

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Aspectos prácticos de las recientes guías de práctica clínica de la SEN y de la ISPD sobre infección peritoneal en diálisis peritoneal
- Beneficios del ejercicio físico domiciliario en los pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sistemática

■ ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- La influencia genética en el transporte de agua y solutos en la membrana peritoneal

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Anemia y diarrea en una mujer de 75 años con glomerulonefritis C3

■ CASOS CLÍNICOS

- Lo que esconde un dolor abdominal
- PET-TC 18F-colina para la localización de un adenoma paratiroideo en un niño con enfermedad renal crónica
- Necrosis de pene: calcifilaxia y enfermedad renal crónica
- Primer caso de síndrome hemolítico urémico por *Aeromonas caviae* en paciente adulto
- Coexistencia de glomerulonefritis por ANCA-MPO asociada a complejos inmunes posterior a vacunación contra la COVID-19 con Moderna
- Inusual caso de glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal en un paciente con linfoma esplénico de zona marginal

■ RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- Diálisis peritoneal en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria. Eliminación peritoneal, renal y total de sodio y su relación con la mortalidad

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Cómo mejorar tu capacidad de comunicar

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



ELSEVIER

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

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

ISSN: 2014-1637

www.revistanefrologia.com

email: revistanefrologia@elsevier.com

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

Editores:

Roberto Alcázar Arroyo

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor.
Madrid. España

Francisco Ortega Suárez

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

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**

Convocados los *premios*

Íñigo Álvarez de Toledo

de Investigación en Nefrología

- XXXV Edición de los Premios de **Investigación Básica y Clínica**
10.000€
- XXIII Edición de los Premios en **Enfermería nefrológica**
5.000€
- I Edición de los Premios en **Humanización de la atención
socio-sanitaria de las
personas con enfermedad renal**
5.000€

Los premios
más veteranos
de la nefrología
española



Bases e información disponibles en www.fundacionrenal.com
Plazo de presentación de candidaturas hasta el **30 de junio de 2023**



FUNDACIÓN **RENAL**

Nefrodiet

Una APP para ayudar a los enfermos renales a 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

Nueva versión 2023
disponible el 16 de enero

- Más ágil e intuitiva
- Te facilita la elección de alimentos en tu día a día
- Te ayuda a controlar el fósforo sin comprometer la ingesta de proteína

Disponible **en inglés y en español**
Versión **ios® y Android®**

Con el patrocinio de:

 **Santander Fundación**

Avalada por:



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

REVISIONES MONOGRÁFICAS

- 1 • **Aspectos prácticos de las recientes guías de práctica clínica de la SEN y de la ISPD sobre infección peritoneal en diálisis peritoneal**
 Sara Piqueras Sánchez, Francisco Javier Centellas Pérez, Juan Pérez Martínez, Agustín Ortega Cerrato, Carlos Campayo Escolano
- 12 • **Beneficios del ejercicio físico domiciliario en los pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sistemática**
 Ariadna Morera Mas, Anna Junqué Jiménez, Carmen Pérez-Ventana, Eva Segura Ortí, Vicent Esteve Simó

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- 27 • **La influencia genética en el transporte de agua y solutos en la membrana peritoneal**
 Catalina Martín-Cleary

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 33 • **¿Es eficaz y segura la denervación renal en pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial resistente?**
 Ott C, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Fahy M, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:304-10.
 Análisis crítico: Jonay Pantoja Pérez, Verónica Escudero Quesada, Cristina Castro Alonso
- 37 • **¿Qué efecto metabólico y renal presenta la semaglutida en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 en la vida real?**
 Aviles Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Jimenez Millan A, Rivas Ruiz F, Garcia de Lucas MD. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high-risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J.* 2022;15:1593-600.
 Análisis crítico: Clara García Carro, Daniela Valencia, Arianne Aiffil
- 40 • **¿Hay deterioro cognitivo en la población con fracaso renal agudo? ¿Es cuantificable?**
 Vanderlinden JA, Semrau JS, Silver SA, Holden RM, Scott SH, Boyd JG. Acute kidney injury is associated with subtle but quantifiable neurocognitive impairments. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:285-97.
 Análisis crítico: Laura Castañeda-Infante, Marta Dolcet, Sol Carriazo Julio, Nuria García-Fernández
- 45 • **¿Debemos recomendar una dieta baja en sodio como prevención cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca?**
 Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, et al.; SODIUM-HF Investigators. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;399:1391-400.
 Análisis crítico: Miguel Á. González Rico, María Fernanda Alvarado Velásquez, Marco Montomoli, Rafael de la Espriella Juan
- 49 • **¿Existe asociación entre los niveles basales de colesterol remanente y los eventos cardiovasculares y la mortalidad en receptores de trasplante renal?**
 Horace RW, Roberts M, Shireman TI, Merhi B, Jacques P, Bostom AG, et al. Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:382-9.
 Análisis crítico: Florentino Villanego, Luis Alberto Vigara

- 56 • **¿Cómo afectan la obesidad y la pérdida de peso pretrasplante a los pacientes trasplantados renales?**
Grèze C, Pereira B, Boirie Y, Guy L, Millet C, Clerfond G, et al. Impact of obesity in kidney transplantation: a prospective cohort study from French registries between 2008 and 2014. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:584-94.
Análisis crítico: Laia Oliveras, Nuria Montero
- 59 • **¿Qué factores influyen en el filtrado glomerular de donantes y receptores en el trasplante renal de donante vivo?**
González Rinne A, Acosta Sorensen C, Lima SL, Gómez Gil M, Negrín Mena N, Díaz Martín L, et al. Early glomerular filtration rate changes in living kidney donors and recipients: an example of renal plasticity. *Clin Kidney J.* 2022;15:885-94.
Análisis crítico: Leticia García Gago, Sara Erráez Guerrero, Andrés López Muñiz, Catuxa Rodríguez Magariños, Marta Blanco Pardo
- 63 • **¿Puede disminuir la mortalidad en pacientes en hemodiálisis con membrana de flujo superalto?**
Abe M, Masakane I, Wada A, Nakai S, Nitta K, Nakamoto H. Super high-flux membrane dialyzers improve mortality in patients on hemodialysis: a 3-year nationwide cohort study. *Clin Kidney J.* 2022;15:473-83.
Análisis crítico: Fuensanta Clavijo, Fabrizio Poma, María Marín-Balnewe, Manuel Molina
- 68 • **¿Qué efectos sobre la mortalidad puede generar la infección por COVID-19 en pacientes en hemodiálisis durante el primer año de su infección?**
Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al. Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J.* 2021;15:432-41.
Análisis crítico: Gustavo Useche-Bonilla, Juan Casas-Todolí
- 72 • **¿Es la variabilidad glucémica a largo plazo un predictor de mortalidad en pacientes diabéticos en diálisis peritoneal?**
Afghahi H, Nasic S, Peters B, Rydell H, Hadimeri H, Svensson J. Long-term glycemic variability and the risk of mortality in diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *PLoS One.* 2022;17:e0262880.
Análisis crítico: Juan Carlos Quevedo, Adonay Santana, Francisco Valga, Nicanor Vega
- 75 • **En pacientes en diálisis peritoneal, ¿los prebióticos tipo inulina reducen el ácido úrico a través de la modulación de la microbiota intestinal?**
He S, Xiong Q, Tian C, Li L, Zhao J, Lin X, et al. Inulin-type prebiotics reduce serum uric acid levels via gut microbiota modulation: a randomized, controlled crossover trial in peritoneal dialysis patients. *Eur J Nutr.* 2022;61:665-77.
Análisis crítico: Ana Cristina Andrade, Eduardo Josué Banegas, Carmen Díaz Corte

CASO CLÍNICO CERRADO

- 79 • **Anemia y diarrea en una mujer de 75 años con glomerulonefritis C3**
María Montesa Marín, Leticia Lluna Pérez, Liria Terrádez Más, Tamara Malek Marín

CASOS CLÍNICOS

- 85 • **Lo que esconde un dolor abdominal**
Sara Barakat Fernández, Paula Martín Escuer, Sara Álvarez Tundidor, Carmen Calderón González, Karina Ampuero Anachuri, Michal Cervienka, Rubén Velasco Pilar, Esther Hernández García, M.ª Victoria Oviedo Gómez, Sandra Sanz Ballesteros, Elena Laherran Rodríguez, José Carlos Zornoza Rebollo, José Manuel Martín Antorán
- 90 • **PET-TC 18F-colina para la localización de un adenoma paratiroideo en un niño con enfermedad renal crónica**
Sara de Lucas Volle, Olalla Álvarez Blanco, Ana Belén Martínez López, Daniel Barraca Núñez, Dany Zamudio Rodríguez
- 95 • **Necrosis de pene: calcifilaxia y enfermedad renal crónica**
Antonio Jalón Monzón, Alejandro Quintás Blanco, Laura Modrego Ulecia, Manuel Gorostidi Pérez, Eva Tamargo Díaz
- 100 • **Primer caso de síndrome hemolítico urémico por *Aeromonas caviae* en paciente adulto**
Daniel Pecci, Sergio Barroso Hernández, Jorge Alberto Rodríguez Sabillón, Álvaro Álvarez López, Nicolás Roberto Robles

- 102 • Coexistencia de glomerulonefritis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos dirigidos contra la mieloperoxidasa (ANCA-MPO) asociada a complejos inmunes posterior a vacunación contra la COVID-19 con Moderna**

Ixchel Flores Monge, Alberto Alfaro Murillo, Rodolfo Guzmán Cervantes, Gerardo Barquero Fernández

- 108 • Inusual caso de glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal en un paciente con linfoma esplénico de zona marginal**

José de la Flor, Francisco Díaz, Jacqueline Apaza, Cristina Seri, Francisco Valga, Patricia Núñez, Andrea Rivas, Miguel Rodeles del Pozo, Elisa Ruiz

RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- 113 • Diálisis peritoneal en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria. Eliminación peritoneal, renal y total de sodio y su relación con la mortalidad**

Daniel González Sánchez

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 127 • Cómo mejorar tu capacidad de comunicar**

Marco Montomoli

Programa de ejercicio en diálisis

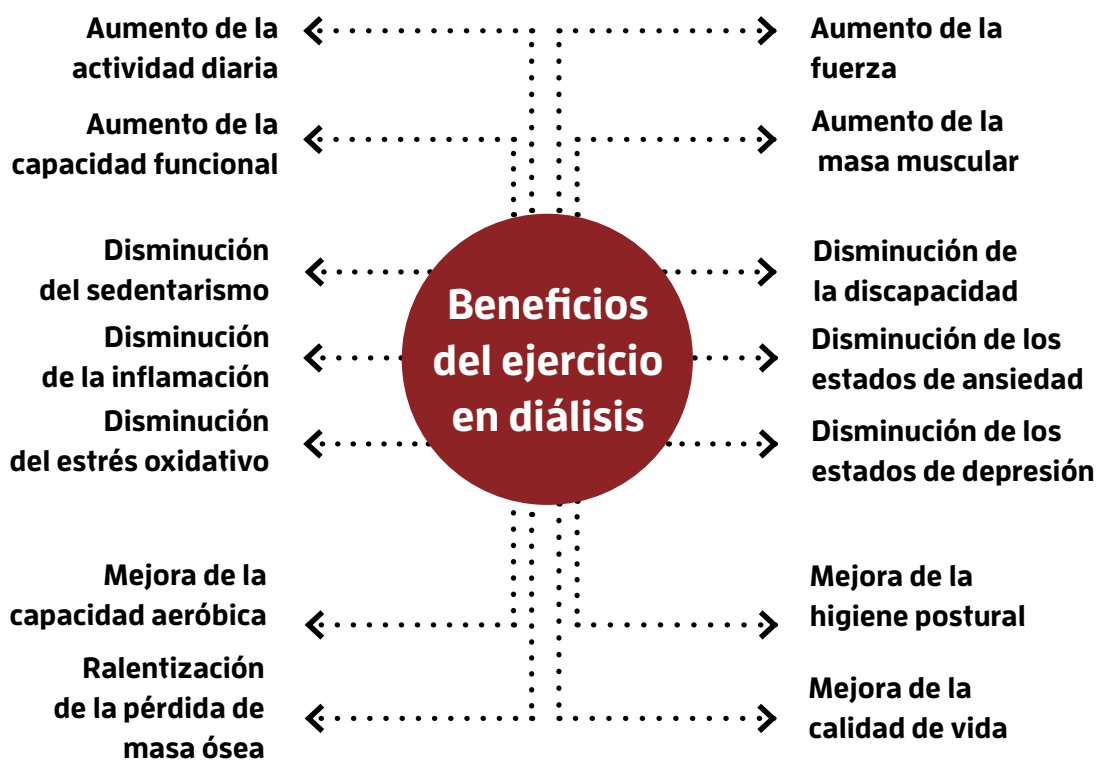


FUNDACIÓN **RENAL**

www.fundacionrenal.com



Desde 2016 · 563 pacientes con ERC beneficiados · 77 educadores físicos



Colaboran:



Universidad Camilo José Cela



CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Universidad de Alcalá

Universidad de Vigo

Universidad Europea LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES

Universidad Francisco de Vitoria UFV Madrid

UNIVERSIDAD NEBRIJA

Aspectos prácticos de las recientes guías de práctica clínica de la SEN y de la ISPD sobre infección peritoneal en diálisis peritoneal

Sara Piqueras Sánchez¹, Francisco Javier Centellas Pérez¹, Juan Pérez Martínez¹, Agustín Ortega Cerrato¹, Carlos Campayo Escolano²

¹Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

²Servicio de Medicina Interna. Hospital de Hellín. Hellín. Albacete

NefroPlus 2022;14(2):1-11

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

RESUMEN

Para mejorar la calidad y expansión de la diálisis peritoneal, se han publicado en los últimos años varias guías con directrices que intentan ayudar a unificar criterios a nivel global. Las más actuales tratan sobre la infección peritoneal, la complicación más temida por las consecuencias que produce al poner en riesgo la vida del paciente y su permanencia en la técnica. Este documento plasma de forma práctica las recomendaciones sobre la peritonitis desde su presentación clínica, diagnóstico, seguimiento, tratamiento y registro, y hace hincapié en las diferentes medidas de prevención. Como cambio relevante se actualiza el estándar de calidad en 0,4 episodios/paciente-año como confirmación de las menores tasas conseguidas en años previos.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Peritonitis. Infección peritoneal. Profilaxis. Prevención. Tratamiento. Tratamiento antibiótico.

INTRODUCCIÓN

La diálisis peritoneal (DP) como tratamiento renal sustitutivo (TRS) tiene una presencia variable en el mundo¹, influida por varios factores: sociales, nivel de desarrollo, políticas sanitarias y recursos asignados². Las características de la DP, con menor requerimiento de personal, menor infraestructura y mayor número de pacientes tratados por nefrólogo, le han brindado un mayor uso en algunos países con sistemas de salud en desarrollo³. Debido a este contexto, existe una escasez de evidencia sólida con pocos ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos. En muchas ocasiones, el tratamiento práctico diario se basa en experiencias observacionales, no controladas y locales⁴.

Esta incertidumbre afecta incluso a la complicación más frecuente y temida de la DP⁴, las infecciones peritoneales. Para que

la DP avance, es fundamental unificar criterios⁵, lo cual facilitaría las investigaciones, estudios y la posible comparación entre registros. Para ello, la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD, por sus siglas en inglés) ha publicado, hasta la fecha, varias guías sobre la prevención y tratamiento de la peritonitis en 1983, 1993, 1996, 2000, 2005, 2010, 2016 y la más reciente en 2022⁶⁻¹². Por su parte, en España el grupo de trabajo en DP de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) publicó en el año 2021⁴ una guía de práctica clínica con adaptaciones a nuestro entorno sociosanitario y revisiones actualizadas de los estudios publicados.

Este documento tiene como objetivo plasmar la unificación de las dos guías más recientes^{4,12} para su utilización práctica en nuestro medio o en otros con similares características, en consonancia con los valores de la revista *NEFROPLUS*. Las dos guías utilizaron para cada variable el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia aportada, por lo que, para obtener toda la información, seguimos recomendando su lectura.

¿CUÁL ES LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE UNA PERITONITIS?

La clínica por la que el paciente va a consultar incluye dolor abdominal asociado o no a náuseas, vómitos, diarrea o fiebre.

Correspondencia: Sara Piqueras Sánchez

Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

C. Hermanos Falcó, 37. 02006 Albacete.

spiquerass@sescam.jccm.es

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

De forma coincidente o aislada, el paciente puede contactar por haber apreciado líquido turbio. En ocasiones, el dolor precede en horas a la respuesta inflamatoria visible. Su intensidad no se correlaciona con la gravedad del cuadro, ya que el dolor es subjetivo¹⁴. Hay que considerar que la presentación clínica en pacientes con diálisis peritoneal automatizada (DPA) puede retrasarse debido a los intercambios cortos y frecuentes nocturnos⁴. Los signos que debemos explorar y que se asocian a este cuadro son el dolor abdominal generalizado con la palpación y, en algunas ocasiones, datos de irritación peritoneal^{4,12}. El dolor y la sensibilidad localizados deben despertar la sospecha de otra patología abdominal subyacente¹¹. Como en cualquier otra patología, debemos considerar el ingreso si el estado general del paciente está afectado, si existen datos de sepsis o si el dolor fuera incontrolable⁴. Sospecharemos, también en estos casos, de otra patología abdominal¹⁵. Asimismo, realizaremos una valoración del orificio y el túnel para descartar que presente eritema o exudado¹². En caso de duda o sospecha clínica, siempre debe iniciarse el estudio diagnóstico⁴ y establecer el tratamiento lo más precoz posible hasta que pueda descartarse la peritonitis (1C ISPD)¹².

¿EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO DIAGNÓSTICO?

Es fundamental entrevistar al paciente y revisar su historia clínica para detectar antecedentes actuales y previos (procesos abdominales, infecciones previas, procedimientos bacteriémicos o por continuidad, y tratamiento antibiótico reciente), para así identificar la posible vía de contaminación y, por tanto, los microorganismos implicados⁴. También debemos preguntar de una manera no inculpatoria sobre posibles errores durante la manipulación en el domicilio.

Si el paciente ha consultado por líquido turbio, debe traer al hospital esa bolsa para una inspección directa y la recogida de muestras. Si ha introducido el siguiente intercambio, este se drenará tras una permanencia mínima de 2 h recogiendo otras muestras. En estos casos, la doble muestra puede acelerar el diagnóstico y permite ver la evolución inicial⁴. Si la presentación clínica abdominal aparece con el abdomen en vacío (p. ej., DPA con día seco) se realizará de la misma manera un intercambio con permanencia durante 2 h recogiendo las muestras necesarias⁴. La correcta obtención y procesamiento de las muestras son esenciales para aumentar la tasa de resultados positivos¹¹.

Sobre las pruebas de imagen, la radiografía abdominal en general no es necesaria. Una tercera parte tendrá neumoperitoneo sin significado patológico, debido a los intercambios¹². Se puede ampliar con tomografía axial computarizada, que se utilizará en caso de sospecha de otra afección abdominal⁴.

¿QUÉ MÉTODOS USAMOS PARA LA OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS?

Ambas guías recomiendan la realización mínima de un recuento celular, una tinción de Gram y el cultivo^{4,9,12} (1B ISPD). Debemos adecuar la recogida y el procesamiento para evitar que se produzca una contaminación de la muestra.

Tras la permanencia, se recogen mediante asepsia 50-100 ml del líquido de diálisis en contenedor estéril sin conservante¹². El estudio de la celularidad peritoneal es de gran utilidad junto con otros rasgos clínicos y bioquímicos para el diagnóstico diferencial de un drenaje turbio⁴. Otros métodos, baratos, rápidos y fiables, son las tiras reactivas de esterasa leucocitaria de los análisis de orina que dan una medida cualitativa con un valor predictivo positivo del 95%¹⁶. Además del hemograma automático modificado sobre el efluente⁴, la citología convencional (tinción de Giemsa y prueba de Papanicoláu) no se realiza de forma habitual, salvo sospecha para detectar neoplasias⁴.

Para la tinción de Gram directa, se envía un tubo, que puede centrifugarse para mejorar el rendimiento, ya que habitualmente el resultado es negativo. Su mayor ventaja es que puede demostrar precozmente hifas y modificar el esquema empírico inicial¹¹ (137, 138, 139 ISPD)¹². Para el cultivo, se inoculan de forma directa unos 5-10 ml en frascos de hemocultivos (aerobio y anaerobio) (1C ISPD, 140-143)¹². Esto simplifica el procedimiento y consigue una alta tasa de resultados positivos en poco tiempo. Otros medios de cultivos sólidos pueden ser utilizados (aeróbicos, microaerófilos y anaeróbicos, en atmósfera con el 5-10% de CO₂) para ayudar a identificar bacterias de crecimiento lento (144, 145 ISPD)¹², además de los específicos para hongos⁴.

Los cultivos deben mantenerse a temperatura ambiente, aunque la inoculación a dos temperaturas (ambiente y 35-37 °C) puede mejorar el rendimiento (146 ISPD)¹², mientras que el resto de las muestras debe conservarse a menos de 4 °C si no son remitidas al laboratorio⁴. Idealmente, las muestras deben ser procesadas en menos de 6 h; los retrasos mayores de 12 h pueden reducir la fiabilidad⁴.

La velocidad con que se establece el diagnóstico microbiológico es muy importante. En más del 75% de los casos, se puede establecer en menos de 3 días. Sin embargo, no hay que descartar que pueda haber otras bacterias de lento crecimiento, por lo que conviene revisarlos de forma periódica hasta la resolución del episodio⁴. Si pasados 3-5 días de la incubación los cultivos siguen siendo negativos, debemos repetir la recogida de todas las muestras (recuento de células y tinción de Gram) e insistir en buscar organismos menos habituales, como hongos y micobacterias, realizando subcultivos de las primeras muestras^{4,12}. Para mejorar los resultados y acelerar el crecimiento, se puede centrifugar el efluente y cultivar el sedimento resultante en frascos de hemocultivos y en medio sólido⁴ (2C ISPD, 39, 142, 143)¹².

También es aconsejable recoger torunda del orificio¹³. Los hemocultivos de sangre periférica se recogerán en casos de sepsis (133 ISPD)¹² o de inmunosupresión (134 ISPD)¹².

En los últimos años se han desarrollado otras técnicas diagnósticas para mejorar la rapidez, aunque ninguna ha demostrado ser superior a los medios habituales. Ensayos de biomarcadores (metaloproteinasas 8 y 9 de la matriz [149 ISPD]¹², interleucina 6, gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina [150 ISPD] y procalcitonina) que parecen útiles para excluir pe-

ritonitis con un alto valor predictivo negativo más del 95% (156 ISPD)¹², determinación de adipocinas y de endotoxinas (66, 67 SEN)⁴, niveles de óxido nítrico (63 SEN)⁴, detección mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) validada para micobacterias en la práctica clínica (62 SEN)⁴, secuenciación de ácido ribonucleico (ARN) ribosómico para detectar aislamientos ocultos adicionales (152 ISPD; 61 SEN)^{4,12}, diferentes modos de utilización de la espectrometría de masas (151, 153 ISPD)¹² y la citometría de flujo, que determinan un patrón inmunológico específico, denominado huellas inmunológicas (154, 155 ISPD)¹² para las bacterias grampositivas, gramnegativas y los cultivos negativos, pero sin poder determinar el antibiograma^{4,11} (155 ISPD)¹². Estas dos últimas aún deben validarse antes de la aplicación clínica¹¹. El índice sérico de galactomanano podría ofrecer una detección rápida de peritonitis fúngica, pero presenta una sensibilidad y una especificidad limitadas (el 65,2 y el 85,0%, respectivamente; 157, 158 ISPD)¹².

Una vez que se haya identificado el microorganismo causante, se podrán realizar cultivos posteriores para su seguimiento inoculando únicamente el efluente en frascos de hemocultivo¹². Si se retirase el catéter peritoneal, es apropiado mandarlo a cultivar.

Para evitar el retraso en el tratamiento, se debe iniciar el tratamiento antibiótico una vez que se hayan obtenido las muestras sin esperar los resultados de laboratorio^{4,12} (1C SEN).

¿QUÉ TRATAMIENTO INICIAMOS?

El tratamiento empírico debe cubrir los cocos grampositivos y los bacilos gramnegativos (BGN), que son los gérmenes más frecuentes, los primeros por contaminación y los segundos por continuidad^{4,12}. Debemos modificar el protocolo según las resistencias bacterianas del centro. Las dosis antibióticas deben ajustarse a cada paciente según su función renal residual y comorbilidades (edad, hepatopatía o posibles interacciones medicamentosas) y es deseable situarse en el rango alto para asegurar la eliminación del microorganismo¹². Es importante resaltar la escasez de estudios controlados que permitan establecer las dosis de manera fiable. En la tabla T5 de la SEN⁴ y en la tabla 5 de la ISPD¹² encontramos indicaciones generales.

Ambas guías^{4,12} proponen vancomicina o una cefalosporina de primera generación para la cobertura de grampositivos y un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación para la cobertura de gramnegativos (96 ISPD)¹². La SEN⁴ aconseja limitar el uso de aminoglucósidos en pacientes con función renal residual significativa (2C), aunque se asociaron con mayor probabilidad de cura médica contra gramnegativos (96 ISPD)¹² y existen algunos estudios que no han confirmado su nefrotoxicidad con la administración intraperitoneal (163-165 ISPD)¹². Debido a la alta frecuencia de alergias, sobre todo a betalactámicos, es adecuado disponer de protocolos secundarios. Se han realizado estudios que demuestran la eficacia de cefepima en monoterapia como protocolo de inicio¹² (2B ISPD, 167-169). Esta pauta puede ser útil en medios con pocos recursos. Carbapenémicos y daptomicina son alternativas para la cobertura de gram-

negativos y grampositivos, aunque existe menos experiencia¹². Ambas guías^{4,12} consideran de elección la vía intraperitoneal para la administración, gracias al hecho de que estos antibióticos son seguros y mantienen la estabilidad en las soluciones de diálisis (tabla 7 ISPD)¹² (227-231 SEN; 1B ISPD). Esto permite seguir la pauta ambulatoriamente. Algunos centros aportan las bolsas con el antibiótico preparado y en otros el paciente está entrenado para su preparación (1B SEN). Como excepción, si el paciente presenta signos de sepsis, se considera necesaria la vía intravenosa (14 SEN; 1B ISPD). La vía oral aislada no se recomienda por ser insuficiente⁴ (1C SEN), pero podría valorarse como una vía secundaria según la ISPD¹¹.

