4-7,6] frente a 4,4 [3,3-5,5] y 7,0 [5,1-8,9], respectivamente).

El uso de BSRA entre los 12.344 pacientes con diagnóstico de COVID-19 no se asoció a un riesgo mayor de hospitalizaciones con necesidad de soporte respiratorio o muerte (*hazard ratio* [HR] = 0,91 [0,71-1,15]; $p = 0,426$). Posteriormente, se analizaron los efectos brutos y ajustados del uso de BSRA frente al grupo control de la población general y las muestras emparejadas mediante el *Propensity Score* por edad, sexo y área de salud. Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas comparando dichos grupos en relación a la hospitalización (HR95%: 1,39 [1,27-1,51] y 1,22 [1,12-1,34] respectivamente), mortalidad (HR95%: 0,65 [0,56-0,76] y 0,69 [0,59-0,82], respectivamente) y episodios graves (HR95%: 1,66 [1,31-2,13]) con un valor $p < 0,001$.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de BSRA en pacientes hipertensos no se asocia con un mayor riesgo de padecer COVID-19 ni tampoco se ha evidenciado asociación con un peor pronóstico de esta.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Al principio de la pandemia se especuló que la toma de BSRA podría asociarse con mayor riesgo de padecer COVID-19 o con un peor pronóstico, ya que se creía que los BSRA podrían aumentar los niveles de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2)

circulantes y la ECA2 es uno de los receptores del SARS-CoV-2. Por este motivo se han diseñado varios estudios para comprobar esta hipótesis previa de causalidad, incluyendo el presente estudio y estudios para valorar si realmente los BSRA modifican la expresión de ECA2 en el neumocito tipo II en el pulmón.

Puesto que uno de los puntos fuertes que lo diferencia del resto de estudios es el diseño del estudio en cuanto a la inclusión de pacientes, ya que es un estudio poblacional y no solo incluye a pacientes hospitalizados, sino a todos los pacientes afectados por hipertensión del área metropolitana de Barcelona, esto conlleva la ventaja de que los resultados pueden ser extrapolados a la población, lo que aumenta la validez externa de este y evita el sesgo de Berkson que se pudiera observar en caso de selección única de pacientes hospitalarios.

Además, al disponer de un tamaño muestral grande, disminuye el error aleatorio, aumentando así la validez externa y alcanzando la significación estadística en los resultados analizados.

A su vez, este estudio también presenta limitaciones de un estudio observacional tipo cohorte retrospectivo en el que se limita la interpretación causal respecto a estudios analíticos prospectivos, además de poder sobrevalorarse el efecto final. Por ejemplo, el grupo que toma BSRA al considerarse de alto riesgo por presentar más comorbilidades, como se demostró en los análisis demográficos iniciales, es posible que hayan cumplido mejor las medidas de protección y aislamiento respecto al grupo control, disminuyendo así la exposición y, por tanto, el número de positivos en este grupo.

Otra observación sería que, al principio de la pandemia, el número de pruebas diagnósticas realizadas eran relativamente pocas, especialmente entre pacientes con pocos síntomas, por lo que el número de pacientes infectados probablemente era mucho mayor. Esto pudiera conllevar una subestimación de pacientes infectados incluidos en el estudio y una sobreestimación de la proporción de los pacientes con episodios graves o muerte entre ellos. Por esta razón, en este estudio se incluyó a pacientes con diagnóstico de COVID-19 mediante PCR positiva o sospecha clínica y se compararon con el grupo control. Con la idea de aumentar la validez interna del estudio, se podría haber realizado un análisis comparando los subgrupos de pacientes con diagnóstico clínico y con PCR positiva con el grupo control, y demostrar si los resultados son superponibles entre ellos.

Además, en el tiempo del estudio no existía un claro consenso de las sociedades científicas respecto a la actitud indicada con el tratamiento con BSRA, por lo que el hecho de retirar el BSRA durante la infección de COVID-19 era a criterio del facultativo responsable sin ninguna evidencia científica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este estudio avalan el hecho de mantener el uso de BSRA en los pacientes infectados de COVID-19, dado que no se ha evidenciado un mayor riesgo de infección en aquellos pacientes que estaban bajo tratamiento y tampoco se ha evidenciado un riesgo mayor de presentar complicaciones graves derivadas de la COVID-19 en forma de hospitalización, ingreso en UCI o muerte. Así pues, los pacientes deben seguir beneficiándose del efecto protector a nivel cardiovascular y renal del uso de BSRA y, de entrada, no suspenderlos en la infección por SARS-CoV-2.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Relación entre la COVID-19 y el uso de los BSRA

Tema: COVID-19

Tipo de artículo: Efecto de medicamentos

Palabras clave: Estudio cohorte retrospectivo. Diagnóstico de COVID-19. Pronóstico de COVID-19. Bloqueantes del sistema renina-angiotensina

NIVEL DE EVIDENCIA: II b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

S. B. G. reporta conflictos de interés con AstraZeneca, Boehringer y Mundipharma. M. J. S. R. reporta conflictos de interés con AstraZeneca, Novo Nordisk, Esteve, Vifor, Bayer, Mundipharma, Ingelheim Lilly, Jansen, ICU Medical y Boehringer. L. A. M. declara que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. 2020;324:168-77.
- Lopes RD, Macedo AVS, De Barros E, Silva PGM, et al.; BRACE CORONA Investigators. Effect of discontinuing vs. continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:254-64.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431-40.

¿Son las vacunas frente al SARS-CoV-2 eficaces y seguras en los pacientes con enfermedad renal crónica?

Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Martínez Vaquera S, Jarava Mantecón CJ, Useche G, et al. Safety and immediate humoral response of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease patients: the SENCovac study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;12:gfab313.

Análisis crítico: **José Jesús Broseta, Diana Rodríguez-Espinosa, Francisco Maduell**

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

NefroPlus 2022;14(1):37-39

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional prospectivo multicéntrico.

■ Asignación

 Estudio sin intervención. Asignación del tipo de vacuna según las Administraciones Sanitarias.

■ Enmascaramiento

 No aplica.

■ Ámbito

 Estudio multicéntrico nacional con participación de 50 centros.

■ Pacientes

 Se incluyó a 1.746 pacientes divididos en cuatro cohortes: 283 trasplantados renales, 1.116 pacientes en hemodiálisis, 171 en diálisis peritoneal y 176 con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 4 y 5 (filtrado glomerular estimado [FGe] < 30 ml/min/1,73 m²). Entre ellos, 1.202 pacientes recibieron la vacuna mRNA-1273 (Moderna®); 511, la BNT162b2 (Pfizer-BioNTech®); 25, la ChAdOx1 (AstraZeneca®), y 8, la Ad26.COV2.S (Janssen®).

Los criterios de inclusión fueron: adulto, consentimiento informado por escrito y pertenecer a una de las cuatro cohortes mencionadas.

Los criterios de exclusión fueron: portadores de otro trasplante, enfermedad oncohematológica activa, vi-

rus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o inmunodeficiencia primaria o en tratamiento inmunosupresor por un motivo distinto del trasplante renal.

■ Intervención

Recogida de eventos adversos de los 1.746 pacientes y determinación de anticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG) frente al antígeno de la espícula del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) en un subgrupo de 301 pacientes (43 trasplantados renales, 178 en hemodiálisis, 52 en diálisis peritoneal y 28 con ERC no dependiente de diálisis).

■ Variables de resultado

- Cuestionario de eventos adversos para valorar la seguridad.
- Respuesta humoral, definida como valores de anticuerpos > 36 UI/ml, a los 28 días de completada la pauta de vacunación.

■ Tamaño muestral

 No realizado.

■ Promoción y conflicto de intereses

Diaverum Renal Services, Fresenius Medical Care, Vifor Pharma, Viracell, Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo y Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Las cuatro cohortes no son comparables entre sí. La distribución de marcas y tipos de vacunas no es homogénea. Los pacientes trasplantados y en diálisis peritoneal son más jóvenes que aquellos con ERC que no están en diálisis y los que están en hemodiálisis. También hay diferencias en la distribución de diabéticos entre los grupos, así como de diferentes familias de fármacos que recibían y la mayoría de las variables analíticas basales.

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

Variable principal 1**Reacciones adversas a las vacunas**

Del total de pacientes incluidos, 763 (53,5%) tuvieron al menos una reacción adversa declarada, que fueron: dolor local (556; 73%), malestar general (163; 22%) y astenia (160; 21%).

La vacuna mRNA-1273 se asoció significativamente a una mayor tasa de reacción local (eritema y dolor en zona de punción), febrícula y fiebre.

Estas reacciones también fueron más frecuentes en los pacientes que habían pasado la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) previamente y los más jóvenes.

Variable principal 2**Respuesta humoral**

Los autores describen que, entre los pacientes en los que se midieron anticuerpos a los 28 días de completar la vacunación, 289 (95%) presentaban niveles > 36 UI/ml, 2 (1%) tuvieron anticuerpos entre 32 y 36 UI/ml y se definieron como de respuesta equívoca, y 14 (5%) no tuvieron respuesta, es decir, sus niveles resultaron < 32 UI/ml.

Excluyendo a los 75 pacientes que tuvieron niveles basales $\geq$ 32 UI/ml del análisis para evaluar la verdadera respuesta humoral a la vacuna, el 94% desarrolló anticuerpos con niveles > 36 UI/ml. Dentro de estos grupos, hubo diferencias significativas según el tipo de vacuna y la cohorte, y fue mayor la proporción de pacientes con ausencia de respuesta entre los trasplantados (26%) que en el resto. Estas diferencias se mantienen en el modelo de regresión logística con unas *odds ratio* para la ausencia de desarrollo de respuesta de 6,03 (intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 1,28-28,23) para la vacuna BNT162b2 y de 20,56 (IC95% de 3,24-130,45) para el trasplante renal frente a las otras cohortes valoradas en conjunto.

Evaluando la respuesta humoral de forma cuantitativa, los trasplantados renales desarrollaron cifras de anticuerpos significativamente inferiores que el resto de las cohortes. Por el contrario, los que recibieron la vacuna mRNA-1273 y aquellos que habían presentado COVID-19 previamente a la vacunación desarrollaron niveles superiores de anticuerpos. La edad también se relacionó levemente y de forma inversamente proporcional con el desarrollo de estos niveles.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio SENCOVAC demuestra que las cuatro cohortes de enfermos renales desarrollaron una respuesta humoral robusta y temprana a la vacunación frente al SARS-CoV-2, a la vez que constata la seguridad y tolerabilidad de estas vacunas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El presente estudio representa un análisis intermedio del estudio SENCOVAC para evaluar la seguridad y tolerabilidad de las diferentes vacunas frente al SARS-CoV-2 en cuatro cohortes de enfermos renales.

Existe evidencia publicada previa a este estudio respecto a la excelente respuesta humoral en términos cualitativos y también cuantitativos a las vacunas frente al SARS-CoV-2, sobre todo de las del tipo ARNm, en estas poblaciones. Sin embargo, este estudio, liderado desde la Sociedad Española de Nefrología, en el que se han incluido pacientes de 50 centros de todo el territorio nacional, representa un esfuerzo enorme común para estudiar el efecto protector de las vacunas en nuestra población y, en concreto, este análisis intermedio se centra en la seguridad, evaluada en nada menos que 1.746 pacientes y con resultados excelentes. Además, la valoración de la respuesta humoral es más limitada, incluyendo una parte pequeña de estos pacientes, pero también con resultados excelentes, coincidentes con la bibliografía previamente publicada al respecto.

Una limitación que tiene este estudio, como el resto de los similares, es el hecho de haber evaluado la respuesta a la vacuna exclusivamente desde el punto de vista de la generación o no de anticuerpos y las cifras de estos. Sin embargo, algunos estudios, como el de Rodríguez-Espinosa y cols.¹, demuestran que la protección en términos de reducción de mortalidad y de formas graves de la enfermedad es muy marcada. Además, la ausencia de homogeneidad y validación de las pruebas de detección de anticuerpos, que se aprobaron rápidamente en el marco de la emergencia sanitaria, hace que los resultados entre estudios sean difícilmente comparables, aunque este vacío se ha ido subsanando con estudios que demuestran incluso la correlación entre niveles de anticuerpos y capacidad de neutralización viral, lo que apoya su medición.

La respuesta a las vacunas en los enfermos renales no es, globalmente hablando, tan buena como la de los controles sanos. Sin embargo, la administración de una tercera dosis de refuerzo ha demostrado conseguir la seroconversión en tres de cada cuatro

pacientes en hemodiálisis que no habían respondido o lo habían hecho de forma equívoca a las dosis previas². Además, aunque la respuesta mejora en trasplantados tras una tercera dosis, siguen sin alcanzar los niveles de estos³. Futuros estudios serán necesarios para evaluar la respuesta de los trasplantados renales a más dosis de refuerzo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En este análisis intermedio del estudio SENCOVAC se demuestra que las vacunas frente al SARS-CoV-2 son seguras y eficaces, aunque los pacientes trasplantados tienen una menor tasa de respuesta, por lo que se debe seguir estudiando mecanismos para mejorar su protección a nivel inmunológico y también extremar las medidas de protección universal en ellos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal, enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) y terapia renal sustitutiva

Tema: Respuesta a vacunas frente al SARS-CoV-2

Tipo de artículo: Original

Palabras clave: SARS-CoV-2. Vacunas. Enfermedad renal crónica (ERC). Trasplante renal. Diálisis. Seguridad. Eficacia

NIVEL DE EVIDENCIA: B

GRADO de RECOMENDACIÓN: 2b

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este resumen estructurado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Espinosa D, Montagud-Marrahi E, Cacho J, et al. Incidence of severe breakthrough SARS-CoV-2 infections in vaccinated kidney transplant and haemodialysis patients [published online ahead of print, 2022 Feb 21]. *J Nephrol.* 2022;1-10. doi:10.1007/s40620-022-01257-5.
2. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Cuadrado E, Rodríguez N, Bedini JL, Maduell F. Humoral Response after Three Doses of mRNA-1273 or BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines in Hemodialysis Patients. *Vaccines.* 2022;10:522. doi:10.3390/vaccines10040522.
3. Grupper A, Rabinowich L, Ben-Yehoyada M, et al. Humoral Response to the Third Dose of Sars-Cov-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients [published online ahead of print, 2022 Mar 1]. *Transplant Proc.* 2022;S0041-1345(22)00164-6. doi:10.1016/j.transproceed.2022.02.011.

¿El descubrimiento de autoanticuerpos dirigidos a la nefrina en la enfermedad de cambios mínimos apoya una nueva etiología autoinmune de esta?

Watts A, Keller K, Lerner G, Rosales I, Collins A, Sekulic M, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:238-52.

Análisis crítico: Yunayka Díaz Enamorado¹, Clara Cases Corona¹, Laura García-Bermejo², Gema Fernández Juárez¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid

²Grupo de Dianas Terapéuticas y Biomarcadores. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):40-43

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio experimental exploratorio.

■ Asignación

 No aleatorizado.

■ Enmascaramiento

 Estudio abierto.

■ Ámbito

 Brigham and Women's Hospital (BWH), Massachusetts General Hospital (MGH), Boston Medical Center (BMC) y la Mayo Clinic.

■ Pacientes

Criterios de inclusión

Se incluyó a pacientes, tanto niños como adultos, procedentes de la cohorte de estudio del síndrome nefrótico (NEPTUNE) con diagnóstico de enfermedad de cambios mínimos (ECM) confirmada por biopsia renal y tras descartar causa genética, de los cuales se disponía de suero obtenido simultáneamente a la realización de la biopsia renal, cuando la enfermedad estaba activa.

Se consideraron controles sanos a aquellos casos seleccionados aleatoriamente dentro del Partners Healthcare Biobank y se excluyó específicamente a aquellos individuos con alguna enfermedad renal o autoinmune. Adicionalmente se incluyó una cohorte procedente del mismo biobanco con síndrome nefrótico completo y presencia de anticuerpos antirreceptor de fosfolipasa A2 (anti-PLA2r) positivos medidos por ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) e inmunofluorescencia indirecta (IFI). Para los estudios histológicos se utilizaron 21 biopsias renales con el diagnóstico de ECM. Estos pacientes

fueron diferentes a los de las cohortes en que se estudiaron los autoanticuerpos séricos.

Criterios de exclusión

No se aplicaron criterios de exclusión específicos.

■ Intervenciones

Se determinó la presencia de autoanticuerpos circulantes para la nefrina mediante técnica de ELISA en el suero de los pacientes incluidos en el estudio en el momento del diagnóstico y posteriormente tras alcanzar remisión completa o parcial.

En las biopsias renales, se estudió la presencia de depósito de inmunoglobulina G (IgG) en la biopsia renal, su colocalización con la proteína nefrina en la biopsia renal, así como la presencia de autoanticuerpos séricos según la presencia o ausencia de depósitos tisulares de IgG.

Se definió enfermedad activa cuando el cociente proteinuria/creatinina en orina era superior a 3 g/g.

La remisión completa se definió como un cociente proteína/creatinina urinaria inferior a 0,3 g/g; la remisión parcial se definió como una reducción de más del 50% en la proteinuria, pero que no cayera por debajo de 0,3 g/g.

La presencia de anticuerpos antinefrina en suero se determinó tanto por ELISA, teniendo las placas recubiertas con nefrina humana recombinante, como por inmunoprecipitación del complejo nefrina-anticuerpo con perlas recubiertas de anti-IgG.

■ Variables de resultado

Variable principal

Identificar la presencia de autoanticuerpos de nefrina circulantes en dos cohortes de pacientes: cohorte de pacientes con síndrome nefrótico secundario a ECM con confirmación histológica y cohorte control formada por pacientes con síndrome nefrótico y presencia

de anticuerpos anti-PLA2r positivos medidos por ELISA e IFI.

El umbral de anticuerpos para considerar los niveles de autoanticuerpos antinefrina (α -nefrina Ab) como positivo fue el valor más alto observado en la cohorte control sin patología renal ($n = 30$).

Variables secundarias

Analizar la colocalización de nefrina tisular con la presencia de IgG a nivel podocitario en las biopsias renales en pacientes con ECM.

■ Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, y se estableció la significación estadística en $p < 0,05$. Las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico).

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por el comité de ética e investigación de cada uno de los centros participantes en el

estudio, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

■ Conflicto de intereses

El Nephrotic Syndrome Study Network Consortium (NEPTUNE), U54-DK-083912, forma parte del Instituto Nacional de Salud (NIH, National Institute of Health) Red de Investigación Clínica de Enfermedades Raras (RDCRN, Rare Diseases Clinical Research Network), apoyada a través de una colaboración entre la Oficina de Investigación de Enfermedades Raras (ORDR, Office of Rare Diseases Research), el National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) y el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales. Han recibido financiación adicional o apoyo por parte de la Universidad de Michigan, NephCure Kidney International y la Fundación Halpin y de las becas T32 T32HL007627, T32DK007527, NIH DK007053-45S1, Eleanor Miles Shore de la Escuela de Medicina de Harvard.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se seleccionó a 62 pacientes (41 niños y 21 adultos) con ECM demostrada por biopsia y sin base genética (sin variantes patógenas conocidas en genes mendelianos) de la cohorte NEPTUNE y a 54 pacientes con síndrome nefrótico y anticuerpos anti-PLA2r positivos. A todos se les determinaron los anticuerpos antinefrina.

El análisis del suero de los pacientes con enfermedad activa reveló que 18 (29%) de 62 pacientes, con igual número de adultos y niños, fueron positivos para autoanticuerpos contra nefrina. En relación con los sueros de control, 53 (98%) de 54 pacientes que dieron positivo para anticuerpos anti-PLA2R, por ELISA e IFI, fueron negativos para los anticuerpos antinefrina.

Las características clínicas de los pacientes y la mediana de tiempo desde el ingreso hasta completar la remisión fueron similares entre los grupos positivos y negativos de anticuerpos antinefrina (4,4 frente a 5,4 meses), respectivamente. Sin embargo, el periodo libre de recaídas fue más corto para el grupo con anticuerpos antinefrina positivo en comparación con el grupo de anticuerpos negativos, aunque este hallazgo no alcanzó niveles de significación estadística (mediana de tiempo hasta la recaída: 6,0 meses frente a 21,57 meses, respectivamente; $p = 0,09$).

En 12 de los 18 pacientes con presencia de anticuerpos antinefrina positiva en el momento de actividad tuvieron disponible una muestra cuando alcanzaron la remisión completa (cociente proteína/creatinina urinaria $< 0,3$ g/g) o parcial ($> 50\%$ de reducción en proteinuria); en todos ellos se observó ausencia o disminución significativa de los autoanticuerpos antinefrina.

Para analizar el potencial papel patógeno de estos autoanticuerpos antinefrina, se estudió si estos anticuerpos estaban presentes en las biopsias renales. Se estudiaron 21 biopsias renales, de las cuales 9 biopsias renales tuvieron depósitos de IgG positivos y 12 biopsias renales no mostraron depósitos. Todos los pacientes con depósitos tisulares tuvieron niveles positivos de autoanticuerpos antinefrina en suero. Por el contrario, fueron negativos en todos los pacientes en cuyas biopsias renales no se detectó depósito de IgG tisular.

Histológicamente, el depósito de IgG colocalizó espacialmente con la ubicación de la nefrina dentro del diafragma de hendidura, pero no con otras proteínas residentes en la estructura podocitaria. Finalmente, se demostró la presencia de autoanticuerpos antinefrina pretrasplante renal en una paciente de 27 años, con ECM dependiente de corticoides y recaída precoz. Asimismo, observaron su desaparición tras recibir tratamiento y alcanzar remisión completa.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El descubrimiento de los anticuerpos antinefrina en pacientes, adultos y niños, con ECM aporta por primera vez una posible etiología de esta enfermedad al menos en un grupo de pacientes. Aunque el diseño del estudio no permite establecer detalladamente el mecanismo implicado en la enfermedad, estudios animales previos dan verosimilitud a estos resultados¹. El conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad abre la posibilidad de focalizar el tratamiento en fármacos centrados en el linfocito B y de individualizar el tratamiento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Aunque se trata de un estudio experimental con un tamaño muestral limitado, sus resultados son trascendentes porque por primera vez se identifica, al menos en un porcentaje de pacientes con ECM, la etiología subyacente. Estos datos tienen que ser confirmados en estudios posteriores, con un tamaño muestral más amplio y con mejor selección de los pacientes. De confirmarse estos resultados, los anticuerpos antinefrina podrían ser utilizados como biomarcador para el diagnóstico de la enfermedad, evitando el uso de la biopsia renal, y para el seguimiento evolutivo de la enfermedad, adaptando la duración del tratamiento a la respuesta inmunológica.

Las principales limitaciones del estudio son:

- El tamaño muestral es escaso.
- Los autores plantean el umbral de positividad de los anticuerpos basado en la cifra máxima en la población control. Estudios de validación serían necesarios para establecer este umbral.
- Un alto porcentaje (97%) de los pacientes ya habían iniciado tratamiento inmunosupresor previo a la extracción de la muestra, lo que puede ocasionar que en determinados casos las cifras ya estuvieran por debajo del umbral, habiendo sido positivos antes del inicio del tratamiento.
- La determinación de los autoanticuerpos hubiera sido deseable que se hubiera realizado tanto por ELISA como por inmunoprecipitación en una «forma de ensayo competitiva», desafiando los anticuerpos patológicos presentes en el suero con un anticuerpo policlonal comercial. El anticuerpo comercial agregado en diferentes diluciones debe bloquear, de manera dependiente de la dosis, la unión de los anticuerpos del suero a la nefrina recombinante.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio abre una nueva línea etiológica para la ECM que siempre es el primer paso para encontrar tratamientos más específicos. Las posibilidades futuras de los anticuerpos antinefrinas desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico son evidentes. Son necesarios estudios adicionales que confirmen los datos del estudio y que exploren las posibilidades planteadas.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Podocitopatías

Tema: Patología glomerular

Tipo de artículo: Etiología

Palabras clave: Podocitopatía. Síndrome nefrótico. Nefrina. Enfermedad glomerular. Autoanticuerpos

NIVEL DE EVIDENCIA: No aplicable

GRADO DE RECOMENDACIÓN: No aplicable

■ NOTAS CLÍNICAS

Las podocitopatías son enfermedades renales en las que el daño directo o indirecto sobre el podocito induce proteinuria y, en la mayoría de los casos, síndrome nefrótico. Su etiología, así como sus factores de riesgo, son muy diversos y su reconocimiento resulta fundamental para establecer el tratamiento óptimo. Entre los mecanismos de daño del podocito cabría destacar el inmunológico².

Hace una década se describió la glucoproteína PLA2r como responsable del 70-80% de todas las nefropatías membranosas primarias. Desde entonces, diversos antígenos han sido descritos como responsables de menores porcentajes de nefropatía membranosa primarias o secundarias: EXO-1, EXO-2 o THSD7A³⁻⁵.

En el caso de otras podocitopatías primarias, como la nefropatía por cambios mínimos y focal y segmentaria, el mecanismo todavía no es conocido. En modelos animales, los anticuerpos antinefrina han demostrado dañar al podocito y producir una proteinuria

masiva¹. Asimismo, en estudios clínicos posteriores se ha observado que niños con síndrome nefrótico congénito y deficiencia absoluta de nefrina pueden generar anticuerpos antinefrina postrasplante, lo que se acompaña de proteinuria⁶.

El estudio que se presenta en este caso abre la puerta a una posible explicación etiológica de esta patología, lo que puede ser un inicio para aclararla y facilitar su diagnóstico, así como para modificar el manejo terapéutico.

Estos anticuerpos también podrían ser útiles para el seguimiento de esta patología, así como un marcador adecuado de brote renal.

Cabe preguntarse si en los pacientes en los que no se encontraron anticuerpos antinefrina podrían existir otros anticuerpos dirigidos contra proteínas, que forman parte de la hendidura (podocina) o del citoesqueleto (actina), que se sabe que son cruciales para mantener la estructura de la barrera de filtración.

Conflicto de intereses

Las autoras Yunayka Díaz Enamorado, Clara Cases Corona, Laura García-Bermejo y Gema Fernández Juárez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Takeuchi K, Naito S, Kawashima N, Ishigaki N, Sano T, Kamata K, Takeuchi Y. New anti-nephrin antibody mediated podocyte injury model using a C57BL/6 mouse strain. *Nephron*. 2018;138:71-87. <https://doi.org/10.1159/000479935>.
2. Arias M. Hernando, *Nefrología Clínica*. 4.a Edición. Madrid: Médica Panamericana.
3. Beck LH, Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>.
4. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, Charlesworth MC, Gross L, Ravindran A, et al. Exostosin 1/exostosin 2-associated membranous nephropathy. *JASN*. 2019;30:1123-36. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018080852>.
5. Tomas NM, Beck LH, Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014;371:2277-87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409354>.
6. Holmberg C, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29:2309-17. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2781-z>.

¿Qué efecto tiene la ingesta de sal en la mortalidad y la supervivencia renal de pacientes con enfermedad renal crónica?

Garofalo C, Provenzano M, Andreucci M, Pisani A, Nicola LD, Conte G, et al. Predictive effect of salt intake on patient and kidney survival in non-dialysis CKD: competing risk analysis in older versus younger patients under nephrology care. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;23:2232-40.

Análisis crítico: Isabel Galceran, Miren Iriarte, Juan Fernández, Silvia Collado

Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

NefroPlus 2022;14(1):44-46

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

-  Análisis de 4 estudios observacionales prospectivos multicéntricos, con seguimiento de 4,07 años.

■ Asignación

-  Se clasificaron según edad (< 65 años y > 65 años) y por ingesta de sal (< 6 g/día, 6-8 g/día, > 8 g/día). Estimación por la media de dos determinaciones de sodio en orina de 24 h, separadas por 1 año.

■ Enmascaramiento

-  No hay enmascaramiento.

■ Ámbito

-  Pacientes de 40 centros nefrológicos de Italia (3.212 pacientes preseleccionados).

■ Pacientes

Criterios de inclusión

Se incluyeron 1.785 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grado 1-5 sin diálisis como mínimo 6 meses antes y mayores de edad. Fueron estratificados según edad ≤ 65 años ($n = 769$) o > 65 años ($n = 1.016$) y cada uno de ellos dividido en 3 grupos según el consumo de sal: < 6 g/día ($n = 365$), 6-8 g/día ($n = 460$), > 8 g/día ($n = 960$).

Criterios de exclusión

- Se excluyó a pacientes en diálisis, trasplantados renales, con fracaso renal agudo reciente, neoplasia activa, enfermedad hepática avanzada e insuficiencia cardíaca, o pacientes que no completaron el seguimiento.
- Pacientes sin un mínimo de dos determinaciones urinarias de excreción de sodio en 1 año.

■ Intervenciones

Al tratarse de un estudio observacional, no hay intervención.

■ Variables de resultado

Variables principales

- Desarrollo de ERC terminal (definida como necesidad de diálisis o trasplante renal).
- Riesgo de mortalidad total por cualquier causa, antes del desarrollo de ERC terminal.

Entre pacientes < 65 años y > 65 años estratificados en tres grupos de ingesta salina (< 6, 6-8 y > 8 g/día).

Entre otras variables analizadas, se recogieron datos demográficos, historia de enfermedad cardiovascular (ECV) (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, accidente isquémico transitorio, claudicación intermitente o patología vascular periférica), procedimientos de revascularización y de exploración física (índice de masa corporal [IMC]), diabetes mellitus (DM) y tratamientos, hipertensión arterial (HTA) y tratamientos, así como la presencia de hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía o electrocardiografía, además de recogida de orina de 24 h para cuantificación de proteinuria e ingesta de sodio y potasio.

■ Tamaño muestral



No se describe que se realizase ningún cálculo del tamaño de la muestra.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los pacientes mayores de 65 años presentaron mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, así como valores de hemoglobina y de filtrado glomerular más bajos. En cambio, los pacientes de 65 años o menores presentaron mayor prevalencia de tabaquismo, mayor excreción urinaria de proteínas y mayor excreción urinaria de sodio.

Se observa un mayor uso de diuréticos en el grupo de mayores de 65 años. En relación con el uso de antihipertensivos, no se observó diferencias en menores de 65 según ingesta de sal, pero en los mayores de 65 destaca mayor prevalencia en el subgrupo de ingesta de más de 8 g/día de sal.