Para la pauta debemos elegir cada cuánto tiempo debe realizarse la administración intraperitoneal. Para los aminoglucósidos se aconseja el régimen intermitente para disminuir los efectos secundarios (1B SEN)⁴. Mientras que para vancomicina, cefalosporinas y carbapenémicos se admiten ambas exposiciones, con un beneficio teórico de la administración continua ya que puede prevenir los niveles subterapéuticos (1B, 2C SEN; 237, 240)⁴. Se sugiere que para vancomicina y aminoglucósidos se monitoricen los niveles plasmáticos (2B SEN)⁴, aunque la correlación con los niveles intraperitoneales no está totalmente validada.

La mayor eficacia depurativa de la DPA puede afectar a la farmacocinética de algunos antibióticos. La transferencia a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) no debe ser la práctica habitual (2D SEN)⁴. En aquellos con día seco, se puede introducir un cambio diario de mínimo 6 h de permanencia para realizar la administración, aunque la SEN⁴ aconseja la utilización de antibióticos con administración continua durante los intercambios cortos (1B SEN)⁴.

Como tratamientos coadyuvantes podemos añadir en las bolsas anestésicos locales (ej. de 3 a 5 ml de mepivacaína al 2% por bolsa) para ayudar en el control del dolor. Junto al tratamiento oral o parenteral, los lavados peritoneales y la administración de heparina pueden ser útiles en presencia de turbidez, fibrina o dolor importante ya que ayudan a mejorar la dinámica peritoneal⁴ (226 SEN)⁴. Debido a la disminución de la ultrafiltración durante la fase inflamatoria de la peritonitis, puede ser necesario aumentar la concentración de los intercambios o añadir icodextrina^{4,12} (220 SEN). Otras estrategias pensadas para prevenir las recaídas (221-224 SEN)⁴, como asociar la rifampicina oral o el sellado de catéteres con antimicrobianos o urocina o alteplasa, no han demostrado efectividad, aunque pueden tener un beneficio teórico⁴ (84, 314, 317 ISPD)¹².

¿CÓMO DEFINIMOS LA PERITONITIS?

La infección peritoneal ocurre tras la invasión de la cavidad peritoneal por un agente infeccioso (bacteria u hongo) que produce una reacción inflamatoria. Es posible la presencia de microorganismos en el espacio peritoneal sin inflamación, por una colonización o si el paciente no es capaz de desarrollar una respuesta inflamatoria. También puede ocurrir tras una peritonitis en remisión clínica con persistencia microbiológica.

Para diagnosticar la peritonitis, se deben cumplir, al menos, dos de los siguientes criterios:

- Presentación clínica compatible.
- Líquido turbio con un recuento leucocitario en el efluente de diálisis $> 100/\text{ml}$ o $> 0,1$ por $10^9/\text{l}$ con $> 50\%$ de polimorfonucleares (PMN) (130 ISPD)¹².
- Cultivo positivo (1C ISPD)¹².

El recuento de leucocitos en el efluente depende en parte de la duración de la permanencia¹¹. Por ello, en aquellas muestras recogidas con una permanencia inferior a 2 h la presencia de $> 50\%$ de PMN debe hacernos actuar como ante una peritonitis, aunque el recuento sea menor a 100 por ml (4, 130 ISPD)¹².

Si nos encontramos ante un caso que cumple los dos primeros criterios, pero sin identificar microorganismo causante, se define como peritonitis con cultivo negativo¹². Puede ocurrir tras una exposición reciente a antibióticos, una recogida de muestra subóptima o un procesamiento erróneo (medios de cultivo específicos para organismos de crecimiento lento)¹². Además, también existen causas no infecciosas, como la peritonitis eosinofílica o química por icodextrina, aunque habitualmente no presentan la elevación de PMN.

Cuando el paciente presenta manifestaciones clínicas de infección del orificio o del túnel, debemos plantearnos si existe una peritonitis asociada, debido a su estrecha relación¹³. Este riesgo existirá durante los siguientes 3 meses (18 ISPD)¹². Si durante este tiempo ocurre y coincide que es el mismo organismo o con cultivo negativo (del catéter o peritoneal), la definimos como peritonitis relacionada con el catéter¹² (18-19 ISPD)¹².

Si la peritonitis ocurre en contexto de una inflamación intestinal o hepatobiliar, una perforación o isquemia de órganos intraabdominales, se denomina peritonitis entérica (también conocida como quirúrgica) y se clasifica como tal, aunque el cultivo fuera negativo¹². El diagnóstico suele ser un reto y el retraso de tratamiento específico aumenta la morbilidad y la mortalidad hasta una tasa cercana al 50% (21, 22 ISPD)¹². La identificación de múltiples microorganismos (particularmente la asociación de grampositivos y negativos) es muy sugestiva de este cuadro, aunque ocurre en menos del 20% de los casos (21, 23 ISPD)¹². Según la revisión española, se define si existen dos microorganismos entéricos (enterobacterias, enterococos o anaerobios intestinales) y pone en discusión si el aislamiento de un solo microorganismo anaerobio intestinal también establece el diagnóstico⁴.

La infección peritoneal por micobacterias se suele presentar con una respuesta inflamatoria predominantemente monocitaria⁴. La peritonitis por hongos se denomina fúngica.

Definimos como cura médica completa cuando se resuelve la peritonitis sin haber presentado ninguna de las siguientes complicaciones: recaída/peritonitis recurrente, retirada de catéter, transferencia a hemodiálisis durante 30 días o muerte¹².

Si en el recuento celular se observan $> 10\%$ de eosinófilos, se establece el diagnóstico de peritonitis eosinofílica. En otras peritonitis, como las fúngicas, por parásitos, en relación con agentes químicos (vancomicina) o con icodextrina, podemos encontrar algún porcentaje de eosinófilos⁴. Si el efluente presenta de forma predominante glóbulos rojos, se define como hemoperitoneo y no debe clasificarse como peritonitis⁴. Para el diagnóstico diferencial completo, puede acudir a la tabla D5 de la guía de la SEN⁴.

¿CÓMO SEGUIMOS LAS PERITONITIS?

Es fundamental monitorizar evolutivamente el curso de la infección, programar una revisión clínica presencial incluyendo recuento celular cada 48-72 h hasta que haya constancia clara de mejoría clínica⁴. En el seguimiento de la peritonitis, la tendencia natural, si se ha identificado el microorganismo y es sensible, suele ser continuar con la terapia inicial, pudiendo recoger otro cultivo de confirmación o no. Si las manifestaciones clínicas no mejoran, no hay duda de que debemos repetir cultivos tengamos o no ya un aislamiento y ampliar la búsqueda a gérmenes poco habituales⁴. Como indicación general, se recomienda una duración mínima de 14 días para el tratamiento antibiótico (1B SEN)⁴, ajustando en algunos casos en función del aislamiento microbiológico o la presentación clínica (14 SEN)⁴.

¿DE QUÉ MANERA CLASIFICAMOS LAS PERITONITIS?

Según el aislamiento microbiológico

Véase la tabla 1.

Según el tiempo de evolución

Ambas guías determinan como fecha de inicio de la técnica el primer día de entrenamiento, ya que marca la continuación del tratamiento a largo plazo. Los lavados intermitentes para mantener la permeabilidad del catéter no cuentan. Por ello, la peritonitis prediálisis se define si ocurre después de la colocación del catéter y antes de comenzar con la técnica¹¹. Si ocurre en los primeros 30 días de la colocación, se habla de peritonitis asociada a la inserción del catéter¹¹.

La recaída o recidiva (en inglés, *relapsing*) aparece antes de 4 semanas tras completar el tratamiento de un anterior episodio provocado por el mismo germen (o resultado negativo). La peritonitis repetida o reincidente (en inglés, *repeat*) aparece después de 4 semanas tras completar el tratamiento de un anterior episodio provocado por el mismo germen. La peritonitis recurrente (en inglés, *recurrent*) es la infección por un germen distinto que sucede antes de 4 semanas tras terminar el tratamiento de otro episodio. Véase la tabla 2 a modo de resumen.

La infección refractaria es un episodio que no muestra signos de resolución (persiste el líquido turbio o un recuento celular por encima de 100/ml) tras 5 días de tratamiento antibiótico apropiado.

Tabla 1. Resumen de la actitud terapéutica según el aislamiento microbiológico y la vía de contaminación de las peritonitis en diálisis peritoneal. Contenido basado en las guías recientes^{4,12}

	Estafilococos coagulasa-negativos	Staphylococcus aureus	Streptococos	Enterococos	Corynebacterium	Otros grampositivos
Vía de contaminación más frecuente	Contacto manual	Portadores nasales. Contacto manual	Cavidad oral u origen entérico	Origen entérico	Flora cutánea	
Características	Clinicamente poco agresivos. Formación de biopelículas	Presentación clínica variable. Elevada asociación con infección del catéter	Presentación clínica poco agresiva habitualmente. <i>Streptococcus viridans</i> : más riesgo de recaída	Complicadas. Relación con el proceso quirúrgico. Polimicrobianas. Resistencias (<i>Enterococcus faecium</i>). Formación de biopelículas	Alto riesgo de peritonitis repetida	Poco frecuentes. <i>Aerococcus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Listeria</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Mycobacterium</i>
Opciones antibióticas	Vancomicina. Cefalosporinas de primera o segunda generación (elegir según la frecuencia de infecciones resistentes a metilicina)	Cefalosporinas de primera generación. SARM: vancomicina, daptomicina (añadir aminoglucósido si hay mala evolución)	Ampicilina. Ceftriaxona	Amoxicilina. Vancomicina (más aminoglucósido: gentamicina o estreptomycin si hay sinergismo). <i>Alternativas</i> : ampicilina, linezolid, daptomicina, quinupristina, dalfopristina	Vancomicina. Cefalosporinas de primera generación	Individualizar
Duración del tratamiento	2 semanas (algunas especies, como <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , podrían necesitar más tiempo)	3 semanas	2 semanas	3 semanas	3 semanas (SEN) 2 semanas (ISPD)	
Retirada del catéter	Recaídas frecuentes. En un solo tiempo si la infección está en remisión	Si es dependiente del catéter (individualizar)			Si es dependiente del catéter. Si es refractaria	

(Continúa)

Tabla 1. Resumen de la actitud terapéutica según el aislamiento microbiológico y la vía de contaminación de las peritonitis en diálisis peritoneal. Contenido basado en las guías recientes^{6,12} (cont.)

	Entero-bacteriaceae	Pseudomonas	Acinetobacter	Polimicrobianas	Fúngicas	Micobacterias	Cultivo negativo
Vía de contaminación más frecuente	Origen entérico	Contacto manual	Contacto manual (colonización cutánea)	Suelen ser de origen entérico	Contacto manual		
Características	Agresivas. Relación con el proceso quirúrgico. Polimicrobianas. Resistencias	Agresiva. Menos del 50% de tasa de curación completa. Formación de biopelículas		Agresivas. Relación con el proceso abdominal	Tras tratamiento antibiótico previo. Agresivas	Dolor abdominal y fiebre	Relativamente benignas
Opciones antibióticas	<i>Individualizar según resistencias:</i> carbapenémicos, cefalosporinas combinadas con inhibidores de betalactamasas, colistina	Dos antibióticos. Cefalosporina de tercera o cuarta generación, quinolonas, carbapenémicos	<i>Acinetobacter baumannii:</i> aminoglucósidos, quinolonas, ceftazidima, carbapenémicos <i>Stenotrophomonas:</i> cotrimoxazol	<i>No entéricas:</i> según sensibilidad <i>Entéricas:</i> metronidazol + vancomicina + aminoglucósido o ceftazidima o ceftriaxona. Carbapenémicos Piperacilina/tazobactam	<i>Candida:</i> azoles (voriconazol preferiblemente oral, fluconazol oral). Equinocandinas (intravenosas). <i>Aspergillus:</i> anfotericina B, voriconazol	Tratamiento combinado. 4 fármacos 2 meses seguido de isoniazida y rifampicina 1 año	Continuar tratamiento empírico si hay buena evolución. <i>Si es refractaria:</i> daptomicina, carbapenémicos
Duración del tratamiento	3 semanas	3 semanas	3 semanas	<i>No entéricas:</i> según el germen más agresivo <i>Entéricas:</i> 3 semanas	2 semanas tras retirada del catéter		2 semanas
Retirada del catéter		Si es dependiente del catéter		Si la cirugía es necesaria	Siempre (inmediata o tras unos días de tratamiento). Podría evitarse en algunos casos	Individualizar (la mayoría se realiza)	Si hay peritonitis refractaria

ISPD: Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SEN: Sociedad Española de Nefrología.

Tabla 2. Resumen de los conceptos de peritonitis según el tiempo de evolución

Tiempo	Microorganismo	
	Coincide (o cultivo negativo)	No coincide
< 1 mes tras el primer episodio	Recaída o recidiva (<i>relapsing</i>)	Recurrente (<i>recurrent</i>)
> 1 mes tras el primer episodio	Repetida o reincidente (<i>repeat</i>)	

¿CUÁNDO SE INDICA LA RETIRADA DEL CATÉTER?

La retirada del catéter peritoneal puede ser una parte necesaria del tratamiento de una peritonitis activa^{12,13}, esperando a la resolución del cuadro como mínimo 2 semanas para la inserción de uno nuevo (1C SEN)⁴. La SEN recomienda su retirada en las peritonitis asociadas a infección de catéter por el mismo microorganismo, sobre todo si la infección del orificio/túnel es tórpida o recurrente¹³, también si la peritonitis es refractaria, de resolución lenta, hay recaída, se asocia absceso de pared y en caso de infección de catéter de resolución tórpida o recurrente (1C SEN)⁴. Antes de dar la indicación, se debe revalorar el tratamiento antimicrobiano (2C SEN)⁴.

¿QUÉ MEDIDAS PROFILÁCTICAS DEBEMOS REALIZAR?

Identificar los factores de riesgo

Esto nos ayuda a actuar sobre los factores de riesgo modificables y estar más atentos a aquellos pacientes más complejos y con más riesgo, con factores que no sean modificables⁴. Algunos de estos cuidados están apoyados en cierta evidencia, como controlar la hipopotasemia (2C ISPD)¹² o limitar el uso de los antagonistas de los receptores de histamina 2, que puede prevenir las infecciones entéricas (2C ISPD, 105; 204, 205, 210 SEN; 105 ISPD)^{4,12}. Otros, aunque no tienen tanto respaldo, parecen justificados: mantener un hábito intestinal normal usando laxantes si es necesario (97 ISPD)¹², tratamiento del déficit de vitamina D (207, 208 SEN)⁴ y evitar la sobrehidratación, malnutrición, obesidad y tabaquismo (212, 213 SEN)⁴.

Formación y personal especializado en diálisis peritoneal

El personal de enfermería y medicina que vaya a realizar la formación y entramiento de los pacientes debe haber recibido educación específica y adecuada sobre la técnica y los pasos indicados (1C SEN)⁴, diseñando protocolos claros y concisos con objetivos definidos en cada unidad, adaptándose a los recursos disponibles (p. ej., adecuando la tasa de enfermería/paciente), siendo fundamental la monitorización de resultados con reuniones periódicas multidisciplinares (2C SEN, 71)⁴. A lo largo del tiempo, el personal seguirá actualizándose y perfeccionando sus habilidades de enseñanza y gestión¹².

Según la guía ISPD¹², las características mínimas que precisa el periodo de entrenamiento no están establecidas, lo que indica

que no se ha relacionado ninguna práctica con la predicción de peritonitis (2C ISPD, 70)¹², salvo en estudios recientes que indican cierta protección de la formación con material audiovisual (71 ISPD)¹² y la monitorización remota¹². Mientras que la guía de la SEN se apoya en el estudio multicéntrico BRAZPD (81 SEN)⁴ y en el estudio de cohortes internacional PDOPPS (5 SEN)⁴ para señalar que un tiempo mínimo de entrenamiento (1 h diaria, más de 15 h o más de 6 días) determina mejores resultados (83 SEN)⁴. Por ello, dentro de la flexibilidad y la individualización, se siguen como objetivos fijos educar en la prevención e intentar que el paciente colabore para conseguir un diagnóstico y tratamiento precoces⁴. Podemos encontrar pautas para la capacitación del personal y los pacientes en las guías de la ISPD desarrolladas por enfermería sobre estos objetivos (68, 69 ISPD)¹².

Entrenamiento y educación del paciente

Una de las tareas durante el entrenamiento es formar al paciente en la realización de una asepsia adecuada tras un lavado (jabón y solución alcohólica, 148-151 SEN)⁴ y secado de manos de, al menos, 30 s en total (140, 141 SEN)⁴. Solo se utilizarán guantes estériles si existen enfermedades cutáneas⁴. Retirar bisutería y cuidar la higiene de uñas y dental también disminuye el riesgo (145, 146 SEN)⁴. La mascarilla es opcional según la ISPD 2016¹¹, pero podría tener beneficio en aquellos pacientes con enfermedad periodontal. Hay que realizar los intercambios en una zona limpia con acceso a agua corriente (1C SEN)⁴ y almacenar el material de forma correcta. Se recomiendan los sistemas con doble bolsa, para desconexión y purgado antes de la infusión (1A SEN)⁴. La ISPD recomienda la evaluación inicial y periódica de conocimientos y, sobre todo, el examen directo de la práctica del intercambio por parte del paciente (1C ISPD, 76, 82)¹². Las visitas de enfermería al domicilio antes de iniciar la DP se asocian débilmente con una menor probabilidad de peritonitis, ya que ayudan a verificar la práctica en el propio ambiente (2C SEN, 78, 82; 74, 75 ISPD)^{4,12}.

Los pacientes mismos deben saber identificar los fallos en la conexión que ocasionan un riesgo de contaminación y contactar de forma precoz con el centro de referencia. Se distingue entre «contaminación seca», aquella que ocurre con el sistema de diálisis cerrado y que se soluciona con el recambio del material, y «contaminación húmeda», que se refiere a una exposición con un sistema abierto (incumplimiento de la técnica aséptica, fugas, roturas en los tubos o en las bolsas) durante la infusión del líquido de diálisis o si el prolongador se ha dejado abierto du-

rante un largo período. Si existe duda de si estaba abierto el prolongador durante la contaminación es preferible actuar como si así fuera. La ISPD sugiere tratamiento antibiótico profiláctico después de una contaminación "húmeda" para prevenir la peritonitis (2D ISPD, 46, 47)¹². Esto se basa en un estudio chino que incluyó 548 episodios donde solo se desarrollaron peritonitis tras este tipo de exposición (46 ISPD)¹². Posteriormente se realizará una monitorización de cerca del paciente, sobre todo en centros con ambiente tropical (48 ISPD)¹², siendo preferible obtener un recuento celular y cultivo después de dicho episodio (47 ISPD)¹². La mayoría de los episodios suelen ser por estafilococos coagulasa-negativos o cultivos negativos. No hay ningún régimen estándar de antibiótico. Actualmente se opta por cefazolina intraperitoneal (IP) y la SEN aconseja su administración durante 2 días, como mínimo, dejando de lado la pauta anteriormente utilizada con ciclos cortos de quinolonas orales (46 ISPD)¹² ante los efectos secundarios ampliados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense en 2013 y 2016 (49 ISPD)¹².

El reentrenamiento, término con cierta connotación negativa, se ha valorado en un número creciente de ensayos controlados aleatorizados (80-82 ISPD)¹², apreciando su rendimiento sobre todo en el medio domiciliario para corregir las desviaciones del estándar enseñado (76, 78, 80 ISPD; 79, 80 SEN)^{4,12}. Dentro de las indicaciones encontramos una hospitalización prolongada o salida de técnica temporal, después de una peritonitis o infección del catéter sobre todo por estafilococos coagulasa-negativos, si ocurre una disminución de habilidades o un cambio de material¹¹ (68, 79 ISPD; 2C SEN)^{4,12}. En algunos centros optan por el reentrenamiento periódico, apreciándose beneficio de su realización en pacientes ancianos (84, 86 SEN)⁴.

Profilaxis previa a la inserción

Ambas guías recomiendan la administración de antibióticos profilácticos sistémicos inmediatamente antes de la colocación del catéter (1A ISPD, SEN)^{4,12}. Los beneficios han sido confirmados en una revisión sistemática de 4 estudios aleatorizados controlados en que se han comparado tratamiento antibiótico con ningún tratamiento (40, 41, 42 ISPD)¹², salvo excepción sobre el riesgo de infección del túnel u orificio¹³ (43 ISPD)¹². La elección del tipo de antibiótico debe considerarse según el espectro local^{4,11} (2D SEN). Está muy extendido el uso de cefalosporina de primera generación, aunque puede ser un poco menos efectiva que la vancomicina (42 ISPD; 2B SEN)^{4,12}, pero es más económica, más accesible y puede evitar el desarrollo de resistencias frente a este glucopéptido. Para una información más detallada encontramos el documento de posición de ISPD de 2019 (17 ISPD).

Profilaxis frente a *Staphylococcus aureus*

La guía ISPD determina que no existen suficientes datos sobre la eficacia de la detección sistemática y la erradicación de *S. aureus* nasal antes de la inserción del catéter^{11,13}, mientras que la guía de la SEN sugiere su posible beneficio basándose en el porcentaje estimado de portadores en la población general (89

SEN)⁴, los datos firmes en pacientes en hemodiálisis (97 SEN)⁴ y la reducción en la incidencia de infecciones del catéter. Se recomienda la mupirocina intranasal en los portadores detectados o su indicación a todos los pacientes, ya que los frotis periódicos pueden aumentar el gasto¹³. Si se dispone de los medios adecuados, es conveniente monitorizar la sensibilidad de las cepas de *S. aureus* a mupirocina, teniendo en cuenta que la recolonización precoz o tardía es la norma tras el tratamiento de portadores (93,138 SEN)⁴.

Inserción del catéter

Respecto al tipo de catéter la elección entre recto, curvo, cuello de cisne, un dacrón o dos no se ha relacionado con el riesgo de peritonitis⁴; tampoco si la cirugía es abierta o laparoscópica (113 SEN). No se ha detectado riesgo de peritonitis por la utilización temprana del catéter (126 SEN).

Cura del orificio

Para mejorar la cicatrización y con ello reducir la tasa de infección del sitio de salida del catéter (45 ISPD; 25 SEN)⁴ se aconseja la correcta inserción del catéter seleccionando la mejor zona, separando entre 2 y 4 cm el dacrón superficial, ajustando el orificio al catéter y orientando la salida hacia abajo (11 SEN)⁴ junto con la inmovilización adecuada (2C SEN)⁴, evitando las tensiones mecánicas. La SEN aconseja la cura diaria decidiendo en cada caso si se debe usar apósito o no⁴ (124 SEN), mientras que la ISPD habla de unas 2 veces por semana o tras la ducha¹¹. A nivel internacional se ha registrado la utilización de diferentes desinfectantes (agua oxigenada, suero salino, hipertónico, jabones o antisépticos), sin evidencia a favor de ninguno (44 ISPD; 48 SEN)^{4,12}. La ISPD recomienda la aplicación tópica de antibiótico en el orificio¹¹, en concreto mupirocina (1B SEN)⁴. Administrada de forma intermitente, disminuye las infecciones por *S. aureus*⁴ (95 SEN)⁴. La gentamicina tópica puede ser una alternativa (1B SEN)⁴, teniendo en cuenta que alternar entre ellos aumenta las tasas de peritonitis por gramnegativos y hongos (92 SEN)⁴. Otras opciones de cuidados, como ciprofloxacino (132 SEN)⁴, aceite de árbol del té, miel antibacteriana (133 SEN)⁴ o asociaciones antibióticas (134 SEN)⁴ no han mostrado superioridad y sí algunos inconvenientes.

Es imprescindible el diagnóstico y tratamiento precoz sobre las infecciones del orificio y del túnel ya que pueden reducir el riesgo de peritonitis^{4,13} (18, 19 ISPD)¹². Para una información más detallada, encontramos el documento de posición de ISPD de 2017¹³ (17 ISPD; 25 SEN).

Profilaxis antifúngica

La mayoría de los episodios de peritonitis fúngica (56-89%) están precedidos por cursos de antibióticos (189, 190, 194 SEN)⁴. Para su prevención, asociaremos al tratamiento antibiótico prolongado (1B ISPD)¹², indicado por cualquier motivo (109-112 ISPD), azoles (deben considerarse las interacciones farmacológicas y cepas resistentes) o nistatina oral como alternativa (113-121, 122 ISPD)¹².

Profilaxis de la ototoxicidad

Se recomienda evitar ciclos prolongados de aminoglucósidos¹² (1C ISPD) dada la alta incidencia de toxicidad vestibular u ototoxicidad (166 ISPD)¹². Como tratamiento preventivo está indicado asociar N-acetilcisteína oral, 600 mg, 2 veces diarias (2B ISPD; 261-263, 265)¹².

Profilaxis ante pruebas invasivas

Ante el riesgo asociado a peritonitis (50-57 ISPD)¹², está claro el beneficio del tratamiento antibiótico profiláctico previo a la realización de colonoscopia⁴ (2C ISPD; 50, 55 ISPD)¹², sobre todo con recogida de muestras o polipectomía (55, 60 ISPD)¹². Más de la mitad de las peritonitis son causadas por *Escherichia coli* (55, 60 ISPD)^{4,12}. Las exploraciones y manipulaciones ginecológicas (2D ISPD)^{4,12} son los estudios invasivos que mayor riesgo presentan con una tasa descrita entre 20,29%-55,6% si no se utiliza tratamiento antibiótico profiláctico (57,58 ISPD)¹². Los aislamientos más frecuentes son *Streptococcus*, seguido de *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* y, con poca frecuencia, *Candida* (57 ISPD)¹². La utilidad de la profilaxis antibiótica es más dudosa en las gastroscopias, ya que presentan tasas bajas, entre el 1,2 y el 3,9% (59, 66, 67 ISPD)¹² aunque podría tener algún beneficio si se realizan biopsias (59 ISPD)¹². Hasta una cuarta parte son peritonitis polimicrobianas por origen entérico o por estreptococos que se encuentran en la cavidad oral (59 ISPD)¹².

La SEN⁴ se detiene a comentar que para los estudios urológicos no existe evidencia sobre el beneficio de profilaxis, mientras que aconseja su utilización antes de procedimientos odontológicos con riesgo bacteriémico.

Puesto que los datos son limitados y se han utilizado diferentes antibióticos, no existe ninguna recomendación estándar. Se apuesta por cubrir grampositivos y gramnegativos (aerobios y anaerobios). Se han utilizado cefalosporinas de primera generación (cefazolina o cefadroxilo) antes de los estudios ginecológicos. Las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o ceftazidima) (56 ISPD)¹² se han utilizado en ambos casos. Otros regímenes utilizados antes de las colonoscopias son ampicilina más aminoglucósido, como opciones orales amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam o ampicilina más fluoroquinolona o metronizadol (50, 56, 57, 58, 61 ISPD).

Además, se sugiere el drenaje del líquido de diálisis antes de los procedimientos (2D ISPD; 62)¹². Esto facilita la defensa del huésped y evita la supresión de macrófagos y PMN peritoneales por exposición al líquido de diálisis (63, 63 ISPD).¹²

Precauciones con animales domésticos

No es incompatible tener mascota, mientras se tomen precauciones adicionales para prevenir la peritonitis, como mantener el catéter escondido para evitar arañazos o mordiscos, evitar el paso a la habitación donde se realice el tratamiento y el lugar de almacenamiento^{4,12} (86, 88-93 ISPD)¹². Después de un diagnóstico de organismos inusuales debemos plantearnos zoonosis

en caso de convivencia con mascotas. La más típica es secundaria a *Pasteurella multocida* por gatos y se observa con más frecuencia en DPA ya que la cicladora les llama la atención (calentador, tubo en movimiento), aunque pueden ser transmisores perros y hámsteres (83, 84, 85, 87 ISPD)¹².

Precauciones con actividades acuáticas

Aparecen en las recomendaciones de la ISPD y la Red Mundial de Ejercicio Renal (395 ISPD). Si se practica natación, la utilización de dispositivos de aislamiento (específicos o bolsas de colostomía) no tiene evidencia que la respalde⁴, pero puede ser apropiada.

¿QUÉ CONSECUENCIAS TIENEN ESTAS INFECCIONES?

Los episodios de peritonitis afectan al paciente aumentando su morbilidad y el riesgo de muerte durante el episodio y en los meses siguientes (38, 39 SEN)⁴. Las consecuencias directas sobre el peritoneo pueden desencadenar fallo de membrana o esclerosis peritoneal, lo que obliga al abandono de la técnica (2, 30-35 SEN)⁴. Aumentan el coste de la técnica, tanto por las muestras diagnósticas como por el tratamiento y las visitas frecuentes durante su seguimiento⁴.

¿CÓMO REGISTRAMOS ESTOS EPISODIOS?

Cada centro debe ser responsable de la recogida de datos con una frecuencia mínima anual como parte de una calidad continua (4, 11, 28 ISPD)¹². Para la tasa global de peritonitis se han descrito varias fórmulas, una nueva validada en Australia, Nueva Zelanda y Francia (29 ISPD)¹², pero la estandarizada sigue estableciéndose por episodios/paciente-año^{4,11}. Como indicábamos en la definición, se comienzan a contabilizar los episodios desde el inicio del entrenamiento, por considerarse ya periodo de riesgo^{4,11}. Las salidas de técnica ocurren cuando se transfiere a hemodiálisis (temporal o crónica), recibe un trasplante o por fallecimiento⁴. Si ocurre un episodio durante una hospitalización, aunque el paciente no se realice la técnica (enfermería, cuidadores), también deben contabilizarse, aunque deben identificarse por separado¹². Las peritonitis prediálisis no suelen registrarse, por lo que actualmente son poco reconocidas. La guía de la ISPD destaca su posible importancia clínica, indicando su registro de forma sistemática¹². Las infecciones repetidas o recurrentes se contabilizan como nuevos episodios, mientras que las recaídas se engloban dentro del episodio inicial^{4,12} (53 SEN). Todos los casos de peritonitis con cultivo negativo deben ser registrados en las estadísticas y la ISPD sugiere que se informe como un porcentaje en referencia al número total de episodios por unidad de tiempo del centro¹². Es adecuado incluir como datos adicionales el número de pacientes libres de infección por unidad de tiempo, el tiempo medio hasta el primer episodio, la tasa de infección según los agentes causales, su susceptibilidad antibiótica y el resultado final del episodio, datos que pueden ser notificados de forma mensual o al menos trimestralmente para informar de las características locales^{4,12}. Se debe registrar también si ha sido precisa hospitalización para tratar la peritonitis¹¹. La muerte asociada a peritonitis se define por aquella que

ocurre dentro de los 30 días del inicio de la peritonitis o durante la hospitalización debido a la infección¹².

¿QUÉ SABEMOS SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA (INCIDENCIA)?

Los grandes estudios observacionales de registro han mostrado tasas similares en ambas modalidades de DP (164-167 SEN)⁴. Disminuir los episodios de peritonitis a nivel global puede conseguir que un mayor número de pacientes se decidan por esta técnica, ya que perderían el miedo a las infecciones peritoneales⁴. Este logro se ha conseguido a lo largo de los últimos 30 años, disminuyendo la incidencia progresivamente de 0,60 a 0,30 episodios/paciente-año (42 SEN; 35 ISPD) y, a nivel general, gracias a las mejoras en conectología (47-49 SEN)⁴ y, aunque es más controvertido, por el mayor uso de soluciones biocompatibles (2A SEN, 50-52)⁴. Aun así, se sigue apreciando una variabilidad en la incidencia media de peritonitis a nivel internacional, nacional y regional (30 ISPD)¹². Se ha identificado una menor incidencia en los centros del entorno ANZDATA (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) por la utilización de mejoras continuas y sistemáticas en la prevención y calidad (5, 43-46, 68, 70, 72-74 SEN)⁴, perfeccionando el entrenamiento, la selección de los pacientes, la colocación de los catéteres, la monitorización y los cuidados⁴. Ante estos nuevos datos, la ISPD actualiza en la guía de 2022 su criterio, proponiendo como

inadecuada una tasa superior a 0,4 episodios/paciente-año¹² frente al estándar previo, que se situaba en 0,5 episodios/paciente-año¹¹, considerando que para la mayoría de los centros es un estándar alcanzable y con el objetivo de promover la reducción de las tasas de peritonitis en todo el mundo¹². Además, propone que la tasa de infecciones asociadas a la inserción del catéter debe estar por debajo del 5% y el porcentaje de pacientes libre de peritonitis por unidad de tiempo debe tener como objetivo más del 80% por año¹². Las tasas de infección por estafilococos coagulasa-negativos son un buen indicador de un correcto entrenamiento del paciente⁴. Por último, la ISPD recomienda que la proporción de las peritonitis con cultivo negativo sea de menos del 15% de todas las peritonitis (1C)¹². Los registros presentan una gran variabilidad (entre el 13,4 y el 40%) (36-38 ISPD)¹², lo que se ha atribuido a diferencias en la definición, a las técnicas de aislamiento microbiológico y se relaciona a la inversa con el tamaño de la unidad¹² (38, 146 ISPD).

Conflicto de intereses

La Dra. Sara Piqueras Sánchez declara que ni ella, ni sus compañeros ni su institución han recibido ningún tipo de ayuda externa para la realización del trabajo, ni han realizado ninguna actividad retribuida que pudiera interpretarse como potencialmente susceptible de influenciarlo.

Conceptos clave

1. En caso de duda o sospecha clínica, siempre debe iniciarse el estudio diagnóstico y establecer el tratamiento lo antes posible, hasta que pueda descartarse la peritonitis.
2. Las mejoras en la recogida, procesamiento y estudio de las muestras de líquido peritoneal disminuyen las peritonitis con cultivo negativo.
3. La formación del personal debe ser especializada y continua para ofrecer el mejor entrenamiento a los pacientes. Además, debemos adecuar los protocolos según las últimas guías y las capacidades del centro para un seguimiento óptimo.
4. Se aconseja una menor utilización de los aminoglucósidos. Si estuvieran indicados, debemos asociar N-acetilcisteína para prevenir la ototoxicidad.
5. La profilaxis antibiótica para evitar la peritonitis está indicada antes de la inserción del catéter peritoneal y frente a pruebas invasivas ginecológicas y antes de la colonoscopia.
6. La ISPD confirma la mejora de la incidencia en los últimos años tras modificar el estándar a 0,4 episodios/paciente-año.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Briggs V, Davies S, Wilkie M. International variations in peritoneal dialysis utilization and implications for practice. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:101-10.
2. Li PK-T, Chow KM, Van de Luitgaarden MWM, Johnson DW, Jager KJ, Mehrotra R, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:90-103.

3. Abraham G, Varughese S, Mathew M, Vijayan M. A review of acute and chronic peritoneal dialysis in developing countries. *Clin Kidney J.* 2015;8:310-7.
4. Pérez Fontán M, Moreiras Plaza M, Prieto Velasco M, Quereda Rodríguez-Navarro C, Bajo Rubio MA, Borràs Sans M, et al. Guía clínica de la Sociedad Española de Nefrología para la prevención y tratamiento de la infección peritoneal en diálisis peritoneal. *Nefrología.* 2022.
5. Manera KE, Tong A, Craig JC, Brown EA, Brunier G, Dong J, et al. Standardized outcomes in Nephrology – Peritoneal Dialysis (SONG-PD): Study protocol for establishing a core outcome set in PD. *Perit Dial Int.* 2017;37:639-42 (53 SEN).
6. Keane WF, Everett ED, Golper TA, et al. Peritoneal dialysis related peritonitis treatment recommendations. 1993 update. The ad hoc advisory committee on peritonitis management. *International society for peritoneal dialysis.* *Perit Dial Int.* 1993;13:14-28.
7. Keane WF, Alexander SR, Bailie GR, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1996 update. *Perit Dial Int.* 1996;16:557-73.
8. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int.* 2000;20:396-411.
9. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. Peritoneal dialysis related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int.* 2005;25:107-31.
10. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30:393-423.
11. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2016;36(5): 481–508 (14 SEN).
12. Li PK-T, Chow KM, Cho Y, Fan S, Figueiredo AE, Harris T, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022;42(2):110–53.
13. Szeto C-C, Li PK-T, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, et al. Recomendaciones de ISPD sobre infecciones relacionadas con catéteres: actualización de 2017. *Perit Dial Int.* 2017;37:141-54.
14. Santos JE, Rodríguez Magariños C, García Gago L, Astudillo Jarrin D, Pértega S, Rodríguez-Carmona A, et al. Long-term trends in the incidence of Peritoneal Dialysis-related peritonitis disclose an increasing relevance of streptococcal infections. A longitudinal study. *PLoS One.* 2020;15:e0244283 (59 SEN).
15. Morduchowicz G, van Dyk DJ, Wittenberg C, et al. Bacteremia complicating peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 1993;13:278-80.
16. Park SJ, Lee JY, Tak WT, et al. Using reagent strips for rapid diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2005;21:69-71 (148 ISPD).
17. Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, Figueiredo AE, Povlsen JV, Wilkie M, et al. Creating and maintaining optimal peritoneal dialysis access in the adult patient: 2019 update. *Perit Dial Int.* 2019;39(5):414–436.
18. Bennett PN, Bohm C, Harasemiw O, Brown L, Gabrys I, Jegatheesan D, et al. Physical activity and exercise in peritoneal dialysis: International Society for Peritoneal Dialysis and the Global Renal Exercise Network practice recommendations. *Perit Dial Int.* 2022;42(1): 8–24.

Beneficios del ejercicio físico domiciliario en los pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sistemática

Ariadna Morera Mas¹, Anna Junqué Jiménez¹, Carmen Pérez-Ventana², Eva Segura Ortí³, Vicent Esteve Simó¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital de Terrassa. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona

²Servicio de Biblioteca. Fundació Joan Costa Roma. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona

³Departamento de Fisioterapia. Universidad CEU Cardenal Herrera. Alfar del Patriarca. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):12-26

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

RESUMEN

Los programas de ejercicio físico intradiálisis mejoran la capacidad funcional, la fuerza muscular, los síntomas de depresión y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La implementación de estos programas suele ser difícil, por lo que los programas de ejercicio físico domiciliario son una alternativa para superar los problemas logísticos y de recursos humanos. No obstante, existe poca evidencia sobre los potenciales beneficios asociados a estos programas de ejercicio físico domiciliario en estos pacientes.

El objetivo de este estudio fue determinar los efectos del programa de ejercicio domiciliario sobre la capacidad funcional, la calidad de vida relacionada con la salud, la fuerza muscular y los síntomas de depresión en pacientes con ERC estadios III-V mediante una revisión sistemática en las bases de datos electrónicas Medline/PubMed, CINAHL, Cochrane, PEDRO, SciELO, IME y CUIDEN.

Tras la revisión, concluimos que los programas de ejercicio físico domiciliario son seguros y efectivos para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad funcional y reducir los síntomas de depresión en pacientes con ERC de los estadios III-V. Así pues, los programas de ejercicio físico domiciliario podrían ser una alternativa útil a los clásicos programas de ejercicio físico intradiálisis.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Calidad de vida relacionada con la salud. Ejercicio físico domiciliario. Metaanálisis. Fuerza muscular. Revisión sistemática.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema global emergente que afecta a un número cada vez mayor de pacientes cada año. Aunque se han producido avances significativos en cuanto a la eficacia y calidad de los tratamientos en los últimos años, continúa siendo necesario trabajar para ofrecer a los pacientes una buena calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)¹.

A principios de la década de 1980, países como EE. UU. comenzaron a implementar programas de ejercicio durante la hemodiálisis (HD)²⁻⁴. La creciente evidencia publicada en la bibliografía científica indica que la práctica de ejercicio durante las sesiones de HD mejora la CVRS, la fuerza muscular y la capacidad funcional de los pacientes, incluso en la población de edad avanzada^{2,5,6}.

Diversos estudios publicados avalan los beneficios de programas de ejercicio físico en diferentes cohortes de pacientes. Existe una rigurosa investigación publicada en la bibliografía que confirma los beneficios del ejercicio físico sobre la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial y los accidentes cerebrovasculares⁷. Igualmente, algunos estudios muestran una asociación directa entre el sedentarismo y la incidencia de diabetes mellitus, así como la importancia del ejercicio en la prevención de la obesidad y sus efectos adversos⁸. Además, una adecuada prescripción de ejercicio puede prevenir la osteoporosis, reduciendo el riesgo de caídas

Correspondencia: Vicent Esteve Simó

Servicio de Nefrología.

Hospital de Terrassa. Consorci Sanitari de Terrassa.

Ctra. Torrebónica s/n. 08227 Terrassa, Barcelona.

vesteve@cst.cat

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

y fracturas⁹. Asimismo, la evidencia del ejercicio en el campo de la oncología es muy prevalente y destaca su papel en atenuar muchos efectos adversos de los tratamientos, disminuir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares o la sensación de fatiga, así como mejorar la condición física que podría evitar una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud¹⁰⁻¹².

Del mismo modo, existe evidencia del beneficio de los programas de ejercicio para pacientes con patología pulmonar, tanto hospitalarios como domiciliarios, siempre que sean prescritos y supervisados por un profesional sanitario¹³⁻¹⁵. Respecto a las patologías neurológicas, se notifica el efecto positivo del ejercicio, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, sobre todo centrado en conseguir una adecuada calidad de vida^{16,17}. Finalmente, los beneficios del ejercicio en la población anciana frágil son de vital importancia, ya que el ejercicio puede mejorar su calidad de vida relacionada con la salud y retrasar los efectos fisiológicos del envejecimiento¹⁸⁻²⁰.

En cuanto a los pacientes renales, el ejercicio físico es una alternativa eficaz para que los pacientes mejoren su CVRS y ayuden a preservar su capacidad funcional²¹. Por tanto, es importante establecer programas de ejercicio físico como parte integral del tratamiento para ayudar a los pacientes a evitar su deterioro funcional^{5,22,23}. A pesar de estos resultados positivos, implementar programas de ejercicio en las unidades de nefrología no es una tarea fácil debido a varias barreras, como la falta de recursos humanos y estructurales, las altas tasas de comorbilidad y los bajos niveles de motivación tanto de los pacientes como del personal sanitario²⁴. Así pues, la implementación de programas de ejercicio domiciliario podría ser una alternativa útil para superar estas barreras. Sin embargo, hay poca evidencia sobre los potenciales beneficios asociados a estos programas de ejercicio físico domiciliario en estos pacientes.

Por tanto, el objetivo principal de esta revisión sistemática fue analizar si los programas de ejercicio físico domiciliario mejoraban la capacidad funcional, la fuerza muscular, la CVRS y los síntomas de depresión en los pacientes con ERC de los estadios III, IV o V.

METODOLOGÍA

Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas Medline/PubMed, CINAHL, Cochrane, PEDRO, SciELO, IME y CUIDEN, combinando palabras clave relevantes de Medical Subject Headings (MeSH) supervisadas por una bibliotecaria. Se introdujeron como palabras clave: *exercise, physical activity, dialysis, quality of life, functional capacity, advanced chronic kidney disease y home rehabilitation*. Los estudios duplicados se eliminaron mediante un *software* de gestión de referencias de código abierto.

Criterios de selección

Los estudios incluidos fueron ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados en los últimos 35 años. Se incluyó a aquellos

participantes de los estudios que fueran adultos (≥ 18 años) con ERC en estadio III, IV o V. El tipo de intervención fue un programa de ejercicios físico domiciliario, ejercicio definido como movimientos repetitivos, planificados y estructurados diseñados para mejorar o mantener uno o más componentes del estado físico, e incluía ejercicios aeróbicos, de fuerza o una combinación de ambos. Los tipos de medidas de resultado incluyeron capacidad funcional, fuerza muscular, CVRS y síntomas de depresión. Se excluyeron las publicaciones con los siguientes criterios: programas de ejercicios intradiálisis, programas de ejercicios combinados intradiálisis con domiciliarios o ejercicio realizado en centro de rehabilitación grupal; intervenciones inferiores a 12 semanas, y publicaciones en idiomas distintos al inglés o castellano.

En primer lugar, un revisor identificó los manuscritos duplicados, escaneó los títulos y resúmenes de la bibliografía buscada y los clasificó en diferentes apartados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. A continuación, dos revisores leyeron los textos completos de todos los estudios potencialmente seleccionables. Los datos extraídos de cada estudio incluyeron título, autor, nombre, año de publicación, lugar de investigación, etapa de atención renal, edad, sexo, tamaño de muestra, tipos de intervención, adherencia, prueba de capacidad funcional, calidad de vida relacionada con la salud y depresión. Cuando hubo desacuerdo, ambos revisores llegaron a un consenso tras estudiar el caso.

Evaluación de la calidad metodológica

Se utilizaron los criterios de calidad de la metodología de Van Tulder, que consideran una aleatorización adecuada, asignación de tratamiento oculta en el momento de la inclusión, grupos similares al inicio para los factores pronósticos más importantes, desconocimiento del paciente, del médico y del evaluador de resultados a la intervención, evitación de la cointervención, cumplimiento aceptable, tasa de abandono descrita y aceptable, tiempo de evaluación de resultados comparable en todos los grupos e inclusión de un análisis por intención de tratar. La puntuación máxima es 11²⁵.

Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó mediante el *software* Review Manager (versión 5.3.4). Se calcularon la diferencia de medias estandarizada (DME) (para las pruebas STS y la fuerza de extensión de la rodilla) o la diferencia de medias (DM) (mide la diferencia absoluta entre los valores medios en dos grupos en un ensayo clínico) y el 95% de los intervalos de confianza (IC). Para el análisis se utilizaron los valores posteriores a la intervención (media, desviación estándar y participantes) en lugar de los cambios desde el inicio.

RESULTADOS

Tras la estrategia de búsqueda mencionada, obtuvimos un total de 638 artículos potenciales para su revisión. La figura 1 muestra el completo diagrama de flujo utilizado mediante la meto-

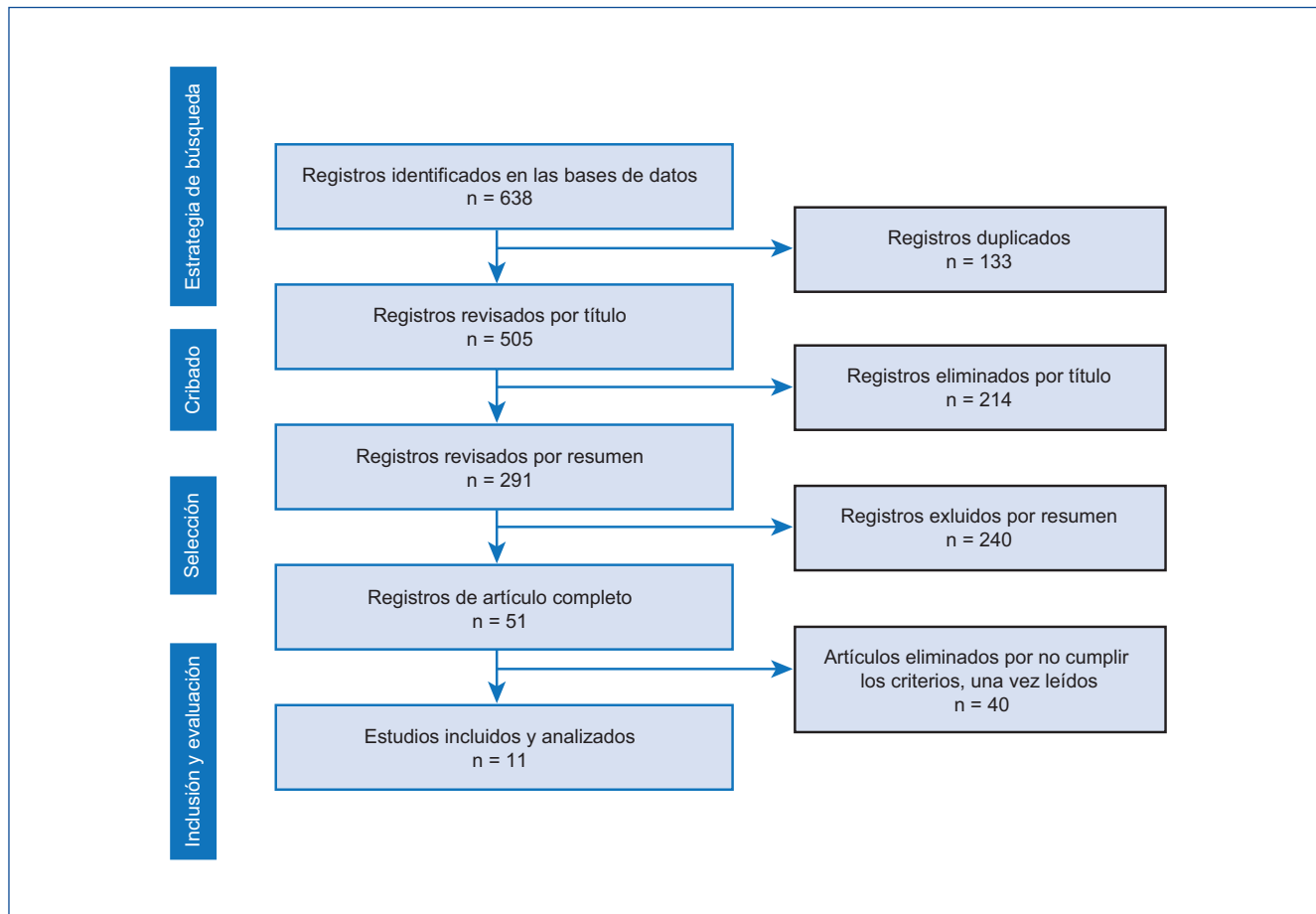


Figura 1. Diagrama de flujo. Metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

dología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)²⁶.

Finalmente, tras la revisión oportuna, se incluyeron y analizaron 11 estudios publicados entre 2011 y 2022. La tabla 1 muestra las características de los estudios analizados tras aplicar los criterios de selección. Se incluyó a 746 pacientes, con muestras que van desde 26²⁷ hasta 227 individuos²³. Solo un artículo no indicó el sexo de los participantes²⁸ y otro incluyó solo a hombres²⁹. La media de edad media osciló entre 46,3 ± 15,6³⁰ y 77 años³¹.

Las principales características de los programas de ejercicios domiciliarios se resumen en la tabla 2.

La duración de los programas de ejercicio osciló entre 3 y 12 meses; el 78% tuvo una duración de 3 a 6 meses. Solo 2 estudios habían realizado intervenciones de 12 meses^{22,29}. La mayoría de los estudios implementaron ejercicios aeróbicos de intensidad moderada, como problemas como caminar^{28,32}; 2 artículos permitieron a sus participantes elegir su actividad preferida (bicicleta, caminar, nadar, remar, saltar, etc.)^{22,30}, y 1 había utilizado exclusivamente una intervención basada en bicicleta³³. Las

intervenciones combinadas también habían agregado ejercicios de fortalecimiento de baja intensidad^{22,23,29,31,34,35}. La progresión de la intensidad se calculó a través del pico de consumo máximo de O₂ (Vmáx O₂)^{28,33}, o a través de la carga de trabajo máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo^{22,23,28-30,32}.