La media de edad de la cohorte era de 64 ± 15 años, con un filtrado glomerular estimado (FGe) de 37 ± 21 ml/min/1,73 m² y proteinuria media de 0,36 g/día (rango intercuartílico [RIQ]: 0,12-1,22), con un seguimiento medio de 41 meses.

El consumo medio de sal diario fue de 8,4 g/día. En mayores de 65 años, la distribución fue la siguiente: 18,6% < 6 g/día, 25,2% 6-8 g/día y 56,2% > 8 g/día, y en pacientes de 65 años y menores: 21,9% < 6 g/día, 26,2% 6-8 g/día y 52% > 8 g/día ($p > 0,05$ en todas las comparaciones).

Los pacientes mayores de 65 años tenían un riesgo cardiorenal mayor que los menores de 65 años, así como mayor prevalencia de DM, enfermedad cardiovascular, HTA, niveles bajos de hemoglobina y enfermedades avanzadas. Por el contrario, la excreción urinaria de proteína era significativamente superior en jóvenes (0,43 frente a 0,23 g/día, $p < 0,001$).

Variables principales

Tanto el riesgo de desarrollar ERC terminal como el de muerte por todas las causas no difirió entre los diferentes grupos de consumo de sal diario. Dentro del mismo grupo de ingesta sódica se encontraron diferencias significativas en hábito tabáquico (< 65 años), DM, ECV e IMC (en mayores de 65 años).

En el análisis de supervivencia, durante el seguimiento 383 pacientes desarrollaron ERC terminal (21,5%). Los pacientes jóvenes presentaron más riesgo de desarrollar ERC terminal que los ancianos (el 15,1 frente al 29,9%; $p < 0,05$) sin estratificar por grados de consumo de sal diario. Dentro del grupo de mayores de 65 años, la incidencia de ERC terminal fue menor en los grupos de consumo de sal diario de 6-8 g (*hazard ratio* [HR] de 0,57; intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 0,36-0,92) y > 8 g/día (HR de 0,56; IC95% de 0,38-0,83) comparados con el grupo de < 6 g/día (HR de 1,02; IC95% de 0,65-1,59).

Por otro lado, el riesgo de muerte fue mayor en el grupo de ancianos comparado con el grupo de jóvenes (el 21,9 frente al 4,8%; $p < 0,001$), sin hallarse diferencias según el consumo de sal diario.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los niveles de consumo de sal diario no se relacionan con mayor mortalidad. En pacientes mayores de 65 años, un consumo de sal diario inferior a 6 g se relacionó con mayor riesgo de desarrollar ERC terminal. Este hecho podría deberse a una disminución en los mecanismos de regulación renal en pacientes ancianos. Aunque una restricción moderada de sal podría ser beneficiosa en ERC de mayores de 65 años en seguimiento nefrológico, es preciso realizar más estudios para confirmarlo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Para los pacientes con ERC seguir una dieta adecuada es fundamental en la evolución de la función renal. Desde las consultas de nefrología se realizan recomendaciones dietéticas para intentar enlentecer la progresión de la ERC. Dado que la mayoría de los pacientes con ERC presentan también HTA, muchos de ellos siguen una dieta baja en sodio recomendada ya desde sus médicos de atención primaria^{1,2}. Sin embargo, en la literatura apenas hay estudios del nivel de sal diario recomendado en pacientes con ERC a largo plazo.

Este artículo realiza un análisis observacional sobre la cantidad de consumo de sal diario en pacientes con ERC y, además, incluye y analiza específicamente a pacientes de edad avanzada, mayores de 65 años, una población que suele estar excluida o no tan ampliamente representada en otros estudios. Este dato es relevante dado que los pacientes de las consultas de nefrología suelen asemejarse más al perfil incluido en este artículo^{3,4}.

Las categorías de consumo de sal se decidieron según las recomendaciones de las guías internacionales (< 6 g/día) y la media de consumo de la población general (8 g/día). Probablemente por esa razón los resultados significativos se hallan al comparar las dos poblaciones entre el consumo salino < 6 g/día frente a > 6 g/día.

En pacientes menores de 65 años no se hallaron diferencias en mortalidad ni en progresión de la ERC según los grados de consumo de sal establecidos en el estudio. En cambio, en pacientes mayores de 65 años, si bien no se hallaron diferencias en mortalidad, se evidenció una mayor progresión a ERC terminal en pacientes con un consumo diario de sal < 6 g/día.

Encontramos muy relevante el hallazgo de que, en pacientes con ERC y edad avanzada, mayores de 65 años, resulta significativo un mayor desarrollo de ERC terminal en los pacientes que siguen un consumo restringido de sal diario (< 6 g/día). En las consultas de nefrología, la mayoría de las veces se mantiene la recomendación de seguir una dieta hiposódica. Los resultados de este estudio abogan más por un manejo menos restrictivo en este punto con pacientes añosos con ERC. A pesar de ello, sería interesante saber en qué grado de ERC basal se encontraban los pacientes añosos con una dieta baja en sodio (< 6 g/día) que presentaron mayor evolución a ERC terminal, pero este dato no ha sido analizado en el estudio. También sería de interés que se hubiera planteado un subanálisis con pacientes añosos con ERC y HTA que siguen una dieta hiposódica, para ver si también presentan progresión de su ERC.

En cualquier caso, este estudio se suma a otros estudios sobre la nutrición que debemos dar a nuestros pacientes con ERC y refuerza el hecho de que no debemos ser tan estrictos en pacientes añosos con ERC (igual que ya se ha demostrado en otros aspectos nutricionales, como las dietas hipoproteicas o las dietas bajas en potasio)⁵.

Como limitaciones, se trata de un análisis observacional con un análisis de supervivencia ajustado a múltiples covariables. Únicamente se han recogido dos determinaciones de sodio urinario durante todo el tiempo de seguimiento y la reproducibilidad no puede asegurarse. Tampoco se han analizado otras posibles causas de pérdida de sodio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este artículo aporta evidencia sobre el consumo de sal que deben seguir los enfermos con ERC. En mayores de 65 años se evidenció una mayor progresión a ERC terminal en enfermos con un consumo de sal < 6 g/día. Estos datos hacen reflexionar sobre las medidas dietéticas que debemos aconsejar a nuestros pacientes. En caso de pacientes añosos, parece lógico ser menos estricto en la recomendación de seguir una dieta hiposódica.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hipertensión

Tema: Ingesta sódica, mortalidad y ERC

Tipo de artículo: Análisis combinado de estudios observacionales prospectivos

Palabras clave: Enfermedad renal crónica (ERC). Progresión de la ERC. Consumo de sal diario. Nutrición

NIVEL DE EVIDENCIA: 2+

GRADO de RECOMENDACIÓN: C

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

Conflicto de intereses

Los revisores no presentan ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2018;10:732.
2. He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1202-12.
3. Fan L, Tighiouart H, Levey AS, et al. Urinary sodium excretion and kidney failure in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86:582-8.
4. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int*. 2012;82:330-7.
5. Gaudal N. U-shaped dietary sodium-associated incidence of chronic kidney disease cautions against salt overrestriction in hypertension. *Kidney Int*. 2018;93:776-8.

¿Podría la ultrafiltración guiada mediante ecografía pulmonar, en pacientes en hemodiálisis con alto riesgo cardiovascular, prevenir eventos adversos cardiovasculares mayores?

Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, Sarafidis P, Papagianni A, Ekart R, et al. A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. *Kidney Int.* 2021;100:1325-33*.

Análisis crítico: Jordi Soler-Majoral^{1,2}, María Lanau³, Inés Perezpayá^{1,2}, Néstor Rodríguez-Chitiva^{1,2}, Fredzzia Graterol^{1,2}, Ignacio Lorenzo-Ferris⁴, Javier Paúl-Martínez¹, Marina Urrutia¹, Marco Montomoli⁵, Gregorio Romero-González^{1,2,6}

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

²Grupo de Investigación en Enfermedades de Afectación Renal (REMAR). Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Badalona

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

⁴Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

⁵Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

⁶International Renal Research Institute of Vicenza. Vicenza. Italia

NefroPlus 2022;14(1):47-51

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico abierto, aleatorizado y multicéntrico. El seguimiento se realizó durante un período de 4,5 años, aunque inicialmente se había planteado un período de seguimiento de 2 años, dado que las tasas de inclusión de pacientes fueron bajas debido al escaso interés de los nefrólogos respecto a la técnica, ya que la consideraban compleja y lenta. El seguimiento se realizó entre marzo de 2013 y diciembre de 2017.

■ Asignación

■ La asignación fue aleatoria en el grupo de intervención (terapia guiada por ecografía) y el grupo control (terapia médica habitual).

■ Enmascaramiento

■ Al ser un ensayo abierto, no se realizó enmascaramiento de participantes ni de investigadores. Se realizó un seguimiento ecográfico, periódico e independiente por parte de un cardiólogo que desconocía el resultado de la ecografía pre- y posdiálisis.

■ Ámbito

■ Se realizó una convocatoria por parte del Grupo Europeo de Medicina Cardiovascular y Renal (EURECAm) de la European Renal Association (ERA), en la que mostraron su interés 24 unidades de diálisis y en la que finalmente participaron 18.

■ Pacientes

■ Se incluyó a pacientes mayores de 18 años con más de 3 meses en hemodiálisis y con alto riesgo cardiovascular definido como: 1) historia de infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST o angina inestable; 2) síndrome coronario agudo documentado por electrocardiograma y troponinas; 3) angina estable con enfermedad coronaria documentada por cateterismo o ecocardiograma, y 4) insuficiencia cardíaca con disnea clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA). Se excluyó a pacientes con cáncer, enfermedad no cardíaca avanzada, infección activa, enfermedad relevante recurrente y estudios ecocardiográficos o ecografías pulmonares inadecuados. De los 500 pacientes esperados, se aleatorizó a 363 (77%) debido a las bajas tasas de inclusión, de los cuales 183 se incluyeron en el grupo de intervención y 180 pacientes, en el grupo control.

■ Intervención

En el grupo de intervención o el de terapia guiada por ultrasonido se valoró la congestión pulmonar mediante ecografía pulmonar en 28 planos anatómicos antes y después de la sesión de hemodiálisis. La valoración prediálisis se utilizó para titular la ultrafiltración, de manera que aquellos pacientes con congestión pulmonar moderada o grave (definida como la presencia de más de 15 líneas B en la ecografía pulmonar) se siguieron una

*Pese a que este artículo se revisa también en otro resumen de este número de *NefroPlus* (NefroPlus. 2022;14(1):52-54), se incluyen ambos análisis porque aportan visiones distintas e informaciones complementarias.

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

vez a la semana hasta lograr el objetivo de observar menos de 15 líneas B. Posteriormente, se continuó el seguimiento ecográfico una vez al mes durante el estudio. Para alcanzar este objetivo, se intensificó la ultrafiltración aumentando la duración de las sesiones de diálisis o realizando sesiones extras. En cuanto al grupo control o de terapia médica habitual, se trató con las medidas clásicas incluyendo la optimización del volumen basado en criterios clínicos y el uso de fármacos, como carvedilol, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Los pacientes de ambos grupos fueron seguidos a los 6, 12 y 24 meses por un cardiólogo que desconocía el resultado de la ecografía pre- y posdiálisis, realizando una valoración que incluía ecografía pulmonar y ecocardiograma.

■ Variables de resultado

En el estudio LUST, las variables de resultado principal fueron mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal o insuficiencia cardíaca aguda. Las variables de resultado secundarias fueron hospitalización por causa cardiovascular y todas las causas, además de cambios en el ecocardiograma de parámetros como la masa indexada del ventrículo izquierdo, volu-

men indexado de la aurícula izquierda, fracción de eyección y las velocidades de flujo transmitral mediante Doppler pulsado y Doppler tisular.

Asimismo, se realizó un estudio *post hoc* del número total de episodios repetidos de insuficiencia cardíaca descompensada y de episodios repetidos de eventos cardiovasculares.

■ Tamaño muestral



En el diseño del estudio LUST se realizó un cálculo del tamaño muestral para alcanzar un poder estadístico del 80% en la detección de diferencias en las variables de resultado principal, que concluyó que se deberían incluir 500 pacientes (250 por grupo) asumiendo un error de tipo 1 con significación estadística de 2 colas inferior a 0,05. Se estimó que la tasa de eventos a 2 años para las variables compuestas de resultado principal sería del 30% en el grupo de intervención y del 45% en el grupo control.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio LUST se financió en 2013 con una beca de la ERA, sin que existiera financiación de la industria para este ensayo. Los autores declararon sus conflictos de interés en el protocolo (NCT02310061) y en la publicación final.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En cuanto a las características demográficas y clínicas basales de los 363 pacientes incluidos en el estudio, la media de edad era de 70 años, el 70% de los participantes eran hombres, más del 70% usaban algún tipo de tratamiento antihipertensivo, mientras que más del 50% tenían antecedentes de enfermedad coronaria o infarto de miocardio (criterio de selección). Característicamente, menos del 50% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes. No se encontraron diferencias en parámetros ecocardiográficos basales (masa indexada del ventrículo izquierdo, fracción de eyección, ni E/e'), ni en variables bioquímicas clásicas (colesterol, hemoglobina, albúmina, proteína C-reactiva, calcio y fósforo). El tiempo en diálisis en el momento de la inclusión de los pacientes fue de 4,5 años.

Se realizaron 4.103 exploraciones ecográficas pre- y posdiálisis (en promedio, 24 por cada paciente). En la valoración cardiológica, se observó un descenso en el número de líneas B en el grupo de intervención (basal: 15; intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 12-19, frente al finalizar: 9; IC95% de 5-12) comparado con el grupo control (basal: 16; IC95% de 13-20, frente al finalizar: 30; IC95% de 20-39). En el modelo lineal mixto, se observó que esta disminución en el número de líneas B fue significativa en el grupo intervención respecto al grupo control ($p = 0,002$). Se observó un cambio significativo en la medicación antihipertensiva en el grupo de intervención (21 pacientes) comparado con el grupo control (10 pacientes) ($p = 0,045$).

No se observaron cambios significativos en la presión arterial pre- y posdiálisis medida al inicio y al finalizar el estudio, al igual que no se objetivaron cambios significativos en el peso pre- y posdiálisis durante el periodo del ensayo clínico.

El número de hipotensiones intradiálisis fue significativamente menor en el grupo de intervención (320 [300-342]) comparado con el grupo control (473 [448-550]) ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas en los episodios de arritmias durante y después de la diálisis, ni problemas del acceso vascular entre los grupos.

Variables de resultado

En cuanto a los resultados de la variable principal (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal e insuficiencia cardíaca), se muestran, junto con los resultados de la variable secundaria, en la tabla 1.

Por otro lado, la tabla 2 muestra los cambios en los parámetros ecocardiográficos que se objetivaron en los 2 grupos a lo largo del seguimiento del estudio.

Finalmente, el análisis *post hoc* de los episodios de insuficiencia cardíaca y de los eventos cardiovasculares repetidos se muestra en la tabla 3.

Tabla 1. Resultados de la variable principal y secundaria

Variable principal			
Mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal e insuficiencia cardíaca (desenlace compuesto)	Grupo intervención^a	Grupo control^a	Hazard ratio (IC95%)
	62 (34%)	71 (39%)	0,88 (0,63-1,24) ^b
NNT		18 (-24-7)	
RR		0,86 (0,65-1,13)	
RRR		14% (-13-35%)	
RAR		5,6% (-4,3-15,5%)	
Variable secundaria			
	Hazard ratio (IC95%)	p	
Hospitalización por cualquier causa	1,03 (0,77-1,36)	0,86	
Hospitalización por causa cardiovascular	1,02 (0,71-1,46)	0,92	

^aPacientes.

^bp = 0,47.

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número necesario por tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Adaptada del artículo original, con el permiso del propietario del *copyright* (Elsevier, Inc., en representación de la International Society of Nephrology).

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos en los dos grupos

Parámetro	Visita	Grupo intervención (media, IC95%)	Grupo control (media, IC95%)
VAI (ml/m ²)	Inicio	16,3 (15,2-17,5)	17,3 (16,0-18,5)
	24 meses	16,8 (14,7-18,9)	18,8 (16,5-21,2)
MVI (g/m ²)	Inicio	56,0 (52,2-59,9)	55,6 (51,8-59,4)
	24 meses	53,5 (47,8-59,2)	49,5 (44,2-54,8)
FE (%)	Inicio	59,2 (57,3-61,0)	55,8 (53,8-57,7)
	24 meses	58,1 (55,4-60,8)	58,5 (54,4-62,6)
E/e'	Inicio	12,7 (11,5-13,8)	12,7 (11,3-14,0)
	24 meses	12,7 (10,7-14,8)	11,9 (10,5-13,3)

E/e': relación entre la velocidad del flujo transmitral (E) y velocidad tisular del anillo mitral (e'); FE: fracción de eyección; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MVI: masa del ventrículo izquierdo indexado por altura; VAI: volumen auricular izquierdo indexado por altura.

Adaptada del artículo original, con el permiso del propietario del *copyright* (Elsevier, Inc., en representación de la International Society of Nephrology).

Tabla 3. Episodios de insuficiencia cardíaca descompensada y eventos cardiovasculares repetidos

Análisis <i>post hoc</i>	Grupo de intervención	Grupo control	RTI (IC95%)	p
	Tasa de incidencia por 100 personas-año (IC95%)			
Episodios de insuficiencia cardíaca descompensada repetidos	5,6 (3,1-9,2)	8,8 (5,6-13,1)	0,37 (0,15-0,93)	0,035
Eventos cardiovasculares repetidos	47,3 (39,4-56,3)	57,5 (48,9-67,2)	0,63 (0,41-0,97)	0,038

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RTI: relación de tasa de incidencia.

Adaptada del artículo original, con el permiso del propietario del *copyright* (Elsevier, Inc., en representación de la International Society of Nephrology).

Efectos secundarios

En el periodo de estudio, no se observaron efectos secundarios o eventos adversos. De hecho, guiar la terapia por ecografía demostró ser una estrategia segura ya que los pacientes en el grupo de intervención tuvieron significativamente menos episodios de hipotensión intradiálisis.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Guiar la ultrafiltración usando la ecografía pulmonar, en pacientes en hemodiálisis con elevado riesgo cardiovascular, es una estrategia segura, aunque no parece disminuir de forma significativa los eventos cardiovasculares mayores.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

A pesar de los avances significativos que ha experimentado la medicina en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, continuamos usando técnicas de exploración física que aprendimos de Auenbrugger y Laennec en el siglo XIX. Esto es especialmente relevante dada la baja sensibilidad que tiene la exploración física para detectar correctamente la congestión pulmonar, que es cercana al 64%, así como la pobre sensibilidad que ofrece la radiografía de tórax (64%)¹. Recientemente emerge el *point-of-care ultrasonography* como una estrategia para valorar la congestión a pie de cama del paciente. Utilizando la ecografía, se puede valorar la congestión pulmonar contando con una mejor sensibilidad (97%) mediante la visualización de líneas B o «cometas pleurales»². Específicamente en pacientes en hemodiálisis, tradicionalmente se ha utilizado la exploración física y, más recientemente, la bioimpedancia como dos estrategias para valorar la congestión. Sin embargo, en algunos casos dichos hallazgos son difíciles de interpretar³.

Una de las primeras limitaciones del estudio LUST fue la dificultad en alcanzar el tamaño muestral, principalmente por la complejidad y el tiempo necesario para realizar una exploración en 28 planos anatómicos. En este sentido, es importante destacar que recientemente se ha publicado un estudio en el que se demostró que la exploración abreviada (4, 6 y 8 planos) fue similar a la exploración en 28 planos. Otra limitación del estudio LUST fue evaluar solamente la congestión tisular y no evaluar la congestión vascular, cuya presencia se asocia a un aumento de las presiones en la aurícula derecha e incluso a insuficiencia tricuspídea y disfunción del ventrículo derecho. Cabe destacar que solo se tuvieron en cuenta parámetros morfológicos y funcionales del corazón izquierdo, teniendo en cuenta que la presencia de líneas B en la ecografía pulmonar se correlaciona con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

A pesar de que LUST es un ensayo negativo, se demostró que guiar la ultrafiltración mediante la ecografía pulmonar es seguro para disminuir el número de hipotensiones intradiálisis, pues logró un descenso significativo en el número de líneas B en el grupo intervención. Este es un hallazgo importante en cuanto al hecho de que la ecografía a pie de cama tiene como objetivo principal aumentar la sensibilidad de parámetros clásicos, como la exploración física y la bioimpedancia, con el fin de individualizar los tratamientos.

Incluir en ensayos clínicos la «visión holística de la congestión», en la que se describan fenotipos de congestión según la presencia de congestión tisular o vascular, e incluyendo parámetros morfológicos del ventrículo derecho, así como biomarcadores novedosos

de congestión, como al antígeno carbohidrato 125 (CA125), con un valor diagnóstico y pronóstico, logrará el objetivo de modificar desenlaces en términos de eventos adversos cardiorrenales mayores².

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La concepción tradicional del «peso seco» en hemodiálisis tiene grandes limitaciones para evaluar de forma correcta la congestión. Por ello, incluir la ecografía a pie de cama aumenta la sensibilidad de la exploración física y discrimina de forma correcta la congestión tisular y vascular, además de permitir guiar de forma segura la ultrafiltración.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Valoración ecográfica de la congestión pulmonar en pacientes en hemodiálisis

Tipo de artículo: Ensayo clínico controlado y aleatorizado

Palabras clave: Ensayo clínico. Congestión pulmonar. Ecografía pulmonar. Tratamiento antihipertensivo. Mortalidad. Infarto de miocardio. Insuficiencia cardíaca aguda

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

■ NOTAS CLÍNICAS

Uno de los aspectos más interesantes es la percepción que tenían los nefrólogos respecto a la dificultad de la exploración ecográfica pulmonar de 28 planos, razón por la cual el reclutamiento de pacientes se vio afectado. Recientemente, Reisinger et al⁴ describieron la correlación positiva entre la exploración en 28 zonas y la exploración en 4, 6 y 8 zonas. Esto permite al nefrólogo a pie de cama realizar exploraciones rápidas en la valoración de la congestión pulmonar.

La valoración a pie de cama de la congestión pulmonar es una estrategia del *point-of-care ultrasonography* que tiene como objetivo principal aumentar la sensibilidad de la exploración física para evaluar de forma correcta la congestión y todo esto, realizado por el clínico de forma dinámica y reproducible⁵.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores del presente artículo ha recibido ayudas directas externas para su realización.

Jordi Soler-Majoral y Gregorio Romero-González declaran que han recibido retribuciones económicas por parte de AstraZeneca para la realización de cursos de ecografía a pie de cama.

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 hemos presentado en este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arts L, Lim EHT, van de Ven PM, Heunks L, Tuinman PR. The diagnostic accuracy of lung auscultation in adult patients with acute pulmonary pathologies: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020;10. doi:10.1038/S41598-020-64405-6.
2. Romero-González G, Manrique J, Castaño-Bilbao I, Slon-Roblero F, Ronco C. PoCUS: Congestión y ultrasonido dos retos para la nefrología de la próxima década. *Nefrología*. Published online January 2022. doi:10.1016/J.NEPRO.2021.09.013.
3. Tabinor M, Davies SJ. The use of bioimpedance spectroscopy to guide fluid management in patients receiving dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27:406-12. doi:10.1097/MNH.0000000000000445.
4. Reisinger N, Lohani S, Hagemeyer J, Panebianco N, Baston C. Lung Ultrasound to Diagnose Pulmonary Congestion Among Patients on Hemodialysis: Comparison of Full Versus Abbreviated Scanning Protocols. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:193-201.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2021.04.007.
5. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-Care Ultrasonography. *N Engl J Med*. 2021;385:1593-602. doi:10.1056/NEJMra1916062.

¿Aporta algún beneficio la realización de una ecografía pulmonar para ajustar la ultrafiltración y el tratamiento cardioprotector en pacientes de hemodiálisis con alto riesgo cardiovascular?

Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, Sarafidis P, Papagianni A, Ekart R, et al. A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. *Kidney Int.* 2021;100:1325-33

Análisis crítico: **Milagros Fernández Lucas^{1,2}, Nuria Rodríguez Mendiola¹**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

² Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):52-54

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico.
- Protocolo registrado en clinicaltrials.gov NCT02310061.

■ Asignación

- Los pacientes fueron aleatorizados al grupo de tratamiento guiado por ecografía pulmonar (EP) o al grupo de tratamiento según pauta habitual.

■ Enmascaramiento

- Dada la naturaleza de la intervención, la asignación al tratamiento no fue ciega.

■ Ámbito

- El ensayo clínico se ha realizado en centros de hemodiálisis (HD) europeos. Se contactó con 24 unidades de hemodiálisis pertenecientes al Grupo de Trabajo de la European Renal & Cardiovascular Medicine (EURECA-m) de la ERA-EDTA, de las cuales participaron 18 centros. La estimación del edema intersticial pulmonar se realizó por medio de una EP. Los nefrólogos y cardiólogos que participaron en el ensayo fueron entrenados de forma remota y certificados como expertos en EP. Se cedió un ecógrafo portátil de bolsillo a los centros participantes.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, en HD durante más de 3 meses con alto riesgo cardiovascular definido por antecedentes de infarto de miocardio o angina inestable, síndrome coronario agudo, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca (IC) de la clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA).

■ Criterios de exclusión

Otras enfermedades no cardiológicas que condicionasen un mal pronóstico a corto plazo o imposibilidad de realizar un ecocardiograma o EP.

■ Intervención

■ Grupo de intervención (GI)

La ultrafiltración (UF) en diálisis se ajustó según los hallazgos de la EP realizada por el nefrólogo. Se marcó como objetivo contar menos de 15 líneas B en la EP. En casos de congestión moderada/grave, definido por más de 15 líneas B, se realizaba una ecografía semanal hasta que el número de líneas B fuese menor de 15, continuando posteriormente con la realización de una ecografía mensual. Si no presentaban congestión o esta era leve, menos de 15 líneas B, la ecografía se realizaba mensualmente. Si no se alcanzaba el objetivo en las primeras 3 o 4 semanas, o aparecía intolerancia a la UF para alcanzar el objetivo, se optimizaba el tratamiento médico con antihipertensivos y/o fármacos cardioprotectores.

■ Grupo control (GC)

La UF se ajustó de acuerdo con criterios clínicos y el uso de antihipertensivos y/o fármacos cardioprotectores. Además, un cardiólogo, que desconocía la intervención, realizaba una EP y un ecocardiograma a los pacientes de ambos grupos, basalmente y a los 6, 12 y 24 meses.

■ Variables de resultado

■ Objetivo primario

Evento compuesto que incluye mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o IC descompensada.

■ Objetivos secundarios

Hospitalización por cualquier causa, incluida la cardiovascular, cambios ecocardiográficos en la masa ventri-

*Pese a que este artículo se revisa también en otro resumen de este número de *NefroPlus* (NefroPlus. 2022;14(1):47-51), se incluyen ambos análisis porque aportan visiones distintas e informaciones complementarias.

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

cular, tamaño de la aurícula izquierda o la fracción de eyección. También se evaluaron cambios en la calidad de vida mediante cuestionarios específicos (SF36).

primario con una potencia del 80% y un error tipo 1 de 0,05. La estimación de eventos para el objetivo primario a 2 años fue del 45% en el GC y del 30% en el GI.

■ Tamaño muestral



Se estimó un tamaño muestral de 500 pacientes (250 en cada grupo), para detectar diferencias en el objetivo

■ Promoción y conflicto de intereses

El ensayo clínico no tiene patrocinio. Los autores declaran sus conflictos de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se incluyó a 367 pacientes, 183 en el GI y 180 en el GC entre el 1 de marzo de 2013 y el 31 de diciembre de 2017. 307 pacientes completaron el estudio, 152 y 155 en el GI y el GC, respectivamente, con un seguimiento de $1,49 \pm 0,72$ años. Todos los pacientes tenían alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y los grupos estaban bien equilibrados en cuanto a sus características basales: edad, sexo, raza, índice de masa corporal, diabetes, tiempo en hemodiálisis, tensión arterial y medicación antihipertensiva, antecedentes de eventos cardiovasculares, parámetros ecocardiográficos y analíticos (colesterol, hemoglobina, albúmina, proteína C-reactiva, calcio y fósforo).

Variable principal y variables secundarias

El número de pacientes que alcanzaron el objetivo de tener menos de 15 líneas B fue significativamente mayor en el grupo de intervención: 117 (78%) frente a 85 (56%) ($p < 0,001$), así como el ajuste de la medicación antihipertensiva que fue más frecuente en el grupo de intervención, 14,1 frente a 5,5/100 pacientes/año ($p < 0,001$).

El evento principal no mostró diferencias entre ambos grupos. Ocurrió en 62 pacientes (34%) en el grupo de intervención y en 71 (39%) en el grupo control (*hazard ratio* [HR]: 0,88; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,63-1,24; $p = 0,47$).

La evolución de los parámetros ecocardiográficos y del número de hospitalizaciones también fue similar en ambos grupos (hospitalización por cualquier causa, HR: 1,03; IC95%: 0,77-1,36; $p = 0,86$; hospitalización por causa cardiovascular, HR: 1,02; IC95%: 0,71-1,46; $p = 0,92$).

Fallecieron 51 pacientes (28%) en el grupo de intervención y 59 (33%) en el grupo control (HR: 0,89; IC95%: 0,61-1,29; $p = 0,53$), y también fue similar el tiempo hasta desarrollar un primer episodio de infarto de miocardio o de IC en ambos grupos.

Un análisis *post hoc* mostró una menor tasa de recurrencia de episodios de IC y de eventos cardiovasculares en el grupo de intervención. La tasa de episodios de IC/100 pacientes/año fue de 5,6 (3,1-9,2) y de 8,8 (5,6-13,1), en el grupo de intervención y de control respectivamente (HR: 0,37 [0,15-0,93], $p = 0,035$). La tasa de eventos cardiovasculares fue de 47,3 (39,4-56,3)/100 pacientes/año en el grupo de intervención y de 57,5 (48,9-67,2) en el grupo control (HR: 0,63 [0,41-0,97], $p = 0,038$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes de hemodiálisis de alto riesgo cardiovascular, la estrategia de guiar el tratamiento con una EP reduce de forma segura la congestión pulmonar, pero no disminuye la mortalidad ni la incidencia de infarto de miocardio o de IC.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El hallazgo principal del estudio consistió en el hecho de que, en pacientes en hemodiálisis con alto riesgo cardiovascular, guiar el tratamiento según los hallazgos de la EP resulta eficaz para reducir la congestión pulmonar, pero no para disminuir la mortalidad ni la incidencia de infarto de miocardio o IC descompensada. Otros ensayos clínicos que analizaban la utilidad de la EP para guiar el tratamiento de la IC encontraron una disminución significativa del número de hospitalizaciones por IC descompensada, aunque tampoco observaron diferencias en cuanto a la tasa de mortalidad^{1,2}.