La capacidad funcional, la CVRS y los síntomas depresivos fueron evaluados mediante diversas escalas de medición. Las pruebas de capacidad funcional más comunicadas fueron la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT)³⁶, la prueba de levantarse y caminar (timed up-and-go)³⁷ y la prueba de sentarse-levantarse-sentarse (sit-to-stand-to-sit) a los 5, 10 y 30 s (STS5, STS10 y STS30)^{38,39}. También se incluyeron otras pruebas menos frecuentes para miembros superiores (hand grip, curl de brazos y back scratch) y para miembros inferiores (fuerza máxima con extensión del cuádriceps, test de 2 minutos de paso y test sit-and-reach). La CVRS se midió en 5 estudios a través del cuestionario SF-36^{23,30-33}, en sus diferentes subescalas: función física, vitalidad, rol físico, dolor corporal, salud general, rol emocional, función social y salud mental. Finalmente, los síntomas de depresión se evaluaron mediante la Escala de Ansiedad y Depresión en un solo estudio³⁰.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión

Autor/país	Método	Participantes	Intervención	Resultados	Adherencia
 Aoike et al. (2015)/Brasil	ECA (grupo control y grupo ejercicio). Duración: 3 meses	El sexo de los participantes no queda definido. Edad: entre 18 y 70 años. Inclusión: IMC \geq 25 kg/m ² ; edad: 18-70 años; TA \leq 180/100; Hb \geq 11 g/dl; Hb glucosilada \leq 8%; sin enfermedad obstructiva o eventos cardíacos. Exclusión: pacientes que toman bloqueadores beta o eritropoyetina, que sufren arritmias, miopatía o estrés cardiovascular	Aeróbico	Mejoras significativas en todas las pruebas funcionales, excepto en la prueba del STS. Factible, seguro y efectivo	Se completó un promedio del 87,5% de las sesiones durante las 12 semanas y todos los pacientes llegaron al final del estudio
 Baggetta et al. (2018)/Italia	ECA (grupo control y grupo ejercicio). Duración: 6 meses	65% hombres. Edad: 74,1 \pm 5,5 años. Inclusión: pacientes en HD mayores de 65 años que participaron en el ensayo EXCITE. Exclusión: limitaciones físicas o clínicas	Aeróbico	Diferencias significativas en los resultados de las pruebas funcionales o aspectos cognitivos de la CVRS. Programas seguros sin incidentes y bien tolerados por las personas mayores	49%: baja adherencia, 51%: alta adherencia; definidas como realización de \leq 60 y \geq 60% de las sesiones prescritas
 Bennet et al. (2020)/EE. UU.	ECA (grupo control y grupo ejercicio). Duración: 3 meses	46% mujeres. Edad: 58,0 \pm 16,5 años. Inclusión: entender el inglés, deambular de manera independiente solo o con dispositivo y estar en DP más de 6 semanas. Exclusión: pacientes con amputación o incapacidad para deambular de forma independiente y mujeres embarazadas	Aeróbico y de fuerza	Diferencias significativas en la prueba TUG. En calidad de vida, diferencias significativas en la dimensión del apetito	Completa en un 50% el programa de ejercicio. 10 de 13 participantes que finalizan (77%)
 Hiraki et al. (2017)/Japón	ECA (grupo control y grupo ejercicio). Duración: 12 meses	Solo hombres. Edad: 69 \pm 6,8 años. Inclusión: pacientes con ERC III-IV con función renal estable. Exclusión: hipertensión e insuficiencia cardíaca no controladas, trastornos motores o demencia	Aeróbico y de fuerza	Mejoras significativas en las pruebas funcionales y sin cambios en el IFG	No definido

(Continúa)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión (cont.)

Autor/país	Método	Participantes	Intervención	Resultados	Adherencia
Howden et al. (2015)/Australia	ECA (grupo control y grupo ejercicio). Duración: 12 meses	37% mujeres. Edad: 60,2 ± 9,7 años. Inclusión: edad entre 18 y 75 años, FG moderado (FG: 25-60 ml/min/1,73 m ²), uno o más factores de riesgo cardiovascular no controlado, como hipertensión arterial, exceso de peso (IMC > 25 kg/m ²), mal control diabético (HbA _{1c} > 7%) o niveles altos de lípidos. Exclusión: enfermedad coronaria sintomática o intervención en los últimos 3 meses. Insuficiencia cardíaca actual (Clases III y IV de la NYHA) o enfermedad cardíaca valvular significativa; embarazada o planea quedarse embarazada, o esperanza de vida o tiempo de diálisis o trasplante ≤ 6 meses	Aeróbico y de fuerza	Cambios significativos en el MET y el 6MWT. Sin diferencias en el HG y el TUG. Eficaz, buena adherencia y seguro	La adherencia en la fase de formación fue del 70%. En la fase de intervención disminuyó de los 6 a los 12 meses, sin reducciones significativas en el promedio de minutos de caminata por semana
Kumi et al. (2021)/Japón	ECA (grupo control y grupo ejercicio). Duración: 6 meses	Grupo de ejercicio (20 hombres con una media de edad de 66 años) y grupo control (21 hombres con una media de edad de 64 años). Inclusión: DP o combinado DP + HD. Durante más de 3 meses en tratamiento sustitutivo renal y voluntad de realizar el protocolo de estudio. Exclusión: hipertensión inestable, infarto de miocardio reciente o angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, problemas arrítmicos u ortopédicos que limiten el ejercicio y que requieran asistencia para caminar, trastorno cognitivo y cambio en el tipo de tratamiento sustitutivo renal	Aeróbico, fuerza y estiramientos	El grupo de ejercicio mejoró significativamente STS30, 6MWT y los resultados de actividad física	82% de adherencia
Manfredini et al. (2017)/Italia	ECA (grupo control y grupo ejercicio). Duración: 6 meses	66% hombres. Edad: 64 ± 14 años. Inclusión: pacientes en estadio V en HD o DP Exclusión: angina de esfuerzo o insuficiencia cardíaca estadio IV de la NYHA. Enfermedad que requiera hospitalización, limitaciones de movilidad o nivel de condición física elevado	Aeróbico y de resistencia	—	Adherencia alta en 55 pacientes y baja en 49 pacientes
Ponggeon et al. (2011)/Tailandia	ECA (grupo control y grupo ejercicio). Duración: 3 meses	17 hombres. Edad: 52 ± 5 años. Inclusión: HD 2-3 veces/semana, estable hemodinámicamente. (hemoglobina ≥ 10 g/dl, Kt/V urea > 1,2), marcha independiente Exclusión: infarto de miocardio en las 6 semanas previas o durante el entrenamiento, hipertensión no controlada, angina inestable, o cualquier problema neuromusculoesquelético o complicación cardiorrespiratoria que pudiera haber afectado a las pruebas o al programa de entrenamiento	Aeróbico	Mejora de la fuerza de las extremidades inferiores y las actividades de la vida diaria	No definida. Solo se comenta que no hubo abandonos

**Tang et al. (2017)/
China**

ECA (grupo control y grupo ejercicio):
Duración: 3 meses

61% hombres.
Edad: $46,3 \pm 15,6$ años.
Inclusión: pacientes en estadio I-III, edad entre 18 y 70 años y con capacidad de comunicarse.
Exclusión: angina inestable, arritmia cardiaca, insuficiencia cardiaca grave, mujeres embarazadas o lactantes, pacientes con enfermedades mentales, trastornos musculoesqueléticos o cualquier otra enfermedad grave

Aeróbico

Mejora significativamente en todas las pruebas en el grupo de ejercicio

La tasa de abandono fue del 6,67%. Los participantes mostraron una buena adherencia

Uchiyama et al. (2021)/Japón

ECA (grupo control y grupo ejercicio):
Duración: 6 meses

72% hombres.
Edad: 73 (69-78) años.
Inclusión: ERC estadio IV (FG: 15-30 ml/min/1,73 m²) con una edad entre 20 y 90 años y capacidad para comprender y firmar el consentimiento informado.
Exclusión: HTA no controlada, anemia grave, retinopatía diabética activa y proliferativa, enfermedad arterial coronaria sintomática o enfermedad cerebrovascular en los últimos 3 meses, insuficiencia cardiaca, arritmia sintomática, dificultad para caminar, antecedentes de enfermedad arterial cerebrovascular o periférica. Pacientes inestables con ERC que necesitarían terapia dentro de los 6 meses y a los que se les realizó un procedimiento de acceso vascular o inserción de un catéter de DP

3 veces por semana ejercicio aeróbico y 2 veces por semana, fuerza

La mejora en la prueba de marcha incremental de la lanzadera fue significativamente mayor en el grupo de ejercicio en comparación con los controles. Entre los dominios de calidad de vida de la enfermedad renal, se observaron diferencias medias significativas entre el grupo de ejercicio y el grupo de control en el estado laboral, la calidad de la interacción social y los resultados resumidos del componente de enfermedad renal, respectivamente

Ejercicio aeróbico, 92% adherencia, 96% ejercicio de fuerza y 87% combinado

Van Craenenbroeck et al. (2015)/Bélgica

ECA (grupo control y grupo ejercicio):
Duración: 3 meses

55% hombres.
Edad: $53,1 \pm 12,9$ años.
Inclusión: estadio III-IV (FG: 15-9 ml/min/1,73 m²) sin enfermedad cardiovascular y que no cumplieran ningún criterio de exclusión.
Exclusión: pacientes con enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular; pacientes embarazadas, menores de 18 años, pacientes con terapias inmunosupresoras o anticoagulantes orales o con enfermedad maligna activa

Aeróbico

VO₂ pico y CVRS mejorados sin alteraciones en la función endotelial y rigidez arterial

Excelente adherencia. Sin exclusiones por falta de adherencia

6MWT: test de los 6 minutos marcha; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; DP: diálisis peritoneal; ECA: ensayo clínico aleatorizado; FG: filtrado glomerular; Hb: hemoglobina; HD: hemodíalisis; HG: *hand grip*; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MET: *Metabolic Equivalent Task*; NYHA: New York Heart Association; STS: Prueba de *sit-to-stand-to-sit*; TUG: prueba de *time up and go*.

Tabla 2. Descripción de los programas de ejercicio físico domiciliario

Estudio	Estadio	Grupo	Aeróbico	Fuerza	Flexibilidad	Otros	Capacidad funcional	HRQoL	Depresión
Aoike et al. (2015)	Estadios IV-V	GE n = 14 GC n = 15	Caminar 30 min/día. Incrementar 10 min/ 4 semanas	—	Estiramientos	—	6MWT TUG STS 30 s Escala Borg <i>Sit and reach</i> <i>Arm Curl</i> 2 min step <i>Back Scratch</i>	—	—
Baggetta et al. (2018)	Estadio V HD Edad ≥ 65	GE n = 53 GC n = 62	Ejercicio en días en que no hay diálisis. Caminar (pasos/ minuto)	—	—	—	6MWT STS5 Escala Borg	SF36	—
Bennet et al (2020)	Estadio V DP	GE n = 13 GC n = 13	Caminar o cicloergómetro	Ejercicios de fuerza	—	—	STS 30 s TUG Pinza manual	—	—
Hiraki et al. (2017)	Estadios III-IV	GE n = 14 GC n = 14	Caminar 30 min al día (de 8.000 a 10.000 pasos). Podómetro	Ejercicios de miembros superiores de nivel intermedio. 20-30 repeticiones, 3 días/semana	—	—	HG MLQS Escala Borg	—	—
Howden et al. (2015)	Estadios III-IV	GE n = 36 GC n = 36	Actividades aeróbicas (incluyen caminar, saltar, ir en bicicleta o remo). 13-5 Borg. 30 min de duración.	3 series (10-15 repeticiones). 6-8 ejercicios de resistencia (pesas y bandas)	—	Cuestionario de actividad (Australia)	HG TUG 6MWT MET	—	—

Kumi et al. (2021)	Estadio V HD/DP	GE = 26 GC = 27	Caminar	Ejercicios de fuerza	Estiramientos	—	HG STS30 6MWT	—	—
Manfredini et al. (2017)	Estadio V	GE n = 104 GC n = 123	Caminar	Ejercicios de resistencia de baja intensidad	—	—	6MWT STS5 Escala Borg	SF36	—
Pongneon et al. (2011)	Estadio V	GE n = 13 GC n = 13	Caminar. Aumento del tiempo y el número de pasos 10% cada 2 semanas	—	—	—	MLQS	—	—
Tang et al. (2017)	Estadios III-V	GE n = 42 GC n = 42	Caminar, ir en bicicleta y trotar (20-30 min/día)	—	Estiramientos	Escala de autoeficacia de ejercicio (habilidad)	6MWT STS10	SF36	HAD
Uchiyama et al. (2021)	Estadio IV	GE= 23 GC= 23	Ejercicio aeróbico 40-60% (FCM) 3 veces semana	2 x semana. Ejercicio de fuerza (70% de repetición máxima)	—	Parámetros analíticos	HG MLQS	SF36	—
Van Craenenbroeck et al. (2015)	Estadios III-IV	GE n = 19 GC n = 21	Ciclismo 4 sesiones/semana (10 min, 90% de umbral anaeróbico)	—	—	—	—	SF36	—

6MWT: prueba de los 6 minutos marcha; FCM: frecuencia cardiaca máxima; GC: grupo control; GE: grupo de ejercicio HAD: escala de ansiedad y depresión; HG: Hand grip; HRQoL: Calidad de vida relacionada con la salud; MLQS: Maximum Length Quadriceps Strength; SF36: Cuestionario de salud SF36 ; STS: sit-to-stand-to-sit; TUG: prueba timed up-and-go.

La adherencia se comunicó mediante el porcentaje de sesiones completadas respecto a las ofrecidas, que osciló entre el 60 y el 87,5%. El número de sesiones realizadas fue entre 36 y 44 (v. tabla 1). Ninguno de los artículos mencionó explícitamente ningún efecto adverso resultante del programa de ejercicios domiciliarios.

Calidad metodológica

La calidad media medida a través de los criterios de Van Tulder fue de 7,1 (de 11), con un rango de 5 a 8. Todos los estudios se clasificaron como de alta calidad y solo uno de calidad moderada²⁸ (tabla 3).

Efectos sobre la capacidad funcional

Los principales datos obtenidos para el análisis de la capacidad funcional quedan reflejados en la tabla 4. La prueba funcional de la marcha, 6MWT, fue utilizada en 6 estudios, el TUG en 3 y el STS (2 STS5, 1 STS10 y 3 STS30) en 6 estudios. La combinación de las pruebas funcionales 6MWT y STS (en sus distintas opciones) fue analizada en 4 estudios. Únicamente un estudio combinó las 3 pruebas mencionadas para la valoración de la capacidad funcional.

En relación con la prueba 6MWT, el análisis mostró un incremento significativo de la distancia recorrida en el grupo de intervención respecto al grupo control (DM = 42,6 metros;

IC95%: 28,69- 56,52; p ≤ 0,001). La relevancia clínica fue baja, ya que se obtuvo un cambio inferior al 10% en la distancia estimada por la prueba.

La prueba funcional STS evidenció en el grupo de intervención una disminución del tiempo empleado para la realización de esta respecto al grupo control (STS5 DM = - 0,41 s; IC 95%: -0,64, -0,18; p ≤ 0,001; STS10 DM = -0,62 s; IC95%: -1,06, -0,18; p ≤ 0,001; STS30 DM = -0,43 segundos; IC95%: -0,11, -0,96; p = 0,012). La relevancia clínica fue baja, ya que se obtuvo un cambio inferior a 0,5 s en la realización de la prueba en todas sus modalidades.

El análisis de los 3 estudios que utilizaron la prueba TUG mostró un menor tiempo en la realización de la prueba en el grupo de intervención respecto al control (DM = -0,71 s; IC95%: -1,30, -0,12). La relevancia clínica fue media, al obtener un cambio entre el 10 y el 20% en el tiempo empleado en la realización de la prueba.

Efectos sobre la fuerza muscular

Un total de 5 estudios de esta revisión sistemática realizaron una valoración de la fuerza muscular. La fuerza de las extremidades superiores fue valorada exclusivamente en 4 estudios mediante el *hand grip* (HG). La fuerza de extremidades inferiores fue valorada en 3 estudios por la fuerza de extensión máxima del

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
 Aoike et al., 2015	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	5
 Baggetta et al., 2018	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	8
 Bennet et al., 2020	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	8
 Hiraki et al., 2017	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	7
 Howden et al., 2015	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	7
 Kumi et al., 2021	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	8
 Manfredini et al., 2017	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	8
 Ponngeon et al., 2011	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	7
 Tang et al., 2017	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	7
 Uchiyama et al. 2021	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	8
 Van Craenenbroeck et al., 2015	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	8

Criterios de Van Tulder (Van Tulder, 2003). 1. Método de aleatorización adecuado. 2. Asignación de grupo no conocida en el momento de inclusión de los individuos. 3. Grupos similares al inicio en principales valores pronóstico. 4. Individuo desconocedor de la intervención. 5. Quien realiza la intervención la desconoce. 6. Quien mide el resultado de la intervención la desconoce. 7. Se evitó la cointervención. 8. Seguimiento de la intervención aceptable en todos los grupos. 9. Individuos perdidos descritos y tasa aceptable. 10. Momento de medición de resultados similar en todos los grupos. 11. Inclusión de análisis por la intención de tratar.

Tabla 4. Principales datos analizados sobre fuerza muscular y capacidad funcional

	Fuerza muscular				Pruebas de capacidad funcional					
	Fuerza máxima del cuádriceps		HG		6mWT		STS		TUG	
	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control
Aoike et al. (2015)	—	—	—	—	583,1 ± 85,2	561,2 ± 91,2	24 ± 7,1**	18,3 ± 4,8**	5,8 ± 1,4	6,4 ± 1,1
Baggetta et al. (2018)	—	—	—	—	327 ± 86	270 ± 98	19,8 ± 5,6	23,1 ± 5,8	—	—
Bennett et al (2020)	—	—	—	—	—	—	12,2 ± 8,1**	13,1 ± 4,1**	8,0 ± 2,4	8,0 ± 3,1
Hiraki et al. (2017)	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	36,4 ± 6,4	36,5 ± 9,2	—	—	—	—	—	—
Howden et al. (2015)	—	—	34,6 ± 11,8	33,1 ± 11,9	539 ± 82	472 ± 129	—	—	4,9 ± 1,1	5,8 ± 2,2
Kumi et al. (2021)	—	—	28,9 ± 9,7	27,1 ± 8,5	461,1 ± 95,3	448,8 ± 100,7	17 ± 4,7	14,8 ± 4,4**	—	—
Manfredini et al. (2017)	—	—	—	—	367 ± 113	324 ± 116	18,2 ± 5,7	20,2 ± 6,4	—	—
Ponngoon et al. (2011)	68,1 ± 4,0	48,0 ± 4,0	—	—	—	—	—	—	—	—
Tang et al. (2017)	—	—	—	—	546,5 ± 55,8	506,9 ± 43,6	15,5 ± 3,7*	17,7 ± 3,3*	—	—
Uchiyama et al. (2021)	29,5 ± 12,1	23,6 ± 8,7	29,3 ± 8,5	26,2 ± 5,9	—	—	—	—	—	—
Van Craenenbroeck et al. (2015)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

6MWT: 6 minutes walking test; HG: hand grip. STS: sit-to-stand-to-sit 5 seconds (*STS 10 s, **STS 30 s); TUG: timed up-and-go.

músculo cuádriceps. Solo 2 estudios valoraron ambos parámetros en todas las extremidades. A pesar de un incremento en la fuerza muscular (HG) en el grupo intervención, esta no alcanzó la significación estadística (DM = 2,01; IC95%: -0,50, 4,52). Los resultados de los 3 estudios que valoraron la fuerza muscular del cuádriceps no fueron analizados debido a las diferencias en la presentación de los resultados.

Efectos sobre la calidad de vida relacionada con la salud y los síntomas de ansiedad y depresión

En nuestra revisión, se analizaron de manera individual los distintos componentes o subescalas del cuestionario de CVRS (SF-36). Un total de 5 estudios reportaron datos relacionados con la CVRS. Los principales datos obtenidos se muestran en la tabla 5.

Se observó una mejora estadísticamente significativa en el grupo de intervención respecto al grupo control para las subescalas de rol físico (DM = 12,44; IC95%: 4,55, 20,34; $p = 0,002$) y salud general (DM = 6,73; IC95%: 2,64, 10,82; $p = 0,001$), con una gran relevancia clínica. Los resultados de los 3 estudios que analizaron la subescala de función física mostraron una mejora en el grupo intervención, aunque no alcanzó la significación estadística preestablecida (DM = 5,28; IC95%: -0,96, 11,51). Globalmente, se observaron resultados similares para las subescalas de vitalidad, dolor corporal, rol emocional, función social y salud mental.

Un único estudio evaluó el efecto de los programas de ejercicio domiciliario sobre la ansiedad y los síntomas depresivos³⁰. La DM fue de -1,88; IC95%: -3,05, -0,71; $p \leq 0,01$), con una relevancia clínica baja (menor del 10% con un cambio en los resultados de la prueba).

DISCUSIÓN

En la últimas décadas, diversos metaanálisis centrados en el impacto del ejercicio en los estadios II-V de la ERC han demostrado el impacto positivo de las intervenciones de ejercicio sobre la condición física, la CVRS y la fuerza muscular de los miembros inferiores⁶; parámetros cardiovasculares²; capacidad funcional^{40,41}; volumen muscular y fuerza de la parte inferior del cuerpo; parámetros metabólicos, función renal, mortalidad y condición física^{42,43}; adecuación de diálisis y depresión y ansiedad⁴⁴, e indicadores de fragilidad⁴⁵.

Los resultados de la presente revisión sistemática muestran que los programas de ejercicio físico domiciliario mejoran la capacidad funcional y la CVRS y reducen los síntomas depresivos en individuos con ERC de los estadios III-V. En nuestro conocimiento, esta es la primera revisión sistemática centrada en el efecto de los programas de ejercicios físicos domiciliarios en los pacientes con ERC de los estadios III-V. A pesar de la evidencia observada en términos de capacidad funcional y CVRS, merece la pena mencionar algunos de los resultados obtenidos.

Es ampliamente conocida la importancia de la fuerza muscular estimada mediante el uso del HG como predictor de mortalidad.

Tras nuestra revisión, no observamos ningún impacto beneficioso significativo de los programas de ejercicio físico domiciliario sobre la fuerza muscular de las extremidades superiores. Nuestros resultados concuerdan con investigaciones previas^{43,46}, aunque algunos programas con mayor duración⁵ o de mayor intensidad²⁸ alcanzaron resultados significativos sin alcanzar el cambio mínimo detectable³⁹. No obstante, estos resultados deben considerarse con cautela, ya que se han basado en solo dos estudios con tamaños muestrales reducidos^{22,29} y con ejercicio domiciliario combinado (aeróbico y de fuerza). Además, la gran variedad metodológica observada en los estudios que valoraron la fuerza muscular del cuádriceps dificultó la interpretación de sus resultados. Los estudios futuros deberían considerar la implementación de programas intensos más duraderos, así como agregar ejercicios de fuerza de las extremidades superiores e inferiores para aumentar el potencial impacto beneficioso de los programas domiciliarios sobre la fuerza muscular.

Clásicamente, ha existido un gran interés en conocer el impacto del ejercicio físico tanto en la capacidad funcional y condición física como en la CVRS. En una revisión sistemática previa acerca del ejercicio físico en los pacientes en hemodiálisis⁶, la gran variedad de pruebas funcionales utilizadas supuso una falta de consenso en cuanto al uso de qué pruebas funcionales eran más adecuadas, constituyendo una barrera para analizar los datos de manera correcta. Hoy día, esta falta de consenso sigue siendo un hecho. El 6MWT es la prueba más popular en la bibliografía y se ha utilizado para evaluar la capacidad de caminar no solo en pacientes con ERC³⁹, sino también en cohortes como las de ictus⁴⁷. Con los resultados de la presente revisión, el ejercicio físico domiciliario tiene un impacto significativo en la distancia recorrida, pero con poca relevancia clínica. En nuestra opinión, el elevado tiempo empleado en su adecuada realización, así como la falta de supervisión de los programas de ejercicio físico domiciliario podría explicar, en parte, la poca relevancia clínica de la mayoría encontrada.

La gran variedad en las pruebas funcionales mencionadas con anterioridad queda reflejada en la prueba del STS en esta revisión. La prueba funcional del STS es una prueba relativamente común (6 estudios) que refleja la fuerza de los miembros inferiores si bien existen diferentes modalidades. Se observó un efecto significativo beneficioso, pero con poca relevancia clínica, atribuida fundamentalmente al uso de estas diversas modalidades. La gran aplicabilidad y facilidad observada a la hora de realizar esta prueba funcional nos hace considerar que los futuros estudios deberían incluir el STS, preferiblemente el STS10 por su mayor fiabilidad³⁹, en la valoración funcional rutinaria de estos programas, especialmente en aquellos dirigidos a mejorar la fuerza muscular de los miembros inferiores.

En relación con el TUG, a pesar de los resultados observados, consideramos que son necesarios más estudios para establecer el papel de esta prueba en la valoración funcional de los pacientes con ERC tras la realización de programas de ejercicio físico domiciliario. No obstante, en otras cohortes poblacionales y patologías estudiadas, como en la artrosis de rodilla y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se han observado mejoras

Tabla 5. Datos relativos a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

	FF		RF		DC		SG		SM		RE		FS		VIT	
	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control
Baggetta et al. (2018)	50 ± 41,4 ± 45,2	35,1 ± 41,4 ± 36,7	59,5 ± 33,3	51,6 ± 35,4	35,5 ± 19,9	29,6 ± 20,1	59,3 ± 26,4	57,1 ± 26,3	53,5 ± 57,6	29,2 ± 43,3	78,3 ± 31,2	80,7 ± 28,7	41,2 ± 30,4	40,8 ± 27,9		
Bennett et al. (2020)	—	—	82,1 ± 18,8	63,5 ± 82,1	67,8 ± 18,8	63,8 ± 27,8	—	—	—	—	—	—	—	63 ± 24,8	56,9 ± 28,7	
Manfredini et al. (2017)	57,9 ± 35,4	52,7 ± 35,2	40,8 ± 51,9	56,7 ± 30,9	58,1 ± 35,3	51,6 ± 35,4	60,1 ± 26,7	59 ± 26,8	53,1 ± 52,4	46,2 ± 51,4	78,3 ± 26,7	79,2 ± 28,1	47,1 ± 27,2	46,1 ± 28,5		
Uchiyama et al. (2021)	81,3 ± 15,1	77,4 ± 19,8	50 ± 45,2	73,6 ± 20,6	73,9 ± 24,7	48,2 ± 16,6	—	—	84,1 ± 18,8	77,9 ± 22,8	85,5 ± 16,1	76,8 ± 23,4	64,1 ± 15,8	61,1 ± 18,1		
Van Craenenbroeck et al. (2015)	—	—	96,4 ± 13,3	70,8 ± 39,5	69,7 ± 23,1	50,8 ± 19,9	85,7 ± 6,9	61 ± 20,8	100 ± 0,00	80,5 ± 38,8	93,7 ± 10,7	66,6 ± 21,5	77,1 ± 11,1	49,2 ± 23,9		

Dimensiones de la prueba de CVRS SF-36: función física (FF), rol físico (RF), dolor corporal (DC), salud general (SG), salud mental (SM), rol emocional (RE), función social (FS) y vitalidad (VIT).

en esta prueba funcional después de los programas de ejercicio realizado. Además, en población anciana, el TUG se correlaciona con la fuerza de extensión de la rodilla^{48,49}.

Respecto a la CVRS, aunque solo fue analizada en 5 estudios de esta revisión, los estudios evidencian un efecto beneficioso de los programas de ejercicio físico domiciliario en los pacientes analizados. Estos resultados son especialmente relevantes en las subescalas de rol físico y salud general del cuestionario de salud SF-36. Estudios previos han mostrado resultados similares en otros programas de ejercicio físico en pacientes renales, como el ejercicio intradiálisis de baja intensidad^{5,21}. A pesar de la complejidad en el análisis del cuestionario de salud SF-36, dada la detallada y gran cantidad de información con las subescalas obtenida, así como por su extendido uso en la comunidad científica, los autores recomendamos su uso para medir la CVRS en futuros estudios. Igualmente, se debería incluir de manera rutinaria un cuestionario de depresión validado, ya que la evidencia es limitada.

Una de las desventajas de los programas domiciliarios de ejercicio físico comparados con los programas de ejercicio intradiálisis es la menor adherencia de los pacientes⁵⁰. La falta de motivación por parte de los pacientes y profesionales a la vez que la falta de supervisión pueden ser algunos de los factores implicados en la adherencia a los programas de ejercicio domiciliario. En esta revisión, la mayoría de los estudios mostraron altas tasas de adherencia al programa de ejercicios (por encima del 60%), hecho que presupone la motivación constante por parte de los pacientes en la realización de estos programas. No debemos olvidar que una tarea de suma importancia para los profesionales de la salud debería ser incentivar, alentar y apoyar a los pacientes para que hagan ejercicio físico. En relación con la supervisión, quizás una alternativa para tener una medida más precisa de la adherencia a la prescripción de ejercicio podría ser, sumado a los registros de entrenamiento, el uso de dispositivos móviles y aplicaciones portátiles de monitoreo, que se han vuelto tan populares en los últimos tiempos.

En cuanto a las principales limitaciones, hay que destacar la gran heterogeneidad de las intervenciones realizadas, he-

cho que dificulta enormemente una valoración concisa de los datos obtenidos. En este aspecto, no se contactó con los autores correspondientes de los artículos incluidos, por lo que no se ampliaron los datos más allá de la información contenida en las publicaciones. Igualmente, solo se incluyeron publicaciones en inglés y castellano. Otra limitación importante que debe mencionarse fue el escaso número de trabajos analizados al igual que el escaso tamaño muestral incluido en la mayoría de los estudios de esta revisión. Asimismo, la inclusión de pacientes con diferentes estadios de ERC podría comportar algún sesgo en la interpretación de los resultados.

Finalmente, la dificultad para lograr una alta intensidad de ejercicio en los programas domiciliarios, estimada mediante la escala subjetiva de Borg en la mayoría de los estudios (solo dos estudios de esta revisión utilizaron monitorización)^{23,29}, podría explicar el pequeño efecto clínico que se ha encontrado en general en las pruebas de valoración funcional.

CONCLUSIONES

Tras la revisión, concluimos que los programas de ejercicio físico domiciliario resultan seguros y efectivos para mejorar la CVRS y la capacidad funcional y reducir los síntomas de depresión en pacientes con ERC de los estadios III-V. De esta manera, los programas de ejercicio físico domiciliario podrían ser una alternativa útil a los clásicos programas de ejercicio físico intradiálisis, a la vez que ser de gran ayuda para superar las múltiples barreras en la implementación de estos programas.

Financiación

Los autores declaran que no existe financiación asociada a este proyecto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Conceptos clave

1. Los programas de ejercicio domiciliario son beneficiosos para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y la prescripción de actividad física debe incluirse en su tratamiento habitual.
2. Estos programas son seguros y efectivos para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad funcional y reducir los síntomas de depresión en pacientes con ERC. No obstante, queda por establecer el mejor protocolo de ejercicio para los pacientes con ERC de los estadios III-V.
3. Los programas de ejercicio físico domiciliario pueden ser una alternativa útil a los clásicos programas de ejercicio físico intradiálisis, capaces de superar algunas de las barreras con las que nos encontramos (problemas logísticos, económicos y de recursos humanos) en la práctica clínica diaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30:78-86.
- Heiwe S, Jacobson SH. Exercise Training in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:383-93.
***Revisión Cochrane de referencia en ejercicio físico y ERC.
- Oh-Park M, Fast A, Gopal S, Lynn R, Frei G, Drenth R, et al. Exercise for the dialyzed: aerobic and strength training during hemodialysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:814-21.
- Segura-Ortí E, Kouidi E, Lisón JF. Effect of resistance exercise during hemodialysis on physical function and quality of life: randomized controlled trial. *Clin Nephrol*. 2009;71:527-37.
- Esteve Simo V, Junqué Jiménez A, Moreno Guzmán F, Carneiro Oliveira J, Fulquet Nicolas M, Pou Potau M, et al. Beneficios del ejercicio físico de baja intensidad durante la sesión de hemodiálisis en el paciente anciano. *Nefrología*. 2015;35:385-94.
- Segura-Ortí E. Ejercicio en pacientes en hemodiálisis: revisión sistemática de la literatura. *Nefrología*. 2010;30:236-46.
- Castro EA, Peinado AB, Benito PJ, Galindo M, González-Gross M, Cupeiro R. What is the most effective exercise protocol to improve cardiovascular fitness in overweight and obese subjects? *J Sport Health Sci*. 2017;6:454-61.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity, and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes CARE*. 2006;29:1433-8.
- Roddy E, Zhang W, Doerty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:544-8.
- De Jesus Leite F, Morais G, Arantes FJ, Freire CJ, Moreira L, Sordi MJ. Effects of combined and resistance training on the inflammatory profile in breast cancer survivors: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018;36:73-81.
- Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of and randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:3830-42.
- Zhang X, Li Y, Liu D. Effects of exercise on the quality of life in breast cancer patients: A systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2019;27:9-21.
- de Oliveira JCM, Leitão Filho FSS, Sampaio LMM, de Oliveira ACN, Hirata RP, Costa D, et al. Outpatient vs. home-based pulmonary rehabilitation in COPD: a randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5:401.
- Holland AE, Mahal A, Hill CJ, Lee AL, Burge AT, Moore R, et al. Benefits and costs of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease - a multi-centre randomised controlled equivalence trial. *BMC Pulm Med*. 2013;13:57.
- Jolly E, Sívori M, Villarreal S, Almeida M, Sáenz C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: entrenamiento domiciliario versus ambulatorio hospitalario. *Medicina (Buenos Aires)*. 2014;74:293-300.
- Al-Jarrah MD, Erekat NS. Treadmill exercise training could attenuate the upregulation of Interleukin-1 β and tumor necrosis factor alpha in the skeletal muscle of mouse model of chronic/progressive Parkinson disease. *NeuroRehabilitation*. 2018;43:501-7.
- Sacheli MA, Murray DK, Vafai N, Cherkasova MV, Dinelle K, Shahinfard E, et al. Habitual exercisers versus sedentary subjects with Parkinson's Disease: Multimodal PET and fMRI study. *Mov Disord*. 2018; 33:1945-50.
- Casas Herrero Á, Cadore EL, Martínez Velilla N, Izquierdo Redin M. El ejercicio físico en el anciano frágil: una actualización. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:74-81.
- Izquierdo M, Cadore EL, Casas Herrero A. Ejercicio Físico en el Anciano Frágil: Una Manera Eficaz de Prevenir la Dependencia - Universidad Europea de Madrid [Internet]. *Kronos*. 2014 [citado: 9 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://g-se.com/ejercicio-fisico-en-el-anciano-fragil-una-manera-eficaz-de-prevenir-la-dependencia-1702-sa-l57cfb27242418>.
- Portilla Franco ME, Tornero Molina F, Gil Gregorio P. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2016;36:609-15.
- Segura-Orti E, Koufaki P, Kouidi E. Bridging the gap from research to practice for enhanced health-related quality of life in people with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021;14(Suppl 2):ii34-42.
- Howden EJ, Coombes JS, Strand H, Douglas B, Campbell KL, Isbel NM. Exercise training in CKD: efficacy, adherence, and safety. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:583-91.
- Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, Baggetta R, Bolignano D, Torino C, et al. Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1259-68.
- Darawad MW, Khalil AA. Jordanian Dialysis Patients Perceived Exercise Benefits and Barriers: A correlation study. *Rehabil Nurs*. 2013;38:315-22.
- van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated Method Guidelines for Systematic Reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group: Spine. 2003;28:1290-9.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Ponggeon O, Chaunchaiyakul R, Varesangthip K, Lumlertgul D, Nakum S, Jalayondeja W. Home-Based Walking Program Increases Leg Muscle Strength in Hemodialysis Patients. *J Phys Ther Sci*. 2011;23:345-8.
- Aoike DT, Baria F, Kamimura MA, Ammirati A, de Mello MT, Cupari L. Impact of home-based aerobic exercise on the physical capacity of overweight patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:359-67.
- Hiraki K, Shibagaki Y, Izawa KP, Hotta C, Wakamiya A, Sakurada T, et al. Effects of home-based exercise on pre-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized pilot and feasibility trial. *BMC Nephrol*. 2017;18:198.
- Tang Q, Yang B, Fan F, Li P, Yang L, Guo Y. Effects of individualized exercise program on physical function, psychological dimensions, and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial in China. *Int J Nurs Practice*. 2017;23:e12519.
- Uchiyama K, Adachi K, Muraoka K, Nakayama T, Oshida T, Yasuda M, et al. Home-based aerobic exercise and resistance training for

- severe chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12:1789-802.
32. Baggetta R, D'Arrigo G, Torino C, ElHafeez SA, Manfredini F, Malmamaci F, et al. Effect of a home based, low intensity, physical exercise program in older adults dialysis patients a secondary analysis of the EXCITE trial. *BMC Geriatrics*. 2018;18:1-7.
 33. Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Kouidi E, Vrints CJ, Couttenye MM, Conraads VM. Vascular Effects of Exercise Training in CKD: Current Evidence and Pathophysiological Mechanisms. *CJASN*. 2014;9:1305-18.
 34. Bennett PN, Hussein WF, Matthews K, West M, Smith E, Reiterman M, et al. An Exercise Program for Peritoneal Dialysis Patients in the United States: A Feasibility Study. *Kidney Med*. 2020;2:267-75.
***Artículo de referencia en relación con los programas de ejercicio físico en pacientes en diálisis peritoneal.
 35. Watanabe K, Kamijo Y, Yanagi M, Ishibashi Y, Harada T, Kohzuki M. Home-based exercise and bone mineral density in peritoneal dialysis patients: a randomized pilot study. *BMC Nephrology*. 2021; 22:1-9.
 36. Acquistapace F, Piepoli MF. The Walking Test: Use in clinical practice. *Monaldi Archives for Chest Disease [Internet]*. 2016 [citado: 4 de noviembre de 2017];72(1). Disponible en: <http://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/336>.
 37. Podsiadlo D, Richardson S. The timed «Up & Go»: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39:142-8.
 38. Segura-Ortí E, Martínez-Olmos FJ. Test-retest reliability and minimal detectable change scores for sit-to-stand-to-sit tests, the six-minute walk test, the one-leg heel-rise test, and handgrip strength in people undergoing hemodialysis. *Phys Ther*. 2011;91:1244-52.
***Artículo de referencia en relación con la utilidad de las pruebas funcionales en el paciente renal.
 39. Junqué Jiménez A, Tomás Bernabeu E, Andreu Pérez L, Segura Ortí E. Impact of measurement timing on reproducibility of testing among haemodialysis patients. *Sci Rep*. 2022;12:1004.
 40. Kaltsatou A, Karatzaferi C, Mitrou GI, Poulianiti KP, Sakkas GK. Intra-Renal Hemodynamic Changes After Habitual Physical Activity in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Pharm Des*. 2016;22: 3700-14.
 41. Young HML, March DS, Graham-Brown MPM, Jones AW, Curtis F, Grantham CS, et al. Effects of intradialytic cycling exercise on exercise capacity, quality of life, physical function, and cardiovascular measures in adult haemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1436-45.
 42. Nakamura K, Sasaki T, Yamamoto S, Hayashi H, Ako S, Tanaka Y. Effects of exercise on kidney and physical function in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10:18195.
 43. Villanego F, Naranjo J, Vigara LA, Cazorla JM, Montero ME, García T, et al. Impacto del ejercicio físico en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sistemática y metaanálisis. *Nefrología*. 2020; 40:237-52.
***Excelente revisión nacional acerca del ejercicio físico en ERC.
 44. Ferreira TL, Ribeiro HS, Ribeiro ALA, Bonini-Rocha AC, Lucena JMS, de Oliveira PA, et al. Exercise interventions improve depression and anxiety in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2021;53:925-33.
 45. Yoo J, Ruppert T, Wilbur J, Miller A, Westrick JC. Effects of Home-Based Exercise on Frailty in Patients with End-Stage Renal Disease: Systematic Review. *Bio Res Nur*. 2022;24:48-63.
 46. Yurtkuran M, Alp A, Yurtkuran M, Dilek K. A modified yoga-based exercise program in hemodialysis patients: a randomized controlled study. *Complement Ther Med*. 2007;15:164-71.
 47. Fulk GD, Echternach JL. Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change of Gait Speed in Individuals Undergoing Rehabilitation After Stroke. *J Neurol Phys Ther*. 2008;32:8-13.
 48. Alghadir A, Anwer S, Brismée JM. The reliability and minimal detectable change of Timed Up and Go test in individuals with grade 1-3 knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:174.
 49. Benavent-Caballer V, Sendín-Magdalena A, Lisón JF, Rosado-Calatayud P, Amer-Cuenca JJ, Salvador-Coloma P, et al. Physical factors underlying the Timed "Up and Go" test in older adults. *Geriatr Nurs*. 2016;37:122-7.
 50. Ortega-Pérez de Villar L, Martínez-Olmos FJ, Pérez-Domínguez F de B, Benavent-Caballer V, Montañez-Aguilera FJ, Mercer T, et al. Comparison of intradialytic versus home-based exercise programs on physical functioning, physical activity level, adherence, and health-related quality of life: pilot study. *Sci Rep*. 2020;10:8302.

La influencia genética en el transporte de agua y solutos en la membrana peritoneal

Catalina Martín-Cleary

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

NefroPlus 2022;14(2):27-31

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

INTRODUCCIÓN

La diálisis peritoneal (DP) es la principal técnica de diálisis domiciliar para pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En todo el mundo, aproximadamente el 11% de los pacientes en diálisis reciben tratamiento con DP^{1,2}. Se espera que esta prevalencia aumente en los próximos años, dados los beneficios de la DP de rentabilidad, sostenibilidad energética y equidad de acceso para población en zonas remotas^{1,3-5}.

Las guías recientes de adecuación de la DP cambian el enfoque de lograr un valor objetivo específico de transporte de solutos a adaptarse a las necesidades psicosociales del paciente y cumplir objetivos clínicos^{6,7}. Entre los objetivos clínicos destaca mantener un adecuado equilibrio hidrosalino, dado que la sobrecarga hidrosalina se asocia con mayor morbimortalidad en diálisis peritoneal⁸⁻¹¹. Sin embargo, existe una amplia variabilidad basal en el transporte de agua y solutos a través de la membrana peritoneal y la respuesta clínica a las prescripciones iniciales de DP es impredecible¹². Afortunadamente, hay algunos avances. En el trabajo publicado en octubre de 2021 en la revista *New England Journal of Medicine*, Morelle et al. describen la asociación entre una variante común en el gen que codifica la acuaporina 1 (AQP1) con una disminución de la ultrafiltración y un mayor riesgo de muerte o fracaso de la técnica entre los pacientes tratados con DP¹³. Estos hallazgos, junto con los de un reciente estudio de asociación genómica que mostró que la tasa de transporte peritoneal de solutos pequeños estaba asociada con una puntuación de riesgo poligénica y con el 17% de heredabilidad¹⁴, apoyan una influencia genética en el transporte de agua y solutos a través de la membrana peritoneal.

La AQP1 pertenece a la familia de acuaporinas, proteínas que funcionan como canales de agua a través de las membranas celulares y están codificadas en el gen *AQP1*¹⁵. En estudios con ratones *AQP1 knock-out*, la AQP1 fue identificada como el principal mediador del transporte de agua, responsable de hasta la mitad de la ultrafiltración que se produce durante la DP^{16,17}. La variación en AQP1 puede influir en el transporte de agua y en la variabilidad de los desenlaces en pacientes tratados con diálisis peritoneal.

ESTUDIO

El estudio de Morelle et al. es de cohortes retrospectivo. Los pacientes fueron reclutados de siete cohortes multinacionales de pacientes con DP, incluyendo pacientes de Bélgica, Países Bajos, España, Reino Unido y China. Los pacientes debían disponer de muestras de ADN e información sobre el transporte de agua peritoneal, o ambas. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte, la transferencia a hemodiálisis (HD), el trasplante de riñón, la retirada de la diálisis o hasta el final del periodo de seguimiento (31 meses). La mayor parte de la información se obtuvo mediante una revisión de la historia clínica.

Genética

Se realizó el genotipado de las variantes del gen *AQP1*, concretamente de aquellas con una frecuencia del alelo menor superior al 10%. Se identificaron cuatro variantes.

Evaluación del transporte peritoneal

Los autores comprobaron la asociación de cada una de las cuatro variantes del gen *AQP1* con dos medidas sustitutivas del transporte de agua libre: la ultrafiltración neta y el cribado de sodio, definidos como en la práctica clínica habitual¹⁸. La ultrafiltración neta se definió como la diferencia entre el volumen drenado a las 4 h y el volumen infundido al inicio de la prueba estándar de equilibrio peritoneal (PEP), y se utilizaron los datos de las pruebas con solución de dextrosa al 4,25% (3,86% de glucosa). El cribado de sodio se definió como la relación entre la diferencia entre el nivel de sodio en el dializado al inicio de la permanencia y el nivel a 1 h respecto al nivel de sodio en el

Correspondencia: Catalina Martín-Cleary

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Av. de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

cmartinc@fjd.es

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

plasma con una corrección por difusión de sodio. Estos datos se recogieron en el contexto de la tasa de transferencia de solutos peritoneal de un paciente, definida como la relación entre el nivel de creatinina en el dializado y el nivel de creatinina en el plasma a las 4 h.

Análisis

Los grupos (basados en los genotipos de las variantes) se compararon para la ultrafiltración neta y los desenlaces clínicos (muerte, fallo de la técnica y la combinación de ambos). Se realizaron análisis multivariantes, ajustando por las siguientes variables preespecificadas: tasa de transferencia de solutos peritoneal, diabetes, volumen de orina residual y duración del tratamiento de diálisis diario. En el análisis de supervivencia, se ajustó por edad, sexo, enfermedad cardiovascular (CV), diabetes y tasa de transferencia de solutos peritoneal.

Resultados

La investigación de la asociación entre las variantes de *AQP1* y la ultrafiltración se realizó en dos fases, una cohorte de descubrimiento de 433 pacientes y una fase de validación que incluyó a otros 985 participantes.

La primera tenía como objetivo principal identificar si alguna variante se asociaba con diferencias en la ultrafiltración. Se determinó que la variante rs2075574, situada en el promotor de *AQP1*, se asociaba con diferencias en la ultrafiltración. El objetivo de la fase de validación era confirmar esta asociación en un segundo grupo de pacientes. En la fase de descubrimiento se incluyó a pacientes de ascendencia belga, holandesa y española, mientras que en la fase de validación se analizaron cohortes británicas y chinas, con lo cual se aseguraba la diversidad racial de las cohortes.

La media de edad de los participantes era 54 años y, aproximadamente, el 75% de los participantes eran de ascendencia europea. Participaron muy pocas personas de ascendencia africana. Las comorbilidades médicas eran comunes, ya que el 21% de los pacientes padecían enfermedades cardiovasculares y el 24%, diabetes.

Los autores agruparon los pacientes según su genotipo en la variante rs2075574 de *AQP1*: el 41% de los pacientes tenía el genotipo CC (*wild-type*); el 45% tenía el genotipo CT (heterocigoto para la variante del promotor), y el 14% tenía el genotipo TT (homocigoto para la variante del promotor).

En la fase de descubrimiento, los que tenían el genotipo TT (homocigotos para el rs2075574) tenían una ultrafiltración neta significativamente menor que los que tenían el genotipo CC (506 ± 237 ml frente a 626 ± 283 ml; $p = 0,007$). La tasa de transferencia de soluto peritoneal y las características clínicas eran similares. Esta asociación fue independiente de otras variables, como raza, prescripciones de diálisis peritoneal y cambios en la tasa de transporte de solutos. No hubo asociación entre la variante rs2075574 y la función renal residual.

A continuación, la fase de validación confirmó la asociación independiente entre los genotipos de *AQP1* y la ultrafiltración peritoneal. El nivel de ultrafiltración neta diaria fue menor en aquellos con el genotipo TT que en aquellos con el genotipo CC (368 ± 603 ml frente a 563 ± 641 ml, $p = 0,003$; fig. 1A).

Los autores, seguidamente, investigaron la asociación de esta variante específica en los desenlaces de mortalidad y de fracaso de la técnica. En total, 139 pacientes (15%) de los 898 de los que se disponía de datos murieron durante el periodo de seguimiento de 31 meses. Además, 280 (31%) fueron transferidos a HD y a 410 (46%) se les realizó un trasplante. Los pacientes con el genotipo TT tenían un mayor riesgo del desenlace combinado de muerte o fracaso de la técnica que los pacientes con CC (el 58 frente al 42%; $p = 0,01$), así como un mayor riesgo de muerte por cualquier causa (el 24 frente al 15%; $p = 0,03$).

En los análisis univariantes, el genotipo TT tenía un riesgo significativamente mayor de alcanzar el desenlace combinado de muerte o fracaso de la técnica, con un cociente de riesgo de 1,51 (IC95%: 1,13-2,02; $p = 0,005$). Si se tienen en cuenta los riesgos competitivos (aquel desenlace que, si ocurre, impide la ocurrencia del evento primario de interés, p. ej., recibir un trasplante), el genotipo TT se asoció de nuevo a un mayor riesgo de sufrir el desenlace combinado de muerte o fracaso de la técnica, con un cociente de riesgo de 1,67 (IC95%: 1,24-2,25; $p = 0,001$; fig. 1B). Además, el ajuste por otros factores de riesgo, como la edad, el sexo, el estado de la enfermedad CV, diabetes y la tasa de transferencia de soluto peritoneal al inicio del estudio, reforzó todas las asociaciones, con un cociente de riesgo de 1,70 (IC95%: 1,24-2,33; $p = 0,001$). Cabe destacar que la tendencia hacia peores resultados en los pacientes con el genotipo TT se observó en todos los subgrupos y cohortes, aunque los hombres fueron más propensos que las mujeres a obtener malos resultados.

Por último, en un análisis de subgrupos, se estudió si las personas con el genotipo TT de la variante rs2075574 del gen *AQP1* tenían niveles de ultrafiltración diferentes en función del tipo de solución utilizada: solución cristaloidal a base de glucosa o solución coloidal a base de icodextrina. En un grupo de 144 pacientes que utilizaron ambos tipos de agentes osmóticos, los portadores de TT presentaban una ultrafiltración reducida cuando se utilizaban soluciones glucosadas, pero no cuando se empleaba el coloidal icodextrina. Los experimentos con modelos de ratón confirmaron la diferencia. Los ratones con deficiencia de *AQP1* (*knock-out*) tenían una ultrafiltración neta más baja que aquellos con el genotipo salvaje cuando se utilizaba glucosa como agente osmótico en la DP, posiblemente porque la ultrafiltración con icodextrina es independiente de las acuaporinas^{19,20}.

Conclusiones

Este estudio identifica un papel importante y no reconocido anteriormente de la genética en la eficacia de la DP. Un genotipo relativamente común de *AQP1* en una cohorte con diversidad racial se asocia a una morbimortalidad significativa en los pacientes en DP que los autores atribuyen a una menor ultrafil-

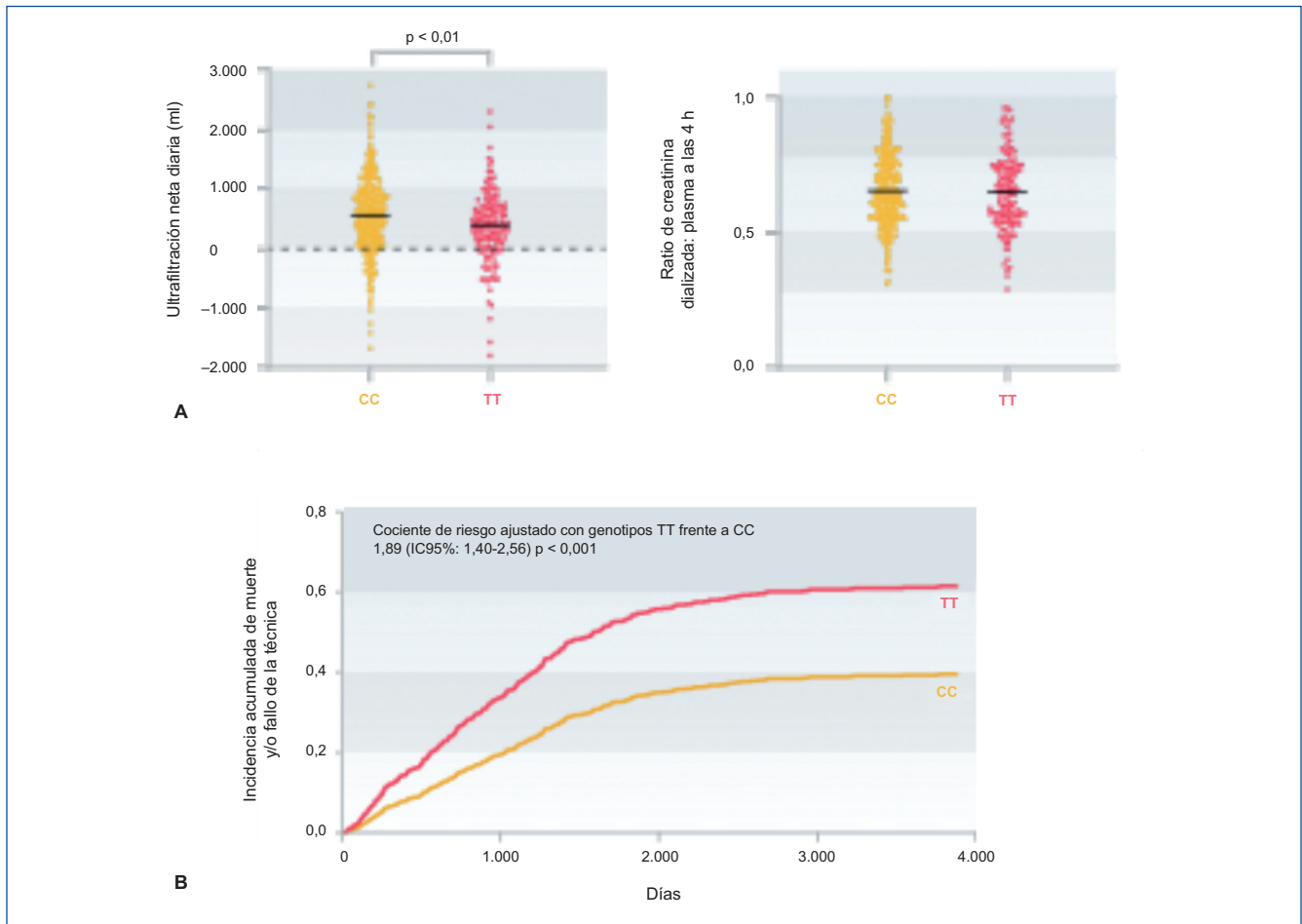


Figura 1. A) Fase de validación: nivel de ultrafiltración neta diaria (ml) en 985 pacientes y tasa de transferencia de solutos peritoneal en 933 pacientes, según el genotipo de *AQP1* en rs2075574. B) Incidencia acumulada de los desenlaces clínicos de muerte o fracaso de la técnica según el genotipo de *AQP1*, en análisis que tuvieron en cuenta los riesgos competitivos y se ajustó por edad, sexo, estado de enfermedad cardiovascular, diabetes y tasa inicial de transferencia de solutos peritoneal.