El análisis *post hoc* mostró una disminución de la recurrencia de episodios de IC y de eventos cardiovasculares. Aunque este hallazgo es difícil de interpretar, una posible explicación que dan los autores es que la descongestión pulmonar se realizó lentamente, alcanzándose casi al final del ensayo, por lo que su posible efecto sobre la supervivencia pudiera no haber sido observado al cierre del estudio.

Los autores también señalan varias limitaciones en el ensayo. En primer lugar, la hipótesis planteada de reducción de riesgo del 33% pudo ser poco realista. Esta hipótesis se fundamentó en estudios observacionales y en un estudio de cohortes multicéntrico³ donde el riesgo de mortalidad y de padecer eventos cardíacos fue cuatro y tres veces mayor en pacientes con congestión pulmonar grave en comparación con pacientes con congestión moderada o sin congestión. Los autores concluyen que, probablemente, los estudios observacionales podrán ser subóptimos para inferir la hipótesis de ensayos experimentales.

La segunda limitación fue que no se consiguió alcanzar el tamaño muestral estimado, a pesar de que el periodo de reclutamiento fue de 4,5 años, atribuido al hecho de que, cuando se comenzó el estudio, el interés por la EP era escaso y muchos nefrólogos consideraban que la realización de la técnica consumía mucho tiempo, por lo que el reclutamiento fue muy lento.

Sin embargo, teniendo en cuenta que el análisis *post hoc* mostró un posible efecto favorable en la recurrencia de episodios de IC y de eventos cardiovasculares, sería deseable plantear nuevos ensayos clínicos que evaluaran la utilidad de la EP para guiar el tratamiento de los pacientes en hemodiálisis. Hay que tener en cuenta que existen múltiples factores que inciden en la supervivencia de estos pacientes, pero la sobrecarga de volumen y los eventos cardiovasculares tienen un impacto especialmente negativo, por lo que cualquier herramienta que ayude a prevenir esos episodios podría contribuir a mejorar el pronóstico de estos pacientes. Por otra parte, la EP es una técnica sencilla, no invasiva, con una curva fácil de aprendizaje, que permite diagnosticar de forma eficaz la congestión pulmonar en el *point of care* (POCUS) a los pacientes de hemodiálisis. En manos de nefrólogos expertos, el diagnóstico de la congestión pulmonar es relativamente rápido y puede constituir una herramienta más para el manejo de la sobrecarga de volumen en estos pacientes.

Por último, en los pacientes de hemodiálisis, especialmente de alto riesgo cardiovascular, son múltiples los factores pronósticos que inciden en su supervivencia, por lo que no es de extrañar que resulte difícil demostrar el impacto de uno solo de estos factores, como la congestión pulmonar.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La conclusión es la misma que la de los autores. Sin embargo, dado que parece observarse un efecto favorable en la recurrencia de episodios de IC y de eventos cardiovasculares, y considerando que la EP es una exploración sencilla y no invasiva, podría considerarse como una herramienta más en el diagnóstico y manejo de la congestión pulmonar en los pacientes en hemodiálisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Congestión pulmonar y ecografía pulmonar

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Ecografía pulmonar. Congestión pulmonar. Supervivencia. Eventos cardiovasculares. Ensayo clínico

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, Maestro A, López-López L, Solé-González E, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1605-13.
2. Marini C, Fragasso G, Italia L, Sisakian H, Tufaro V, Ingallina G, et al. Lung ultrasound-guided therapy reduces acute decompensation events in chronic heart failure. *Heart*. 2020;106:1934-9.
3. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, Tripepi G, D'Arrigo G, Postorino M, et al.; Lung US in CKD Working Group. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:639-46.

¿Puede la publicación de un ensayo clínico modificar las pautas de actuación clínica con relación al inicio del tratamiento renal sustitutivo?

Dansie KB, Davies CE, Morton RL, Hawley CM, Johnson DW, Craig JC, et al. The IDEAL trial in Australia and New Zealand: clinical and economic impact. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;37:168-74.

Análisis crítico: J. Emilio Sánchez-Álvarez, Anna Gallardo Pérez, Cristina Sango Merino, Carlos Ruiz Zorrilla, Ana María Suárez Laurés, Ana García Santiago, Miguel de la Torre-Fernández, Carmen Merino Bueno

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón

NefroPlus 2022;14(1):55-58

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Análisis de los datos de registro.

■ Enmascaramiento

 Ninguno.

■ Ámbito

 Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

 Para el presente estudio se analizaron los datos de todos los pacientes adultos (18 años o más) nuevos en diálisis entre julio de 2000 y junio de 2018 en Australia y Nueva Zelanda. La información se extrajo del Registro de Diálisis y Trasplante de Australia y Nueva Zelanda (ANZDATA). Se excluyó a aquellos pacientes que hubieran sido referidos tardíamente al nefrólogo (menos de 3 meses antes del inicio de la diálisis), con un trasplante renal previo o con ausencia

del dato del filtrado glomerular estimado (FGe) o la forma de calcularlo.

■ Intervención

El presente artículo no realiza ninguna intervención concreta, sino que analiza la repercusión de la publicación del estudio IDEAL (inicio precoz frente a inicio tardío de diálisis) en el año 2010¹ en la práctica clínica en el ámbito geográfico de su realización.

■ Variables de resultado

La variable principal analizada fue el FGe con el cual se inició diálisis, comparando el periodo anterior a la publicación del estudio IDEAL (años 2000-2010) con lo que ocurrió en los años posteriores a su difusión (2010-2018). Además, se analizó el impacto económico que esta decisión tuvo.

■ Tamaño muestral

 Dado el largo periodo de inclusión de pacientes (18 años), se incluyó en el análisis de resultados un gran volumen de pacientes (38.980).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis de la evolución del FGe en el momento de iniciar la diálisis

Entre los años 2000 y 2010 se experimentó un progresivo aumento del FGe desde 7 ml/min/1,73 m² (intervalo de confianza [IC] de 6,89-7,11) hasta los 9,07 ml/min/1,73 m² (IC de 8,97-9,17), lo que supone un incremento anual de 0,21 ml/min/1,73 m² (IC de 0,19-0,23). Por el contrario, desde la publicación del estudio IDEAL y, en concreto, entre los años 2010 y 2018 se produjo una estabilización del valor de FGe al inicio del tratamiento renal sustitutivo, pero no se constató ninguna tendencia consolidada y con un cambio medio de -0,56 ml/min/1,73 m² (IC entre -0,70 y -0,41). También se pudo observar cómo aquellos pacientes diabéticos tenían un FGe más alto cuando empezaron diálisis en el primer periodo analizado, pero prácticamente se igualó al de los pacientes no diabéticos en el segundo tramo temporal estudiado.

Análisis de costes sanitarios

Para este propósito se realizó un análisis de retorno de la inversión (ROI, *return on investment*) para calcular el retorno de la inversión. La conclusión obtenida es que doblar la curva de ascenso de la cifra de FGe al inicio del tratamiento renal sustituti-

vo ha supuesto un ahorro de casi 400 millones de dólares australianos en el periodo entre 2010 y 2018 comparado con la década anterior.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la publicación del estudio IDEAL tuvo un impacto importante sobre la práctica clínica en Australia y Nueva Zelanda. El análisis de los datos del FGe de los pacientes que iniciaron diálisis tras la publicación del ensayo indica un cambio en la tendencia previa de aumento progresivo del FGe. Este cambio táctico provocó un beneficio sustancial tanto para los pacientes, al evitar diálisis innecesarias, como para los sistemas sanitarios por el importante ahorro de costes. Los autores sostienen, además, que los ensayos pragmáticos, que abordan cuestiones clínicas importantes que pueden implementarse precozmente, pueden influir eficazmente en cambios de actitud o de prescripción. Sería muy interesante que las políticas sanitarias se apoyaran en este tipo de estudios para diseñar sus estrategias futuras.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Alrededor del año 2000, varias publicaciones (estudios de cohortes y de casos y controles) sugirieron que comenzar el tratamiento renal sustitutivo de forma precoz (es decir, con un FGe entre 10 y 14 ml/min/1,73 m²) conducía a una mejora de la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes²⁻⁴. Por el contrario, otros análisis de datos no avalaban esta tendencia^{5,6}. Sin embargo, la repercusión que los primeros estudios tuvieron fue tan importante que las guías de práctica clínica realizaron modificaciones en cuanto a sus recomendaciones. Así, en 2006, las guías de la National Kidney Foundation^{7,8} actualizaron su recomendación previa de iniciar tratamiento renal sustitutivo con un FGe de 10,5 ml/min hasta los 15 ml/min, considerando de forma global los beneficios, riesgos y desventajas; incluso se sugería que se debería iniciar diálisis en caso de un FGe por encima de 15 ml/min cuando los pacientes tuvieran síntomas o signos de uremia. Recomendaciones similares hizo la Canadian Society of Nephrology⁹ (se debía iniciar diálisis con un FGe de 12 ml/min, aunque se podría demorar si no había datos de uremia o desnutrición). En el caso de las guías Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI), la recomendación era más conservadora, instando a empezar diálisis con un FGe de 10 ml/min en el caso de pacientes con datos de uremia o desnutrición, o menor en caso de pacientes sin esos problemas¹⁰. En todos los casos, las guías promovían un inicio temprano en poblaciones más vulnerables, como los pacientes diabéticos.

No cabe duda de que los estudios publicados hasta entonces y las recomendaciones de las guías influyeron en la actuación de nefrólogos de todo el mundo, que de forma progresiva fueron aumentando el FGe al cual recomendaban iniciar diálisis a sus pacientes. De esta manera y según los datos del registro norteamericano de enfermos renales (U.S. Renal Data System), la proporción de pacientes que iniciaron diálisis por encima de 10 ml/min se incrementó desde el 19% en 1996 hasta el 45% en 2005¹¹. Estos cambios en el modelo de acceso a la terapia de diálisis tienen unas implicaciones enormes, en términos de infraestructuras y costes sanitarios para los sistemas de salud.

En el año 2010 se publicaron en el *New England Journal of Medicine* los resultados del estudio IDEAL¹. Se trataba de un ensayo clínico aleatorizado, realizado en Australia y Nueva Zelanda entre los años 2000 y 2008, que incluía a 828 pacientes adultos (media de edad: 60 años, 43% diabéticos) que iniciaron diálisis (56%, diálisis peritoneal, y el resto, hemodiálisis). El objetivo principal de este estudio fue analizar si empezar diálisis con un FGe entre 10 y 14 ml/min/1,73 m² reducía la mortalidad por cualquier causa cuando se comparaba con aquellos pacientes que empezaban con cifras menores (5-7 ml/min/1,73 m²). El periodo de seguimiento medio fue de 3,59 años. Este estudio reveló que iniciar diálisis de forma precoz no aportaba beneficios en términos de supervivencia ni otras variables clínicas en ninguno de los grupos de pacientes analizados. Además, el inicio temprano de la diálisis conducía a un aumento medio de 6 meses en el tiempo que cada paciente iba a estar en diálisis con un coste aproximado de 18.715 dólares australianos.

Este es el escenario sobre el cual se proyecta el estudio que estamos desmenuzando en esta revisión. Los autores tratan de comprobar el impacto que la publicación del estudio IDEAL ha tenido en la forma de proceder de los nefrólogos australianos y neozelandeses a la hora de recomendar el inicio de diálisis a los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en esa zona del planeta. Como no podía ser de otra manera, la publicación de un ensayo clínico bien diseñado y que por primera vez aborda este tema ha influido de forma clara en el momento de prescribir diálisis. Entre los años 2000 y 2010 se produjo un continuado aumento del FGe al que se inició terapia con diálisis, con un incremento medio de 0,21 ml/min anual. A partir de 2010 y hasta la finalización del análisis (2018), se estabilizó el FGe al inicio de la diálisis, pero no se definió una tendencia clara en su modificación. En el caso de los pacientes diabéticos, en la primera década estudiada, el inicio de tratamiento renal sustitutivo ocurría, de media, 0,94 ml/min/1,73 m² por encima del de los pacientes no diabéticos. En este caso, hubo una modificación de la tendencia a aumentar el FGe, con un descenso en el segundo periodo analizado de -0,42 ml/min/1,73 m², hasta alcanzar un valor similar al de los pacientes no diabéticos.

En el estudio que estamos comentando, solo llama la atención que, en el segundo periodo de análisis (8 años) y con las evidencias del estudio IDEAL, solo se haya rebajado el FGe al inicio de la diálisis en medio ml/min. Cabría esperar que la decisión de empezar la diálisis, con las evidencias del ensayo clínico, tuvieran algo más de repercusión. Alguna explicación que podría darse es el importante volumen de pacientes diabéticos que inician diálisis, las recomendaciones previas de las guías de iniciar a FGe mayores o que el estudio IDEAL tiene varias limitaciones importantes, como que la diferencia en el FGe de las dos cohortes solo fue de 2,2 ml/min (por varias violaciones del protocolo) o la baja potencia estadística. De todos modos, es esperable que, en los años siguientes, el valor del FGe al que se inicia la diálisis descienda.

Una revisión sistemática de la literatura, posterior a la publicación del estudio IDEAL, que incluyó 11 estudios con un total de 581.445 pacientes con diabetes en los que se realizó una comparación entre inicio temprano y tardío de la diálisis, encontró resultados contradictorios en cuanto al beneficio del inicio temprano o tardío de la diálisis en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, en términos de supervivencia¹². La recomendación final de esta revisión fue que la diálisis debe iniciarse con los mismos criterios en todos los pacientes, independientemente de la presencia o no de diabetes.

El estudio analiza los datos del registro ANZDATA. Se trata de uno de los registros a nivel mundial más consolidados y completos, que recoge información sobre el tratamiento renal sustitutivo en Australia y Nueva Zelanda; cada año publica un amplio informe que incluye el análisis de múltiples variables.

En relación con el análisis de costes, se utilizó un análisis ROI; se trata de un indicador que nos permite evaluar la rentabilidad de una inversión según el capital destinado y el beneficio obtenido. El análisis ROI del estudio IDEAL tiene algunas limitaciones; especialmente, que el aumento progresivo del FGe al inicio de la diálisis no podía ser indefinido y en algún momento se debería llegar a una fase de meseta. De todas maneras, la extrapolación de los datos del estudio IDEAL a toda la cohorte de pacientes nuevos en diálisis a lo largo de la segunda parte del estudio sugiere un gran beneficio económico, incluso si la diferencia clínica fuera menor a la descrita.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En resumen, la publicación del estudio IDEAL condujo a una modificación en cuanto al momento de iniciar diálisis en relación con el FGe y se cortó la tendencia a un progresivo incremento en la década previa a la publicación del ensayo clínico. Estas modificaciones supusieron, además, un importante impacto económico para los sistemas sanitarios de Australia y Nueva Zelanda, con un destacado ahorro. Finalmente, nos debe quedar la idea de que ensayos clínicos como el IDEAL pueden modificar la práctica clínica en nuestro entorno.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica avanzada

Tema: Enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Observacional retrospectivo

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Tratamiento renal sustitutivo. Análisis de costes

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para el presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al.; IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363:609-19.
2. Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol*. 1995;15:283-9.
3. Kim SG, Kim NH. The effect of residual renal function at the initiation of dialysis on patient survival. *Korean J Intern Med*. 2009;24:55-62.
4. Liu H, Peng Y, Liu F, et al. Renal function and serum albumin at the start of dialysis in 514 Chinese ESRD in-patients. *Ren Fail*. 2008;30:685-90.
5. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:887-96.
6. Lassalle M, Labeuw M, Frimat L, Villar E, Joyeux V, Couchoud C, et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int*. 2010;77:700-7.

7. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:Suppl 1:S2-S90.
8. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:Suppl 1:S98-S129.
9. Churchill DN, Blake PG, Jindal KK, Toffelmire EB, Goldstein MB. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:Suppl 13:S289-S291.
10. Kelly J, Stanley M, Harris D. The CARl guidelines: acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton).* 2005;10:Suppl 4:S46-S60.
11. Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, Glasscock RJ. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int.* 2009;76:257-61.
12. Nacak H, Bolignano D, Van Diepen M, Dekker F, Van Biesen W. Timing of start of dialysis in diabetes mellitus patients: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:306-16.

¿Resulta eficaz el uso de rituximab como terapia coadyuvante al tratamiento convencional de la recidiva de la glomerulonefritis focal y segmentaria postrasplante?

Lanaret C, Anglicheau D, Audard V, Büchler M, Caillard S, Couzi L, et al. Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study. *Am J Transplant*. 2021;21:3021-33.

Análisis crítico: Lara Belmar Vega, Juan Carlos Ruiz San Millán

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Grupo de Trasplante y Autoinmunidad. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander

NefroPlus 2022;14(1):59-62

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Estudio retrospectivo observacional multicéntrico.

■ Asignación



No procede según el tipo de estudio.

■ Enmascaramiento



No procede según el tipo de estudio.

■ Ámbito



Los pacientes son reclutados de 21 centros trasplantadores de Francia.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Trasplante renal entre el 31 de diciembre de 2004 y el 31 de diciembre de 2018.
- Tratamiento convencional (plasmaféresis [PF] + corticoides [CE] + inhibidor de la calcineurina) para la recidiva de glomerulonefritis focal y segmentaria (rGNFyS) postrasplante.

Criterios de exclusión

- Reducción de proteinuria tras la suspensión de inhibidores de mTOR (mammalian Target of Rapamycin).
- Ausencia de datos disponibles.

Se establecen dos criterios para la clasificación de la población.

Primer criterio

Se definen 2 grupos en función del tratamiento recibido para la rGNFyS postrasplante:

- Grupo 1 (G1): tratamiento convencional (n = 109).
- Grupo 2 (G2): tratamiento convencional + rituximab (RTX) (n = 39).

En el grupo G1 se definieron dos subgrupos:

- G1a: pacientes que no respondieron al tratamiento convencional y fueron tratados con RTX (n = 19).
- G1b: pacientes que habían logrado la remisión con el tratamiento convencional y fueron tratados con RTX para permitir la interrupción temprana de PF (n = 12).

Segundo criterio

Se definen dos grupos en función de si los pacientes lograron una remisión total o parcial de la rGNFyS tras el correspondiente tratamiento (convencional o combinado).

- Pacientes respondedores (n = 108).
- Pacientes no respondedores (n = 30).

■ Intervenciones

No procede según el tipo de estudio.

■ Variables de resultado

Variable principal

- Remisión parcial o total de la rGNFyS:
 - Parcial: proteinuria < 2 g/día y reducción del 50% respecto a la inicial.
 - Completa: proteinuria inferior a 0,3 g/día.

Variables secundarias

- Tiempo hasta la remisión.
- Supervivencia del injerto.
- Supervivencia del paciente.
- Infección grave: infección oportunista o que requiere hospitalización.

■ Tamaño muestral



Población analizada: n = 148.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis en función del tratamiento recibido

En los pacientes del grupo 2 en comparación con los del grupo 1 se observó una menor edad en el momento del trasplante renal (TR), mayor frecuencia de tratamiento con ciclosporina para la enfermedad de sus riñones nativos y mayor frecuencia de tratamiento preventivo el día del trasplante (tabla 1).

Un total de 118 pacientes (79,73%) lograron una remisión parcial o total de la rGNFyS tras el tratamiento. A pesar de que la recidiva de la GNfYS se produjo de forma más temprana en el grupo que recibió terapia complementaria con RTX, no se observaron diferencias en los porcentajes, tiempos de remisión, supervivencia del injerto a 10 años o número de infecciones, entre el grupo con tratamiento convencional (G1) y el grupo con tratamiento combinado (tratamiento convencional + RTX) (G2) (v. tabla 1).

Análisis en función de la respuesta al tratamiento

En función de la respuesta al tratamiento (respondedores frente a no respondedores), se observó:

- Una supervivencia del injerto a los 10 años significativamente mayor en los pacientes respondedores en comparación con los no respondedores.
- La remisión inicial de la rGNFyS no afectó de forma significativa a la supervivencia de los pacientes a 10 años (tabla 2).

Eficacia de rituximab en caso de fracaso o interrupción del tratamiento convencional

En el subgrupo G1a, 11 pacientes (57,9%) lograron la remisión (6 remisión parcial y 5 remisión completa) después de una mediana de tiempo de 102 (8-141) días después de la primera infusión.

En el subgrupo G1b, de los 12 pacientes, 7 (58,3%) presentaron al menos una recaída en una mediana de tiempo de 490 (106-1001) días, 8 pacientes (66,7%) experimentaron infecciones graves y 2 tuvieron pérdida del injerto por *shock* cardiogénico o rechazo agudo humoral a los 32 y 37 meses, respectivamente.

Tabla 1. Análisis en función del tratamiento recibido

	Grupo 1 (n = 109)	Grupo 2 (n = 39)	p
Edad (años)	41,4 ± 13,3	35,7 ± 12,9	0,05
Tratamiento previo al trasplante renal con ciclosporina, n (%)	47/102 (46,1)	28/39 (71,8)	0,05
Tratamiento preventivo tras el trasplante renal, n (%)	30 (27,5)	27 (69,2)	0,006
Días hasta rGNFyS, Md (RIC)	8 (3-57)	4 (1-11)	0,05
Remisión, n (%)			
Parcial	90 (82,6)	28 (71,8)	0,08
Completa	50 (45,9)	19 (48,7)	0,88
Días hasta la remisión, Md (RIC)			
Parcial	21 (8-48)	14 (4-74)	0,53
Completa	46 (26-116)	66 (17-150)	0,65
Supervivencia del injerto a 10 años, % (IC95%)	51,6 (37,8-63,8)	66,4 (46,5-80,3)	0,66
Infección grave, n (%)	87 (79,5)	28 (71,4)	0,40

IC95%: intervalo de confianza del 95%; Md: mediana; rGNFyS: recidiva de glomerulonefritis focal y segmentaria; RIC: rango intercuartílico.

Traducida del artículo comentado con permiso de John Wiley and Sons, en representación de la American Society of Transplantation y la American Society of Transplant Surgeons (© 2021).

Tabla 2. Análisis en función de la respuesta al tratamiento

	Respondedores (n = 118)	No respondedores (n = 30)	p
Supervivencia del injerto a 10 años, % (IC95%)	64,7% (49,9-76,1)	17,9% (4,9-37,5)	<0,001
Supervivencia del paciente a 10 años, % (IC95%)	86,9% (72,5-94,1)	73,7% (14,1-95,4)	0,41

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Análisis multivariante

Respuesta al tratamiento

Los pacientes que habían recibido al menos un ciclo de terapia inmunosupresora para el tratamiento de la rGNFyS en el riñón nativo tenían una probabilidad reducida de responder al tratamiento después del TR (*odds ratio* [OR] = 0,13; IC95% de 0,02-0,81; p = 0,03).

Riesgo de infección

Una hipogammaglobulinemia < 5 g/l a los 3 meses del inicio del tratamiento se asoció con riesgo de contraer una infección grave (OR = 6,43, IC95% de 1,54-26,91; p = 0,01).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de RTX puede ser de utilidad para el tratamiento de la rGNFyS postrasplante cuando el tratamiento convencional ha fracasado sin incremento del riesgo de complicaciones. No obstante, se precisa investigar el perfil de los pacientes potencialmente respondedores a esta terapia.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La rGNFyS tras el trasplante renal es frecuente (30-50%) y se asocia con una supervivencia reducida del injerto. Varios estudios, en su mayoría de carácter observacional y de pequeño tamaño, han tratado de evaluar la eficacia de la combinación de RTX y PF en la prevención y tratamiento de la rGNFyS tras el TR, sin llegar a resultados concluyentes. El estudio de la fisiopatología de la rGNFyS se ha centrado en los últimos años en la identificación de mutaciones genéticas en los genes que codifican proteínas podocitarias y del diafragma de hendidura, así como en la presencia de factores inmunológicos y causas sistémicas. No obstante, aunque la causa real de la enfermedad sigue sin estar esclarecida, parece obvio que la fisiopatología de la entidad es de carácter multifactorial.

Datos experimentales y clínicos sugieren la existencia de factores permeabilizantes circulantes, como el receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa soluble (suPAR), el factor de citocina similar a la cardiotrofina 1 (CLCF-1) y la apolipoproteína A-Ib (ApoA-Ib), en la patogenia de la rGNFyS, que pueden conducir a la lesión podocitaria y al aumento de la permeabilidad glomerular, habiéndose comprobado la eficacia de la PF en la eliminación de estos factores. Por otro lado, el análisis histológico de riñones trasplantados afectados de rGNFyS revela diversos grados de infiltración linfocítica, lo que sugiere que la rGNFyS podría ser una enfermedad mediada por anticuerpos, lo que sustentaría la razón de asociar RTX a la PF en el tratamiento de la rGNFyS con el objetivo de inhibir la producción de anticuerpos, así como de eliminar los factores de permeabilidad circulatoria. Los análisis de la eficacia de RTX en pacientes con rGNFyS se derivan de estudios de casos y series pequeñas de pacientes y, por tanto, deben interpretarse con cautela y, aunque su eficacia parece limitarse a un subconjunto de pacientes, el análisis se ve obstaculizado por el hecho de que la mayoría de los pacientes reciben de forma concomitante PF.

El estudio resulta metodológicamente correcto para los objetivos perseguidos por los autores y los resultados se presentan de forma adecuada. Confirman los resultados mostrados en estudios previos que señalan que el uso de RTX (ya sea solo o en combinación con PF) no altera el riesgo de la rGNFyS tras el trasplante renal, ni que la combinación de RTX y PF resulte más eficaz que el tratamiento estándar en adultos con rGNFyS postrasplante. Entre las limitaciones más importantes del estudio se encuentran su carácter multicéntrico y retrospectivo, que dificulta un protocolo uniforme para la prevención y el tratamiento de la rGNFyS, así como la ausencia de biopsia para confirmar la rGNFyS en 38 de los 148 pacientes (25,7%).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque el uso de RTX como terapia coadyuvante al tratamiento convencional de la rGNFyS en pacientes adultos no supone ventajas adicionales, su uso en determinados pacientes no respondedores al tratamiento convencional, cuyo fenotipo aún no ha sido determinado, podría resultar eficaz.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Glomerulonefritis focal y segmentaria

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Glomerulonefritis focal y segmentaria. Trasplante renal. Síndrome nefrótico. Recurrencia. Plasmaféresis. Rituximab

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Boonpheng B, Hansrivijit P, Thongprayoon C, Mao SA, Vaitla PK, Bathini T, et al. Rituximab or plasmapheresis for prevention of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *World J Transplant.* 2021;11:303-19. doi: 10.5500/wjt.v11.i7.303.

Hansrivijit P, Ghahramani N. Combined rituximab and plasmapheresis or plasma exchange for focal segmental glomerulosclerosis in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:1377-87. doi: 10.1007/s11255-020-02462-6.

Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaio Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:247-56. doi: 10.2215/CJN.08970719.

¿Cuál es la práctica clínica actual en la diálisis peritoneal automática adaptada?

Vera M, Cheak BB, Chmelickova H, Bavanandan S, Goh BL, Abdul Halim AG, et al. Current clinical practice in adapted automated peritoneal dialysis (aAPD) – A prospective, non-interventional study. PLoS ONE. 2021;16:e0258440.

Análisis crítico: **Beatriz Fuentes, Lisette Pulido, Mercè Borràs**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

NefroPlus 2022;14(1):63-66

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar el estado de hidratación y su evolución durante 1 año por bioimpedancia eléctrica de una cohorte de pacientes en diálisis peritoneal automática adaptada (DPAa). Los objetivos secundarios eran realizar el seguimiento de la función renal residual, la eficiencia de la diálisis, las pautas y cambios de prescripción, y la tolerancia a la modalidad.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Estudio observacional prospectivo.

■ Asignación



Asignación consecutiva.

■ Enmascaramiento



Ensayo abierto.

■ Ámbito



Multicéntrico, multinacional (39 centros de 7 países: España, Malasia, República Checa, Suecia, Dinamarca, Países Bajos y Finlandia).

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- Diagnóstico de enfermedad renal crónica.
- Edad ≥ 18 años.
- En tratamiento o pendientes de iniciar DPAa.
- Análisis del estado de hidratación mediante bioimpedancia eléctrica.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

No definidos.

■ Intervención

Estudio observacional. El médico responsable decide la pauta de prescripción de DPAa, sin restricciones en esta

ni en tratamientos concomitantes. El seguimiento se realiza en visitas periódicas cada 3 meses durante 1 año o hasta que el paciente se retirase del estudio por transferencia a otra técnica, trasplante renal u otras causas.

■ Variables de resultado

Se evaluó la sobrecarga de líquidos (hidratación absoluta y relativa), la presión arterial, los parámetros de composición corporal (índice de masa corporal, índice de tejido magro y tejido graso), la función renal residual y la eficacia de la diálisis (aclaramiento de creatinina y Kt/V renales, peritoneales y totales, diuresis en 24 h, ultrafiltración diaria, equilibrio total de líquidos en 24 h y eliminación de sodio). Las variables se evaluaron en cada visita periódica (a los 3, 6, 9 y 12 meses). El estado de volumen y la composición corporal se determinaron mediante dispositivos BCM (Body Composition Monitor) homologados y la seguridad se evaluó mediante un informe de incidencias.

■ Tamaño muestral y análisis estadístico



De 180 pacientes reclutados (49 centros) entre abril de 2015 y junio de 2018, se incluyó en el análisis a 160 (39 centros) y 82 completaron el estudio. El análisis estadístico se realizó por intención de tratar y todas las variables se analizaron de manera descriptiva.

Para las mediciones en serie, se aplicaron modelos mixtos de mediciones repetidas (MMMR) para analizar los cambios en el tiempo de los datos evaluados, así como las diferencias intraindividuales respecto a los datos basales. Para estos resultados, todos los valores medios y sus intervalos de confianza (IC) del 95% fueron medias marginales y sus IC asociados del análisis MMMR. Para evaluar el impacto de los abandonos tempranos en los análisis longitudinales se realizó un análisis de sensibilidad utilizando modelos de mezcla de patrones (cada patrón definido por la última visita).