CC: genotipo *wild type*. TT: genotipo homocigoto para la variante del promotor.

Traducida de *New England Journal of Medicine*, Johann Morelle, Céline Marechal, Zanzhe Yu, Huguette Debaix, Tanguy Corre, Mark Lambie, et al., "AQP1 Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis", vol.: 385, núm. 17, pp. 1570-80, Copyright © (2021) Massachusetts Medical Society. Reproducido con el permiso de la Sociedad Médica de Massachusetts.

tración que conduce a una sobrecarga de volumen. La ultrafiltración neta durante la prueba de equilibrio peritoneal fue, aproximadamente, 120 ml inferior y la ultrafiltración neta diaria fue, aproximadamente, 200 ml inferior con el genotipo deletéreo TT que con el genotipo CC. Estos volúmenes, aunque parezcan pequeños, pueden ser clínicamente relevantes, especialmente en pacientes oligoanúricos, para quienes la ingesta de 200 ml más de líquido al día puede ser importante para su nutrición, cumplimiento terapéutico o su bienestar. Sin embargo, una de las principales limitaciones del estudio es el hecho de que no hay información clínica ni mediciones directas con bioimpedancia eléctrica del estado de volemia de los pacientes. Desconocemos, por tanto, el impacto clínico real de la diferencia en ultrafiltración en los pacientes. A pesar de ello, en varias

cohortes con diferencias similares en ultrafiltración basal hubo asociación con un aumento de mortalidad^{19,21,22}.

Aunque los hallazgos deben ser confirmados, el trabajo de Morelle et al. abre una vía realmente interesante para pensar en la individualización del tratamiento de diálisis. ¿Deberíamos hacer un cribado de las variantes de *AQP1* en todos los candidatos al inicio de la DP y usar el resultado para informar al paciente que esté eligiendo técnica de tratamiento renal sustitutivo? ¿Sería primero necesario comprobar si el genotipo de riesgo se asocia también a peores desenlaces en HD o, incluso, en trasplante? En este sentido, el gen *AQP1* se expresa en múltiples tejidos potencialmente relevantes para los desenlaces estudiados, incluyendo el riñón, el pulmón y el tubo diges-

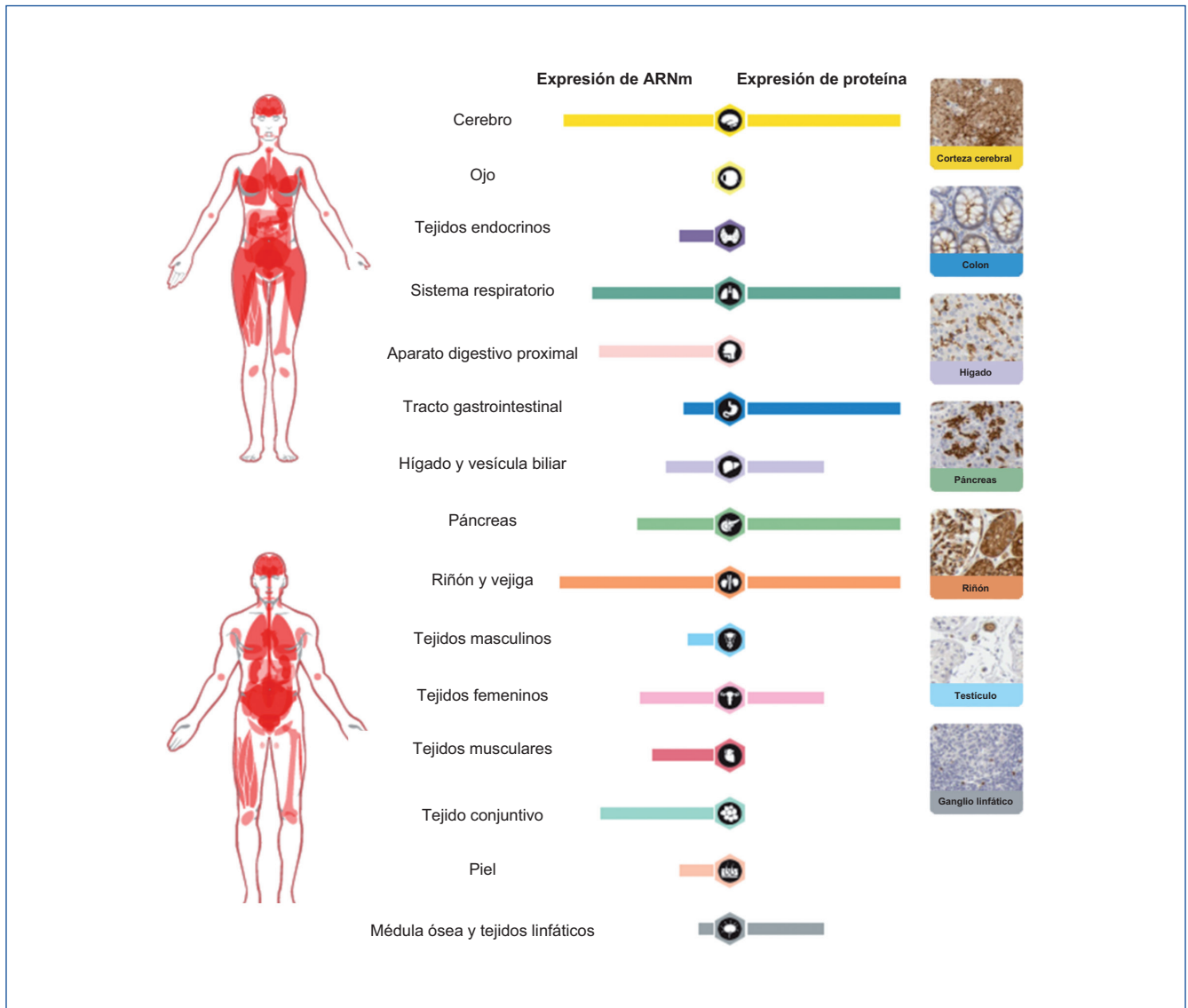


Figura 2. Expresión de AQP1 según Protein Atlas. Órganos y sistemas donde se expresa ARN mensajero (ARNm) del gen AQP1 y que expresan la proteína Aqp1²⁴ (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000240583-AQP1/tissue>).

tivo y, en general, en endotelios (fig. 2). ¿O sería más prudente hacer un cribado selectivo en aquellos con ultrafiltración baja, aunque en ese momento quizá ya no sea posible ofrecer una solución específica al problema? A este respecto, quizá sería más rentable cambiar empírica y tempranamente a soluciones coloides en aquellos con ultrafiltración baja sin ningún análisis genético.

El trabajo de Morelle et al. es, además, una invitación a imaginar cómo sería la práctica de la DP si se dispusiera de predictores de la respuesta de una persona a la DP, que influyesen en la decisión sobre la selección de pacientes y las modalidades y prescripción de diálisis. Es posible que, como ocurre con otras situaciones clínicas, el uso combinado de múltiples marcadores genéticos aumente el poder predictivo de los estudios genéti-

cos. La aplicación de conocimientos genéticos y moleculares a la medicina de precisión tiene este potencial y, mientras tanto, ayuda a cubrir la importante necesidad de comprender la fisiopatología de la DP, la selección de pacientes y su valoración pronóstica^{4,23}. Este estudio incentiva la conversación respecto a la utilidad y la practicidad de la medicina de precisión en la DP, y potencialmente en la nefrología en su conjunto.

Conflicto de intereses

La Dra. Catalina Martín-Cleary declara que ha recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo en forma de cobertura de gastos de reproducción de la Cátedra UAM – AstraZeneca en Enfermedad Renal Crónica y Alteraciones Hidroelectrolíticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Auguste BL, Bargman JM. Peritoneal Dialysis Prescription and Adequacy in Clinical Practice: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis.* 2022;S0272-6386(22)00848-4.
2. Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med.* 2021;385:1786-95.
3. Yeo SC, Ooi XY, Tan TSM. Sustainable kidney care delivery and climate change – a call to action. *Global Health.* 2022;18:1-4.
4. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A. Nefrología al día. Visión general e histórica de la diálisis peritoneal. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/460>.
5. Li PKT, Chow KM, Van De Luitgaarden MWM, Johnson DW, Jager KJ, Mehrotra R, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;13:90-103.
6. Brown EA, Blake PG, Boudville N, Davies S, de Arteaga J, Dong J, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2020;40:244-53.
7. Wang AYM, Dong J, Xu X, Davies S. Volume management as a key dimension of a high-quality PD prescription. *Perit Dial Int.* 2020;40:282-92.
8. Alexandrou M-E, Balafa O, Sarafidis P. Assessment of Hydration Status in Peritoneal Dialysis Patients: Validity, Prognostic Value, Strengths, and Limitations of Available Techniques. *Depth Top Rev Am J Nephrol.* 2020;51:589-612.
9. Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, Rodrigues AS, Rodríguez-Carmona A, Vychytil A, et al. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: Data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int.* 2005;67:1609-15.
10. Sans MB, Pérez-Fontán M, Martínez-Alonso M, Bajo A, Betriu À, Valdivielso JM, 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.
11. Drepper VJ, Kihm LP, Kälble F, Diekmann C, Seckinger J, Sommerer C, et al. Overhydration Is a Strong Predictor of Mortality in Peritoneal Dialysis Patients - Independently of Cardiac Failure. *PLoS One.* 2016; 11:e0158741.
12. Pérez M, Machado D, López A, García A, Rodríguez A. Significado y manejo de una baja capacidad de ultrafiltración al inicio del tratamiento con diálisis peritoneal. *Nefrología.* 2017;9:1-103.
13. Morelle J, Marechal C, Yu Z, Debaix H, Corre T, Lambie M, et al. AQP1 Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med.* 2021;385:1570-80.
14. Mehrotra R, Stanaway IB, Jarvik GP, Lambie M, Morelle J, Perl J, et al. A genome-wide association study suggests correlations of common genetic variants with peritoneal solute transfer rates in patients with kidney failure receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2021;100:1101-11.
15. Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, Boisdé I, Moulin P, Rippe B, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006;69:1518-25.
16. Yang B, Folkesson HG, Yang J, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 1999; 276:C76-81.
17. Morelle J, Sow A, Vertommen D, Jamar F, Rippe B, Devuyst O. Quantification of osmotic water transport in vivo using fluorescent albumin. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2014;307:F981-9.
18. Milia L, Pozzoni P, Virga G, Crepaldi M, Vecchio L Del, Andrulli S, et al. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: A long-term prospective evaluation. *Kidney Int.* 2006;69:927-33.
19. Morelle J, Sow A, Fustin CA, Fillée C, Garcia-Lopez E, Lindholm B, et al. Mechanisms of Crystalloid versus Colloid Osmosis across the Peritoneal Membrane. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:1875-86.
20. Piccapane F, Gerbino A, Carosino M, Milano S, Arduini A, Debellis L, et al. Aquaporin-1 facilitates transmesothelial water permeability: In vitro and ex vivo evidence and possible implications in peritoneal dialysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:12535.
21. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borras M, Riegel W, et al. Survival of Functionally Anuric Patients on Automated Peritoneal Dialysis: The European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2948-57.
22. Davies SJ, Brown EA, Riegel W, Clutterbuck E, Heimbürger O, Vega Diaz N, et al. What is the link between poor ultrafiltration and increased mortality in anuric patients on automated peritoneal dialysis? Analysis of data from EAPOS. *Perit Dial Int.* 2006;26:458-65.
23. Devuyst O. Assessing transport across the peritoneal membrane: Precision medicine in dialysis. *Perit Dial Int.* 2021;41:349-351.
24. Protein Atlas. Expresión de AQP. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000240583-AQP1/tissue>; (acceso: 14 de noviembre de 2022).

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

¿Es eficaz y segura la denervación renal en pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial resistente?

Ott C, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Fahy M, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:304-10.

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

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):33-36

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo, multicéntrico, no controlado, con un seguimiento a 3 años. Datos extraídos del Global SYMPLICITY Registry (GSR) de naturaleza prospectiva.

■ Asignación

- No aleatorización. Estudio de cohortes.

■ Enmascaramiento

- Abierto.

■ Ámbito

- Pacientes obtenidos del registro GSR, con 196 centros de todo el mundo, incluidos entre febrero de 2012 y febrero de 2018.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con, al menos, 18 años, con hipertensión arterial resistente y candidatos a denervación renal según lo definido por las guías locales.

■ Criterios de exclusión

- Pacientes en terapia renal sustitutiva (diálisis y trasplante renal).

■ Intervenciones

- Tras comprobar una adecuada anatomía mediante angiografía, se realizaba a todos los pacientes denervación renal por radiofrecuencia con catéter.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Cambio en los valores de presión arterial (PA, en mmHg), en la clínica y ambulatoria de 24 h, desde la basal y a 12, 24 y 36 meses tras denervación renal.

■ Variables secundarias

Cambio en la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe, en ml/min/1,73 m²) desde la basal y a 12, 24 y 36 meses tras denervación renal y datos de seguridad (%).

■ Tamaño muestral

Se incluyó a 1.980 pacientes y se organizaron en subgrupos según:

- Ausencia de enfermedad renal crónica (ERC), definida por TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² con n = 1.505.
- Presencia de ERC, definida por TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y con TFGe > 15 ml/min/1,73 m² con n = 475.

El TFGe se calculaba con la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) o Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

■ Promoción y conflicto de intereses

El GSR está financiado por Medtronic y 5 de los 8 autores del texto hacen declaraciones de conflictos de intereses. Un autor más es empleado de Medtronic.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

■ Análisis basal de los grupos

Los pacientes con ERC eran mayores ($65,3 \pm 10,7$ frente a $59,6 \pm 11,7$ años; $p < 0,0001$), más comúnmente mujeres (el 47,8 frente al 40%; $p = 0,003$) y recibían más medicación antihipertensiva ($4,78 \pm 1,3$ frente a $4,48 \pm 1,3$ comprimidos; $p < 0,001$) que los pacientes sin ERC.

Los pacientes con ERC tenían una presión arterial sistólica (PAS; $162,4 \pm 25,7$ frente a $165,8 \pm 24,5$ mmHg; $p = 0,011$) y una presión arterial diastólica (PAD; $83,3 \pm 16,7$ frente a $91,3 \pm 16,1$ mmHg; $p < 0,001$) en la clínica más bajas y una PAD ambulatoria de 24 h ($82 \pm 13,6$ frente a $87,8 \pm 13,8$ mmHg; $p < 0,001$) más baja que los pacientes sin ERC. No hubo diferencias basales en la PAS ambulatoria de 24 h entre ambos grupos.

Un análisis aparte estudió a los pacientes con datos disponibles de PA basal y a los 36 meses, y en general las características basales fueron similares a la cohorte de origen, salvo la ausencia de diferencia en la PAS en la clínica entre grupos.

La TFGe en el grupo de ERC era de $46,9 \pm 10$ frente a $86,6 \pm 19$ ml/min/1,73 m² del grupo sin ERC.

Variable principal

En toda la población estudiada y estratificada por grupos, con y sin ERC, hay una reducción significativa de la PA en la clínica y en la PA ambulatoria de 24 h desde la basal y en todos los puntos estudiados (a 12, 24 y 36 meses; $p < 0,001$). Para comparar los grupos con y sin ERC, se realizó ajuste de la PA basal (en clínica y ambulatoria de 24 h), edad y sexo, pero no se hallaron diferencias, salvo una mayor reducción de la PAS clínica ($-17,3 \pm 28,3$ frente a $-11,7 \pm 29,9$ mmHg; $p = 0,009$) en el grupo sin ERC a los 36 meses. Datos similares se obtuvieron al limitar el análisis a los pacientes con datos basales y a 36 meses (tabla 1).

Variabes secundarias

Los pacientes con ERC presentaron una disminución menos pronunciada del FGe ($-0,44 \pm 12$ frente a $-5,81 \pm 16$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$) que el grupo sin ERC entre la basal y los 12 meses. Tras el primer año, la disminución del FGe no era diferente entre ambos grupos.

Efectos secundarios

Los pacientes con ERC tuvieron mayor tasa de muerte cardiovascular a los 3 años de seguimiento (el 5,3 frente al 2,4%; $p = 0,007$), de eventos adversos mayores (EAM; el evento adverso mayor se define como cualquiera de los siguientes eventos: muerte, enfermedad renal terminal de nueva aparición, evento embólico significativo que resulta en daño de órgano blanco, reintervención de la arteria renal debido a perforación o disección, complicaciones vasculares, hospitalización para crisis hipertensiva/emergencia hipertensiva o nueva estenosis de la arteria renal > 70%) (el 18,6 frente al 8%; $p < 0,001$), de ictus (el 6,2 frente al 3,6%; $p = 0,036$), elevación de creatinina mayor al 50% (el 3,6 frente al 1,2%; $p = 0,004$) y de nueva aparición de enfermedad renal terminal (el 5,9 frente al 0,3%; $p < 0,001$) que los pacientes sin ERC. No hubo diferencias en la tasa de muerte no cardiovascular, infarto de miocardio o necesidad de reintervención, y estenosis de la arteria renal o necesidad de implante de *stent* entre ambos grupos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este análisis retrospectivo del GSR con seguimiento a 3 años (y tras el ajuste de datos) concluye que, tras la denervación renal, hay una reducción de la PAS y la PAD ambulatorias de 24 h y de la PAD clínica, que es similar en pacientes con y sin ERC, con una menor

Tabla 1. Cambio de la presión arterial sistólica y diastólica, clínica y ambulatoria de 24 h a los 3 años

Cambio de la PA (mmHg)	A los 36 meses			Valor p ^a
	Todos	Sin ERC	Con ERC	
Δ PAS clínica	-16 ± 28,8	-17,3 ± 28,3	-11,7 ± 29,9	0,009
Δ PAS ambulatoria de 24 h	-8,7 ± 19,9	-8,5 ± 20	-9,2 ± 19,5	0,690
Δ PAD clínica	-5,8 ± 16,3	-6,6 ± 16,2	-3 ± 16,3	0,771
Δ PAD ambulatoria de 24 h	-4,5 ± 12,1	-4,6 ± 12,4	-4,2 ± 11,2	0,239

^aSin enfermedad renal crónica (ERC) frente a ERC, ajustado a presión arterial (PA) basal (clínica o ambulatoria de 24 h), edad y sexo. Valores presentados como media ± desviación estándar.

Traducido de Christian Ott, Felix Mahfoud, Giuseppe Mancina, Krzysztof Narkiewicz, Luis M. Ruilope, Martin Fahy, et al., "Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPPLICITY Registry with follow-up data of 3 years", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, vol. 37 núm. 2, pp. 304–10, con permiso de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

reducción de la PAS clínica en los pacientes con ERC. Los datos apoyan la seguridad del procedimiento independientemente de la presencia de ERC o no.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La hipertensión arterial resistente (HTAr) está definida por un valor de PA no controlada ($\geq 130/80$ o $\geq 140/90$ mmHg según guías u objetivos) a pesar de la toma de 3 fármacos a dosis óptimas, de acción complementaria, uno de ellos un diurético, y descartada la seudoresistencia¹. Se estima que afecta al 15% de los pacientes hipertensos y llega al 25-40% de los pacientes con ERC, los cuales muestran una mayor resistencia al tratamiento antihipertensivo conforme progresa la enfermedad y con ello, un mayor riesgo cardiovascular.

Es conocido que los pacientes con HTAr y ERC presentan una actividad simpática elevada, por lo que una opción terapéutica es la denervación renal simpática (DRS). Aunque hay datos discordantes en registros, los datos en pacientes con ERC son escasos.

En este estudio observacional retrospectivo, extraído del GSR (registro de naturaleza prospectiva)², se trata de valorar la seguridad y efectividad de la DRS en pacientes con ERC frente a aquellos sin ERC. Metodológicamente, a pesar de las características del estudio, se han podido eliminar sesgos de selección y evitar factores de confusión como la edad (factor asociado a cambios en la PA) o el sexo (diferente en las poblaciones comparadas).

Los resultados concluyen que en los pacientes con ERC y sin ERC, tras la DRS, hay una reducción de la PAS y la PAD (clínica y ambulatoria de 24 h). Aunque solo alcanza la significación estadística una mayor reducción de la PAS clínica de los pacientes sin ERC frente a los que tienen ERC, la tendencia de reducción de la PAS (ambulatoria) y de la PAD (clínica y ambulatoria de 24 h) es menor en los pacientes con ERC.

Aunque los autores concluyen que la DRS es segura con independencia del grado de ERC, se aprecia una mayor tasa de EAM, muerte cardiovascular y nueva aparición de enfermedad renal terminal, probablemente fruto del mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC.

Como limitaciones del estudio pueden citarse las siguientes:

- La población de estudio es heterogénea y no presenta un perfil concreto.
- Es retrospectivo.
- No presenta grupo control.
- No se dispone de control de adherencia y cambios en el tratamiento (como, por ejemplo, porcentaje de pacientes a los que se les reduce o se les retira el tratamiento).
- Aunque sabemos que no es objeto del estudio, del registro no podemos extraer conclusiones acerca de la eficacia de la DRS en disminuir la progresión renal y valores de proteinuria basal y en el seguimiento.

Como fortalezas advertimos:

- Se han estudiado como variables la PAS y también la PAD (reconocida recientemente como factor de alto riesgo cardiovascular), incluso con presión arterial ambulatoria de 24 h, lo que en población con ERC enriquece el estudio, dada la variabilidad de PA que presenta.
- Seguimiento a largo plazo prolongado, a 3 años.
- Aunque las poblaciones basales con y sin ERC eran diferentes, se realizó ajuste de datos a sus diferencias: PA basal, edad y sexo.
- Ante el abandono y pérdida de seguimiento de pacientes, se realizó un análisis aparte con los pacientes que tenían solo datos iniciales y a los 36 meses, lo que mostró datos similares a los globales, lo que muestra la coherencia de la reducción de la PA tras la DRS.
- Aporta datos en pacientes con ERC con una muestra de 475 pacientes, no descrita previamente.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio observacional retrospectivo que cuenta con una metodología rigurosa y con eliminación de sesgos que permite plantear la DRS en pacientes con ERC y HTAr de manera segura y eficaz. Dados los datos divergentes de otros estudios, es necesario la realización de estudios controlados con una muestra mayor.

Probablemente la DRS deba realizarse en centros con experiencia, ante el mayor riesgo de EAM de los pacientes con ERC.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

Tema: Denervación renal

Tipo de artículo: Investigación original

Palabras clave: Denervación renal. Hipertensión arterial. Presión arterial ambulatoria. Función renal. Global Symplicity Registry

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA), Hipertensión y riesgo vascular. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2022.09.002>.
2. ClinicalTrials.gov [portal en Internet]. National Library of Medicine [citado 14 de diciembre de 2022]. Global SYMPLICITY Registry (GSR). Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534299?term=NCT01534299&draw=2&rank=1>

¿Qué efecto metabólico y renal presenta la semaglutida en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 en la vida real?

Aviles Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Jimenez Millan A, Rivas Ruiz F, Garcia de Lucas MD. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high-risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J.* 2022;15:1593-600.

Análisis crítico: Clara García Carro, Daniela Valencia, Arianne Aiffil
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2022;14(2):37-39

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio clínico observacional, retrospectivo y multicéntrico. Seguimiento de los pacientes durante 12 meses \pm 4 semanas tras su inclusión.

■ Ámbito



Hospital Costa del Sol (Marbella, Málaga), Hospital Regional Universitario (Málaga) y Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz).

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

- Edad >18 años.
- Filtrado glomerular (según la Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; CKD-EPI) de 15-60 ml/min/1,73 m².
- Albuminuria > 30 mg/g de creatinina.
- Tratamiento con, al menos, dos fármacos hipoglucemiantes.

■ Intervención

Inicio de semaglutida subcutánea *de novo* o cambio en pacientes que recibían tratamiento con otro agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Se inició semaglutida a dosis de 0,25 mg una vez por semana, que se incrementó a dosis de 0,5 mg una vez por semana a las 4 semanas y posteriormente a 1 mg por semana a las 4 semanas siguientes. Se analizaron datos antropométricos, cardiovasculares y analíticos de manera basal previamente al inicio de semaglutida y a los 12 meses de inicio del fármaco.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Variables de resultado

■ Variables principales

- Porcentaje de pacientes que alcanzaron un control glucémico óptimo (definido como hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] < 7%) al final del período de seguimiento.
- Porcentaje de pacientes que presentaron una pérdida ponderal > 5% al final del periodo de seguimiento.

■ Variables secundarias

Cambios en los niveles de glucemia basal, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, filtrado glomerular (CDK-EPI), albuminuria, episodios de hipoglucemia, retirada del tratamiento o reducción en las unidades de insulina requeridas al final del periodo de seguimiento.

■ Estadística

Se llevó a cabo un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencia para las cualitativas. Se utilizó la prueba de la *t* dependiente para variables cuantitativas y la prueba de McNemar para variables cualitativas a fin de estudiar las diferencias entre pares. Se realizó un estudio de modelo lineal generalizado para identificar las diferencias en las variables entre valores basales y valores a los 12 meses. Significación estadística: *p* < 0,05.

■ Financiación y conflicto de intereses

El estudio no recibió financiación externa. Los autores del trabajo refieren, en el conflicto de intereses, haber recibido honorarios y haber participado en comités de asesoría científica para Novo Nordisk sin relación con el presente trabajo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

En el estudio se incluyeron 122 pacientes, de los cuales 115 finalizaron el seguimiento, con una media de edad de 65 años, el 62% eran hombres y con una duración media de la diabetes de 12 años. La HbA_{1c} media basal fue del 7,5%. Cabe destacar que el IMC medio fue de 35,8, que el 50% de los pacientes recibían metformina y que el 64,8% de los pacientes que lo iniciaron cambiaron a semaglutida desde otro agonista del receptor GLP-1. El 42% recibían inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) y el 96%, bloqueo del eje renina-angiotensina. En cuanto a la función renal, el filtrado glomerular medio fue de 50 ml/min/1,73 m² y la albuminuria media, de 349 mg/g de creatinina. El 97% de los pacientes eran hipertensos y el 93% presentaban hipercolesterolemia. Como complicaciones, el 37% presentaban cardiopatía isquémica; el 34%, insuficiencia cardiaca; el 29%, polineuropatía diabética, y el 28%, retinopatía diabética.

A los 12 meses de tratamiento con semaglutida, se objetivó un descenso de HbA_{1c} del 0,73%, que resulta estadísticamente significativo, y el 57% alcanzó una HbA_{1c} < 7%. En cuanto a la pérdida de peso, se observa un descenso medio de prácticamente 7 kg a los 12 meses, y el 59% de los pacientes presentó una reducción > 5% de peso respecto al basal. Otro dato relevante de este trabajo es la reducción en la albuminuria: a los 12 meses, los pacientes con albuminuria basal > 300 mg/g presentaban una reducción del 51%. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de la evolución de los pacientes tratados con semaglutida desde el punto de vista nefrometabólico a los 6 y a los 12 meses de tratamiento

	Situación basal (n = 120)	12 meses (n = 115)	Diferencia (12 meses – basal)	p
Glucosa basal (mg/dl)	148 ± 52,44	122,84 ± 25,96	-25,95 ± 47,53	< 0,001
HbA _{1c} (%)	7,57 ± 1,36	6,83 ± 0,85	-0,73 ± 1,09	< 0,001
Hipoglucemia leve (%)	–	9 (7,4)	–	–
Insulina basal (UI)	44,19 ± 8,37	32,41 ± 8,98	-11,78 ± 15,17	< 0,005
Insulina rápida (UI)	22,35 ± 9,35	14,58 ± 9,89	-7,77 ± 11,93	0,43
IMC (kg/m ²)	35,8 ± 4,79	33,33 ± 4,77	-2,54 ± 2,22	< 0,001
Pérdida ponderal > 5%	–	68 (59)	–	–
Albuminuria (mg/g de creatinina)	349,49 ± 863,16	187,28 ± 497,39	-162,21 ± 365,77	< 0,001
FG (CDK-EPI) (ml/min/1,73 m ²)	50,32 ± 19,21	52,55 ± 19,26	2,2 ± 0,38	0,07
PAS (mmHg)	129,95 ± 11,27	120,09 ± 09	-9,85 ± 13,34	< 0,001
PAD (mmHg)	77,05 ± 8,95	71,12 ± 7,83	-5,92 ± 7,43	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	80,47 ± 32,50	69,68 ± 23,67	-10,79 ± 28,21	< 0,001
Retirada de semaglutida (%)	–	7 (5,7)	–	–
Causa de la retirada (%)				
Intolerancia digestiva	–	65	–	–
Ausencia de pérdida ponderal	–	30	–	–
Decisión del paciente	–	5	–	–

CDK-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; FG: filtrado glomerular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein*); PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; UI: unidades internacionales.

Traducida de Beatriz Avilés Bueno, María José Soler, Luis Pérez-Belmonte, Anabel Jiménez Millán, Francisco Rivas Ruiz, María Dolores García de Lucas, "Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression—real-world clinical practice", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 8, pp. 1593-1600, con permiso de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En la práctica clínica real, el tratamiento con semaglutida subcutánea durante 12 meses en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica con alto riesgo de progresión mejora el control metabólico y el peso. Además, se demuestra una reducción de la albuminuria en más del 50% de la población con macroalbuminuria, mejora de la presión arterial y del control lipídico, y disminución de la necesidad de insulina.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 está recomendado en las guías de práctica clínica como opción terapéutica de segunda línea tras metformina e ISGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica. Los datos que avalan este uso se basan en estudios realizados con objetivos cardiovasculares, en los que se incluyen pacientes con diferentes grados de enfermedad renal, pero hasta la fecha no se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes renales crónicos con objetivos primarios metabólicos (control glucémico o descenso de peso) o renales en sí mismos.

Este trabajo resulta interesante porque evalúa el uso de semaglutida durante 12 meses en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica con alto riesgo de progresión en la vida real por primera vez, con excelentes resultados en cuanto a control glucémico (bajada del 0,7% de HbA_{1c}), sin gran número de episodios de hipoglucemia, y pérdida ponderal (el 59% de los pacientes pierden más del 5% de peso y el IMC basal es superior a 35). Asimismo, se observa una reducción significativa de la albuminuria, principalmente a expensas de los pacientes que presentan albuminuria A3 basal, y de las cifras de presión arterial y colesterol LDL (colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad). La mejora del control glucémico permite la reducción significativa de las dosis de insulina lenta. La tasa de retirada del fármaco es baja (5,7%) y los autores no describen efectos secundarios graves. Cabe destacar que el uso de ISGLT2 en la población de análisis es bajo (45%).

A la espera de los resultados de ensayos clínicos de distribución aleatoria en marcha sobre el uso de semaglutida específicamente en pacientes con enfermedad renal crónica con alto riesgo de progresión (estudio FLOW), este estudio nos avanza que semaglutida parece mostrar excelentes resultados en control metabólico en este subgrupo de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, con datos similares a los que anticipaban ensayos clínicos no focalizados en pacientes renales.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que, pese a sus limitaciones metodológicas por no tratarse de un ensayo clínico de distribución aleatoria, presenta unos resultados excelentes en control glucémico y pérdida ponderal tras el uso de semaglutida durante 12 meses en una población seleccionada con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica con alto riesgo de progresión, así como una disminución significativa de la albuminuria.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Enfermedad renal asociada a la diabetes

Tipo de artículo: Tratamiento. Observacional, retrospectivo en la vida real

Palabras clave: Diabetes mellitus de tipo 2. Enfermedad renal crónica. Progresión de la enfermedad renal. Albuminuria. Nefropatía diabética

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

Conflicto de intereses

Clara García Carro no ha recibido ayudas externas para la realización de este trabajo. Clara García Carro ha recibido financiación para desplazamientos e inscripción a congresos y eventos científicos por parte de AstraZeneca, Esteve, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim Lilly, Astellas, Otsuka, Novartis y Baxter, y ha realizado conferencias científicas y ha participado en asesoría científica remunerada por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Lilly, Mundipharma y Novo Nordisk. Daniela Valencia y Arianne Aiffil declaran no tener conflictos de interés.

¿Hay deterioro cognitivo en la población con fracaso renal agudo? ¿Es cuantificable?

Vanderlinden JA, Semrau JS, Silver SA, Holden RM, Scott SH, Boyd JG. Acute kidney injury is associated with subtle but quantifiable neurocognitive impairments. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:285-97.

Análisis crítico: Laura Castañeda-Infante¹, Marta Dolcet², Sol Carriazo Julio³, Nuria García-Fernández¹

¹Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona


²Servicio de Radiología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid


NefroPlus 2022;14(2):40-44

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


■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional prospectivo unicéntrico de cohortes con grupo control activo entre mayo de 2018 y marzo de 2020.


■ Asignación

 Todos los pacientes que firmaron el consentimiento.

■ Enmascaramiento


 No es aplicable.

■ Ámbito

 Hospital de tercer nivel de Canadá.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Pacientes adultos (> 17 años) con fracaso renal agudo (FRA) ocurrido en el último año (2-15 meses) de estadio 2 y 3 de la clasificación Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), o KDIGO1 si tenían enfermedad renal crónica (ERC) previa o no había recuperación completa de la función renal al alta (creatinina mayor o igual al 25% del valor basal). Los diagnósticos se obtuvieron a partir de las historias clínicas realizadas por nefrólogos.

■ Criterios de exclusión

Antecedentes de accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades psiquiátricas, filtrados glomerulares < 15 ml/min/1,73 m² o trasplante renal.

■ Controles activos

Adultos con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y diabetes) y función renal normal, se-

leccionados de una cohorte que esperaba cirugía cardiaca.

■ Intervenciones

Revisados 94 pacientes, 64 fueron candidatos y, de ellos, 43 firmaron el consentimiento, de los que entraron solo 21 porque 15 tuvieron restricciones por enfermedad por coronavirus de 2019 o COVID-19, 4 retiraron su consentimiento y 3 no desearon volver a la clínica para la visita evolutiva.

La medición del deterioro cognitivo se hizo con dos herramientas neurocognitivas estandarizadas:

- La escala Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). Mide la memoria reciente, la memoria remota, la orientación visoespacial, la atención y el lenguaje. El total suma 100 puntos y por debajo de 75,25 se cataloga como deterioro (tiene en cuenta la escolaridad).
- Herramienta robótica Kinarm Endpoint Lab (KINARM) que estudia las funciones sensorial, motora y cognitiva. Analiza el movimiento en el espacio y el tiempo estandarizado por sexo, edad y lateralidad. Mediante ecuaciones de un *software* propio genera una puntuación numérica a cada paciente, considerando deterioro por encima de 1,96.

La evaluación neurocognitiva se realizó dos veces en los pacientes con FRA: la primera fue el día del consentimiento o en la siguiente visita clínica (una media de 6,8 meses desde el FRA), y la segunda evaluación, en la cita clínica posterior a esa primera visita (una media de 4,6 meses desde la primera visita).

En los controles solo se utilizó la medición previa a la cirugía para evitar encontrar alteraciones neurocognitivas probablemente asociadas a la intervención.

■ Variables de resultado

Variable principal

Deterioro neurocognitivo encontrado en los pacientes que han sobrevivido a un fracaso renal agudo en el periodo de seguimiento.

Variables secundarias

Edad, sexo, etnia, nivel escolar, comorbilidades, causa y grado del FRA, si es recuperado o no recuperado, existencia de ERC, nivel de creatinina basal en el FRA (valor comprendido entre los 7 y los 365 días antes del diagnóstico de FRA), requerimiento de diálisis y cambios de la función renal en los dos momentos de aplicación de las dos evaluaciones.

■ Tamaño muestral



No se detalla cómo se hizo la elección del tamaño muestral.

■ Promoción y conflicto de intereses

Uno de los autores declara conflicto de intereses al ser cofundador de la empresa comercializadora del sistema KINARM (tecnología robótica usada en este estudio).

■ Otras ideas

Diferencias en el perfil neurocognitivo del paciente según el método de medición (KINARM o RBANS).

Cambios neurocognitivos entre los pacientes con FRA recuperado y FRA no recuperado (incluyendo la necesidad de diálisis).

Comparación de los resultados neurocognitivos obtenidos en los pacientes con FRA en los 2 tiempos de medición.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Era una n pequeña, para cada uno de los grupos, 21 en la cohorte inicial de pacientes, de los que solo 16 completaron el total de las evaluaciones, y 21 controles activos.

En el grupo de pacientes, la media de edad fue 71,4 años, y en el grupo de controles activos, 63,9 años ($p < 0,01$).

En el grupo de FRA, en las dos evaluaciones cognitivas (6,8 meses desde el evento y 4,6 meses posteriormente a la primera visita), los pacientes tenían un filtrado glomerular de 47,7 y 41,4 ml/min/1,73 m², incluyendo valores por debajo de 10 ml/min/1,73 m² (criterio de exclusión < 15 ml/min/1,73 m²).

La valoración neurocognitiva de la cohorte de controles activa fue basal (prequirúrgica). En esta cohorte (sin enfermedad renal) se incluyó a un paciente con síndrome de Gilbert y a un paciente con litiasis renal.

Variable principal

El seguimiento de la cohorte solo duró 11,4 meses desde el diagnóstico de FRA con solo dos valoraciones neurocognitivas por el inicio de la pandemia de la COVID-19.

Se realizó un análisis univariante y descriptivo. Se utilizó análisis de la varianza para comprobar si había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la primera prueba con la escala RBANS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel neurocognitivo entre los grupos de fracaso renal y la cohorte de cirugía cardíaca, salvo en el ítem de memoria inmediata (puntuación $< 75,25$ en el 5% del grupo de FRA [$p < 0,05$]), alteración que desapareció en la segunda evaluación.

En la primera evaluación con el robot KINARM, los ítems correspondientes a las esferas visuomotora, de atención y ejecución, *reverse visually guided reaching* (11/21, $p < 0,05$), *visually guided reaching* (10/21, $p < 0,01$) y *trail making test form A* (10/20, $p < 0,001$), tuvieron puntuaciones superiores a 1,96 en el grupo de FRA, diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de control.

Variables secundarias

Cuando analizaron variables demográficas, etnia, alto nivel educativo y comorbilidades, como diabetes e hipertensión, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

En el grupo de fracaso renal, 6 pacientes (12%) tenían ERC previa (creatinina media: 1,17 mg/dl [104 μmol/l]) y el 57% de estos pacientes requirieron terapia renal sustitutiva.

En el grupo de FRA, un 86% (18/21) fue KDIGO3 y solo un paciente presentó FRA KDIGO1. Las causas de fracaso renal fueron: sepsis, rhabdomiólisis, causa cardiovascular y neumonía, cada una con el 19% (4/21) y causa obstructiva con el 14% (3/21).

En la primera evaluación, el 43% de los pacientes de FRA habían recuperado su función renal basal, pero la creatinina media fue significativamente mayor que la del grupo control activo: 1,51 mg/dl (139 μ mol/l) frente a 0,92 mg/dl (81,3 μ mol/l) respectivamente ($p < 0,001$). En la segunda evaluación, la creatinina en el grupo de fracaso renal era de 1,7 mg/dl (151,5 μ mol/l).

Otras ideas

Los pacientes con FRA que no recuperaron la función renal (creatinina mayor o igual al 25% del valor basal) tenían peores puntuaciones en la primera evaluación con KINARM en los parámetros: *visually guided reaching* (visuomotor, $p < 0,05$) y *trail making test form A* (visuomotor y atención, $p < 0,001$). Estas diferencias no estaban en la segunda evaluación, ni en el grupo de FRA recuperado. En la segunda evaluación, el parámetro *object hit* (atención y visuomotor) estaba alterado en el 30,8% de los pacientes del grupo de FRA y en el 4,8% de los controles ($p < 0,05$).

En la primera evaluación con el robot KINARM hubo mayor deterioro cognitivo en el subgrupo de FRA con requerimiento de diálisis que en los que no la necesitaron ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la tecnología robótica es capaz de cuantificar el deterioro cognitivo de los supervivientes de un FRA, particularmente por lo que respecta a atención, visuomotor y de ejecución, y proponen la necesidad de futuras investigaciones que avalen dichos hallazgos y su repercusión en los pacientes.

Puesto que en los hallazgos de deterioro neurocognitivo en cada una de las variables solo parecían tener diferencias estadísticamente significativas en la primera evaluación y desaparecer en la segunda, plantean que puede haber una mejoría en el tiempo.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El abordaje de las consecuencias neurocognitivas en los pacientes con FRA está poco explorado y quizá se necesiten más estudios para definirse.

Este estudio aporta datos iniciales interesantes de descripción, pero metodológicamente hay que referir lo siguiente:

- Los grupos comparados eran pequeños.
- La edad del grupo con FRA era superior al control activo.
- En cuanto a la comparación del perfil neurocognitivo, el grupo de control activo no tenía morbilidad reciente. Convendría haber hecho una valoración postoperatoria cardiaca o elegir un grupo de pacientes ingresados por las mismas causas que no presentarían fracaso renal agudo, para comprobar si las puntuaciones obtenidas son asociadas netamente al fracaso renal o no, reforzándolo con más n y análisis multivariable. En el grupo control activo se incluye a pacientes con tubulopatías (no cumple totalmente el criterio de pacientes sin enfermedad renal).
- En cuanto al tiempo de estudio, el hecho de que la primera evaluación cognitiva se realiza a los 6,8 meses del FRA deja una línea temporal donde confluye la enfermedad renal aguda y la ERC (el mismo autor hace referencias bibliográficas de deterioro cognitivo en la ERC)². Probablemente una revisión más precoz al alta y/o con recuperación del FRA con mediciones posteriores en un mayor tiempo de seguimiento hubieran dado más veracidad de causalidad temporal.
 - Metodológicamente se utilizó un análisis estadístico paramétrico, utilizando la transformación Box-Cox para conseguir una distribución normal, pero, aun así, había datos atípicos; por tanto, lo apropiado hubiera sido realizar una estadística no paramétrica o robusta. Para determinar diferencias clínicas o demográficas entre el grupo de FRA y el de controles activos, se utilizó un una prueba de la t o una prueba de Fisher (primera nota metodológica; paramétrico) y, debido al reducido tamaño de los grupos que debían compararse ($n < 30$) y la presencia de asimetría (datos atípicos), hubiera sido más apropiado la prueba no paramétrica, la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (segunda nota metodológica). En cuanto al análisis *post hoc* realizado inicialmente con ANOVA (paramétrica), como se ha mencionado anteriormente, la muestra no tenía una distribución normal y representaba $< 10\%$ de la población. Además, no nos muestran el estadístico F ni el tamaño del efecto de la varianza; por otra parte, la prueba HSD de Tukey (tercera nota metodológica) se utiliza cuando la comparación es entre más grupos.
- El criterio de inclusión de pacientes con FRA KDIGO1 solo si no recuperaban los valores de creatinina basal o tenían ERC no queda del todo claro. Si se incluyeron pacientes con ERC previa en el grupo de fracaso renal podría pensarse que el perfil neurocognitivo de estos pacientes puede ser explicado por la ERC y no por el fracaso renal¹.

Los autores también refieren que la poca muestra y las características sociodemográficas de los pacientes tan específicas generarían problemas de validez externa. Por último, cabe señalar que, aunque es un tema clínicamente interesante, abriendo todo un campo de investigación, por el momento no sería extrapolable a muchos centros al no contar con la tecnología robótica mencionada o los recursos económicos para implantarla, pudiendo resultar de interés el uso de otras pruebas o pruebas más accesibles y de fácil aplicación en la práctica clínica habitual.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio pequeño y unicéntrico que pone sobre la mesa un tema poco explorado: el deterioro cognitivo que pueden tener los pacientes con un fracaso renal recuperado. Aunque hay datos estadísticamente significativos, las limitaciones del diseño metodológico hacen complicado demostrar causalidad completa. Sin embargo, debido a la plausibilidad biológica, deben hacerse estudios que incluyan un mayor número de pacientes, controlando los factores de confusión y encaminados a la detección más sencilla del perfil neurocognitivo de los pacientes con FRA.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Fracaso renal agudo

Tipo de artículo: Original observacional prospectivo

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Deterioro cognitivo. Escala RBANS. Robot KINARM. Neurocognitivo. Atención. Ejecución. Visuomotor. KDIGO. Demencia. Cognición

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Primera nota metodológica (prueba de la t o prueba de Fisher)

Las condiciones para calcular intervalos de confianza o aplicar una prueba paramétrica para evaluar diferencias significativas en las medidas de los grupos como este son:

- Independencia: las observaciones tienen que ser independientes unas de las otras. Para ello, el muestreo debe ser aleatorio y el tamaño de la muestra inferior al 10% de la población.
- Normalidad: las poblaciones que se comparan tienen que distribuirse de forma normal. El tamaño de las muestras es mayor o igual a 30.
- Igualdad de varianza (homocedasticidad): la varianza de ambas poblaciones comparadas debe de ser igual.

Segunda nota metodológica (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon)

Prueba no paramétrica que permite comparar muestras dependientes que no siguen una distribución normal (muestran asimetría o colas) o con un tamaño demasiado reducido para determinar si realmente las poblaciones de las que proceden se distribuyen de forma normal.

A pesar de considerarse el equivalente no paramétrico de la prueba de la t , el *Wilcoxon signed rank test* trabaja con medianas, no con medias.

Tercera nota metodológica (prueba HSD de Tukey)

Es el ajuste recomendado cuando el número de grupos que debe compararse es mayor de 6 y el diseño es equilibrado (mismo número de observaciones por grupo).

La corrección de Dunnett (prueba de Dunnett) es el equivalente a la prueba de Tukey-Kramer (HSD) recomendada cuando, en lugar de comparar todos los grupos entre sí, solo se quieren comparar frente a un grupo control. Se emplea con frecuencia en experimentos médicos.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012;35:474-482.
2. Vanderlinden JA, Holden RM, Scott SH, Boyd JG. Robotic technology quantifies novel perceptual-motor impairments in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2021;34:1243-56.

¿Debemos recomendar una dieta baja en sodio como prevención cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca?

Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, et al.; SODIUM-HF Investigators. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1391-400.

Análisis crítico: Miguel Á. González Rico¹, María Fernanda Alvarado Velásquez¹, Marco Montomoli¹, Rafael de la Espriella Juan²


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

²Servicio de Cardiología. Unidad Cardiorrenal. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia


NefroPlus 2022;14(2):45-48

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico de distribución aleatoria, abierto, multicéntrico e internacional, realizado entre marzo de 2014 y diciembre de 2020, con seguimiento de 12 meses tras la aleatorización. Suspendido antes de lo previsto por análisis inicial y pandemia por enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Registrado en clinicaltrials.gov: NCT02012179.


■ Asignación

 Aleatorizado en proporción 1:1 entre dieta baja en sodio y cuidados habituales.

■ Enmascaramiento

 Ninguno.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados en 26 centros de 6 países.

■ Pacientes

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años con insuficiencia cardiaca crónica en estadio funcional de la New York Heart Association (NYHA) 2-3 y que han recibido tratamiento médico óptimo según guías clínicas.

Criterios de exclusión

Estar tomando una dieta con contenido de sodio menor de 1.500 mg por día, tener unos valores de sodio plasmático menores de 130 mmol/l, tener un filtrado glomerular estimado menor de 20 ml/min/1,73 m² o estar en tratamiento con hemodiálisis o haber estado ingresado por enfermedad cardiovascular en el último mes.

■ Intervención

Los 806 pacientes incluidos son aleatorizados de la siguiente manera:

- Grupo de tratamiento (n = 397): objetivo de ingesta de sodio en la dieta de menos de 1.500 mg por día (que corresponde a 65 mmol/día, no a 100 como se cita en el artículo). Se facilitan planes de comida adaptados a cada región y se valora el cumplimiento mediante un diario de los alimentos tomados en 3 días.
- Grupo control (n = 409): reciben tratamiento médico habitual con las recomendaciones generales de restricción de sal en la dieta.

El periodo total de intervención fue de 12 meses y los participantes fueron seguidos 12 meses más. Se realizaron visitas al inicio, a los 6 y 12 meses, y en el grupo de tratamiento, además, a los 3 y 9 meses.

Los resultados se valoraron usando un modelo de intención de tratar y se ajustaron los datos según algunas características basales (edad, sexo, clase de la NYHA, ingesta calórica, ingesta de sodio, fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI], índice de masa corporal [IMC] y filtrado glomerular estimado [FGel]) usando el modelo de regresión multivariante de Cox.

■ Variables de resultado

Variable principal

La aparición en 12 meses del combinado de hospitalización o visita a urgencias por evento cardiovascular y mortalidad por todas las causas.

Variables secundarias

Tiempo hasta el primer evento (hospitalización, visita a urgencias o muerte) entre los 12 y los 24 meses, puntuación de cuestionario de calidad de vida de car-

diopatías (Kansas City Questionnaire) y cambios en la prueba de 6 min caminando o en la clasificación funcional de la NYHA entre la visita basal y los 12 meses.

■ Tamaño muestral



Usando la variable principal de estudio se estima un tamaño muestral de 992 pacientes que tendría el 80% de potencia para detectar la reducción del 30% en el objetivo principal en el grupo con dieta baja en sodio (comparado con un teórico 25% de tasa de eventos en el grupo de cuidado habitual).

Un análisis de los primeros 500 pacientes con seguimiento de 12 meses junto con la pandemia COVID-19 aconsejó un cierre precoz del estudio.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio financiado con diferentes becas: Instituto Canadiense de Investigación de la Salud (CIHR MOP 130275), University Hospital Foundation (Edmonton, Alberta, Canadá) y el Health Research Council de Nueva Zelanda.

La Dra. Eloísa Colín-Ramírez recibió una beca posdoctoral de Alberta Innovates–Health Solutions (Edmonton, Alberta, Canadá) y del National Council of Science and Technology (México) durante el diseño del proyecto y la conducción del estudio piloto de este ensayo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La media de edad de los pacientes fue 67 años (rango intercuartílico [RIQ]: 58-74) y el 66% eran hombres. El 68% estaban diagnosticados de insuficiencia cardiaca (IC) al menos desde 1 año antes, el 33% habían ingresado por IC en el último año y la FEVI media era de 36% (RIQ: 27-49).

Al inicio, el 81% estaban recibiendo tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA: inhibidores de la enzima angiotensina convertasa [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II] o sacubitrilo/valsartán [SAC/VAL]), el 87% con betabloqueantes y el 57% con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM).

Cambios en la ingesta de sodio

La ingesta de sodio en la dieta al inicio del estudio era semejante en ambos grupos, pero tras la intervención se consigue mayor descenso en el grupo tratado (fig. 1).