Para las variables longitudinales se llevaron a cabo análisis por subgrupos para comparar pacientes prevalen-

tes frente a incidentes, así como los diferentes patrones de prescripción, los tiempos de permanencia total, la solución de diálisis peritoneal, la concentración de glucosa y el país de origen.

Los pacientes se clasificaron como nuevos si habían estado en DPAa un máximo de 7 días al inicio del estudio; el resto se consideraron prevalentes. Los intercambios se clasificaron como de volúmenes pequeños (cuando el volumen de entrada <70% del máximo

prescrito), grandes (>70% del máximo) o constantes (todos >70% del máximo). Se definen los tiempos de permanencia como cortos (cuando el tiempo <70% del máximo prescrito), largos (>70% del máximo prescrito) o constantes (todos >70% del máximo prescrito). Respecto a la sobrecarga de volumen, los pacientes se consideraron deshidratados o sobrehidratados si sus parámetros se encontraban por debajo o por encima del percentil 10 o 90, respectivamente.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características basales

De los 160 pacientes analizados, el 40,6% eran nuevos. La media de edad era de $57,7 \pm 14,1$ años. La presión arterial sistólica y diastólica era de $139,2 \pm 21,4$ y $79,7 \pm 11,6$, respectivamente, la sobrehidratación absoluta y relativa del 53,7 y el 56,4% y la diuresis de 24 h de 1.042 ± 771 ml. El aclaramiento semanal de creatinina renal y peritoneal se encontraba en $50,6 \pm 48,5$ y $30,9 \pm 13,2$ l, respectivamente, el Kt/V semanal renal y peritoneal en $0,7 \pm 0,6$ y $1,4 \pm 0,5$ y la ultrafiltración media diaria de 645 ± 619 ml.

Prescripción y tratamiento

Se observaron 27 patrones de prescripción distintos en el total de pacientes. El patrón más utilizado (49,4%) fue el de 2 intercambios de volúmenes pequeños y corta permanencia, seguidos de 3 intercambios de gran volumen y permanencia larga. El segundo (18,8%) consistía en 2 intercambios grandes y cortos, seguidos de 3 grandes y largos. Los otros patrones fueron repetidos en menos del 5% de los pacientes. El número de intercambios prescritos fueron entre 4 y 9 por noche, aproximadamente con el 80% de pacientes con 5 intercambios. La media de tiempo de permanencia inicial oscilaba entre 40 y 123 min (media $\pm$ desviación estándar: 77 ± 16 min), con promedios de 39 ± 11 min en intercambios cortos y de 103 ± 26 min en largos. El 54,4% de los pacientes realizaba una permanencia total de menos de 7 h. Los volúmenes de infusión totales al inicio oscilaron entre 7.000 y 13.750 ml (9.908 ± 1.561 ml). En el 60% de los pacientes se usó una solución de diálisis peritoneal no hipertónica (dextrosa al 1,5 %). El 24,5% de los pacientes tenían prescrito día húmedo. Durante el año de seguimiento se modificó la pauta de prescripción en el 11,9% de los pacientes.

Evolución del estado de hidratación y composición corporal

La evolución de la sobrecarga absoluta de volumen no mostró una tendencia uniforme hacia el aumento o disminución de la sobrehidratación, con medias marginales entre 1,59 l (IC95%: 1,19-1,99) a los 6 meses y 1,97 l (1,33-2,61) a los 12 meses. Las variaciones fueron muy limitadas para la sobrecarga relativa de volumen y la presión arterial. Asimismo, tampoco se observaron cambios estadísticamente significativos en la composición corporal.

Evolución de la función renal residual y eficacia de la diálisis

Respecto a los valores basales, se observó una disminución progresiva estadísticamente significativa de la función renal residual, la ultrafiltración y la depuración de toxinas urémicas. A los 12 meses, las reducciones de los valores medios fueron de 259,4 ml (148,3-370,5) para la diuresis de 24 h; 149,5 ml (6,8-292,1) para la ultrafiltración diaria media; 14,0 l (5,7-22,3) para el aclaramiento total de creatinina semanal y 0,20 (0,02-0,39) para el Kt/V total semanal, estos dos últimos se debían principalmente a la disminución del componente renal. La eliminación de sodio también se redujo significativamente pasando de 1,074 (1,066-1,094) mmol/día al inicio a 1,047 (1,019-1,076) mmol/día a los 12 meses.

Análisis por países

Al inicio del estudio, los pacientes de Malasia mostraron una sobrecarga de volumen más grave y menor función renal residual. No obstante, en el tiempo de seguimiento los cambios respecto a los valores basales fueron comparables en todos los países.

Análisis de sensibilidad

El análisis del modelo lineal mixto para cada patrón mostró una interacción entre visitas estadísticamente significativa para los pacientes cuya última visita fue a los 6 y 9 meses.

Seguridad

El 24,6 % (35/142) de los pacientes presentaron al menos un episodio de peritonitis, 3 de los cuales se vieron relacionados con el dispositivo. Asimismo, se informó de un total de 6 eventos potencialmente relacionados con este.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados demuestran que las diferentes pautas de DPAa se utilizan para individualizar el tratamiento de diálisis peritoneal, sin evidencia de efectos adversos asociados. La evolución de la función renal y la eficacia de diálisis son coherentes con lo esperable en la población con enfermedad renal crónica y progresiva.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de diferentes volúmenes y tiempos de permanencia en la DPAa se ha sugerido como una herramienta útil para mejorar el manejo del estado de hidratación y aumentar la eliminación de sodio y toxinas urémicas^{1,2}. Sin embargo, actualmente, la evidencia que sustenta estas afirmaciones es escasa. La DPAa sigue siendo una modalidad poco estudiada y no se dispone de estudios longitudinales con tiempo de seguimiento.

El presente estudio realiza una descripción de las pautas de DPAa utilizadas en pacientes de diferentes países. Además, muestra la evolución del estado de hidratación, la depuración de toxinas urémicas y la función renal residual en esta modalidad. Tanto el estado de hidratación como la función renal residual se han relacionado en estudios previos con la mortalidad de los pacientes y la supervivencia de la técnica³⁻⁵.

La principal aportación del estudio es la descripción de la utilización de la DPAa en la práctica clínica habitual en un estudio longitudinal y con tiempo de seguimiento de 1 año. Sin embargo, el estudio tiene algunas limitaciones, inherentes al propio diseño observacional, como la imposibilidad de inferir causalidad. Asimismo, la laxitud de los criterios de inclusión y la ausencia de claros criterios de exclusión conllevan el aumento de posibles factores de confusión y limitan la obtención de comparaciones concluyentes entre subgrupos dadas las importantes diferencias basales.

Además, también hay otros factores que impiden valorar si la indicación de DPAa y las pautas prescritas eran las más adecuadas. Entre ellos cabe destacar la prescripción a criterio del facultativo y sin recogida de los motivos de esta, así como el hecho de no disponer de una evaluación inicial del estado de transporte del peritoneo de todos los pacientes. Todo ello, como indican los autores, dificulta la interpretación de algunos datos poco habituales en la práctica clínica, como la prescripción de día húmedo en solo el 25% de los pacientes.

Respecto a la prescripción de la DPAa, el estudio muestra la amplia variedad de pautas, en concreto 27 patrones diferentes. Este hallazgo puede interpretarse como una individualización del tratamiento, pero impide relacionar los resultados con una pauta determinada de DPAa. El patrón más utilizado, en casi la mitad de los pacientes, coincide con la recomendación de Fischbach et al de inicio con intercambios pequeños y cortos que favorecen la ultrafiltración con un bajo coste metabólico, seguidos de intercambios grandes y largos que promueven la depuración de toxinas urémicas y la eliminación de sodio^{1,2,6,7}.

Respecto a las características basales de los pacientes en DPAa, cabe destacar la elevada prevalencia de hipertensión arterial y sobrehidratación. Este resultado es acorde con estudios recientes que confirman que la expansión del volumen extracelular es muy frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y en diálisis^{8,9}.

A pesar de la individualización del tratamiento en DPAa, no se observaron durante el seguimiento cambios significativos en el estado de hidratación ni en la composición corporal. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el estudio IPOD-PD study¹⁰ que recoge el seguimiento del estado de hidratación por bioimpedancia eléctrica en una amplia cohorte de pacientes incidentes en DPCA y DPA convencional. En este estudio se observa una mejora de los parámetros de hidratación durante los 2-3 primeros años. Aunque no se puede descartar que la diferencia de evolución sea debida al hecho de que se trate de una población nueva en DP en el caso del estudio IPOD-PD study.

La disminución significativa de la función renal residual, la ultrafiltración, la depuración de toxinas y la eliminación de sodio es la esperable de una población con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis. La ausencia de un grupo control en DPA convencional no permite valorar si hay diferencias en esta modalidad.

En todo el seguimiento no se describen efectos adversos graves. Los autores concluyen que la DPAa está siendo utilizada de manera segura para individualizar tratamientos, pero sin poder evaluar la eficacia de esta modalidad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Las conclusiones de los revisores coinciden con las de los autores. La DPAa es una modalidad segura que se utiliza para individualizar el tratamiento en DPA. El diseño del estudio y la variedad de las pautas de prescripción han resultado decisivos en la limitación para

aportar evidencia en el aspecto más interesante en la práctica clínica: ¿la DPAa aporta beneficios clínicos relevantes respecto la DPA convencional? Para responder a la pregunta, se deberán realizar más estudios.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tema: Diálisis peritoneal adaptada

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Diálisis peritoneal adaptada. Hidratación. Ultrafiltración. Aclaramiento de solutos. Función renal residual

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Bajo

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fischbach M, Zaloszczyk A, Schaefer B, Schmitt C. Adapted automated peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2014;30:94-7.
2. Fischbach M, Schmitt CP, Shroff R, Zaloszczyk A, Warady BA. Increasing sodium removal on peritoneal dialysis: applying dialysis mechanics to the peritoneal dialysis prescription. *Kidney Int.* 2016;89:761-6.
3. Perl J, Bargman JM. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:1068-81.
4. Vrtovnik F, Verger C, Van Biesen W, Fan S, Shin SK, Rodríguez C, et al.; IPOD-PD Study Group. The impact of volume overload on technique failure in incident peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2019;14:570-7.
5. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:767-76.
6. Fischbach M, Desprez P, Donnars F, Hamel G, Geisert J. Optimization of CCPD prescription in children using peritoneal equilibration test. *Adv Perit Dial.* 1994;10:307-9.
7. Galli EG, Taietti C, Borghi M. Personalization of automated peritoneal dialysis treatment using a computer modeling system. *Adv Perit Dial.* 2011;27:90-6.
8. La Porta E, Lanino L, Calatroni M, Caramella E, Avella A, Quinn C, et al. Volume Balance in Chronic Kidney Disease: Evaluation Methodologies and Innovation Opportunities. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46:396-410.
9. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. EuroBCM Study Group: Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European body composition monitoring (EuroCM) study cohort. *PLoS One.* 2011;6:e17148.
10. Van Biesen W, Verger C, Heaf J, Vrtovnik F, Britto ZML, Do JY, et al; IPOD-PD Study Group. Evolution Over Time of Volume Status and PD-Related Practice Patterns in an Incident Peritoneal Dialysis Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:882-93.

Anemia aguda en paciente en hemodiálisis

Rómulo K. Loayza¹, Diego Barbieri¹, M.^a Dolores Sánchez de la Nieta¹, Ataúlfo González², Andrés Melo², José A. Herrero¹, Ana I. Sánchez-Fructuoso¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

²Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):67-70

© 2022 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-12>

INTRODUCCIÓN

Las principales causas de anemia hemolítica intravascular son hemólisis inmunomediada, defectos enzimáticos del eritrocito, estrés oxidativo y anemia hemolítica microangiopática. Raramente, se ha descrito anemia hemolítica secundaria a hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl), asociada a un mal pronóstico si su diagnóstico y tratamiento no se realizan precozmente, y puede estar acompañada de insuficiencia respiratoria, alteraciones del sistema nervioso, fallo cardíaco e, incluso, muerte¹.

Presentamos el caso de un paciente en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis que, tras una hipofosfatemia grave, presentó anemia hemolítica intravascular.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 55 años, con diagnóstico de endocarditis infecciosa sobre válvula mitral nativa con insuficiencia mitral grave por perforación de velo posterior, derivado a nuestro hospital para tratamiento quirúrgico. Como antecedentes personales destacan hipertensión arterial, enfermedad renal crónica secundaria a estenosis de la unión pieloureteral bilateral, con nefrectomía izquierda, primer trasplante renal en febrero de 2006 procedente de donante cadáver, actualmente en tratamiento sustitutivo renal en hemodiálisis (HD) domiciliaria mediante fístula arteriovenosa humerocefálica derecha, con pauta

de 6 sesiones de HD a la semana de 180 min, hiperparatiroidismo secundario grave con paratiroidectomía y autoimplante en miembro superior.

Sigue tratamiento habitualmente con dexametopreno, colchicina, omeprazol, atenolol, carbonato de sevelámero, suplemento de calcio y poliestireno sulfonato cálcico. No precisaba tratamiento con hierro parenteral ni agentes estimuladores de la eritropoyesis.

El paciente refiere a su llegada al centro hospitalario que lo deriva un cuadro desde hace 2 meses de artralgias en hombros, región lumbar y muñeca izquierda, con episodios ocasionales de sensación distérmica sin tiritona ni fiebre objetivada en domicilio. En hemocultivos extraídos en su hospital de referencia, se objetivó crecimiento de *Enterococcus faecalis* y *Proteus mirabilis*, por lo que se inició tratamiento antibiótico dirigido con levofloxacino y vancomicina. A su llegada a nuestro centro hospitalario, el paciente se encontraba hemodinámicamente estable y con febrícula; en la exploración física presentaba soplo sistólico en foco mitral y no tenía signos ni síntomas de sobrecarga hídrica. Durante su hospitalización se realizaron diversas pruebas complementarias: ecocardiograma transesofágico que confirmó los hallazgos previamente descritos; electrocardiograma con ritmo sinusal; radiografía de tórax sin hallazgos significativos, y resonancia magnética lumbar compatible con espondilodiscitis en L3-L4. Los hemocultivos extraídos en nuestro hospital son positivos para *E. faecalis* a pesar de haber estado recibiendo tratamiento antibiótico dirigido, por lo que se cambia este tratamiento a ceftriaxona y ampicilina. Los datos analíticos al ingreso son los siguientes: hemoglobina (Hb) de 8,5 g/dl; sodio (Na) de 137 mmol/l; potasio (K) de 4,5 mmol/l; calcio (Ca) de 8,9 mg/dl, y fósforo (P) de 2,9 mg/dl. Ante niveles de hemoglobina bajos, se inicia eritropoyetina (epoetina α) a dosis de 6.000 UI por semana. Seis días después de su ingreso, se realiza cirugía de sustitución de válvula mitral por prótesis me-

Correspondencia: M.^a Dolores Sánchez de la Nieta

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico San Carlos.

C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

sanchezdelanieta@senefro.org

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

cánica, que transcurre sin incidencias. Tras 14 días de la cirugía, presenta deterioro clínico con dolor abdominal, náuseas y vómitos, elevación de reactantes de fase aguda, reacción en cadena de la polimerasa o PCR de 162 mg/l y procalcitonina de 1,3 ng/ml; se decide realizar TC abdominal de urgencia, donde se objetiva isquemia mesentérica con signos de sufrimiento de asas de yeyuno y perforación. Se trata inicialmente de forma conservadora con colocación de sonda nasogástrica con persistencia las 24 h de deterioro clínico. Dada la evolución clínica, se realiza cirugía de urgencia, con laparotomía y resección en bloque de 60 cm de yeyuno con posterior ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) por *shock* séptico e inestabilidad hemodinámica con requerimiento de soporte vasoactivo. Con respuesta clínica, permite la retirada del soporte vasoactivo y extubación a las 12 h del ingreso. Durante su estancia en la UCI se inicia nutrición parenteral total (NPT), con un volumen de 2.500 ml al día. A los 4 días, se traslada a planta de hospitalización, hemodinámicamente estable, pero con datos de sobrecarga hidrosalina, analíticamente con Hb de 7,4 g/dl, Na de 139 mmol/l, K de 3,6 mmol/l y P de 4,9 mg/dl, se trasfunde un concentrado de hematíes (CH), se incrementa dosis de epoetina α y se intensifican las sesiones de hemodiálisis. En el control de análisis a las 48 h, presenta Hb de 8,2 g/dl y P de 2,5 mg/dl. Posteriormente, al cuarto día tras la salida de la UCI, durante la sesión de hemodiálisis, presenta marcada debilidad en miembros superiores y astenia; aunque se mantiene hemodinámicamente estable durante toda la sesión, se realiza un control analítico intradiálisis que muestra: Hb de 6,5 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) de 90, hemoglobina corpuscular media (HCM) de 27, reticulocitos del 3,9%, plaquetas de 429.000/mm³, Na de 136 mmol/l, K de 3,5 mmol/l, P de < 1 mg/dl. Dada la anemia, se decide trasfundir 2 CH, con control a las 24 h, que objetiva Hb de 6,3 g/dl, Na de 137 mEq/l, K de 4,6 mEq/l, P de 1 mg/dl, reticulocitos del 5,14% y lactato-deshidrogenasa (LDH) de 698 UI/l.

Para descartar sangrado posquirúrgico como causa de anemia aguda, se realizó tomografía computarizada (TC) abdominal, donde no se evidenciaron colecciones ni imágenes de sangrado. En la ecocardiografía transtorácica se objetivó una válvula mitral mecánica normofuncionante. Los análisis sanguíneos presentaron datos sugerentes de hemólisis, aumento de LDH y reticulocitos. Se solicitó frotis de sangre periférica, donde destacaba presencia de policromatofilia con frecuentes estomatocitos y algunos esferocitos sin observarse esquistocitos, degmacytes ni excentrocitos (fig. 1).

El test de Coombs directo fue negativo con niveles de haptoglobina de 141 mg/dl (30-200 mg/dl) y α_1 -glucoproteína ácida de 233 mg/dl (50-120 mg/dl).

Ante una hipofosfatemia grave, se inician suplementos de fosfato en baño de diálisis (2 ampollas de 10 ml de fosfato monosódico) y se incrementan los aportes de fósforo en NPT; además, se trasfunden otros 2 CH. En el control analítico a las 24 h continúa sin la adecuada rentabilización tras la transfusión de 2 CH, con Hb de 6,7 g/dl, reticulocitos del 6,7%, P de 1,2 mg/dl y LDH de 622. Se decide iniciar aportes de fosfato intravenoso, 1 ampolla de 10 ml de fosfato monosódico cada 12 h, manteniendo los aportes de fosfato en el baño de diálisis; además, se trasfunden otros 2 concentrados de hematíes. En analítica de control a las 24 h se objetiva una mejoría espectacular, pues pasa de unos niveles séricos de 1,2 a 3,6 mg/dl de fósforo. También observamos buena rentabilización de la transfusión de 2 concentrados de hematíes, pues pasa de una hemoglobina de 6,7 a 9 g/dl. Se solicita nuevo frotis de sangre periférica, donde se observa una disminución significativa de los esferocitos y los estomatocitos.

El paciente es dado de alta con una hemoglobina estable, 9,1 g/dl, y fósforo en rango de la normalidad, 3,8 mg/dl. En el frotis

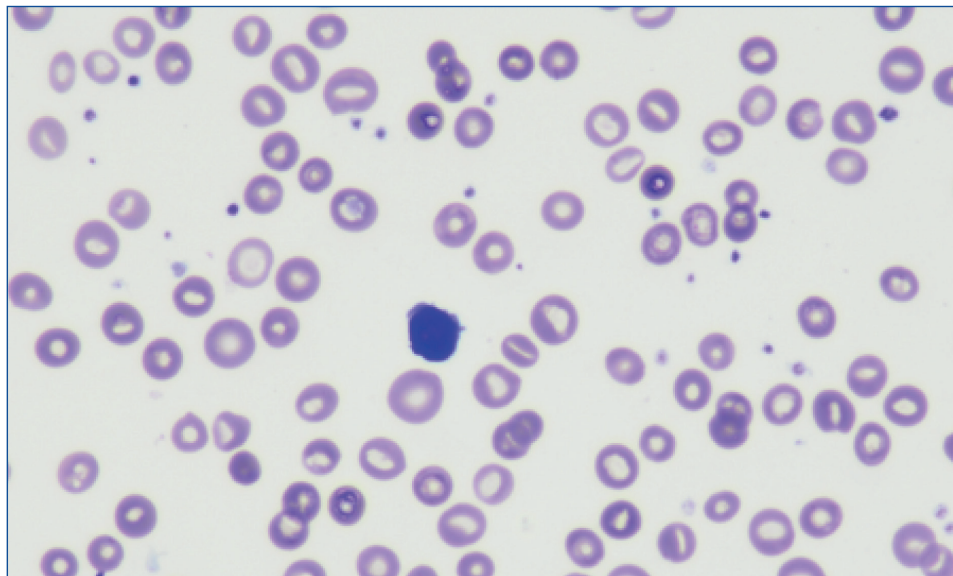


Figura 1. Policromatofilia, frecuentes estomatocitos y algunos esferocitos. Por cortesía del Servicio de Hematología del Hospital Clínico San Carlos.

de sangre periférica al mes del alta ya no se evidencian datos de hemólisis.

DISCUSIÓN

La hipofosfatemia se define con fósforo $< 2,5$ mg/dl, con una prevalencia variable, hasta del 5% en pacientes hospitalizados². La depleción de fosfato se produce por redistribución de fosfato del líquido extracelular al intracelular (síndrome de realimentación, alcalosis respiratoria aguda), absorción intestinal disminuida (terapia antiácida crónica, esteatorrea), excreción urinaria aumentada (hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D o una variedad de otras afecciones) o eliminación mediante terapias de reemplazo renal². En el caso clínico expuesto, nuestro paciente presentó una hipofosfatemia grave probablemente secundaria a dos de estas etiologías, la primera por redistribución de fosfato del líquido extracelular al intracelular por secreción de insulina durante el uso de la nutrición parenteral y estimulación de la glucólisis, lo que aumenta la formación de compuestos de carbohidratos fosforilados en el hígado y el músculo esquelético, que usan como sustrato el fosfato inorgánico en el líquido extracelular; ello lleva a que las concentraciones séricas disminuyan rápidamente. El segundo desencadenante de la hipofosfatemia fue una mayor eliminación de fósforo mediante terapia de reemplazo renal con la intensificación de las sesiones de hemodiálisis, sobre todo si se utilizan pautas intensivas de reemplazo sustitutivo renal, con altas tasas de flujo de diálisis o líquido de reemplazo, como ocurrió en nuestro caso.

Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia³ van a depender de la gravedad y cronicidad de la depleción de fósforo. Generalmente se presentan cuando los niveles son inferiores a 1 mg/dl. Las consecuencias del agotamiento de fosfato intracelular llevan a disminución de los niveles de 2,3-difosfoglicerato de los eritrocitos, lo cual ocasiona un aumento en la afinidad de la Hb por el oxígeno y reduce la liberación de oxígeno a nivel tisular. Otra consecuencia de la depleción de fosfato es el descenso de los niveles de trifosfato de adenosina (ATP) intracelular con fallo de las funciones celulares que dependen de compuestos de fosfato ricos en energía: sistema nervioso central, sistema cardiopulmonar, músculo esquelético y liso; ello puede llevar a insuficiencia respiratoria, alteraciones del sistema nervioso, fallo cardíaco e, incluso, muerte. En nuestro caso, el paciente presentó manifestaciones a nivel musculoesquelético, consistentes en debilidad en miembros superiores junto a malestar general.

Entre las causas raras de anemia hemolítica se encuentra la hipofosfatemia grave, lo que lleva a la reducción de los niveles intracelulares de ATP con aumento de la rigidez de los eritrocitos, lo que predispone a la hemólisis, sobre todo cuando la concentración plasmática de fosfato está por debajo de 0,5 mg/dl o 0,16 mmol/l. Sin embargo, la hemólisis clínicamente evidente debido únicamente a hipofosfatemia es rara. Un estudio *in vitro* realizado⁴ demostró que es necesaria una depleción de, al menos, el 15% de ATP para que se produzca dicho cuadro de hemólisis. En el caso clínico expuesto, el paciente presentaba datos de hemólisis con mal rendimiento transfusional, incremento en el porcentaje de reticulocitos y aumento de LDH. La

presencia de estomatocitos y esferocitos, como en nuestro caso, se ha descrito en la hemólisis por hipofosfatemia grave y estos son debidos a una sobrehidratación de los eritrocitos por un mal funcionamiento de la bomba de sodio/potasio (dependiente de ATP) de la membrana del eritrocito. La ausencia de esquistocitos y trombocitopenia descartaron la presencia de una microangiopatía trombótica, la inexistencia de degmácitos y excentrocitos, la hemólisis oxidativa y los test de Coombs directo e indirecto negativos, una hemólisis autoinmune.

Por ello, tras establecer el diagnóstico diferencial de hemólisis y descartar las causas de anemia aguda, el diagnóstico más probable de nuestro paciente es una hemólisis intravascular asociada a hipofosfatemia grave, con datos analíticos concordantes con dicho cuadro, cifras bajas de hemoglobina, incremento en el porcentaje de reticulocitos, aumento de LDH, test de Coombs directo negativo y datos indirectos de hemólisis en el frotis de sangre periférica. Cabe destacar que los valores de haptoglobina fueron normales. En caso de haptoglobina normal, cuando sería esperable encontrarla baja (como en nuestro caso clínico, con alta sospecha de hemólisis), unos niveles elevados de α_1 -glucoproteína ácida revelarían un estado inflamatorio que ha normalizado «falsamente» la haptoglobina, como se observó en este caso. Otra situación en la que resulta de utilidad medir la α_1 -glucoproteína ácida es cuando los niveles de haptoglobina son bajos sin hemólisis aparente; en esta situación, unos niveles bajos de α_1 -glucoproteína ácida revelan un fallo de síntesis hepática que lo justificaría⁵.

El diagnóstico etiológico de la hipofosfatemia suele ser, a menudo, evidente a partir de la historia clínica. Sin embargo, si el diagnóstico no es aparente, entonces la medición de la excreción urinaria de fosfato puede realizarse a partir de la recolección de orina de 24 h o mediante el cálculo de la excreción fraccional de fosfato filtrado (FEPO4) de una muestra de orina aislada. Una excreción de fosfato en orina de 24 h inferior a 100 mg o una FEPO4 inferior al 5% indica una excreción renal adecuada de fosfato bajo, lo que sugiere que la hipofosfatemia es de causa extrarrenal. En cambio, una excreción de fosfato en orina de 24 h mayor o igual a 100 mg o una FEPO4 mayor o igual al 5% indica hipofosfatemia de causa renal⁶; en nuestro paciente no fue posible por ser un paciente oligoanúrico en HD.

Finalmente, el tratamiento de la hipofosfatemia se debe llevar a cabo, aunque no haya síntomas, dado que estos no suelen observarse si la concentración sérica de fosfato es superior a 2 mg/dl (0,64 mmol/l), pero se ha descrito que incluso la hipofosfatemia leve puede estar asociada a peor pronóstico. Síntomas graves con rabdomiólisis y debilidad muscular generalmente no se observan hasta una concentración sérica de fosfato por debajo de 1 mg/dl (0,32 mmol/l). Según la bibliografía, en una hipofosfatemia grave^{2,7}, el tratamiento debe ser aproximadamente de 30 a 40 mmol de fosfato cada 24 h, con controles periódicos cada 6 h de la concentración sérica de fosfato hasta alcanzar un fósforo de 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), para posteriormente pasar a aportes por vía oral hasta alcanzar concentraciones de 2 mg/dl.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la asociación entre hipofosfatemia grave y anemia hemolítica intravascular es infrecuente, pero se asocia a mayor morbimortalidad. La comprensión de la fisiología del fos-

fato, junto con un diagnóstico y tratamiento precoz de la hipofosfatemia, es esencial para mejorar el pronóstico del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larsson L, Rebel K, Sörbo B. Severe hypophosphatemia--a hospital survey. *Acta Med Scand.* 1983;214:221.
2. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005;118:1094-101.
3. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:1.
4. Jacob HS, Amsden T. Acute Hemolytic Anemia with Rigid Red Cells in Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 1971;285:1446-50.
5. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:635670.
6. Martínez-Fernández I, Saracho R. El fósforo y sus implicaciones clínicas. *Nefrología.* 2009;29:Sup Ext 5:41-50.
7. Adhikari S, Mamlouk O, Rondon-Berrios H, Workeneh BT. Hypophosphatemia in cancer patients. *Clin Kidney J.* 2021;14:2304-15.

Role of pregnancy in the pathogenicity of risk mutations for thrombotic microangiopathy

Patrícia Domingues¹, Teresa Furtado¹, Ana Piedade¹, Liliana Cunha¹, Elsa Soares¹, José Barreto¹, Mário Góis², Teresa Fidalgo³

¹Nephrology Department. Centro Hospitalar de Setúbal. Setúbal. Portugal

²Nephrology Department. Hospital Curry Cabral. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central. Lisboa. Portugal

³Genetic Department. Centro Hospitalar de Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal

NefroPlus 2022;14(1):71-74

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a clinicopathologic diagnosis characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and microthrombi. Several pathogenetic mechanisms have been proposed, we focus on the potential contribution of genetic mutation in Complement-Mediated TMA (CM-TMA).

A 21-year-old female presented at our hospital in the context of an unsupervised pregnancy and a presumptive diagnosis of pre-eclampsia was given. Laboratory studies revealed microangiopathic hemolytic anemia and kidney insufficiency that continue to worsen after delivery. Plasmapheresis and eculizumab were provided with initial analytic stabilization followed by progressive improvement. She was dialysis dependent for one month. The genetic study revealed a new mutation, previously undescribed likely pathogenic variant, associated to CM-TMA. She continues eculizumab treatment and the investigation of TMA. This is an interesting case since new mutations are not that difficult to find, but their pathogenetic role is challenging to establish.

Keywords: Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy. Eculizumab. Pathogenic Mutation.

INTRODUCTION

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a clinicopathologic diagnosis characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and microthrombi leading to ischemic tissue injury^{1,2}. Diagnosis and management are especially complex, the first approach must focus on distinguishing primary syndromes, namely hereditary or immune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), drug-induced TMA syndromes, complement-mediated TMA, Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome and hereditary disorders of vitamin B₁₂, from other systemic disorders that can present with TMA such as autoimmune disorders (systemic lupus erythematosus) severe preeclampsia, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome, systemic infections and malignancies, or severe hypertension^{3,4}.

The complement-mediated TMA/complement-mediated hemolytic uremic syndrome (CM-HUS), previously known as atypical hemolytic uremic syndrome, is a clinical condition that presents with microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and kidney injury.

Complement system activation in patients with TMA implicates complement dysregulation as a key pathway in the pathogenesis of TMA and its disease phenotype. The endothelial dysfunction is an important factor in the sequence of events leading to microvascular thrombosis often conditioning kidney injury^{4,5}.

In these situations, there is no severe deficit of ADAMTS13, neither Shiga toxin²⁻⁵.

Complement dysregulation can be due to autoantibodies or caused by hereditary deficiency of regulatory proteins or a hereditary abnormality of proteins^{4,5}.

A hereditary condition can manifest during pregnancy or postpartum which requires excluding systemic disorders like HELLP syndrome, that occur only during pregnancy and the *postpartum* period and resolve after delivery, or TTP⁶.

Corresponding author: Patrícia Domingues

Centro Hospitalar de Setúbal – Hospital de São Bernardo.
Rua Camilo Castelo Branco, 175. 2910-549 Setúbal, Portugal.
patriciacostad@gmail.com

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

This case represents a challenge in the diagnosis and management of CM-HUS.

DESCRIPTION OF CASE

We present the case of a 21-year-old Caucasian woman with a personal history of arterial hypertension, pre-eclampsia in 2019, recurrent urinary infections, obesity, chronic lymphedema of the lower limbs and atrophic left kidney, initially admitted with the provisional diagnosis of pre-eclampsia in the context of an unsupervised pregnancy. The patient had family history of a father and a paternal uncle with unknown etiology chronic kidney disease on hemodialysis, she was not taking any medication and had no vascular devices. At admission she was hypertensive (221/128 mmHg) and presented the following lab test results: Hb 10.8 g/dL, platelets 153 000/ μ L, serum creatinine (SCr) 1.88 mg/dL, LDH 275 IU/L, normal hepatic function, and a urine dipstick test positive for protein (not quantified at the time). With the use of antihypertensive drugs, it was possible to control blood pressure within 24 hours. An emergency caesarean section was performed and in the postpartum period the situation progressed to microangiopathic anemia (Hb 7.1 g/dL), thrombocytopenia (84 000/ μ L), haptoglobin < 8 mg/dL, LDH 722 IU/L, direct Coombs test negative, normal peripheral blood smear and progressive decline

in renal function (SCr 3.54 mg/dL). The urine dipstick test was repeated and detected hematuria.

Ophthalmoscopy, performed 5 days after delivery, excluded malignant hypertensive retinopathy. ADAMTS13 activity was 57%; C3 and C4 levels were normal. Anti-factor H antibody test was negative. Antinuclear antibodies (ANA), extractable nuclear antigens (ENAs), anti-ds-DNA antibodies, hepatitis C antibodies, hepatitis B antigen, human immunodeficiency virus antibodies and syphilis total antibodies were negative. IgG antibodies to Epstein Barr virus, Parvovirus, and cytomegalovirus were positive, with IgM antibodies negative. Vitamin B₁₂ levels were normal (206 pg/mL). On the 4th day after delivery, she continued to worsen and complement-mediated TMA was assumed as a probable diagnostic hypothesis, and plasmapheresis (PLEX) was initiated. The peripheral blood smear did not show any schistocytes presumably due to an effective reticuloendothelial system. After four plasmapheresis sessions, she presented hematological and renal worsening (SCr 4.95 mg/dL, Hb 7.58 g/dL, platelets 51 000/ μ L), which led to treatment with eculizumab being initiated, starting dose 900 mg/week (four weeks) and maintenance dose 1200 mg every 15 days. Prophylactic medication was delivered: vaccine to prevent meningococcal disease and flu and antibiotic (amoxicillin/clavulanate) during the first 15 days. Nine days after delivery, she began hemodialysis with SCr 7.22 mg/dL.

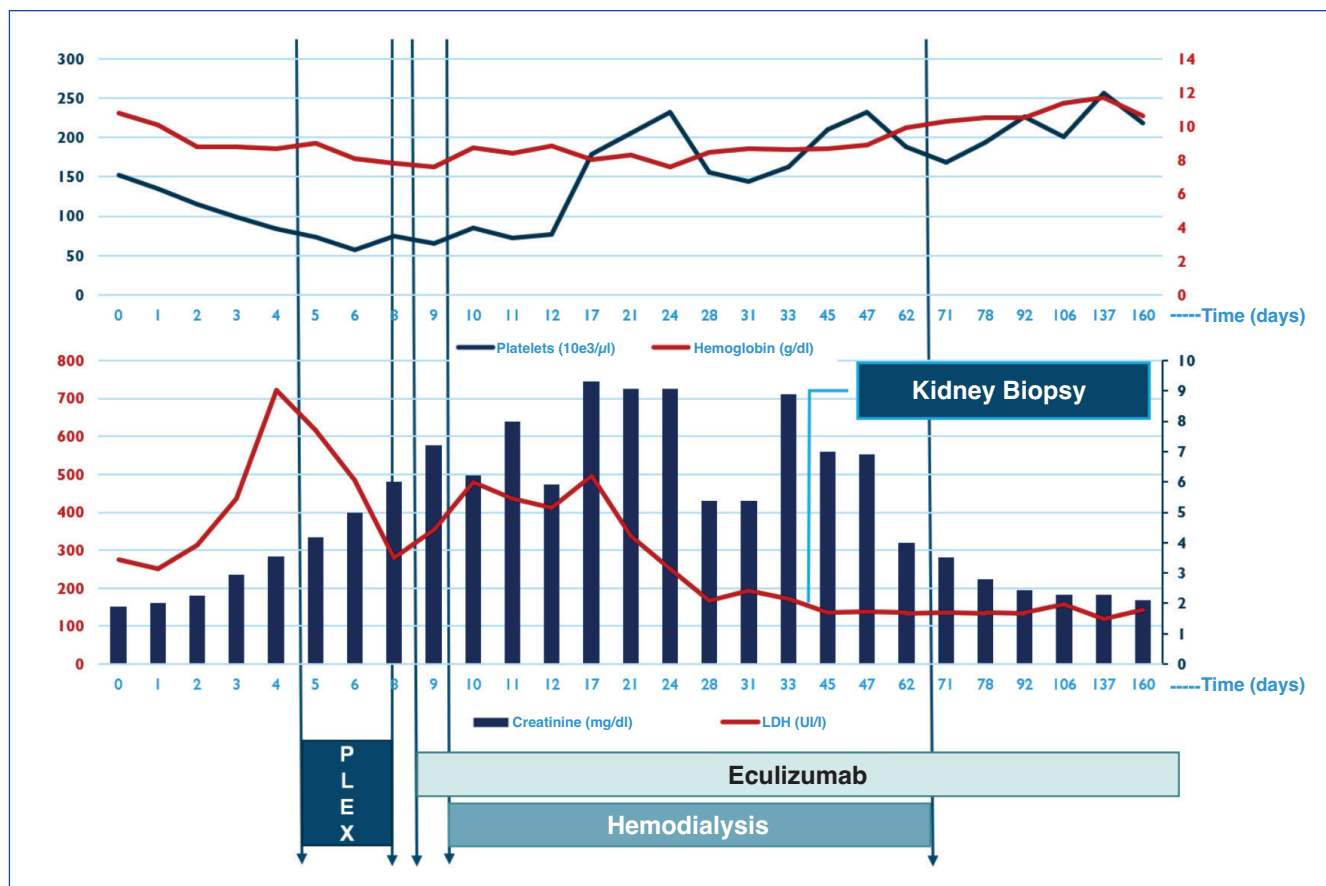


Figure 1. Analytical evolution over time (days), were zero represents delivery day.

PLEX: plasmapheresis; LDH: Lactate Dehydrogenase.

About 72 h after starting treatment with eculizumab serum LDH, platelets and hemoglobin levels were stabilized, and on the 9th (platelets levels) and 24th (LDH levels) day the values count normalized (fig. 1). Schizocytes were observed only once after delivery, and eculizumab treatment had already been started one month before. The genetic study, the results of which were subsequently available, revealed a mutation on exon 22 of the *ADAMTS13* gene, c.2854C>T, p.Pro952Ser in heterozygosity, corresponding to a previously undescribed likely pathogenic variant, in addition to *CFHR3-1* deletion in heterozygosity.

A genetic study of the father was also performed and showed no changes.

After 34 days of eculizumab treatment a kidney biopsy was performed, when patient's hemoglobin levels were stabilized. The kidney fragment sampled contained three glomeruli: one was sclerosed, the others all had signs of ischemia; one had segmental sclerosis and some double contours of the glomerular basement membrane were observed focally. The interstitium presented diffuse fibrosis in about 40% of the sample, with tubular atrophy in the areas of fibrosis and acute tubular necrosis in the non-atrophic tubes. The arterioles showed exuberant endotheliosis and one of them had a thrombus (fig. 2). Six weeks after starting hemodialysis, this treatment was stopped, due to recovery of kidney function.

Currently, the patient remains under treatment with eculizumab at a dose of 1200 mg every 15 days. The CH50 assay was 15 U/mL (normal level 45 to 95U/mL, which represents a CH50 activity between 30% to 16%), remaining above the expected value for a patient treated with eculizumab (< 10%). For this reason, treatment is expected to continue at a dose of 1200 mg every two weeks until suppression of CH50 activity is achieved.

A genetic consultation was also requested to continue the investigation of the case.

DISCUSSION AND CONCLUSION

The diagnosis of CM-HUS continues to be a diagnosis of exclusion that implies the investigation of all possible etiological factors that may be involved in the etiopathogenesis of the disease. Another important fact is the understanding of the evolution of the disease over time. In this case, the absence of improvement despite supportive therapy, suggest CM-HUS over other systemic disorders and high level of suspicion must be maintained.

Kidney biopsy is not helpful for determining the etiology of a primary TMA syndrome but confirms the diagnosis. Genetic study although not being essential for diagnosis, can support it and it can give relevant information about the management and prognosis of the disease.

Severe *ADAMTS13* deficiency (< 10%) is associated with homozygosity or compound heterozygosity in the *ADAMTS13* gene. However, several studies report that partial *ADAMTS13* deficiency in patients with complement-mediated TMA may be a predisposing factor for TMA⁷⁻⁹. The haplotype CFH-H3 in homozygosity is associated with a 2- to 4- fold increased risk of CM-HUS¹⁰⁻¹². It is however controversial whether the presence of heterozygous *CFHR3-1* deletion, in the absence of anti-factor H antibody, concomitant with other genetic or acquired risk factors, may be a risk factor for CM-TMA, although some reports have suggested that this may be the case¹⁶. We therefore consider, knowing that penetrance of CM-TMA in mutation carriers is approximately 50%, that although these two variants do not individually have a marked pathogenic effect per se, they may have a cumulative effect in the presence of a trigger (which in this patient may have been pregnancy) for an TMA phenotype¹³⁻¹⁵.

Plasma exchange is the first line treatment in TMA, and it should be started within the first 24 to 48 hours with exclusive volume replacement with fresh frozen plasma^{3,5}. The response

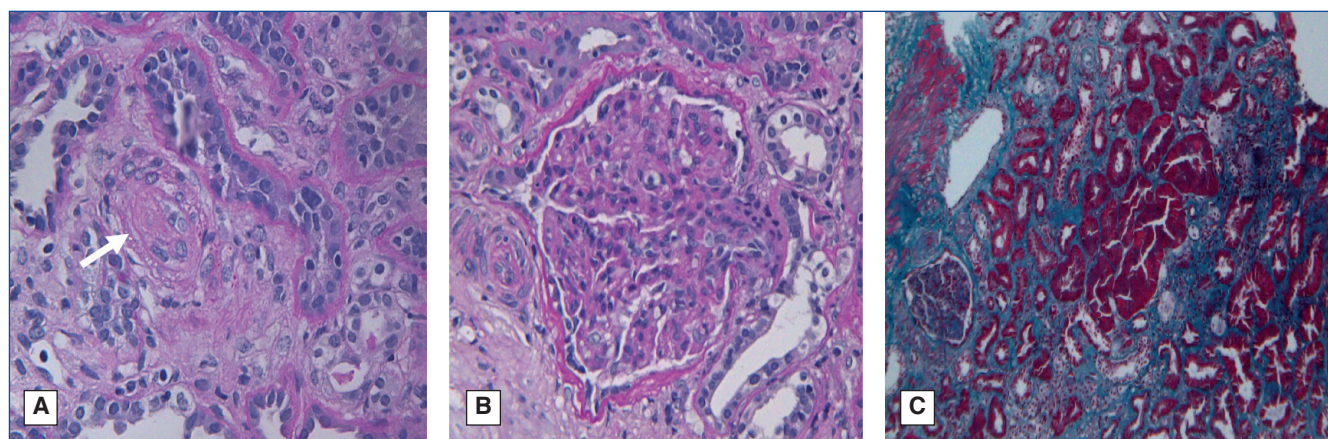


Figure 2. Kidney biopsy with fragment sampled containing three glomeruli presented on light microscopy.

A) Haematoxylin & Eosin stain showing arteriole with exuberant endotheliosis and a thrombus inside (arrow).

B) Haematoxylin & Eosin stain showing ischemic glomerulus. **C)** Masson trichrome stain showing interstitium presenting diffuse fibrosis, with tubular atrophy in the areas of fibrosis and acute tubular necrosis in the non-atrophic tubes.

to this treatment varies depending on the mutation found¹². Eculizumab should be started as soon as possible, and meningococcal vaccination, flu vaccination and prophylactic antibiotic should be taken for 15 days. Timing to discontinue eculizumab is uncertain¹⁷. The decision to stop this therapy should consider the disease activity (hematologic and biochemical analyses should be performed and CH50 should be measured – normal activity is expected under 10%) and the risk of relapse when pathogenic variants are identified. In this case we do not know if the identified mutation corresponds to a pathogenic variant.

The authors also recall the importance of early recognition and treatment of the disease, which in this case may have been decisive in the recovery of renal function.

Financial support

None to declare.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Tsai HM. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Med.* 2013; 126:200-9.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654.
3. Azevedo A, et al. Portuguese consensus document statement in diagnostic and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Port J Nephrol Hypert.* 2018;32:211-32.
4. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:300-17.
5. Sethi S, Fervenza FC. Pathology of renal diseases associated with dysfunction of the alternative pathway of complement: C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:416.
6. Fakhouri F, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol.* 2021;34:1581-90.
7. Fakhouri F, Vercel C, Fre'meaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2100-6.
8. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN: Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;115:1500-11.
9. Feng S, et al. Partial ADAMTS13 deficiency in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2013;122:1487-93.
10. Zipfel PF, Wiech T, Stea ED, Skerka C. CFHR gene variations provide insights in the pathogenesis of the kidney diseases atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:241-56.
11. Manenti L, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2246-59.
12. Lukawska E, Polcyn-Adamczak M, Niemir ZI. The role of the alternative pathway of complement activation in glomerular diseases. *Clin Experiment Med.* 2018;18:297-318;
13. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844.
14. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108:1267.
15. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation—an overview. *Semin Immunopathol.* 2018;40:49-64.
16. Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2010;115:379-87, 2010.
17. Fakhouri F, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:50-9.

Lesión renal por cisplatino, pemetrexed y pembrolizumab: un modelo de daño tubular

Ricardo Silvariño^{1,2}, María Guerrina³, Sofía San Román², Cecilia Baccino², Rubén Coitiño⁴, Óscar Noboa¹

¹Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay

²Nefrólogo. Sanatorio Americano. Montevideo. Uruguay

³Oncóloga. Sanatorio Americano. Montevideo. Uruguay

⁴Nefrólogo y nefropatólogo. Sanatorio Americano. Montevideo. Uruguay

NefroPlus 2022;14(1):75-79

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El tratamiento con cisplatino asociado a pemetrexed (quimioterapia) y pembrolizumab (inmunoterapia) constituye la primera línea terapéutica del cáncer de pulmón no escamoso metastásico. Se ha reportado lesión renal vinculada a estos fármacos, con incidencias y manifestaciones clínicas variables, lo que ha determinado en muchos casos la suspensión del tratamiento o el inicio de tratamiento corticoideo. La suspensión del tratamiento oncológico o el inicio de corticoterapia deben ser decisiones fundamentadas, por lo que la biopsia renal ocupa un lugar relevante en el proceso diagnóstico en este contexto. Se describe un caso de lesión renal en una paciente con cáncer de pulmón no escamoso metastásico y se profundiza en los hallazgos histopatológicos, su correlación clínica y los resultados terapéuticos.

Palabras clave: Cisplatino. Pemetrexed. Pembrolizumab. Lesión renal aguda. Nefropatía tubulointersticial.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con cisplatino asociado a pemetrexed (quimioterapia) y pembrolizumab (inmunoterapia) constituye la primera línea terapéutica del cáncer de pulmón no escamoso metastásico¹. Se ha reportado lesión renal vinculada a estos fármacos, con incidencias variables, manifestada como lesión renal aguda (principalmente, aunque no de forma exclusiva, por daño tubulointersticial) o desarrollo de enfermedad renal crónica. La incidencia de lesión renal es mayor con la combinación de fármacos que cuando se administran de forma aislada¹. Si bien los patrones de lesión renal están bien descritos, el desarrollo de estos implica habitualmente la suspensión del tratamiento oncoespecífico y el inicio de tratamiento corticoideo en un alto número de casos. La suspensión de un tratamiento eficaz para una enfermedad oncológica avanzada o el inicio de corticoterapia a

riesgo de generar efectos adversos (secundarios a los corticoides o a la disminución de la eficacia de la inmunoterapia) debe ser una decisión fundamentada², por lo que la biopsia renal tiene un lugar relevante en el diagnóstico. Se describe un caso de lesión renal en una paciente con cáncer de pulmón no escamoso metastásico y se profundiza en los hallazgos histopatológicos, su correlación clínica y los resultados terapéuticos. La afectación tubulointersticial casi exclusiva de esta combinación de fármacos otorga una peculiaridad al daño renal vinculado al tratamiento de este grupo de pacientes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años, con antecedente de tabaquismo (40 paquetes-año), diagnosticada de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En seguimiento radiológico anual de micronódulos pulmonares, se identificaron adenomegalias cervicales que fueron puncionadas y se estableció diagnóstico histopatológico de carcinoma pulmonar no escamoso metastásico. Se definió tratamiento inicial con cisplatino (120 mg x 4 ciclos cada 21 días) asociado a pemetrexed (800 mg x 30 ciclos cada 21 días) y pembrolizumab (200 mg x 30 ciclos cada 21 días), recibiendo este plan durante 102 semanas de tiempo total. Presentó buena respuesta clínica y radiológica, objetivándose una reducción significativa en el tamaño de los micronódulos pulmonares (con desaparición radiológica de alguno de ellos) y

Correspondencia: Ricardo Silvariño

Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República.
Av. Italia s/n, Piso 14, CP 11600.
Montevideo, Uruguay.
rsilvarino@gmail.com

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

Tabla 1. Analítica en el momento de la primera consulta nefrológica

Parámetro	Resultado
Creatininemia (mg/dl)	2,75
Azoemia (mg/dl)	96
K sérico (mEq/l)	4,1
Cl sérico (mg/dl)	110
Na sérico (mEq/l)	142
HCO ₃ ⁻ plasmático (mEq/l)	21,3
Proteinuria/creatininuria (g/g)*	0,24
Albuminuria/creatininuria (mg/g)*	10
Hematuria (GR/campo × 100 A)*	3

*Datos en muestra de orina aislada (spot).

regresión en el tamaño de adenomegalias cervicales y mediastinales. Fue derivada a nefrólogo (24 meses después del diagnóstico) por elevación progresiva de creatininemia. En la tabla 1 se muestra el resultado de la analítica en el momento de la primera consulta. Destacaba la presencia de insuficiencia renal grave, acidosis metabólica hiperclorémica (desequilibrio aniónico conservado) y proteinuria de bajo tenor no albuminuria. Con el antecedente de la administración de pemetrexed y pembrolizumab, y la presentación de insuficiencia renal con acidosis tubular renal y proteinuria no glomerular, se planteó la presencia de lesión tubular secundaria a estos fármacos como causa de la lesión renal. Se inició tratamiento con corticoides con prednisona 1 mg/kg/día (60 mg/día).

zumab, y la presentación de insuficiencia renal con acidosis tubular renal y proteinuria no glomerular, se planteó la presencia de lesión tubular secundaria a estos fármacos como causa de la lesión renal. Se inició tratamiento con corticoides con prednisona 1 mg/kg/día (60 mg/día).

Evolución y pruebas complementarias

La respuesta inicial al tratamiento fue buena, con mejora progresiva de valores de creatininemia (fig. 1). Luego de 4 semanas con corticoides a dosis plenas (1 mg/kg/día de prednisona), presentó como complicación la reactivación de un herpes zóster multimetamérico, por lo que, junto con el tratamiento antiviral, se inició el descenso de la dosis de corticoides a 0,6 mg/kg/día, aunque tuvo que suspenderse su administración dada la persistencia de actividad infecciosa. Dos semanas después de la suspensión presentó nuevo ascenso en valores de creatininemia (v. fig. 1). Dada la evolución y el desarrollo de complicaciones vinculadas a la corticoterapia, se realizó biopsia renal para establecer un tratamiento dirigido a las lesiones halladas (fig. 2). Dado hallazgo histopatológico de extenso infiltrado mononuclear, con imágenes de tubulitis severa (fig. 2E) se reinició tratamiento corticoideo con prednisona 1 mg/kg/día con descenso progresivo de creatininemia (fig. 1). Se asoció profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (para *Pneumocystis jirovecii*) y con valaciclovir (para herpes zóster). Luego de 5 semanas de dosis plena se inició disminución progresiva lenta de prednisona (v. fig. 1).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Presentamos el caso de una paciente con lesión renal por cisplatino, pemetrexed y pembrolizumab, con extenso daño tubular agudo y crónico en la biopsia renal. El cisplatino es ampliamente

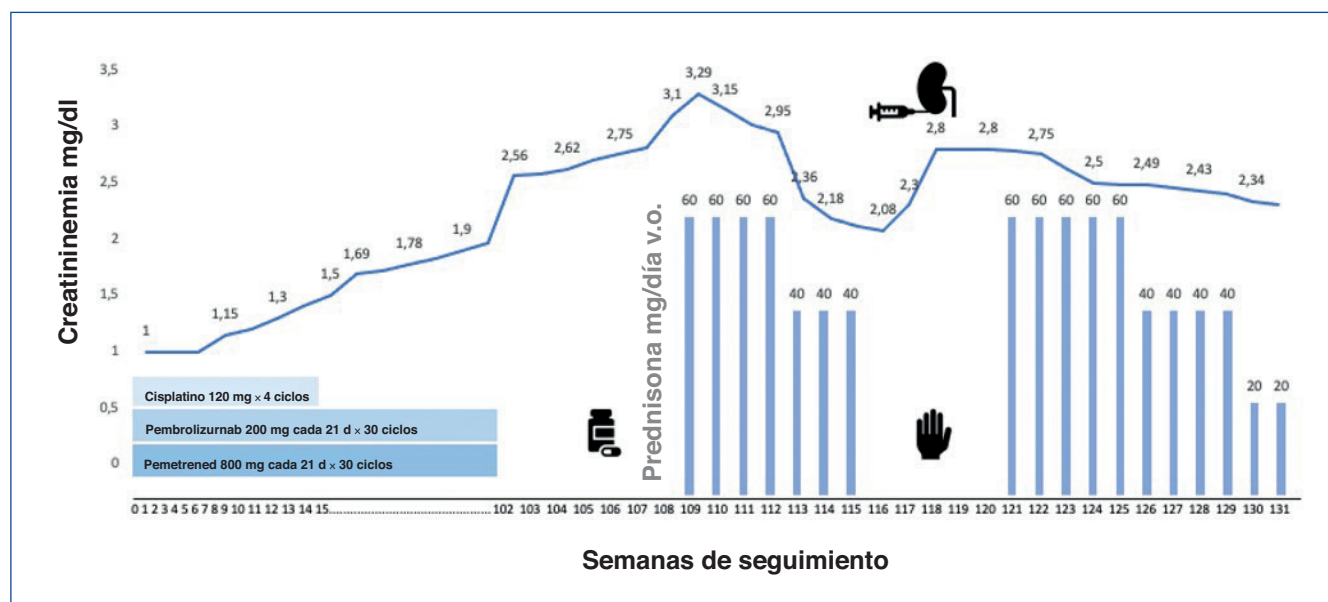


Figura 1. Variación de la creatininemia y tratamientos administrados durante el seguimiento. El primer pulso de tratamiento corticoideo se administró entre la semana 109 y la semana 115, suspendiéndose (🚫) por la complicación infecciosa. En la semana 118 se realizó la biopsia renal (🔪), reinstalándose tratamiento corticoideo en la semana 121.

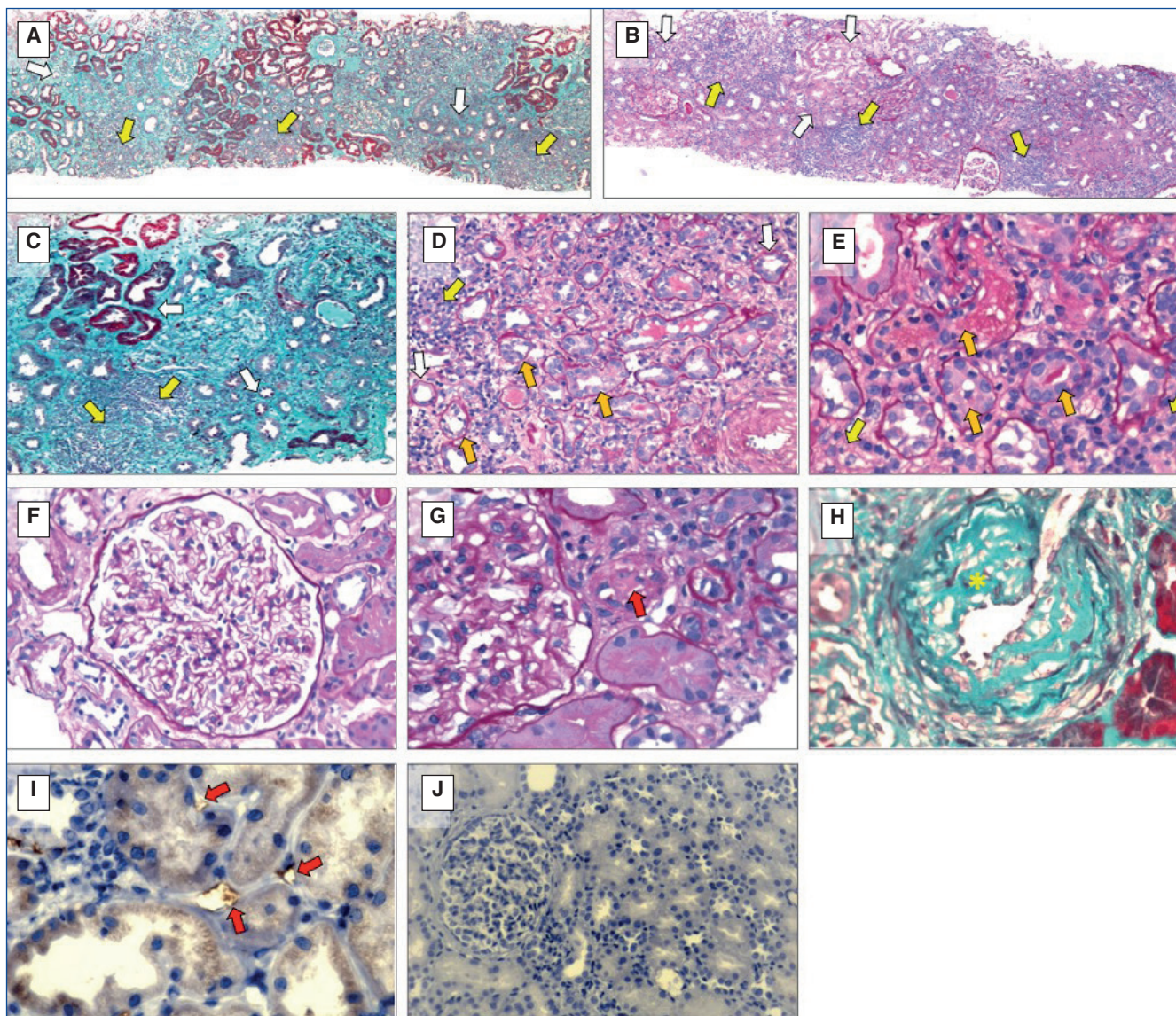


Figura 2. Histopatología renal. Fragmento cortical en el que se visualizaron 15 glomerulos, 5 obsoletos. A y B) Panorámicas (tricrómico de Masson y ácido peryódico de Schiff [PAS]) donde se visualizan áreas de intensa fibrosis intersticial y atrofia tubular (flechas blancas), con infiltrado inflamatorio mononuclear difuso (flechas amarillas). **C y D)** En imágenes a mayor aumento (tricrómico de Masson y PAS) se objetivan las áreas de intensa fibrosis intersticial y atrofia tubular (flechas blancas), con infiltrado inflamatorio mononuclear difuso (flechas amarillas) e imágenes de tubulitis (flechas naranjas). **E)** Imagen (PAS) donde se visualiza infiltrado inflamatorio mononuclear (flechas amarillas) y áreas de tubulitis (flechas naranjas). **F)** Imagen (hematoxilina-eosina) con glomérulo ópticamente normal. **G)** Imagen (PAS) con trombosis arteriolar aislada (flecha roja). **H)** Imagen (tricrómico de Masson) con marcada fibrosis intimal arterial con multiplicación de la limitante elástica interna (*). Para inmunohistoquímica se procesó un fragmento con 4 glomerulos, no se observaron depósitos glomerulares ni extraglomerulares de IgG, IgA, IgM, C3 ni C1q. El C4d fue positivo focal en el 20% de los capilares peritubulares (imagen I, flechas rojas) y negativo en glomerulos e intersticio (imagen J).

te utilizado como quimioterapia de tratamiento de carcinomas, sarcomas y linfomas. La nefrotoxicidad es uno de sus principales efectos adversos, a menudo reversible, pero en ocasiones permanente. Es excretado por el riñón y las concentraciones del fármaco en la corteza son muy altas comparadas con las plasmáticas¹. Ingresa a la célula tubular proximal por transportadores específicos (transportador tipo 2 de cationes orgánicos/

transportador tipo 1 de aniones orgánicos) de la membrana basolateral, concentrándose a nivel intracelular. Genera lesión celular por múltiples vías que incluyen inflamación, estrés oxidativo, apoptosis, disfunción de organelos citoplasmáticos y daño del ADN¹. La principal manifestación es la hipomagnesiemia (40-100% de los pacientes), seguida de síndrome de Fanconi y con menor frecuencia acidosis tubular distal y defectos

de la concentración tubular¹. La toxicidad renal depende de la dosis y se incrementa con la administración sucesiva. La lesión renal aguda está presente hasta en el 21% de los pacientes tratados, con una frecuencia acumulada del 20% en el ciclo 1 que alcanza el 50% en el ciclo 4, en tratamientos en que se asocia pemetrexed¹. Pemetrexed es un agente antifolato que inhibe las enzimas implicadas en el metabolismo de las purinas/pirimidinas alterando la síntesis de ARN/ADN de las células tumorales. Se excreta sin cambios por los riñones (70-90% en 24 h)³. Se sugiere que el fármaco ingresa a las células tubulares proximales a través de dos vías: membrana basolateral a través de un transportador de folato reducido y membrana apical a través de la vía de transporte de folato. Dentro de la célula tubular es poliglutamado, lo que determina que no pueda transportarse fuera de la célula aumentando la concentración intracelular³. La nefrotoxicidad determina necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, diabetes insípida nefrogénica y acidosis tubular renal entre las manifestaciones más reportadas⁴. La mayor parte de los pacientes presentan lesión renal aguda y proteinuria de bajo tenor que regularmente se estabilizan suspendido el fármaco, pero puede determinar enfermedad renal crónica (ERC) permanente⁴. En un reporte de Visser et al.⁵ en el que evalúan el compromiso renal durante el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en 40 pacientes con cáncer pulmonar no escamoso, describen que el 30% de los pacientes desarrollan lesión renal aguda y de estos, el 62% desarrollan ERC. En el mismo estudio, describen que el descenso del filtrado glomerular (FG) en el periodo de inducción se asocia al desarrollo de lesión renal aguda durante la fase de mantenimiento (*odds ratio* [OR]: 2,54; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,36-4,74 cada 10% de descenso del FG)⁵. Rombolà et al.⁶ eva-

luaron retrospectivamente la incidencia de lesión renal inducida por pemetrexed en 38 pacientes con cáncer de pulmón no escamoso y reportaron que el 21% desarrollaron lesión renal aguda y dentro de este grupo de pacientes una tercera parte desarrolló en la evolución ERC⁶. En la mayor parte de los reportes, el desarrollo de lesión renal vinculado a pemetrexed ocurre luego del ciclo 2, 4 o 6⁵⁻⁹. Dada la eliminación predominantemente renal del fármaco, su administración en pacientes con FG < 45 ml/min está desaconsejada. El desarrollo de lesión renal en el curso de los ciclos de tratamiento es un factor adicional que contribuye a la toxicidad renal del fármaco¹⁰. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG4 dirigido contra el receptor PD-1 (receptor de muerte celular programada tipo 1) presente en los linfocitos T. Este receptor es considerado como un punto de control inmunológico. La unión de PD-L1 (ligando del PD-1) presente en las células tumorales con su receptor linfocitario (PD-1) determina una señal inhibitoria que impide la acción citotóxica del linfocito T hacia la célula tumoral. El pembrolizumab se une al receptor PD-1, interfiere en la unión de este con PD-L1 y determina una acción antitumoral de los propios linfocitos T del individuo¹¹. Se ha reportado el desarrollo de lesión renal aguda AKIN-1 en el 24,5% y AKIN-2 en el 10% de los pacientes tratados con inhibidores PD-1¹², lo que se considera una incidencia global de lesión renal aguda del 9,9-29% en pacientes tratados con inhibidores de punto de control inmunológico (considerándose todos los fármacos del grupo en conjunto)¹¹. A diferencia de la toxicidad generada por pemetrexed, el desarrollo de lesión renal vinculada a inhibidores PD-1 se observa después de 3-12 meses de iniciada su administración¹¹. Es posible que, en esta paciente, en la que el compromiso renal, evaluado por la creatinemia, fue tardío, uno de los

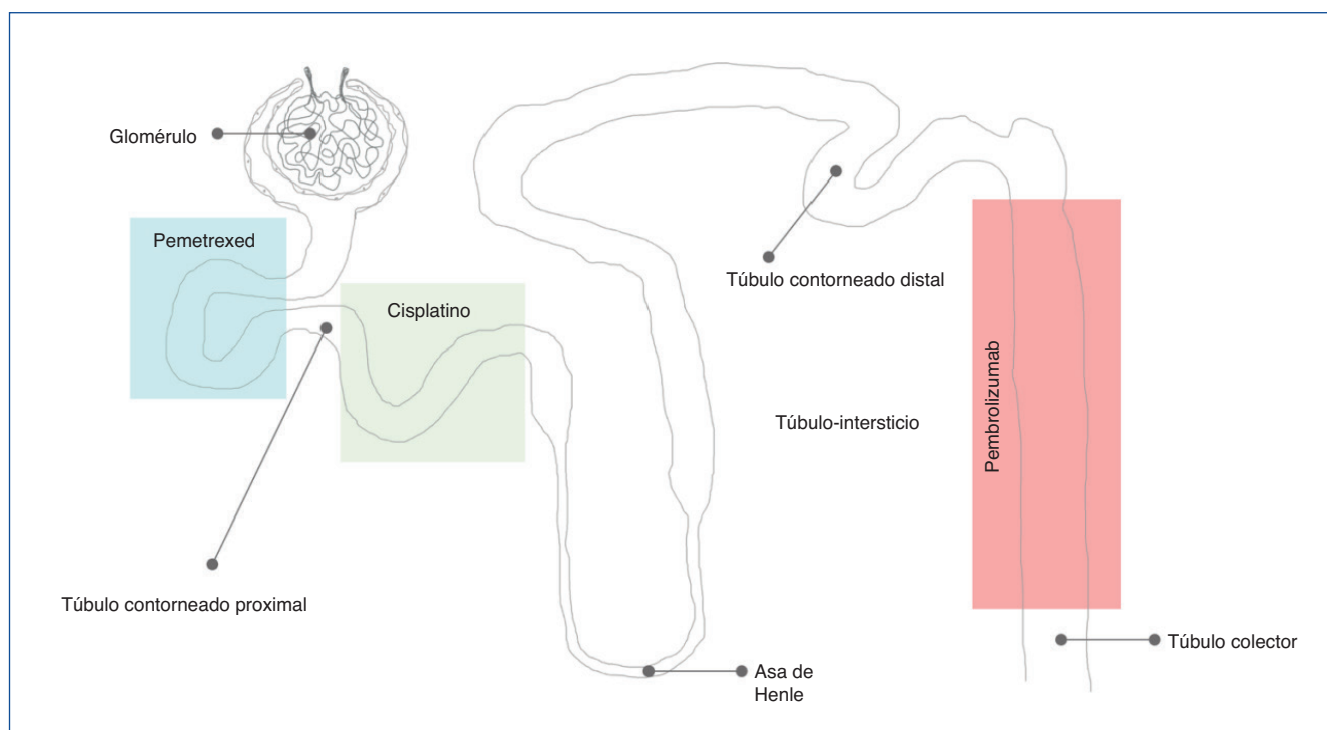


Figura 3. Lugar donde ocurre el principal daño tubular vinculado a los fármacos antineoplásicos.

principales mecanismos lesionales esté vinculado a este fármaco. La vía PD-1/PD-L1 es un punto de control tardío que regula a la baja la actividad de los linfocitos T activados. En el riñón, durante un estado inflamatorio, las células epiteliales tubulares aumentan la expresión de PD-L1 como mecanismo protector¹³. Dado que PD-1/PD-L1 no es específico de actividad antitumoral, los inhibidores del punto de control inmunitario permiten una respuesta citotóxica dirigida contra los propios tejidos del receptor. La mayor afectación tubular distal observada con este grupo de fármacos sugiere que las células tubulares distales y proximales puedan contar con un arsenal diferente de ligandos de receptores linfocíticos determinando un «privilegio inmunológico» a las células tubulares proximales en este escenario¹⁴. Dado que la incidencia de lesión renal no es baja y que las potenciales complicaciones asociadas al tratamiento corticoideo tampoco lo son, parece que el papel de la biopsia renal es clave en la toma de decisiones². A los conocidos efectos adversos del tratamiento corticoideo (infecciosos, metabólicos), se suman en pacientes tratados con anti-PD1 una menor efectividad del tratamiento antineoplásico con peores resultados oncológicos¹⁵. En función

de estas consideraciones, se recomienda frente al desarrollo de lesión renal aguda la suspensión transitoria de los fármacos, la búsqueda y corrección de todas las causas potencialmente involucradas (hipovolemia, uso de antiinflamatorios no esteroideos, obstrucción de la vía urinaria alta o baja), en caso de hallar manifestaciones de nefritis intersticial aguda (proteinuria tubular, microhematuria, piuria estéril) indicar un pulso corto de corticoides y, siempre que no haya respuesta al tratamiento inicial o se sospeche la presencia de causas alternativas de lesión renal, indicar la biopsia renal¹. En la figura 3 se señalan los sectores del túbulo donde se genera la mayor toxicidad vinculada a los fármacos descritos.

Financiación

Este trabajo no recibió ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dumoulin DW, Visser S, Cornelissen R, et al. Renal Toxicity From Pemetrexed and Pembrolizumab in the Era of Combination Therapy in Patients With Metastatic Nonsquamous Cell NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15:1472-83.
- Sprangers B. Pembrolizumab-related renal toxicities: Diagnosis first, treatment later. *Clin Kidney J.* 2019;12:78-80.
- Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, et al. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:817-20.
- Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1713-21.
- Visser S, Huisbrink J, van't Veer NE, et al. Renal impairment during pemetrexed maintenance in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a cohort study. *Eur Respir J.* 2018;52:1800884.
- Rombolà G, Vaira F, Trezzi M, et al. Pemetrexed induced acute kidney injury in patients with non-small cell lung cancer: reversible and chronic renal damage. *J Nephrol.* 2015;28:187-91.
- Peña Porta JM, Vicente de Vera Floristán C, Bueso Inglan P, et al. Acute renal failure associated with Pemetrexed (Alimta®). *Nefrol (English Ed).* 2009;29:610-1.
- Chauvet S, Courbebaisse M, Ronco P, et al. Pemetrexed-induced acute kidney injury leading to chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2014;82:402-6.
- Michels J, Spano JP, Brocheriou I, et al. Acute tubular necrosis and interstitial nephritis during pemetrexed therapy. *Case Rep Oncol.* 2009;34:53-6.
- de Rouw N, Boosman RJ, Huitema ADR, et al. Rethinking the Application of Pemetrexed for Patients with Renal Impairment: A Pharmacokinetic Analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:649-54.
- Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45:160-9.
- Hirsch J, Wanchoo R, Devoe C, et al. Incidence of AKI in immune checkpoint inhibitors, single center study. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:763.
- Starke A, Lindenmeyer MT, Segerer S, et al. Renal tubular PD-L1 (CD274) suppresses alloreactive human T-cell responses. *Kidney Int.* 2010;78:38-47.
- Charmetant X, Teuma C, Lake J, et al. A new expression of immune checkpoint inhibitors' renal toxicity: When distal tubular acidosis precedes creatinine elevation. *Clin Kidney J.* 2019;13:42-5.
- Pan EY, Merl MY, Lin K. The impact of corticosteroid use during anti-PD1 treatment. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26:814-22.

Pseudoaneurisma micótico de cayado aórtico de rápido crecimiento y secundario a bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y asociada a catéter de hemodiálisis

Daniel Robles de la Osa¹, Carmen Calderón González², Victoria Oviedo Gómez², Paula Martín Escuer², Sara Álvarez Tundidor², Rubén Velasco Pilar², Michal Cervienka², Karina Ampuero Anachuri², Jesús Garzón Ruiz³, Gemma Vega Tejedor⁴, Daniel Alberto San Segundo Rivera⁵, Ángela Martina Montero Moretón¹, Elena González de Castro¹, Luis Fernando Aguilar Argeñal¹, Esther Hernández García²

¹Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia

²Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia

³Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia

⁴Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia

⁵Servicio de Cardiología. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia

NefroPlus 2022;14(1):80-85

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presenta el caso de un hombre de 68 años con enfermedad renal crónica en estadio 5D que desarrolló bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y secundaria a infección del catéter de hemodiálisis. Se inició terapia antibiótica de amplio espectro y se retiró el catéter. En la tomografía computarizada (TC) se observó mediastinitis y, en el segundo control, un pseudoaneurisma micótico de cayado aórtico. Debido al rápido crecimiento del pseudoaneurisma, se realizó su exclusión con colocación de endoprótesis. El paciente presentó como complicaciones infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), episodios de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca, y neumonía por *Serratia marcescens*. Dada la buena evolución fue dado de alta y se le mantuvo el régimen de hemodiálisis. El aneurisma micótico de aorta torácica es una dilatación arterial secundaria a infección de localización muy infrecuente que requiere un tratamiento endovascular precoz debido a la rápida evolución y al pronóstico infausto. Se necesitan más estudios para la elaboración de guías terapéuticas.

Palabras clave: Aneurisma micótico. Aorta torácica. Hemodiálisis. Enfermedad renal crónica. Bacteriemia.

INTRODUCCIÓN

La infección es la segunda causa de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis, los cuales presentan elevado riesgo de bacteriemia por *Staphylococ-*

cus aureus. Esta es generalmente secundaria a la infección del lugar de acceso vascular y presentan mayor riesgo los catéteres tunelizados que las fístulas arteriovenosas. En un estudio de cohortes prospectivo recientemente publicado se estudió a 453 pacientes en hemodiálisis que desarrollaron bacteriemia por *S. aureus* en un periodo de 21 años. Se concluyó que las infecciones secundarias al acceso vascular han disminuido, mientras que la mortalidad atribuida a bacteriemia por *S. aureus*, la bacteriemia persistente y las complicaciones a distancia han aumentado¹. Entre estas últimas se incluyen la endocarditis, la osteomielitis, la artritis séptica, el absceso metastásico, la embolia pulmonar, el empiema pleural y la meningitis, pero el aneurisma micótico es muy poco frecuente.

Correspondencia: Daniel Robles de la Osa

Servicio de Aparato Digestivo.

Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Av. Donantes de Sangre, s/n. 34005 Palencia.

daniel.robles.delaosa@gmail.com

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

Un aneurisma es una dilatación arterial focal patológica. Se pueden clasificar en verdaderos (si se afectan las tres capas de la pared arterial) y falsos o pseudoaneurismas (si se afecta la pared interna, pero el hematoma queda contenido por la adventicia o los tejidos perivasculares). Se denomina aneurisma micótico al secundario a infección, que debe diferenciarse del aneurisma inflamatorio, asociado a vasculitis, en el cual hay fibrosis perivascular con adherencias a estructuras adyacentes. Los aneurismas micóticos pueden presentarse en cualquier arteria, pero son más comunes en puntos de bifurcación vascular de circulación cerebral, visceral y de extremidades². Los aneurismas micóticos representan el 2,6% de todos los aneurismas aórticos, pero la aorta torácica es la localización menos frecuente (30%)³. Se han descrito algunos casos de aneurisma de aorta en pacientes en hemodiálisis, la mayoría de ellos sobre aorta abdominal⁴⁻⁷.

Se presenta un caso excepcionalmente raro de un pseudoaneurisma micótico de cayado aórtico, de rápido crecimiento, en un paciente en hemodiálisis con bacteriemia por *S. aureus* asociada a infección de catéter tunelizado yugular.

CASO CLÍNICO

Hombre de 68 años, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes de ERC en estadio 5D en programa de hemodiálisis crónica, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida secundaria a síndrome coronario agudo que requirió colocación de *stent* en arteria descendente anterior, diabetes mellitus tipo 2 y enolismo crónico. No presentaba antecedentes traumáticos ni abuso de drogas

por vía parenteral y no se encontraba tomando corticoides sistémicos u otro fármaco inmunosupresor.

El paciente acudió a sesión de hemodiálisis programada con deterioro del estado general de 24 h de evolución, con fiebre de 38,8 °C, hipotensión de 98/50 mmHg y náuseas. En la exploración, no se objetivaron masas abdominales palpables o pulsátiles, ni signos de inflamación o infección en el trayecto del catéter tunelizado yugular (tabla 1). No obstante, en el orificio del catéter se aislaron *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SAMS, *Staphylococcus aureus* methicillin-sensitive), *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*; en el urocultivo, *Candida parapsilosis*, y en los hemocultivos, SAMS, con lo que se confirmaba la bacteriemia por SAMS asociada al catéter de hemodiálisis. El ecocardiograma transesofágico descartó endocarditis. Se inició terapia antibiótica intravenosa con vancomicina, rifampicina y fluconazol posdiálisis y ante la mala evolución se asoció meropenem. Ante la positividad persistente de los hemocultivos de *S. aureus* a pesar de la terapia antibiótica, se sustituyó vancomicina por daptomicina. A las 2 semanas del inicio del cuadro, por persistencia de la bacteriemia, se retiró el catéter tunelizado yugular y se colocó un catéter tunelizado femoral.

Otras complicaciones que presentó el paciente durante el ingreso fueron infección por SARS-CoV-2, lo que llevó al aislamiento del paciente hasta la negativización de la PCR o reacción en cadena de la polimerasa; episodios de fibrilación auricular controlados con amiodarona, e insuficiencia cardíaca que requirió sesiones extraordinarias de ultrafiltración con ajuste de peso seco según bioimpedanciometría, con descenso

Tabla 1. Parámetros analíticos

	Analítica al ingreso	Analítica del día 21 desde el ingreso	Analítica del día 28 desde el ingreso	Analítica del día 5 del postoperatorio	Analítica del día 14 del postoperatorio
Urea (mg/dl)	157	118	123	67,4	90
Creatinina (mg/dl)	6,13	6,03	5,88	3,68	4,5
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	9	9	9	16	13
Sodio (mmol/l)	135	134	136	134	140
Potasio (mmol/l)	4,8	5,3	6	4	4,1
Proteína C-reactiva (mg/l)	155,6	72,7	42,4	292,41	37
Gasometría: pH/HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	7,44/21	7,35/25	7,33/22	7,38/23,2	7,41/23
Hemoglobina (g/dl)	8,8	8,8	8,8	9,6	8,7
Leucocitos (neutrófilos %)	10.100 (94,1)	6.900 (79,2)	6.500 (75,3)	6.600 (84)	8.800 (78,5)
Plaquetas	136.000	294.000	222.000	138.000	283.000

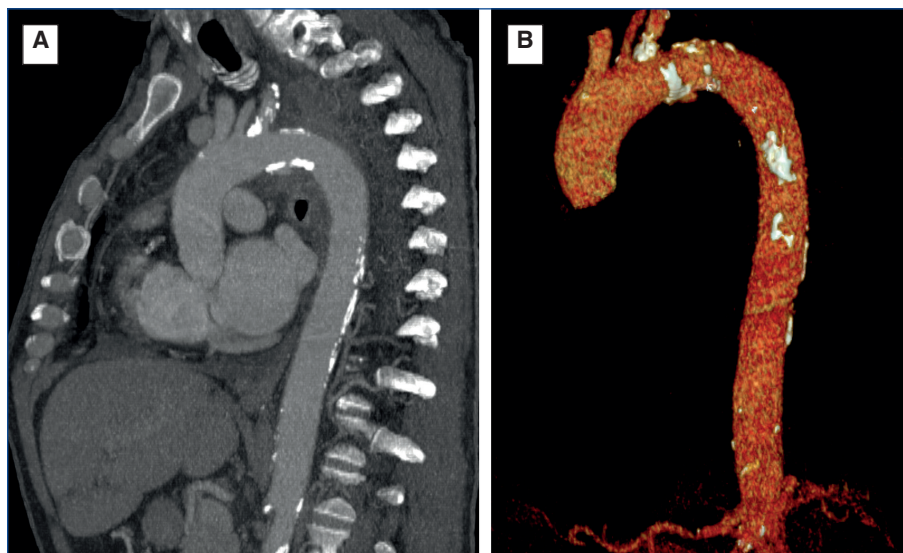


Figura 1. Tomografía computarizada con reconstrucción sagital MIP o proyección de intensidad máxima (A) y VR (volumen rendering) (B) de la arteria aorta al noveno día de ingreso, en la cual no se aprecia imagen de pseudoaneurisma.

progresivo de la prohormona N-terminal del péptido natriurético (BNT-proBNP, *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*).

En la TC torácica realizada al noveno día de ingreso se observó mediastinitis periaórtica (colección hipodensa y trabeculación de la grasa mediastínica) y a nivel pulmonar, patrón micronodular bilateral con adenopatías hiliomediastínicas calcificadas (probable *neumoconiosis*), nódulo cavitado y derrame pleural (fig. 1). La toracocentesis del líquido pleural reveló baciloscopias y cultivo negativos. Se repitió la TC torácica tan solo 12 días después y se visualizó una mayor extensión de la mediastinitis y una imagen de pseudoaneurisma lobulado dependiente del cayado aórtico de 41 x 17 mm en plano sagital, no presente en la TC inicial (fig. 2). Esta imagen era compatible con un pseudoaneurisma micótico debido a la morfología, la rápida expansión y la bacteriemia persistente por SAMS (v. tabla 1, analítica del día 21 desde el ingreso).

Se explicaron las opciones terapéuticas al paciente: tratamiento conservador (con mal pronóstico a corto plazo por el alto riesgo de rotura del pseudoaneurisma) o bien intervención quirúrgica con colocación de endoprótesis vascular (con alto riesgo de sobreinfección del material protésico por la mediastinitis y la bacteriemia). El paciente optó por el manejo conservador, continuó con la terapia antibiótica con daptomicina posdialisis y se asoció caspofungina durante 5 días.

El paciente presentó hemocultivos negativos tras 2 semanas desde el inicio de la terapia antibiótica. Se encontraba hemodinámicamente estable, asintomático y con recuperación de la diuresis residual. En la analítica se observó un descenso de reactivantes de fase aguda (v. tabla 1, analítica del día 28 desde el ingreso), por lo que se decidió el alta hospitalaria con mantenimiento de la terapia antibiótica posdialisis.

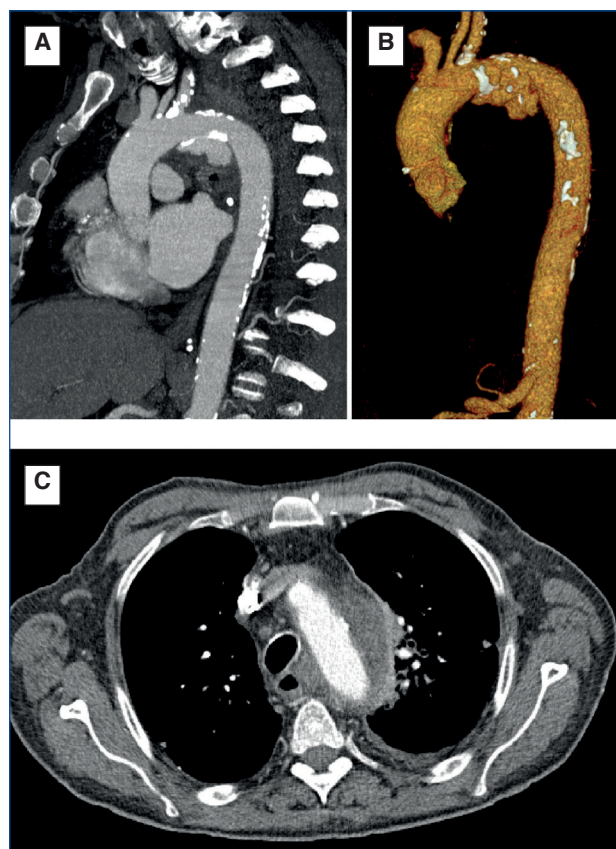


Figura 2. Tomografía computarizada con reconstrucción sagital MIP o proyección de intensidad máxima (A) y VR (volumen rendering) (B) de la arteria aorta el día 21 desde el ingreso (12 días después de la previa), en la cual se aprecia un pseudoaneurisma lobulado de cayado aórtico. (C) Corte axial de la misma imagen, en el que se observa el componente de mediastinitis.

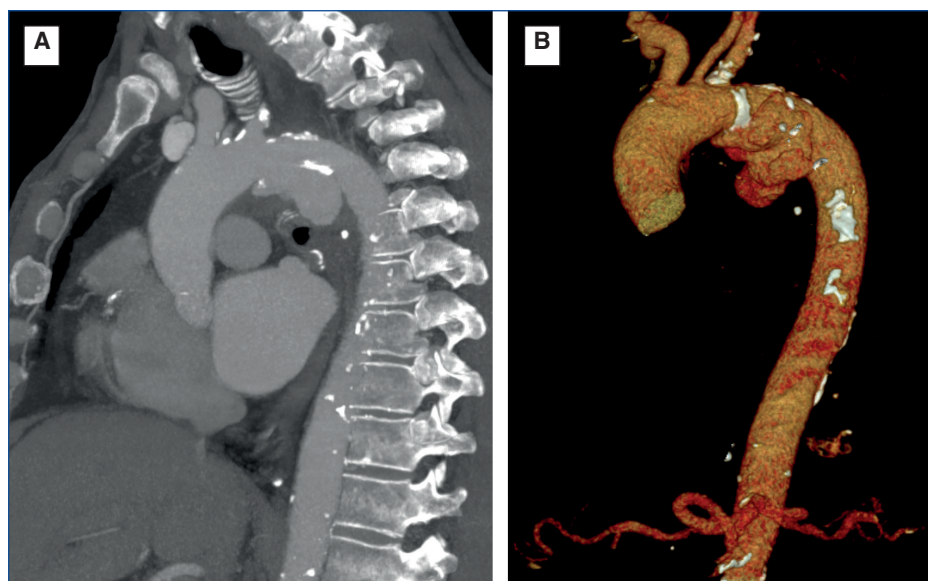


Figura 3. Tomografía computarizada con reconstrucción sagital MIP o proyección de intensidad máxima (A) y VR (volumen rendering) (B) de la arteria aorta 14 días después de la previa, en la que se aprecia crecimiento del pseudoaneurisma de cayado aórtico.

En una nueva TC torácica de control realizada de manera ambulatoria, 14 días después de la anterior, se observó una disminución del componente de mediastinitis, pero un crecimiento del pseudoaneurisma micótico del cayado aórtico de 46 x 47 mm en plano sagital (fig. 3). Dada la estabilidad clínica y hemodinámica del paciente, con resolución de la infección, y ante el incremento de riesgo de rotura del pseudoaneurisma por su progresivo aumento se decidió la intervención quirúrgica del paciente. Se realizó una exclusión del pseudoaneurisma con colocación de 2 endoprótesis (30 x 30 x 100 mm y 30 x 30 x 157 mm) (fig. 4) y oclusión de arteria subclavia izquierda mediante abordaje femoral y humeral, además de pleurolisis mediante toracotomía por la fibrosis periaórtica. En el postoperatorio, el estado del paciente se complicó con una neumonía bilateral por *Serratia marcescens*, por lo que se inició meropenem y se sustituyó daptomicina por linezolid (v. tabla 1, analítica del día 5 del postoperatorio). El paciente evolucionó favorablemente, por lo que fue dado de alta y actualmente se le mantiene el régimen de hemodiálisis trisemanal (v. tabla 1, analítica del día 14 del postoperatorio).

DISCUSIÓN

El aneurisma micótico es una dilatación arterial infecciosa en cuya patogenia se incluyen el traumatismo, la endocarditis, la inmunodeficiencia (dentro de la cual se incluyen los pacientes en hemodiálisis, como nuestro caso) y la edad avanzada. La ERC, cuya causa más frecuente de muerte es la cardiovascular, se ha sugerido como un factor de riesgo independiente de aneurisma. En un estudio de cohortes con una muestra de más de 10.000 individuos estadounidenses de 53-75 años, el riesgo de aneurisma de aorta fue 4,4 veces mayor para un filtrado glomerular (FG) <30 ml/min/1,73 m² y 2,5 veces mayor para el



Figura 4. Aortografía intraoperatoria tras implante de endoprótesis aórtica.

índice albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g, comparado con el FG ≥ 90 ml/min/1,73 m² e índice albúmina/creatinina <20 mg/g, respectivamente⁸. Las metaloproteasas al parecer están involucradas tanto en el desarrollo de aneurismas aórticos como en la aparición de ERC, por lo que una inhibición de estas podría disminuir el riesgo de progresión de ERC y expansión aneurismática⁹.

Las principales causas de aneurisma micótico son la inoculación bacteriana directa, la siembra bacteriémica de una lesión de la íntima, placa aterosclerótica o aneurisma preexistente; la infección contigua, y la embolia séptica². En nuestro caso hay 2 etiologías posibles: la siembra bacteriémica (dada la bacteriemia por *S. aureus* existente previa a la formación del pseudoaneurisma y dados los factores de riesgo cardiovasculares del paciente y la visualización de ateromatosis en el TC) o bien la infección contigua (dada la mediastinitis existente previa a la formación del pseudoaneurisma).

En los aneurismas micóticos de aorta torácica existe predominio masculino (3:1) y la media de edad de diagnóstico es de 65 años; en los de aorta abdominal no hay predominio de género y la media de edad del diagnóstico es de 40 años³.

Los hemocultivos son positivos en el 50-85% de los aneurismas micóticos y los microorganismos con mayor afinidad por la pared arterial son las bacterias del género *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. y *Salmonella* spp. (estas últimas prevalentes en poblaciones asiáticas y asociadas a una rotura aneurismática precoz)¹⁰. Un estudio de casos y controles con 483 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* demostró que un retraso de más de 3 días en la retirada del foco de infección estaba asociado a la denominada bacteriemia persistente (definida como aquella que persiste 7 días o más a pesar de la terapia antibiótica), la cual está vinculada a su vez con un peor pronóstico¹¹. Por ello, en nuestro paciente hubiera sido recomendable una retirada más precoz del catéter tunelizado, a pesar de que, en cualquier caso, se logró la resolución de la bacteriemia tras 2 semanas de terapia antibiótica. Las infecciones fúngicas con patógenos como *Candida* o *Aspergillus* son raras, pero pueden ocurrir en pacientes con inmunosupresión, diabetes mellitus o después del tratamiento de una enfermedad fúngica diseminada. En nuestro caso, debido al estado de inmunosupresión del paciente, el hecho de ser diabético y ante la persistencia del cuadro séptico, se decidió asociar empíricamente caspofungina, que se mantuvo 5 días.

Los aneurismas micóticos superficiales se presentan como una masa dolorosa y pulsátil junto con signos sistémicos de infección. Los profundos pueden ser solo evidentes en pruebas de imagen o bien acompañarse de dolor abdominal o lumbar. Los pacientes con aneurismas aórticos pueden manifestarse con fiebre, dolor torácico, hemoptisis, fracaso respiratorio, ronquera, pérdida de conciencia e ictus, y en algunos casos se presentan solo con fiebre de origen desconocido y no llegan a diagnosticarse hasta la rotura. Los cuadros evolucionados pueden presentarse con sepsis, hemorragia o trombosis con síntomas isquémicos^{2,3}.

Ante la sospecha clínica y analítica (leucocitosis y elevación de marcadores inflamatorios, como PCR y velocidad de sedimentación globular [VSG]) de un aneurisma micótico deben realizarse pruebas de imagen y hemocultivos. El TC es la técnica de elección y los hallazgos son característicos de un aneurisma sacular o multilobulado (como se observó en nuestro caso), gas intramural o perivascular y colección de fluido o inflamación tisular

alrededor del vaso¹². El ecocardiograma transesofágico es útil para identificar un aneurisma micótico del seno de Valsalva y la aorta torácica. El diagnóstico de aneurismas micóticos aórticos supone un reto debido a la inespecificidad de los síntomas (como en nuestro paciente, que presentó fiebre e inestabilidad hemodinámica), la rápida progresión de la infección aórtica tras la bacteriemia y la escasez de casos descritos, lo cual puede disminuir el nivel de sospecha clínica.

El tratamiento consiste en terapia antibiótica combinada con desbridamiento quirúrgico con o sin revascularización (dependiendo de estado vascular del paciente y la localización anatómica). En los pacientes que rechazan la cirugía o presentan comorbilidades significativas se puede plantear la terapia antibiótica exclusiva. La terapia antibiótica empírica recomendada consiste en vancomicina combinada con ceftriaxona, una fluoroquinolona o piperacilina-tazobactam, con una duración al menos de 6 semanas, que debe individualizarse según las características del microorganismo y del paciente, así como la localización de la infección^{2,10}.

Las técnicas endovasculares con implantación de *stents* recubiertos son un tratamiento alternativo en casos de alto riesgo quirúrgico (como los pacientes con ERC), de rotura de aneurisma y como una medida temporal hasta el desbridamiento y reconstrucción definitiva, principalmente para aneurismas de aorta torácica en los que se han convertido en el tratamiento de elección¹³. Las complicaciones tempranas de estas técnicas son el síndrome postimplantación, la lesión arterial directa, la malposición del *stent*, la embolia arterial, el infarto visceral, la insuficiencia renal y la muerte. Las complicaciones tardías son la infección, la migración y la rotura del *stent*¹².

La mortalidad de los pacientes con aneurismas aórticos tratados con cirugía es de hasta el 35%; de los que han recibido tratamiento endovascular de hasta el 20%; y de los que han recibido solo terapia antibiótica de hasta el 90%³. Más concretamente dentro del grupo de pacientes con enfermedad renal, un estudio observacional retrospectivo de 27.000 individuos estadounidenses con reparación endovascular de aorta torácica mostró en pacientes con ERC estadio $\geq$ III una mayor mortalidad y menor supervivencia (67, 58 y 48% al año en ERC III, IV y hemodiálisis, respectivamente), en comparación con aquellos con función renal normal (supervivencia de 78% al año)¹⁴. Los principales determinantes de la mortalidad de aneurismas micóticos son la edad avanzada, la infección no debida a *Salmonella*, la no intervención quirúrgica, la infección aórtica grave, la rotura aneurismática, la localización suprarrenal y el *shock*. Las posibles explicaciones de la supervivencia del paciente del caso son su edad, el hecho de que sufriera una bacteriemia por SAMS, la cual presenta menor mortalidad que la asociada a *S. aureus* resistente a la metilicina¹ o la ausencia de rotura del pseudoaneurisma.

CONCLUSIONES

El caso presentado es uno de los pocos descritos en la literatura de aneurisma micótico de aorta torácica (la localización más

infrecuente) en un paciente en hemodiálisis. El diagnóstico se realiza mediante hemocultivos y la TC como prueba de imagen de elección. Una retirada precoz del foco de infección ante una bacteriemia por *S. aureus* se asocia a menor riesgo de bacteriemia persistente. La intervención quirúrgica temprana (con técnicas endovasculares en el caso de aneurisma de aorta torácica) y el adecuado uso de la terapia antibiótica son las claves del éxito terapéutico. Resulta especialmente relevante del caso no solo la rareza de la entidad, sino también la supervivencia del

paciente tras el procedimiento endovascular, pues este presenta una supervivencia menor del 50% al año en pacientes en hemodiálisis. Son necesarios ensayos clínicos que guíen el tratamiento de los aneurismas micóticos, dado que las estrategias terapéuticas actuales se basan en la experiencia clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sinclair MR, Souli M, Ruffin F, Park LP, Dagher M, Eichenberger EM, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia Among Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: Trends in Clinical Characteristics and Outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:393-403.
2. Spelman D. Overview of infected (mycotic) arterial aneurysm - UpToDate. [cited 2022 Apr 19]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infected-mycotic-arterial-aneurysm?source=history_widget
3. Lopes RJ, Almeida J, Dias PJ, Pinho P, Maciel MJ. Infectious thoracic aortitis: a literature review. *Clin Cardiol*. 2009;32:488-90.
4. Yoon WJ, Conley A, Herrera S, Van Dorp D, Lorelli DR. Ruptured Mycotic Abdominal Aortic Pseudoaneurysm in a Patient on Hemodialysis Complicated with Oxacillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. *Ann Vasc Surg*. 2016;35:204.e1-204.e4.
5. Matsui S, Hatta T. Mycotic abdominal aortic aneurysm in a dialysis patient with catheter-related methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Ther Apher Dial*. 2011;15:113-4.
6. Katsuragawa F, Nagahama K, Naito S, Tsuura Y, Otani M, Koide T, et al. Ruptured infected aneurysm of the thoracic aorta associated with tunneled dialysis catheter-related methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in a hemodialysis patient. *CEN case reports*. 2018;7:325-9.
7. Kondo T, Hirota M, Kondo S, Hoshino J, Yoshida M, Isomura T. Post-Thoracic Endovascular Aortic Repair Complicated with Mycotic Aneurysm Rupture, Repaired by Redo Thoracic Endovascular Aortic Repair. *Ann Vasc Surg*. 2016;33:228.e1-228.e4.
8. Matsushita K, Kwak L, Ballew SH, Grams ME, Selvin E, Folsom AR, et al. Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2018;279:107-13.
9. Andreucci M, Provenzano M, Faga T, Michael A, Patella G, Mastro-roberto P, et al. Aortic Aneurysms, Chronic Kidney Disease and Metalloproteinases. *Biomolecules*. 2021;11:194.
10. Cevasco M, Menard MT, Bafford R, McNamee CJ. Acute infectious pseudoaneurysm of the descending thoracic aorta and review of infectious aortitis. *Vasc Endovascular Surg*. 2010;44:697-700.
11. Chong YP, Park SJ, Kim HS, Kim ES, Kim MN, Park KH, et al. Persistent Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:98-108.
12. Lee WK, Mossop PJ, Little AF, Fitt GJ, Vrazas JJ, Hoang JK, et al. Infected (mycotic) aneurysms: spectrum of imaging appearances and management. *Radiographics*. 2008;28:1853-68.
13. Wilson WR, Bower TC, Creager MA, Amin-Hanjani S, O'Gara PT, Lockhart PB, et al. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:412-60.
14. Brown CR, Chen Z, Khurshan F, Kreibich M, Bavaria J, Groeneveld P, et al. Outcomes after thoracic endovascular aortic repair in patients with chronic kidney disease in the Medicare population. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159:402-13.

Enfermedad renal poliquística en paciente con síndrome orofaciodigital tipo 1 de diagnóstico tardío

Elena Moreno Méndez, Libia P. Estupiñán Perico, Carmen Grande Cabrerizo, José L. Rocha Castilla

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2022;14(1):86-87

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El síndrome orofaciodigital tipo 1 (SOFD1) es una entidad rara perteneciente al grupo de ciliopatías cuya clínica cardinal consiste en malformaciones craneofaciales, orales y digitales con patrón de herencia autosómico dominante ligado al cromosoma X, con una mortalidad prenatal prácticamente total en hombres. Se ha estimado una asociación a enfermedad renal poliquística (ERPQ) en el 15-50% de los pacientes con SOFD1.

Mujer de 46 años remitida para estudio de enfermedad renal de 5 años de evolución y presencia de quistes renales. Entre sus antecedentes clínicos se identifican múltiples anomalías con escasa repercusión clínica y que se habían estudiado de forma independiente: lengua bífida, paladar hendido, agenesia de cuerpo calloso, colpocefalia, asimetría ciliar, granuloma eosinófilo frontal, braquidactilia, *hallux valgus* y dedo en martillo de pie derecho. No presentaba antecedentes familiares de interés. El estudio genético detectó mutación de cambio de sentido c.632T>C; p.Leu211Pro en el gen *OFD1*, interpretada como variante de significado incierto que, dada las características fenotípicas, se consideró como *SOFD1 de novo*.

El SOFD1 debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de poliquistosis renal en mujeres jóvenes sin antecedentes familiares y con alteraciones fenotípicas.

Palabras clave: Síndrome orofaciodigital tipo 1 (SOFD1). Enfermedad renal poliquística (ERPQ). Enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

INTRODUCCIÓN

El síndrome orofaciodigital tipo 1 (SOFD1) es una enfermedad congénita rara consistente en malformaciones craneofaciales, orales y digitales debido a una mutación del gen *Cxorf5* (*OFD1*)¹. Este gen codifica una proteína localizada en los centrosomas y cuerpos basales de cilios primarios. Aunque se hereda de forma autosómica dominante ligada al cromosoma X con mortalidad prenatal en hombres prácticamente total, en el 75% de los pacientes ocurre de forma esporádica². Se estima una incidencia de 1/50.000-1/150.000 de los recién nacidos vivos² y se han registrado otras anomalías, como afectación del sistema nervioso central y formación de quistes a nivel renal, pancreático o hepático y vía biliar¹.

La afectación renal consiste principalmente en formación de quistes, que aparecen en el 15-50% de los pacientes con OFD1³. Macroscópicamente, los riñones pueden ser de tamaño normal o aumentado, con quistes generalmente inferiores a 1 cm de diámetro.

La aparición de quistes renales y progresión a ERCT suele darse en la segunda y tercera décadas de la vida, respectivamente, si bien la edad es altamente variable, aun en mujeres pertenecientes a la misma familia⁴.

CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años remitida por alteración de parámetros de función renal de 5 años de evolución con filtrado glomerular estimado por el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 40 ml/min/1,73 m² y estudio de orina con proteinuria no nefrótica. Entre sus antecedentes clínicos se identifican múltiples anomalías con escasa repercusión clínica y que se habían estudiado de forma independiente: lengua bífida, paladar hendido, agenesia de cuerpo calloso, colpocefalia y asimetría ciliar, granuloma eosinófilo frontal, braquidactilia, *hallux valgus* y dedo en martillo de pie derecho. No presentaba antecedentes familiares de interés. Las pruebas de imagen mostraban riñones aumentados de tamaño cuyo parénquima estaba prácticamente

Correspondencia: Elena Moreno Méndez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.

elena.mor.mdz@gmail.com

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

sustituido por múltiples quistes (riñón derecho: 14,7 x 6,7 x 6,1 cm; riñón izquierdo: 7 x 5,7 x 13,8 cm), sin afectación hepática (fig. 1). Ante las alteraciones morfológicas y la presencia de poliquistosis renal (PQR) se solicitó estudio genético con resultado de mutación en el gen *OFD1*, concretamente una variante de cambio de sentido c.632T>C; p.Leu211Pro. Aunque no ha sido registrada previamente en la literatura la consideramos como variante patogénica, dadas las características fenotípicas, y concluimos que se trata de un caso nuevo de SOFD1.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enfermedad renal poliquística (ERPQ) es un hallazgo común en SOFD1, con alta probabilidad de desarrollar enfermedad renal crónica terminal (ERCT), si bien se desconoce la frecuencia y la incidencia real.

Saal et al. examinaron una cohorte de 34 mujeres con SOFD1; 12 (35%) presentaron ERPQ, el 69% si solo se consideraba en adultos con diagnóstico en una media de edad de 29 años. No encontraron correlación entre fenotipo y genotipo ni asociación clínica predictiva con daño renal³. Un estudio realizado por Prattichizzo et al. mostró que la ERPQ está presente en el 16% de los pacientes menores de 18 años y en el 63% de los pacientes mayores de 18 años⁵.

Respecto al desarrollo de ERCT, Saal et al. registraron una mediana de edad de 34 años y la probabilidad de desarrollar fallo renal era mayor al 50% a los 36 años³. Sin embargo, la ERCT se ha registrado en la literatura en un rango de 11 a 70 años y los quistes a veces solo se descubren una vez detectada la caída del filtrado glomerular⁶.

La edad de expresión de la enfermedad renal es altamente variable aun dentro de la misma familia, en función del grado de activación o inactivación de los cromosomas X afectados y de la proteína resultante de la variante genética⁷.

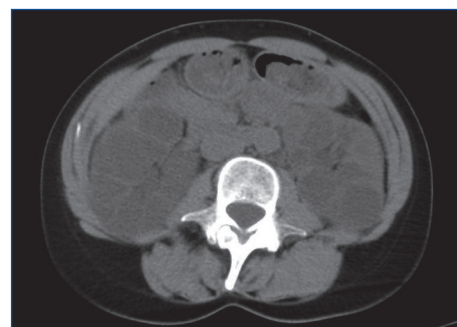


Figura 1. Poliquistosis renal bilateral.
 Riñón derecho: 14,7 cm. Riñón izquierdo: 13,8 cm.

Se sugiere que el mecanismo de daño renal es debido a disfunción ciliar, la cual contribuye a incremento de acúmulo intracelular de AMPc y activación de *mammalian target of rapamycin* (mTOR)⁸; por tanto, algunos estudios sugieren un tratamiento similar al de la poliquistosis renal autosómica dominante, con empleo de antagonistas del receptor vasopresina 2 o incluso inhibidores de mTOR^{9,10}.

El diagnóstico diferencial debería establecerse principalmente con la poliquistosis renal autosómica dominante o recesiva, esclerosis tuberosa y enfermedad de Von Hippel-Lindau².

El SOFD1 es una entidad rara que puede cursar con escasa expresividad clínica y dificultad para el diagnóstico en edades tempranas. Debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de poliquistosis renal en mujeres jóvenes sin antecedentes familiares y con alteraciones fenotípicas.

Conflicto de intereses

Los Dres. Elena Moreno Méndez, Libia P. Estupiñán Perico, Carmen Grande Cabrerizo y José L. Rocha Castilla declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Woolf AS, Feather S, Bingham C. Recent insights into kidney diseases associated with glomerular cysts. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:229-35.
2. Sharma S, Kalish JM, Goldberg EM, Reynoso FJ, Pradhan M. An Atypical Presentation of a Male with Oral-Facial-Digital Syndrome Type 1 Related Ciliopathy. *Case Rep Nephrol*. 2016;2016:3181676. doi: 10.1155/2016/3181676.
3. Saal S, Faivre L, Aral B, Gigot N, Toutain A, Van Maldergem L, et al. Renal insufficiency, a frequent complication with age in oral-facial-digital syndrome type I. *Clin Genet*. 2010;77:258-65.
4. Salinas CF, Pai GS, Vera CL, Milutinovic J, et al. Variability of expression of the orofacioidigital syndrome type I in black females: sex cases. *Am J Med Genet*. 1991;15:574-82.
5. C. Prattichizzo, Macca M, Novelli V, Giorgio G, Barra A, Franco B. Mutational spectrum of the oral-facial-digital type I syndrome: a study on a large collection of patients. *Human Mutation*. 2008;29:1237-46.
6. Toprak O, Uzun A, Cirit M, et al. Oral-facial-digital syndrome type 1, Caroli's disease and cystic renal disease. *Nephrol Dial Transplantation*. 2006;21:1705-9.
7. Toriello HV, Franco B. Oral-Facial-Digital Syndrome Type I. *GeneReviews* (2013). 2002 Jul 24 [updated 2016 Aug 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PMID: 20301367.
8. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: A Hepatorenal Fibrocystic Disorder with Pleiotropic Effects. *Pediatrics*. 2014;134:833-45.
9. Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:97-104.
10. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:5466-71.

El papel de la progresión ateromatosa subclínica en el riesgo cardiovascular: comparativa entre diálisis y trasplante renal

Edgar Alexander Alayón Castro¹, María Luisa Martín Conde^{2,3}

¹Facultad de Medicina. Universitat de Lleida. Lleida

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

³Profesora asociada. Facultad de Medicina. Universitat de Lleida. Lleida

NefroPlus 2022;14(1):88-92

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica es uno de los problemas de salud más importantes en el mundo. Para combatirla, nuestro mejor aliado es el trasplante renal (Tx), ya que ofrece la mayor calidad de vida en los pacientes y resulta el más beneficioso en coste-beneficio a partir del primer año.

Sin embargo, la mortalidad post-Tx se ve encabezada por las enfermedades cardiovasculares. Aunque no se asocia a un solo factor conocido, es una fusión entre los factores típicos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo, y factores específicos condicionados por el propio trasplante.

Este estudio se centra en comparar la progresión de aterosclerosis subclínica en 2 años pre-Tx en diálisis y el mismo periodo post-Tx.

Se estudió a 20 pacientes, la mayoría hombres y con una media de edad de 54,2 años [$\pm 17,2$] y se realizaron ecografías carotídea, femoral, braquial y aórtica, así como el cálculo del índice tobillo-brazo (ITB). A partir de estos estudios se valoró la progresión del número de territorios afectados por placas ateromatosas durante los controles.

El resultado del estudio muestra el 15% de pacientes en progresión durante la diálisis frente al 45% en el intervalo de tiempo post-Tx, por lo que hay un aumento significativo respecto al periodo de diálisis. Se relaciona con la edad y presión arterial sistólica pre-Tx. Se observa también un empeoramiento del perfil cardiovascular en los pacientes, aumento del índice de masa corporal (24,3-26,9, $p = 0,000$), colesterol total (165-187,5, $p = 0,043$) o glicemia (90,79-96,5, $p = 0,049$), que podrían contribuir a la progresión de la enfermedad ateromatosa.

Se concluye que la ateromatosis subclínica presenta mayor progresión en los primeros años de trasplante respecto a la etapa inmediata previa en diálisis, lo cual podría predisponer a una mayor proporción de eventos cardiovasculares asociados a la ateromatosis en la población trasplantada.

Palabras clave: Ateromatosis subclínica. Trasplante renal. Riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se erige como una de las problemáticas de salud más importantes en los sistemas sanitarios de alrededor del mundo. Hoy día, 1 de cada 10 personas en el mundo convive día a día con esta problemática, estadística que sube a 2 de cada 10 en mayores de 65 años¹.

Si hablamos de la enfermedad renal terminal (ERT), alrededor del 2-3% del presupuesto sanitario de países desarrollados va encaminado a esta condición, pese al hecho de que los pacientes son solo el 0,1-0,2% de la población total².

Estos dos hechos se ven agravados por dos factores: la perspectiva de futuro del envejecimiento progresivo de la media de edad de la población, con el aumento asociado de la incidencia de esta condición, y la carga económica que supondrá incluso en los países más ricos, amén de las ya de por sí condiciones precarias de los conocidos como países en desarrollo^{3,4}.

Sin embargo, la técnica que sigue siendo la más adecuada para el tratamiento de estos pacientes es el trasplante renal (Tx). Pese a que sigue siendo la opción terapéutica que ofrece a los pacientes una mejor calidad de vida y tiene un mejor coste-bene-

Correspondencia: Edgar Alexander Alayón Castro

Facultat de Medicina. Universitat de Lleida.

C/ Montserrat Roig, 2. 25008 Lleida.

ealayon.castro@gmail.com.

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

ficio económico a partir del año, sigue sin erigirse como una técnica que ofrezca siempre mejor supervivencia que la hemodiálisis (HD) o la diálisis peritoneal (DP) a medio y largo plazo⁵. Incluso existen informes de algún país que sitúan esta mortalidad cardiovascular post-Tx un escalón más arriba que la de la diálisis, un dato en contra de lo contrastado durante los últimos años, pero que concuerda con el empeoramiento del perfil cardiovascular de estos pacientes⁶.

La estadística, de hecho, indica que la enfermedad cardiovascular es la etiología más frecuente que explica la mortalidad en estos pacientes. El riesgo es mucho mayor que entre la población general, entre los trasplantados existe una cifra del 40% que sufrirán un evento cardiovascular en los primeros 10 años post-Tx⁴.

Esta mortalidad sigue sin poder asociarse a un único factor y se teoriza como una fusión entre factores de riesgo cardiovascular típicos, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el tabaquismo, frente a factores de riesgo específicos pre y post-trasplante, como factores proinflamatorios, enfermedades cardiovasculares postrasplante o la medicación inmunosupresora. La suma de estos factores afecta de forma certera a la formación de placas ateromatosas⁷.

Por tanto, podría afirmarse que, si no se contextualizan los datos de mortalidad, se infravalora el papel directo de la progresión aterosclerótica derivada del trasplante.

Este panorama ha provocado que durante los últimos años el uso de pruebas diagnósticas no invasivas para la detección de enfermedad ateromatosa subclínica y prevención de eventos cardiovasculares mortales, como la ecografía vascular y el índice tobillo-brazo (ITB), hayan aumentado^{8,9}. Estas técnicas destacan, además, porque sirven para llevar a cabo un mejor control de la progresión de la enfermedad y por su excelente coste-beneficio.

Teniendo esto en cuenta, el objetivo de este estudio se centra en comparar la progresión de aterosclerosis subclínica (PAS) carotídea, braquial y femoral durante el periodo previo al Tx, 2 años en diálisis previos al trasplante renal, en relación con el mismo periodo post-Tx.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Se eligieron participantes afectados por ERC, en lista de espera de trasplante renal durante 2 años como mínimo, en diálisis y controlados por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (HUAV). Este periodo fue elegido según estudios derivados del proyecto NEFRONA, eje de consulta en el papel de la PAS, donde se usó esta franja¹⁰.

Se seleccionó a 20 pacientes durante los meses de septiembre de 2019 y enero de 2022, entre los 26 y los 86 años, y que tenían visitas que incluían las pruebas ecográficas programadas de forma anual.

Los criterios de inclusión principales fueron que estuvieran incluidos en lista de espera y tuvieran las pruebas ecográficas hechas durante los 2 años en diálisis previos al Tx y posteriores a este.

Los criterios de exclusión fueron la pérdida de seguimiento ecográfico y clínico o la no presencia de este, trasplante renal previo, antecedentes de eventos cardiovasculares confirmados y la aparición de eventos cardiovasculares durante cualquier momento del estudio.

Datos clínicos y bioquímicos

En el momento del reclutamiento, se recolectó información sobre el estado de salud actual, historial médico, la presencia de factores de riesgo cardiovasculares y uso de medicación. Se utilizaron las exploraciones físicas, pruebas vitales estándares e ITB realizados por el Servicio de Nefrología del HUAV.

Los datos bioquímicos fueron extraídos de muestras de sangre de controles hospitalarios, atención primaria y sesiones de diálisis semanales. La hormona paratiroidea se estandarizó siguiendo un método de conversión reconocido¹¹ para evitar la variabilidad de unidades entre diferentes centros.

Las variables recolectadas fueron las siguientes:

- Variables cuantitativas continuas medidas: edad, índice de masa corporal, colesterol, LDL y HDL, PTH, TAS, TAD, TAM e ITB izquierdo y derecho.
- Variables cualitativas: sexo, HTA, DM, dislipidemia, eventos cardiovasculares y hábito tabáquico.

Ecografía carotídea, femoral, braquial y aórtica

El uso de la ecografía se realizó en ambas arterias carótidas, con los pacientes en posición de decúbito supino, con la cabeza girada 45° contralateral al lado de la sonda. En las zonas femoral, braquial y aórtica abdominal se realizó también en decúbito supino, siguiendo el procedimiento estándar para su toma. El índice tobillo-brazo (ITB) también se realizó siguiendo el protocolo aceptado para su toma¹². Los valores patológicos fueron descritos como $\leq 0,9$ o $\geq 1,4$.

Variables del estudio y análisis de datos

La principal variable del estudio fue el número de placas de ateromatosis, en los diferentes territorios estudiados a lo largo de los controles. La progresión de la enfermedad ateromatosa fue definida por el aumento de número de territorios afectados por placa tanto del periodo de diálisis como del post-Tx.

Análisis estadístico

Se usó el programa SPSS versión 26. Se realizó una regresión lineal usando como variable dependiente el número de placas e independientes los valores pre-Tx: TAD, TAS, IMC, tabaquismo, edad y colesterol total. También se hizo un análisis estadístico de la *t* de Student de las muestras emparejadas (com-

parativa entre diálisis y post-Tx) y un análisis univariante y multivariante.

RESULTADOS

Un total de 20 pacientes fueron incluidos. La mayoría de los pacientes eran hombres (75%) y con una media de edad de 54,2 años [$\pm 17,2$] (mediana: 49), el 5% eran diabéticos, el 90%, hipertensos, el 55%, fumadores y el 40%, dislipidémicos (tabla 1).

Tabla 1. Valores comparativos entre el período bianual en diálisis frente al mismo con trasplante renal

Valores	En diálisis	Con trasplante renal
Características	Pacientes (n = 20)	Pacientes (n = 20)
Hombres (%)	15 (75)	15 (75)
Mujeres (%)	5 (25)	5 (25)
Edad (años)	49,5 ($\pm 17,2$)	49,5 (17,2)
Fumador (exfumador/actual) (%)	11 (55)	11 (55)
Diabetes (%)	1 (5)	1 (5)
Hipertensión (%)	18 (90)	18 (90)
Dislipidemia (%)	8 (40)	8 (40)
IMC (kg/m ²)	24,3 (4,7)	26,9 (4,6)
PAS (mmHg)	135,3 (17,8)	140,8 (22,2)
PAD (mmHg)	82,42 (12,6)	78 (13,1)
TAM (mmHg)	100 (12,8)	98 (14,8)
PTH (pmol/l)	38,7 (34)	11,1 (13,5)
LDL (mg/dl)	94,4 (26,4)	106,8 (30,9)
HDL (mg/dl)	50,5 (11,7)	53,5 (12,1)
Colesterol total (mg/dl)	165 (36,9)	187,5 (36,5)
Glicemia (mg/dl)	90,7 (13,1)	96,5 (13,6)
ITB derecho	1,0 (0,2)	1,1 (0,2)
ITB izquierdo	1,0 (0,19)	1,1 (0,2)

HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PTH: hormona paratiroidea; TAM: tensión arterial media.

Tras el seguimiento, respecto a la progresión aterosclerótica, el 15% de pacientes tuvieron una progresión en el periodo en diálisis, frente al 45% en el mismo intervalo de tiempo postrasplante. La carga ateromatosa postrasplante se relacionó de forma independiente con la edad y las cifras de colesterol pre-Tx.

Se observa un empeoramiento del perfil cardiovascular en los pacientes: índice de masa corporal (24,3-26,9, $p = 0,000$, intervalo de confianza [IC] [-3,64, 1,56]), colesterol total (165-187,5 mg/dl, $p = 0,043$, IC [-45,37, -0,829]), glicemia (90,7-96,5 mg/dl, $p = 0,049$, IC [11,46, -0,230]) (tablas 2 y 3).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra una mayor progresión de la enfermedad ateromatosa postrasplante cuando se compara en un periodo similar en diálisis. A pesar de que no se han valorado los eventos por el corto periodo de seguimiento, estudios previos demuestran que la probabilidad de eventos aumenta a mayor número de territorios ocupados por placa de ateroma¹³.

El número de placas de ateroma medio por paciente post-Tx al final del periodo de seguimiento fue de $0,9 \pm 1,5$ (0-6) aumentando de forma significativa respecto al periodo de diálisis y se relacionó con la edad y la presión arterial sistólica pre-Tx.

Los pacientes a los 2 años del trasplante presentaban un aumento significativo del índice de masa corporal, el colesterol total y la glucemia, todos ellos factores modificables que podrían haber contribuido a la progresión de la enfermedad ateromatosa.

Esta situación es acorde con la literatura y la descripción que se realiza de los factores correlacionados con la mortalidad y morbilidad cardiovasculares de los pacientes trasplantados: la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la edad¹⁴.

De hecho, diversos estudios ya mencionan la necesidad de prevenir este deterioro, a través de un mayor control farmacológico contra la dislipidemia, la HTA y la DM postrasplante o el control del aumento de masa corporal a través de intervenciones no farmacológicas y cambios en el estilo de vida^{4,15,16}.

Por otro lado, la literatura también describe el interés de la presencia de factores de riesgo cardiovascular pretrasplante renal y el número de progresión de placas¹⁷. Este hecho coincide con nuestros resultados, excepto en la diabetes, ya que esta patología no estaba representada en nuestro estudio: solo un paciente padecía esta condición previa al trasplante renal.

Un factor muy descrito en la fisiopatología de la progresión AS post-Tx es también la terapia farmacológica¹⁸. Sin embargo, todos los pacientes recibían la misma triple terapia, por lo que no pudo valorarse. Cabe destacar que las dosis altas de esteroides en el postrasplante inmediato podrían contribuir a la diferencia en progresión observada respecto a la etapa en diálisis.

Tabla 2. Prueba de la t de muestras emparejadas entre las variables analíticas correspondientes de los períodos bianuales en diálisis y con trasplante renal

	Diferencias emparejadas					t	gl	Significación (bilateral)
	Media	Desviación	Error promedio	Intervalo de confianza del 95% de la diferencia				
				Inferior	Superior			
IMC pre - IMC post	-2,606	2,221	0,496	-3,64	-1,56	-5,245	19	0,000
LDL pre - LDL post	-12,32	387,45	9,39	-32,24	7,59	-1,311	16	0,208
HDL pre - HDL post	-2,9082	107,77	2,61	-8,44	2,63	-1,113	16	0,282
Colesterol total pre - Colesterol total post	-23,100	47,58	10,64	-45,37	-0,829	-2,171	19	0,043
Glicemia pre - Glicemia post	-5,7450	122,26	2,73	-11,46	-0,0230	-2,101	19	0,049
TA sist pre - TA sist post	-5,579	28,77	6,60	-19,450	8,292	-0,845	18	0,409
TA diast pre - TA diast post	4,421	16,69	3,83	-3,625	12,46	1,154	18	0,263
TA media pre - TA media post	1,087	19,64	4,5	-8,38	10,55	0,241	18	0,812

Diast.: diastólica; HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; sist.: sistólica; TA: tensión arterial.

Tabla 3. Regresión lineal de las variables analíticas correspondientes entre el período bianual en diálisis y trasplante renal

Constantes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Sig	Intervalo de confianza del 95,0% para B	
	B	Desv. error	β	t			
Edad	0,057	0,021	0,650	2,669	0,020	0,011	0,104
DM	-1,061	1,658	-0,156	-0,640	0,534	-4,673	2,551
Tabaquismo	-0,684	0,710	-0,230	-0,963	0,355	-2,231	0,864
IMC pre	0,005	0,75	0,017	0,072	0,944	-0,159	0,170
Colesterol total pre	0,013	0,010	0,325	1,394	0,189	-0,008	0,034
TA sist pre	-0,058	0,025	-0,691	-2,318	0,039	-0,112	-0,003
TA diast pre	0,045	0,029	0,377	1,548	0,148	-0,018	0,109

Variable dependiente: progresión postrasplante.

Diast.: diastólica; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; sig.: significación; sist.: sistólica; TA: tensión arterial.

Por tanto, los resultados del presente estudio muestran que el trasplante renal puede tener un impacto en la progresión de las placas ateromatosas, aunque las referencias que encontramos en la literatura son casi inexistentes.

Las referencias que hemos consultado son dos: Hernández et al. estudió la ateromatosis subclínica a través de la medición de la progresión ecográfica en el contexto del trasplante renal, pero basándose en el monitoreo del grosor de la túnica íntima y media de la arteria carótida (GIMC). Y Borràs et al.¹⁹ había analizado este aspecto en su estudio entre las modalidades de diálisis (HD frente a DP), en el que se llega a la conclusión de la no diferencia entre una y otra, pero sin tener en cuenta el trasplante renal.

Eso sí, los resultados de Hernández et al. coinciden con los de este estudio, ya que se habla de la importancia de los factores de riesgo pretrasplante como la diabetes y la dislipidemia y la progresión de la calcificación coincide con las de nuestro estudio (50-45%)²⁰.

Sin embargo, cabe comentar en las limitaciones del estudio el tamaño de la muestra. Está limitado por el tiempo en lista de espera para un primer trasplante, a menudo inferior al tiempo de observación establecido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Otero González A, de Francisco A, Gayoso P, López F. Obesity and kidney function; epidemiological study data: Prevalence of chronic kidney disease in Spain. EPIRCE study. *Nefrología (English Edition)*. 2018;38:107-8.
- Global Kidney Health Atlas. 1st ed. Brussels: ISN; 2019.
- Bello A, Levin A, Lunney M, Osman M, Ye F, Ashuntantang G, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ*. 2019; 367:l5873.
- Bikbov B, Purcell C, Levey A, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395:709-33.
- Hernández D, Moreso F. ¿Ha mejorado la supervivencia del paciente tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología (Madr.) [Internet]*. 2013 <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11743>.
- ANZDATA Registry. 41st Report, Chapter 3: Mortality in End Stage Kidney Disease. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia. 2018.
- Hernández D, Alonso-Titos J, Armas-Padrón A, Lopez V, Cabello M, Sola E, et al. Waiting List and Kidney Transplant Vascular Risk: An Ongoing Unmet Concern. *Kidney Blood Press Res*. 2019;45:1-27.
- Junyent M, Martínez M, Borràs M, Betriu A, Coll B, Craver L, et al. Utilidad de las técnicas de imagen y biomarcadores en la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en España: Proyecto NEFRONA. *Nefrología*. 2010;30:119-26. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Jan.10216>
- Joshi F, Lindsay A, Obaid D, Falk E, Rudd J. Non-invasive imaging of atherosclerosis. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2012;13:205-18.
- Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;11:287-96.
- La Piedra C, Fernández E, Casaus MLG, Parra EG. Different biological functions in PTH molecules? What are we measuring? *Nefrología*. 2008;28:123-8.
- Aboyans V, Criqui M, Abraham P, Allison M, Creager M, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation*. 2012;126:2890-909.
- Palanca A, Castelblanco E, Betriu À, et al. Subclinical atherosclerosis burden predicts cardiovascular events in individuals with diabetes and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:93. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0897-y>
- Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17088. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>.
- Birdwell K, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1878-89.
- Stoumpos S, Jardine A, Mark P. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;28:10-21.
- Valdivielso J, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño M, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1938-66.
- Kwiatkowska M, Oldakowska-Jedynak U, Wojtaszek E, Glogowski T, Malyszko J. Potential Effects of Immunosuppression on Oxidative Stress and Atherosclerosis in Kidney Transplant Recipients. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1-10.
- Borràs Sans M, Pérez-Fontán M, Martínez-Alonso M, Bajo A, Betriu À, Valdivielso J, et al. The modality of dialysis does not influence atheromatous vascular disease progression or cardiovascular outcomes in dialysis patients without previous cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017;12:e0186921.
- Hernández D, Triñanes J, Salido E, Pitti S, Rufino M, González-Posada J, et al. Artery Wall Assessment Helps Predict Kidney Transplant Outcome. *PLoS One*. 2015;10:e0129083.

El catéter tunelizado guiado por ultrasonografía en el punto de atención (POCUS). Una propuesta para nefrólogos

Juan Carlos Flores Rodríguez¹, Cindy Belén Salazar López²,
Roberto Mario Salcedo Alejos³, Daniela Yunuen Figueroa Oviedo⁴,
Abraham Edgar Gracia Ramos⁵, Jesús Iván Nafarrate Rivera³

¹Nefrólogo. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Cuernavaca. México

²Servicio de Medicina Interna y Nefrología. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Cuernavaca. México

³Nefrólogo. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Torreón. Coahuila. México

⁴Angióloga. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Cuernavaca. México

⁵Médico internista. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Ciudad de México. México

NefroPlus 2022;14(1):93-95

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Existen tres tipos de accesos vasculares para hemodiálisis en nefrología. La fístula arteriovenosa (FAV), los injertos arteriovenosos (IAV) y los catéteres. Dentro de los catéteres, es común dividirlos en temporales y definitivos.

Entre las indicaciones para la colocación de un acceso tunelizado se incluyen las siguientes: 1) pacientes que se encuentran en proceso de maduración de una fístula; 2) pacientes que no pueden continuar en la modalidad de diálisis peritoneal y que, por el inicio relativamente urgente, no son candidatos a una fístula; 3) en caso de complicaciones de la fístula, como trombosis o estenosis de esta, y 4) pacientes no candidatos o con contraindicación para la creación de una fístula, como agotamiento vascular, falla cardíaca grave o enfermedad arterial periférica.

Tomando en cuenta que en países como EE. UU. se canalizan alrededor de 15 millones de catéteres centrales por año tan solo en unidades de cuidados intensivos, es necesario establecer los mecanismos de seguridad y recordar las técnicas necesarias a fin de estandarizar el procedimiento. Evitar las complicaciones es crucial en todo el procedimiento y, entre las más temidas, se encuentran la canalización arterial, el neumotórax y el hemotórax, así como los abordajes que generan trayectos irregulares y disfunción de accesos vasculares.

Palabras clave: Catéter tunelizado. Acceso para hemodiálisis. POCUS.

Existen tres tipos de accesos vasculares para hemodiálisis en nefrología. La fístula arteriovenosa (FAV), los injertos arteriovenosos (IAV) y los catéteres. Dentro de los catéteres, es común dividirlos en temporales y definitivos¹. El catéter temporal debería ser lo mínimo en toda unidad o centro de hemodiálisis, por lo que en el presente artículo nos referiremos solo al catéter definitivo o tunelizado.

Es conocido que el acceso vascular ideal debe ser de larga duración, lo que condiciona menor morbilidad y mortalidad, por lo que el acceso vascular perfecto no existe. Sin embargo, lo más cercano a esta definición es la fístula¹. Lamentablemente, no todos los pacientes son candidatos a esta. La fístula necesita de, al menos, 6 semanas para madurar para un tratamiento óptimo de hemodiálisis. El catéter tunelizado debe ser entonces la primera elección en todos aquellos que no sean candidatos a una fístula ni a un injerto. Con una duración indeterminada, deberán ser vigilados ante datos de infección o disfunción^{1,2}. Según las recomendaciones de cada fabricante, la vida media de estos podrá ser extendida siempre y cuando lleve un adecuado cuidado.

Correspondencia: Juan Carlos Flores Rodríguez

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Av. Plan de Ayala 1201. Ricardo Flores Magon, 62370

Cuernavaca. México.

drforce.n@gmail.com

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

La National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) recomienda que menos del 10% de los acce-

sos vasculares sean catéteres temporales². También recomienda que el uso de catéteres temporales sea por menos de 2 semanas². Por ende, es una habilidad esencial reconocer y reavivar la técnica necesaria para la colocación de un acceso tunelizado dentro de las habilidades del nefrólogo.

En el mundo moderno, la ultrasonografía en el punto de atención (POCUS, *point of care ultrasound*) es una herramienta que puede permitir la colocación de catéteres tunelizados por nefrólogos, lo que puede ser una alternativa aceptable en condiciones urgentes o de recursos limitados. A este respecto, nosotros realizamos una revisión de esta técnica de colocación de acceso vascular.

Entre las indicaciones para la colocación de un acceso tunelizado se incluyen las siguientes: 1) pacientes que se encuentran en proceso de maduración de una fístula; 2) pacientes que no pueden continuar en la modalidad de diálisis peritoneal y que por el inicio relativamente urgente no son candidatos a una fístula; 3) en caso de complicaciones de la fístula, como trombosis o estenosis de esta, y 4) pacientes no candidatos o con contraindicación para la creación de una fístula, como agotamiento vascular, falla cardíaca grave o enfermedad arterial periférica³.

1. Habrá de mantener al paciente refiriéndose al acceso yugular interno, en posición supina, con el giro gentil de la cabeza hacia el lado contralateral.
2. Ubique los vientres anterior y posterior del esternocleidomastoideo, tomando como referencia el dedo medio en la horquilla esternal, el dedo índice en el triángulo de Sedillot (ubicado dentro de los vientres) y el dedo pulgar por detrás del vientre posterior del esternocleidomastoideo con la mano izquierda.

El abordaje posterior (flecha verde) se enfoca en tomar el vientre posterior del esternocleidomastoideo en dirección a la tetilla contralateral incidiendo por debajo de este (fig. 1).

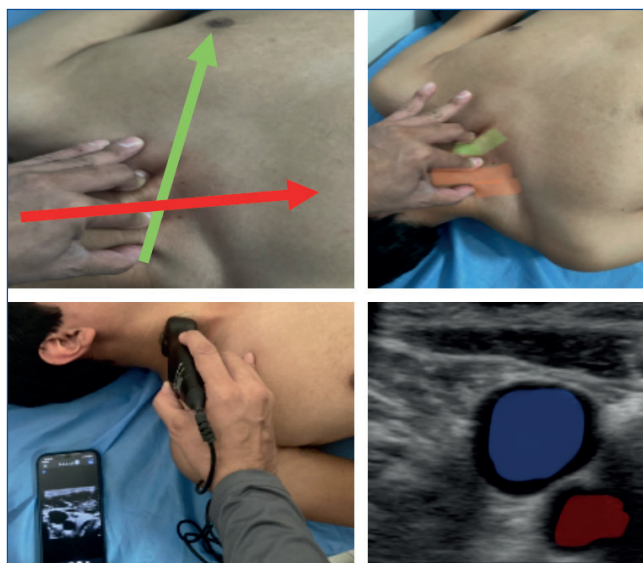


Figura 1. Abordaje yugular derecho, medio y posterior.

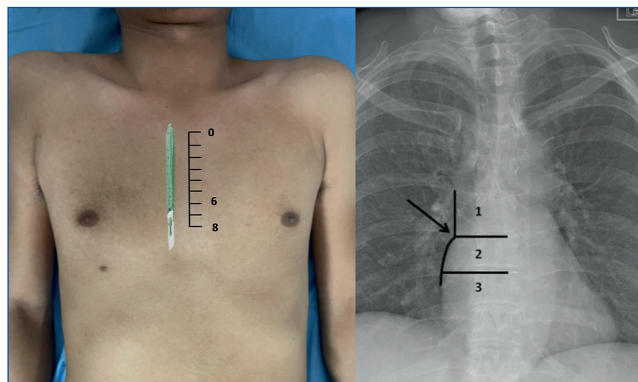


Figura 2. Medición del largo hacia la unión pericavoauricular. Panel de la derecha modificado y reproducido de Engstrom et al.⁴ con permiso.

El abordaje medio (flecha roja) se enfoca en incidir en el triángulo de Sedillot en dirección a la tetilla ipsilateral, justo por delante del vientre posterior del esternocleidomastoideo (v. fig. 1).

3. Esa referencia anatómica permite encontrar por anatomía la vena yugular interna, que, en la ultrasonografía, se colapsará fácilmente al hacer presión, de mayor calibre y más exteriorizada que la arteria (v. fig. 1).
4. Los ultrasonidos actuales de múltiples marcas permiten proyecciones biplano, para encontrar longitudinal y transversalmente la vena, disminuyendo así el riesgo de punciones erróneas de la arteria y de otras estructuras, como los pulmones. Una vena yugular es colapsable a la presión y por delante de la arteria.
5. Una vez canalizado el vaso, se insertará la guía metálica y se verificará su posición adecuada. Recomendamos ampliamente sostenerla con una pinza Kelly para evitar pérdidas fortuitas.
6. La medición del catéter tunelizado se realizará utilizando la guía del bisturí, que, en la mayoría de los proveedores, contiene un bisel numerado hasta 5 cm. Dependiendo de la estatura del paciente, habrá de tomarse una referencia de 6 a 8 cm. Esta referencia anatómica permitirá aproximarse a la aurícula derecha según lo establecido en las guías KDOQI 2019, citando que la posición exacta de un catéter tunelizado debe encontrarse a la mitad de la aurícula derecha para evitar traumatismo auricular y vascular con las consecuentes complicaciones⁴. Esto en ausencia de fluoroscopia, que no es impedimento para realizar el procedimiento, nos aproximará según la radiografía de tórax en la zona 1 a la vena cava superior, en la zona 2 a la unión pericavoauricular y, como meta, en la zona 3 a la aurícula derecha⁴ (fig. 2).
7. La selección del largo del catéter está basada en recomendaciones y las más frecuentes son de 19 a 24 cm para la vena yugular interna derecha, de 28 cm para la vena yugular interna izquierda y de 36 a 42 cm para las venas femorales⁵.
8. Se realiza la construcción del túnel de la siguiente manera. La punta se encontrará de 6 a 8 cm siguiendo una relación directamente proporcional a la estatura. A mayor estatura, será cercano a 8 cm y se dirigirá hacia el hombro ipsilateral.

Es muy importante disminuir al máximo toda curvatura. Estas generan fenómeno de pared y colapsan el flujo haciendo disfunción de este.

9. Recomendamos realizar el túnel en dos pasos y no forzar el paso del tunelizador, pues esto permitirá construir un tracto de salida más estético, uniforme y de mayor funcionalidad. La construcción de un túnel con ángulos muy cerrados generará en ocasiones el colapso del sistema por disminución del flujo.
10. Recomendamos que, una vez insertado el catéter en el conducto de la guía metálica, se verifique con una pinza Kelly la correcta permeabilidad del trayecto y una comunicación adecuada. En ocasiones basta con una mala comunicación en ese sitio para la disfunción del acceso vascular.
11. Se dilatará el acceso a través de la guía metálica previamente descrita y se insertarán las piezas finales. Recomendamos tirar gentilmente de la guía mientras se insertan los dilataadores para guiar la trayectoria, evitando puncionar y crear falsas vías. Los kits con válvula de la marca de su preferencia evitan el sangrado abundante al insertar el catéter.
12. Una vez insertado el catéter tunelizado, se requiere realizar ultrasonografía en el punto de atención para verificar la correcta posición en la aurícula derecha. Es de utilidad instilar y verificar con flujo Doppler a fin de corroborar la posición.

Es una medida adecuada corroborar la posición con una radiografía de tórax. Recordando siempre que puede utilizarse con una adecuada colocación inmediatamente, para lo cual definiremos un acceso vascular exitoso como todo aquel con flujos

mayores de 300 ml/min sin el colapso del testigo en la máquina de hemodiálisis^{5,6}.

Todo procedimiento tiene normas de calidad y en el contexto adecuado el catéter tunelizado debe cumplir los siguientes requisitos para una funcionalidad adecuada según Bagul et al, donde definen permeabilidad un flujo adecuado para una terapia extracorpórea de un flujo sanguíneo de, al menos, 300 ml/min^{5,6}.

El POCUS es especialmente útil para el nefrólogo intervencionista y permite a la enfermera de hemodiálisis guiarse para valorar la maduración de una nueva fístula, identificar anomalías como estenosis, valorar sitios alternos de canulación y mejorar la efectividad al canular, entre otros⁵.

Tomando en cuenta que en países como EE. UU. se canalizan alrededor de 15 millones de catéteres centrales por año tan solo en unidades de cuidados intensivos, es necesario establecer los mecanismos de seguridad y recordar las técnicas necesarias a fin de estandarizar el procedimiento⁵. Evitar las complicaciones es crucial en todo procedimiento y, entre las más temidas, se encuentran la canalización arterial, el neumotórax y el hemotórax, así como los abordajes que generan trayectos irregulares y disfunción de accesos vasculares^{5,6}.

Conflicto de intereses

El Dr. Juan Carlos Flores Rodríguez y colaboradores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira K, Osiason A, Salsamendi J. Vascular Access for Placement of Tunneled Dialysis Catheters for Hemodialysis: A Systematic Approach and Clinical Practice Algorithm. *J Clin Imaging Sci*. 2015;5:31. doi: 10.4103/2156-7514.157858.
2. Lok C, Huber T, Lee T, Shenoy S, Yevzlin A, Abreo K, Allon M, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:4.
3. Bagul A, Brook N, Kaushik M, Nicholson M. Tunnelled Catheters for the Haemodialysis Patient. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:1. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.08.004.
4. Engstrom B, Horvath J, Stewart J, Sydnor R, Miller M, Smith T, et al. Tunneled Internal Jugular Hemodialysis Catheters: Impact of Laterality and Tip Position on Catheter Dysfunction and Infection Rates. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:1295-302. doi: 10.1016/j.jvir.2013.05.035.
5. Lok C, Huber T, Lee T, Shenoy S, Yevzlin A, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:4. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
6. Schoch M, Bennett P, Currey J, Hutchinson A. Point-of-care ultrasound use for vascular access assessment and cannulation in hemodialysis: A scoping review. *Semin Dial*. 2020;33:5. doi: 10.1111/sdi.12909.

¿Cómo podemos mejorar la adherencia terapéutica?

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2022;14(1):96-98

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

La adherencia a un tratamiento por parte del paciente es un desafío que afecta a cualquier profesional de la salud.

En los últimos años se han multiplicado las herramientas tecnológicas que permiten la monitorización del paciente mediante captura de datos, control continuo en tiempo real y con acceso remoto de las informaciones¹.

Entre las tecnologías desarrolladas, se encuentran las que permiten un autoinforme del paciente mediante recopilación de datos subjetivos de adherencia a la medicación al interactuar con el paciente a través de llamadas telefónicas², diarios electrónicos³, plataformas basadas en web⁴ y aplicaciones móviles⁵.

En comparación con otras tecnologías de monitorización objetiva de la adherencia, resultan ser un recurso más económico y menos estigmatizante. Sin embargo, existe una alta probabilidad de que los pacientes informen de manera inexacta, lo que afecta negativamente a la precisión de estas tecnologías¹.

En este artículo nos centraremos en las aplicaciones móviles debido a su enorme proliferación en los últimos años respecto a las demás versiones⁶. Los datos han sido extraídos de las plataformas de distribución digital de aplicaciones móviles Apple Apps Store y Google Play Store y describiremos a continuación aquellas aplicaciones que tengan una versión en español y se hayan actualizado en los últimos 2 años. Además, se han seleccionado las aplicaciones gratuitas, que a menudo contienen anuncios. No obstante, la mayoría tienen también una versión de pago que permite ampliar las herramientas de monitorización de la medicación.

Medisafe

Desarrollada por Medisafe Inc. (EE. UU.)⁷, ofrece principalmente recordatorios de toma de medicación y advertencias de interac-

ción de medicamentos. Cuenta con soporte para varios usuarios y ayudas visuales (en forma de imágenes del aspecto físico de los fármacos). Contiene una base de datos de medicamentos comercializados en EE. UU., pero la aplicación permite añadirlos de forma manual, incluyendo las ayudas visuales.

Las características adicionales, de pago, incluyen medidas de salud, como presión arterial, citas, entradas diarias y médicos.

MyTherapy

Desarrollada por Smartpatient GmbH, afiliada al Hospital Universitario Charité de Berlín (Alemania)⁸, está disponible en casi 30 idiomas. MyTherapy es una aplicación integral de salud y bienestar que permite a los usuarios configurar recordatorios de medicamentos, mediciones de constantes vitales y actividad. Prevé recompensa a la adherencia (a modo de imágenes sorpresa).

TOM

Desarrollada por Innovation 6 AG (Alemania)⁹, sin publicidad en la versión gratuita y anónima. Contiene una amplia base de datos de medicamentos y permite añadirlos de forma manual a tu armario de medicamentos virtual, incluso con una ayuda visual. Así como las aplicaciones previas, envía recordatorios de las tomas diarias y puede registrar (y recordar) mediciones y actividades.

MedControl

Desarrollada por Przemysław Słota (Polonia)¹⁰, es muy práctica. En la pantalla principal a modo de reloj analógico que muestra todos los medicamentos que deben tomarse durante el día, se puede elegir la forma y color de las pastillas con cierta variedad; la dosificación es práctica también. No obstante, la última versión actualizada es de mayo de 2021.

Recordatorio de medicamentos, píldora y medicina

Desarrollada por Sergio Licea (México)¹¹. Es una aplicación concebida originariamente en castellano (no traducida). Desafortunadamente, en la versión gratuita solo permite incluir 3 medicamentos, por lo que su accesibilidad está reducida.

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.

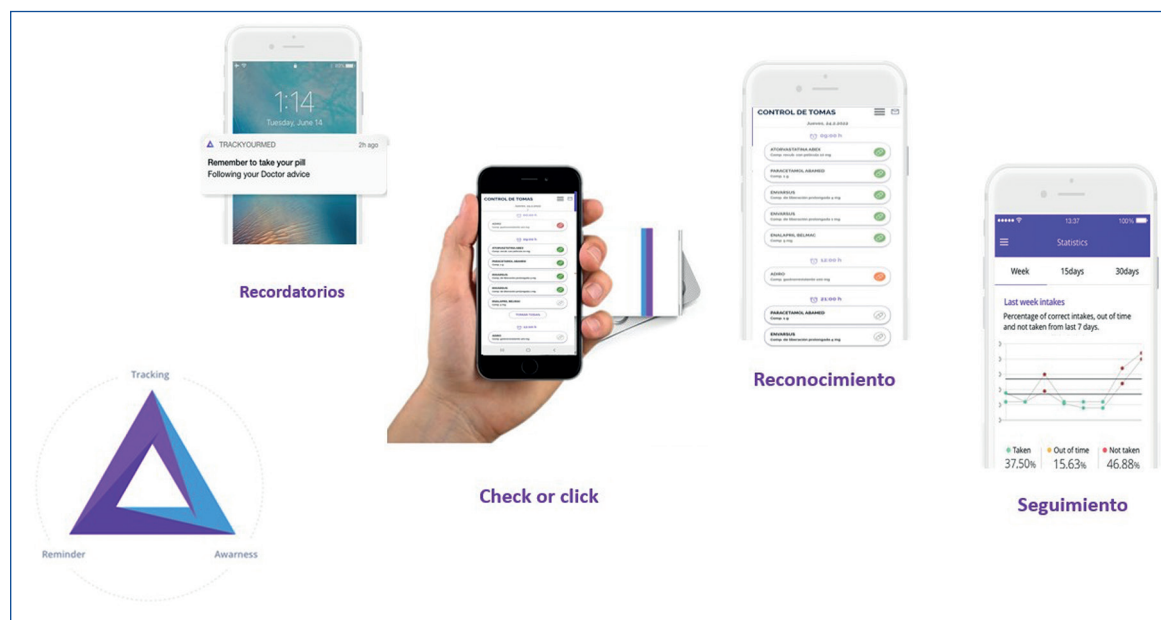


Figura 1. Trackyourmed 2.0, herramienta para pacientes con trasplante renal que facilita la adherencia terapéutica y permite la monitorización del paciente mediante captura de datos y acceso en tiempo real, y en remoto, de las informaciones.

Trackyourmed 2.0

Desarrollada por Global Health-Tech Systems, S.L. (España)¹². Finalmente, esta aplicación está desarrollada en España y, probablemente, es la única enfocada a pacientes con enfermedad renal crónica y validada en concreto en pacientes trasplantados renales/hepáticos¹³: Trackyourmed 2.0 (fig. 1).

Se trata de una aplicación gratuita móvil que envía recordatorios de toma de medicamentos. Los profesionales sanitarios que prescriben los fármacos proporcionan al paciente un código QR que se imprime como calcomanías y la aplicación puede escanearlos para registrar su pauta.

De esta manera se ofertan al paciente una serie de servicios:

- Recordatorio: envía recordatorios, en forma de notificación sonora, que se repetirán en caso de no clicar la medicación como tomada. Igualmente, el paciente podrá ver una imagen tanto de la caja como del comprimido en forma de ayuda visual.
- Seguimiento: se generan una serie de gráficos, a través de los cuales tanto el equipo médico como el paciente pue-

den ser conscientes de cómo se está produciendo la toma de medicación y por ende la adherencia al tratamiento del paciente, adecuando nuestras intervenciones en la mejora de esta.

Además, cuenta con registro de parámetros vitales, chat directo con equipo médico y función añadir familiar (para contar con la ayuda de una tercera persona).

Concluyendo, debido al aumento de las enfermedades renales crónicas y a las polimedicaciones de los pacientes, necesitamos abordar y mejorar la adherencia al tratamiento de nuestros pacientes.

Si bien disponemos de muchas aplicaciones en este sentido, de momento escasean las que son en castellano, gratuitas y, sobre todo, dirigidas a la enfermedad renal crónica.

Conflicto de intereses

El Dr. Marco Montomoli declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mason M, Cho Y, Rayo J, Gong Y, Harris M, Jiang Y. Technologies for Medication Adherence Monitoring and Technology Assessment Criteria: Narrative Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022;10:e35157. doi: 10.2196/35157. PMID: 35266873.
2. Thomas BE, Kumar JV, Chiranjeevi M, Shah D, Khandewale A, Thiruvengadam K, et al. Evaluation of the Accuracy of 99DOTS, a Novel Cellphone-based Strategy for Monitoring Adherence to Tuberculosis Medications: Comparison of Digital Adherence Data With Urine Isoniazid Testing. *Clin Infect Dis*. 2020;71:e513-e516. doi: 10.1093/cid/ciaa333. PMID: 32221550; PMCID: PMC7713673.
3. Morak J, Schwarz M, Hayn D, Schreier G. Feasibility of mHealth and Near Field Communication technology based medication adherence monitoring. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*.

- 2012;2012:272-5. doi: 10.1109/EMBC.2012.6345922. PMID: 23365883.
4. Márquez Fossier S, Mahmoud N, Habib B, Weir DL, Chan F, El Hala-bieh R, et al. Smart about medications (SAM): a digital solution to enhance medication management following hospital discharge. *JAMIA Open*. 2021;4:ooab037. doi: 10.1093/jamiaopen/ooab037. PMID: 34159299; PMCID: PMC8211568.
5. Melilli E, Cestone G, Revuelta I, Meneghini M, Lladó L, Montero N, et al. Adoption of a novel smart mobile-health application technology to track chronic immunosuppression adherence in solid organ transplantation: Results of a prospective, observational, multicentre, pilot study. *Clin Transplant*. 2021;35(5):e14278. doi: 10.1111/ctr.14278.
6. Ryu S. Book Review: mHealth: New Horizons for Health through Mobile Technologies: Based on the Findings of the Second Global Survey on eHealth (Global Observatory for eHealth Series, Volume 3). *Healthc Inform Res*. 2012;18:231-3. doi: 10.4258/hir.2012.18.3.231.
7. Home [Internet]. Medisafe. 2021 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.medisafe.com/>
8. Medication reminder and pill tracker app MyTherapy [Internet].
9. Mytherapyapp.com. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.mytherapyapp.com/>
10. TOM Medications: Gesundheitsapp für Therapie- & Medikament-enmanagement [Internet]. TOM. Innovation 6 AG; 2020 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.tommedications.com/en/>
11. Mind Conflicts. No title [Internet]. Medcontrol.app. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://medcontrol.app/en/>
12. Pill reminder and med tracker [Internet]. Google.com. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.aidaremind.pillreminder>
13. Rahman S. Trackyourmed [Internet]. Trackyourmed.com. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://trackyourmed.com/>