Variables de resultado

No se encontraron diferencias significativas en la variable principal (combinado de ingreso o visita a urgencias por evento cardiovascular y mortalidad por todas las causas) entre el grupo de tratamiento y el grupo control (el 17,2 frente al 19,2%; *hazard ratio* [HR] = 0,89; *p* = 0,53).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en las variables secundarias entre ambos grupos: mortalidad por todas las causas (el 6 frente al 4,3%; HR = 1,38, *p* = 0,32), ingreso de causa cardiovascular (el 11,4 frente al 13,8%; HR = 0,82; *p* = 0,36) y visita a urgencias por causa cardiovascular (el 4,7 frente al 3,9%; HR = 1,21; *p* = 0,60).

Además, observaron que en el grupo con dieta baja de sodio:

- El aumento en todos los ítems del cuestionario de calidad de vida (total, clínico y físico) fue significativamente mayor.
- Hubo significativamente mayor probabilidad de mejorar la clase de la NYHA (*odds ratio*, 0,59; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,40-0,86; *p* = 0,0061).

No se encontraron diferencias entre los dos grupos en la prueba de los 6 min.

No aparecieron efectos secundarios en ninguno de los dos grupos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca, una intervención dietética para reducir la ingesta de sodio no reduce los eventos clínicos, pero produce una discreta mejoría subjetiva de la calidad de vida.

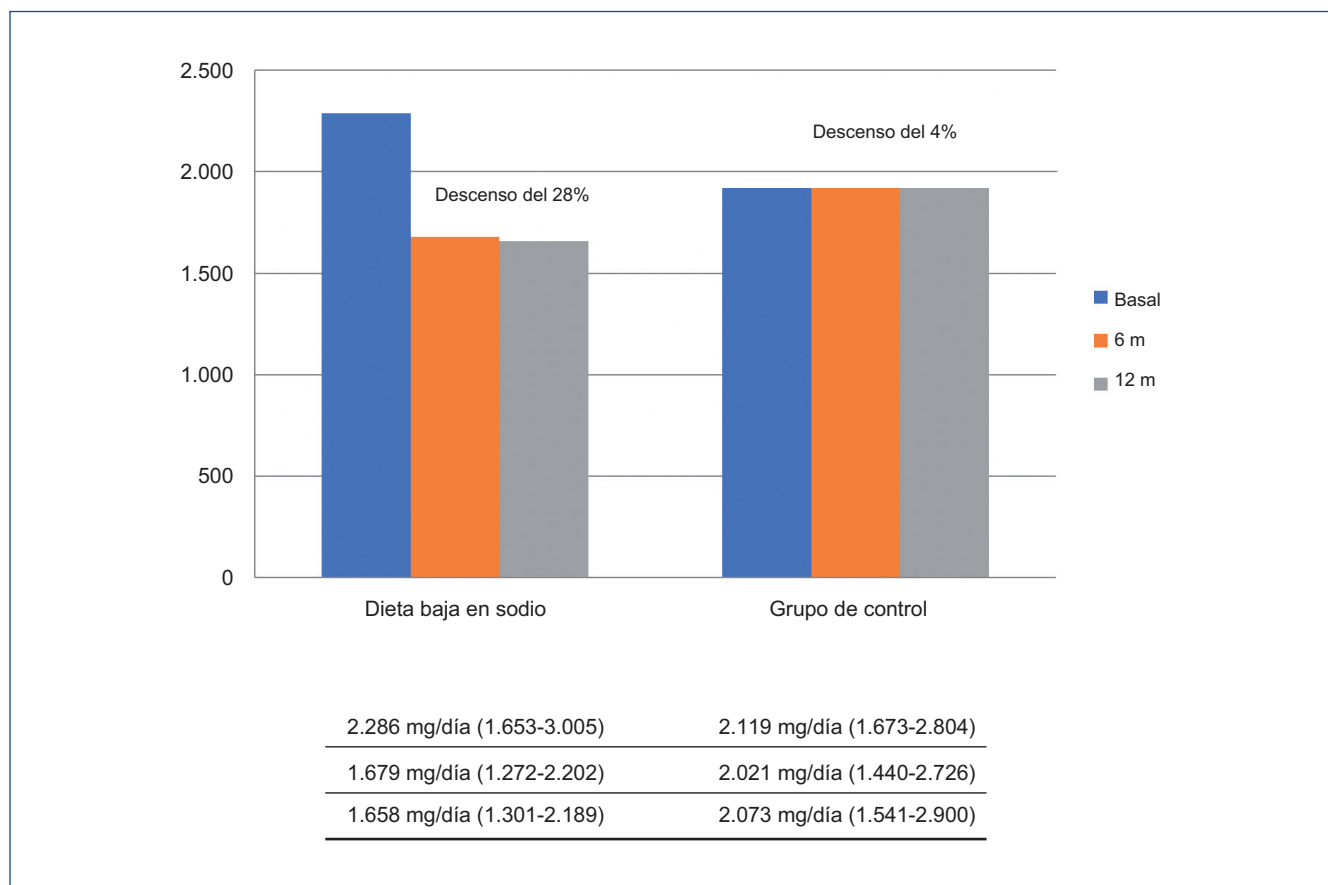


Figura 1. Variación del contenido de sodio en la dieta del grupo tratado y del grupo control.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En pacientes con IC, la ingesta alta de sodio puede llevar a descompensaciones, pero los estudios que analizan el impacto de la restricción de sal en la dieta llegan a resultados poco concluyentes. Esto puede deberse al diseño del estudio o a la falta de adherencia a las dietas. No obstante, las guías actuales continúan recomendando restricción de sodio por debajo de 2,3 g/día.

Este estudio es el mayor y más largo hasta la fecha para probar una estrategia de reducción de sodio de la dieta en pacientes ambulatorios con IC. Además, es un estudio pragmático de manera que no se da realmente alimentos concretos a los pacientes, sino consejos y planes adaptados según las regiones para conseguir el objetivo de sodio en la dieta. La restricción de sodio se valora con un diario de alimentos de 3 días.

Todos los pacientes tienen un consumo de sodio al inicio del estudio no muy elevado y en ambos (intervención y cuidado habitual) se produce una disminución en la ingesta de sodio a los 12 meses. Si bien es más importante en el grupo de dieta baja en sodio, la diferencia absoluta entre los dos grupos a los 12 meses (415 mg/día) es quizás insuficiente para mostrar beneficios. Además, hay que tener en cuenta que no se hace mención a la toma de diuréticos o natriuréticos (sGLT2) y que la valoración del contenido de sodio de la ingesta se realiza mediante diario dietético y no con medición de sodio en orina.

En cuanto a la mejora de la calidad de vida o de la clase funcional de la NYHA (variables subjetivas) es posible que se deba al diseño abierto del estudio, mientras que, por el contrario, no hay diferencias en la prueba de los 6 min (prueba objetiva).

No obstante, dado el beneficio encontrado en las mediciones de calidad de vida y situación funcional, y la ausencia de efectos secundarios, se podría justificar la recomendación de la dieta baja en sodio, pero sin llegar a concretar ningún valor objetivo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

SODIUM-HF es el mayor ensayo clínico hasta la fecha que explora el efecto de la disminución de sodio en la ingesta de pacientes con insuficiencia cardíaca y no es capaz de encontrar beneficios clínicos más allá de una mejoría subjetiva. Este efecto es probablemente debido al hecho de tratarse de pacientes de bajo riesgo y comparar los resultados entre dos grupos con pequeña variación en el contenido de la dieta. No se puede recomendar ningún objetivo de contenido de sodio.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Insuficiencia cardíaca

Tema: Enfermedad cardiovascular

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Sodio. Dieta. Riesgo cardiovascular

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

¿Existe asociación entre los niveles basales de colesterol remanente y los eventos cardiovasculares y la mortalidad en receptores de trasplante renal?

Horace RW, Roberts M, Shireman TI, Merhi B, Jacques P, Bostom AG, et al. Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:382-9.

Análisis crítico: Florentino Villanego¹, Luis Alberto Vigará²


¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera

NefroPlus 2022;14(2):49-55

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


■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional de cohortes prospectivo, multicéntrico y multiétnico sobre receptores de trasplante renal (TR) estables entre agosto de 2002 y enero de 2007 procedentes de la cohorte del ensayo clínico FAVORIT (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation; v. el apartado "Notas metodológicas"). El seguimiento se realizó durante una mediana de 4 años.

■ Enmascaramiento


 Ninguno.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados en 30 centros de trasplantes de EE. UU., Canadá y Brasil.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Pacientes entre 35 y 75 años a los que se les realizó un TR al menos 6 meses antes de su inclusión en el estudio, con función renal estable y datos válidos de colesterol remanente.

■ Criterios de exclusión

Pacientes con falta de datos sobre colesterol remanente inicial o falta de otras covariables (índice de masa corporal [IMC] y raza) o desenlace (enfermedad cardiovascular [ECV] incidente o recurrente).

■ Variables de resultado


■ Variable principal

Asociación de los niveles de colesterol remanente con el riesgo de ECV en los receptores de TR.

■ Variables secundarias

Asociación del colesterol remanente en los receptores de TR con la pérdida del injerto renal dependiente de diálisis y la mortalidad por todas las causas.

■ Tamaño muestral

 De los 4.110 pacientes reclutados para el ensayo FAVORIT, 200 fueron excluidos por falta de niveles de colesterol remanente y 98, por la falta de disponibilidad de otros datos sobre covariables o desenlace. Finalmente, se incluyó en este análisis a 3.812 pacientes.

■ Evaluaciones

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo y raza), tabaquismo (sí o no), antecedentes médicos (diabetes mellitus) y variables clínicas (índice de masa corporal [IMC], tensión arterial sistólica [TAS] y tensión arterial diastólica [TAD]) y analíticas (niveles de creatinina plasmática y lipoproteínas). La tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) se calculó utilizando la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). El colesterol remanente en suero se definió como: colesterol total - (cLDL + cHDL). Los lípidos plasmáticos sin ayuno se midieron mediante métodos enzimáticos estándar y el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) plasmático sin ayuno se estimó utilizando la ecuación de Friedewald. Todos los valores de colesterol remanente se transformaron logarítmicamente y se clasificaron en cuartiles: (Q1: 28,9 ± 2,4 mg/dl; Q2: 33,0 ± 1,0 mg/dl; Q3: 36,8 ± 1,0 mg/dl; Q4: 41,2 ± 2,4 mg/dl).

Se recopilaron datos sobre ECV incidente o recurrente que comprendían: muerte por ECV, infarto de miocardio, muerte súbita resucitada, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria, revascularización de las extremidades inferiores o amputación mayor por arteriopatía grave, endarterectomía carotídea o angioplastia, reparación de aneurisma aórtico abdominal o revascularización de la arteria renal. Se evaluó también la mortalidad por todas las causas y la pérdida del injerto renal dependiente de diálisis.

■ Estadística

Para comparar características basales según cuartiles de colesterol remanente, se utilizó la prueba de Jonckheere-Terpstra para variables continuas y la prueba de Wilcoxon para variables cualitativas. Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia por cuartiles de colesterol remanente y se utilizó el análisis de regresión de Cox para evaluar la asociación de los niveles basales de colesterol remanente en relación con los resultados primarios y secundarios. Estos modelos se ajustaron para factores de confusión (uso de estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, IMC, TAS, TAD, albuminuria, edad, raza, sexo, diabetes, tiempo postrasplante, tabaquismo, inhibidores de mTOR, tipo de donante [vivo frente a cadáver] y grupo de tratamiento al que pertenecían en el ensayo clínico FAVORIT).

Además, se realizaron dos análisis de sensibilidad: el primero de ellos evaluó la relación del colesterol remanente y el desarrollo de ECV con el colesterol

transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*), el colesterol LDL y los triglicéridos, y el segundo relacionó el colesterol remanente y la muerte por todas las causas con el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos. Finalmente se realizó un análisis de mediación de la pérdida del injerto frente a los resultados de fracaso del trasplante. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* Stata versión 15 (StataCorp, College Station, Texas, EE. UU.) Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos para todos los análisis.

■ Promoción y conflicto de intereses

El ensayo clínico FAVORIT, en el que está basado este trabajo, está respaldado por el acuerdo de cooperación U01-DK61700 del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales de los Institutos Nacionales de Salud. Todos los autores declaran no tener intereses económicos relevantes.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se analizó una cohorte de 3.812 participantes receptores de TR. La media de edad fue $51,9 \pm 9,4$ años y eran predominantemente hombres (62,9%) y de raza blanca no hispana (76,3%). La mayoría eran diabéticos (59,6%), normotensos y con un FGe de $46,5 \pm 17,6$ ml/min/1,73 m². El colesterol remanente sérico medio fue de $34,8 \pm 5,2$ mg/dl. Los pacientes con niveles de colesterol remanente más altos eran predominantemente hombres, tenían mayor proporción de sobrepeso u obesidad, niveles de triglicéridos más altos y de colesterol HDL más bajos. Asimismo, presentaron una TFG más baja, mayor albuminuria y recibían con mayor frecuencia fármacos hipolipemiantes.

Durante el periodo de seguimiento se registraron 548 ECV, 452 muertes y 343 pérdidas de injerto renal. Al analizar el colesterol remanente como variable cualitativa, el riesgo de sufrir un ECV se incrementó progresivamente en cada uno de los cuartiles (p de tendencia lineal $< 0,001$) (fig. 1A). En concreto, el análisis multivariante objetivó un aumento del riesgo de ECV del 32% en el grupo de pacientes Q4 respecto al de Q1 (tabla 1). Del mismo modo, el riesgo de muerte aumentó con niveles de colesterol remanente más altos (p de tendencia lineal $< 0,001$) (fig. 1B). Los pacientes del Q4 presentaron un aumento del riesgo de mortalidad del 31% respecto al Q1. Por el contrario, niveles más altos de colesterol remanente no se asociaron a un mayor riesgo de pérdida del injerto renal ($p =$ no significativa) (fig. 1 y tabla 1).

Finalmente, se realizaron dos análisis de sensibilidad (tabla 2) para evaluar la relación del colesterol remanente y la aparición de ECV y mortalidad según valores de cLDL, cHDL y triglicéridos. Niveles más altos de colesterol LDL (> 160 mg/dl) conllevaron un aumento del 26% del riesgo de eventos ECV en comparación con niveles de colesterol LDL medios (100-159 mg/dl) y más bajos (< 99 mg/dl). Además, el riesgo de ECV disminuyó hasta el 16% en el grupo que tenía cifras de cHDL > 50 mg/dl respecto a los pacientes con niveles de cHDL < 40 mg/dl, aunque estas diferencias no fueron significativas. Se observaron resultados similares al analizar el riesgo de mortalidad por todas las causas. Los niveles de triglicéridos mostraron un efecto general mínimo y no significativo para el riesgo de ECV en todas las categorías.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que los niveles basales de colesterol remanente estaban altamente asociados a ECV y mortalidad por todas las causas en pacientes TR estables.

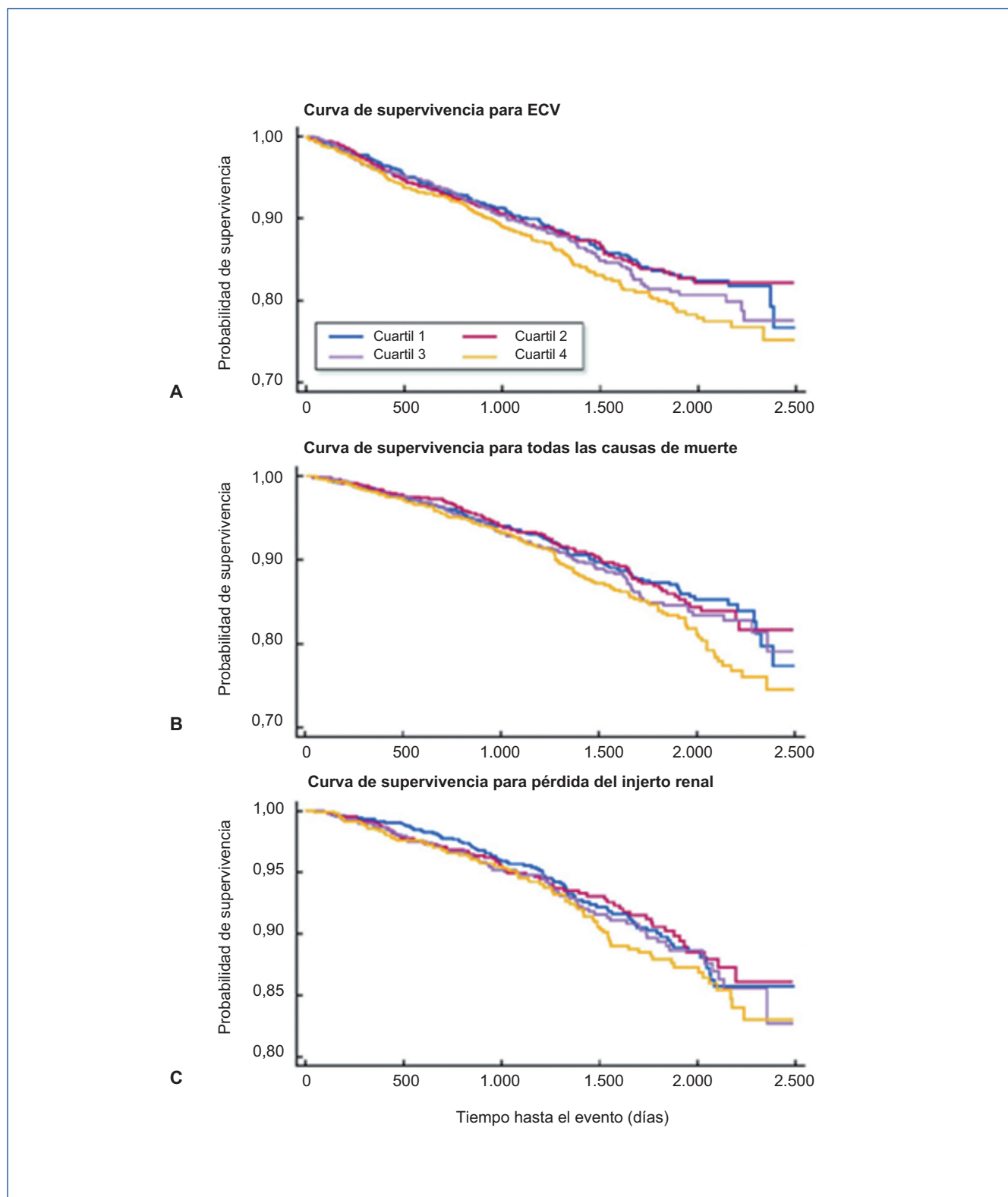


Figura 1. Curvas de supervivencia para (A) resultados primarios de enfermedad cardiovascular (ECV), (B) resultados de mortalidad por todas las causas y (C) pérdida del injerto renal.

Traducida de Reuben William Horace, Mary Roberts, Theresa I. Shireman, Basma Merhi, Paul Jacques, Andrew G. Bostom, et al., "Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, vol. 37, núm. 2, pp. 382–9, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Tabla 1. Modelo multivariable ajustado por eventos clínicos

Variables	Q1: 28,9 ± 2,4 mg/dl	Q2: 33,0 ± 1,0 mg/dl	Q3: 36,8 ± 1,0 mg/dl	Q4: 41,2 ± 2,4 mg/dl	p de tendencia	Eventos totales
Eventos cardiovasculares						548
Número en riesgo	201	165	187	224	-	-
Crudo	Ref.	0,99 (0,81-1,22)	1,13 (0,93-1,38)	1,30 (1,08-1,57)	-	-
Ajustado por edad	Ref.	0,97 (0,79-1,19)	1,06 (0,87-1,29)	1,27 (1,05-1,54)	< 0,001	-
Ajustado por todas las covariables	Ref.	1,01 (0,79-1,29)	1,14 (0,87-1,45)	1,32 (1,04-1,67)	-	-
Eventos de mortalidad por todas las causas						452
Número en riesgo	120	99	110	137	-	-
Crudo	Ref.	1,01 (0,77-1,31)	1,11 (0,86-1,43)	1,29 (1,01-1,66)	-	-
Ajustado por edad	Ref.	0,98 (0,75-1,29)	1,03 (0,79-1,34)	1,25 (0,98-1,60)	0,013	-
Ajustado por todas las covariables	Ref.	0,97 (0,74-1,28)	1,12 (0,84-1,46)	1,31 (1,01-1,69)	-	-
Eventos de pérdida del injerto renal						343
Número en riesgo	96	80	86	98	-	-
Crudo	Ref.	0,98 (0,71-1,35)	1,07 (0,78-1,46)	1,17 (0,87-1,58)	-	-
Ajustado por edad	Ref.	0,99 (0,72-1,36)	1,1 (0,81-1,50)	1,19 (0,89-1,61)	0,65	-
Ajustado por todas las covariables	Ref.	0,95 (0,72-1,38)	1,10 (0,80-1,52)	1,20 (0,87-1,64)	-	-
Ajustado por todas las covariables sin estatinas	Ref.	0,96 (0,06-1,32)	1,11 (0,79-1,51)	1,31 (1,02-1,71)	0,045	-

Valores presentados como *hazard ratio* (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95% ajustados por las covariables mencionadas. Cada cuartil tiene el número de participantes en riesgo de un evento.

Traducida de Reuben William Horace, Mary Roberts, Theresa I. Shireman, Basma Merhi, Paul Jacques, Andrew G. Bostom, et al., "Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, vol. 37, núm. 2, pp. 382–9, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Los trabajos realizados a partir de grandes bases de datos procedentes de ensayos clínicos aportan información sólida sobre el tema tratado debido a un gran tamaño muestral y la determinación exhaustiva tanto de los eventos resultado como de la medición de los valores analíticos. Sin embargo, no debemos olvidar que este es un estudio observacional con las limitaciones inherentes a su diseño.

Actualmente, la muerte con injerto funcionante es la principal causa de pérdida del TR tras el primer año postrasplante, principalmente debido a ECV y neoplasias. Por ello, parece interesante seguir aumentando la evidencia sobre los factores de riesgo de mortalidad en nuestros pacientes.

Tabla 2. Análisis de sensibilidad para evaluar la relación de colesterol remanente y la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad por todas las causas según valores de colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos

Eventos ECV						
		Q1: 28,9 ± 2,4 mg/dl	Q2: 33,0 ± 1,0 mg/dl	Q3: 36,8 ± 1,0 mg/dl	Q4: 41,2 ± 2,4 mg/dl	p de tendencia
Colesterol LDL						
< 110 mg/dl	Ref.		0,78 (0,66-0,93)	0,70 (0,74-0,89)	0,82 (0,58-1,17)	-
111-159 mg/dl	Ref.		0,86 (0,72-0,99)	0,89 (0,77-1,05)	1,08 (1,01-1,26)	-
> 160 mg/dl	Ref.		0,99 (0,81-1,22)	1,14 (0,93-1,40)	1,26 (1,01-1,53)	0,032
Colesterol HDL						
< 40 mg/dl	Ref.		0,95 (0,89-1,07)	1,09 (0,95-1,49)	1,18 (0,98-1,42)	-
40-50 mg/dl	Ref.		0,92 (0,93-1,09)	1,02 (0,92-1,33)	1,07 (0,94-1,11)	-
> 50 mg/dl	Ref.		0,90 (0,73-1,12)	0,99 (0,81-1,22)	1,02 (0,83-1,26)	-
Triglicéridos						
< 150 mg/dl	Ref.		0,89 (0,77-1,08)	0,94 (0,88-1,00)	0,99 (0,88-1,11)	-
150-199 mg/dl	Ref.		0,89 (0,80-0,91)	0,96 (0,90-1,04)	0,97 (0,94-1,15)	-
> 200 mg/dl	Ref.		0,92 (0,75-1,14)	1,02 (0,83-1,25)	1,11 (0,91-1,36)	-
Mortalidad por todas las causas						
Colesterol LDL						
< 99 mg/dl	Ref.		0,88 (0,77-0,92)	0,90 (0,81-0,96)	0,97 (0,88-1,11)	-
100-159 mg/dl	Ref.		0,92 (0,77-0,99)	0,96 (0,82-1,09)	1,02 (1,01-1,26)	-
> 160 mg/dl	Ref.		0,96 (0,73-1,25)	1,03 (0,95-1,51)	1,16 (1,04-1,51)	0,027
Colesterol HDL						
< 40 mg/dl	Ref.		0,99 (0,77-1,31)	1,08 (0,86-1,31)	1,13 (0,97-1,39)	-
40-50mg/dl	Ref.		0,84 (0,73-0,99)	0,89 (0,71-1,04)	0,94 (0,75-1,04)	-
> 50 mg/dl	Ref.		0,75 (0,54-0,89)	0,82 (0,63-0,94)	0,99 (0,89-1,09)	-
Triglicéridos						
< 150 mg/dl	Ref.		0,88 (0,74-1,05)	0,95 (0,89-1,01)	1,00 (0,89-1,11)	-
150-199 mg/dl	Ref.		0,94 (0,77-1,09)	0,99 (0,76-1,17)	1,02 (0,90-1,14)	-
> 200 mg/dl	Ref.		0,99 (0,76-1,29)	1,01 (0,83-1,40)	1,07 (0,92-1,37)	-

Traducida de Reuben William Horace, Mary Roberts, Theresa I. Shireman, Basma Merhi, Paul Jacques, Andrew G. Bostom, et al., "Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, vol. 37, núm. 2, pp. 382–9, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Sin embargo, en el estudio actual no se han comunicado datos clínicos de interés para los desenlaces propuestos, como la etiología de la enfermedad renal crónica primaria, el tipo de terapia renal sustitutiva previa al TR y tiempo de permanencia en esta, antecedentes de TR previos, así como características del donante. Por otra parte, sabemos que determinados esquemas de inmunosupresión predisponen a mayores alteraciones lipídicas. Aunque se ha ajustado según pacientes que estaban recibiendo tratamiento con inhibidores de mTOR, desconocemos el resto de combinaciones prescritas. Podría ser interesante conocer también qué pacientes se encontraban en tratamiento concomitante con ciclosporina, ya que su efecto sobre los lípidos es más intenso que con tacrolímús. Asimismo, en los pacientes con ciclosporina la dosis de estatinas debe reducirse al 50%, pues pueden haber influido en los resultados ante la limitación de utilizar dosis más altas. Tampoco se han tenido en cuenta otra serie de fármacos con probada efectividad en la supervivencia, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes y diuréticos.

En el análisis de sensibilidad, aquellos pacientes con niveles más altos de cLDL también tuvieron peor desenlace, con mayor incidencia de ECV y mortalidad. Aunque en el presente estudio se toman como cifras bajas de cLDL 110 mg/dl, las recomendaciones actuales de la European Society of Cardiology aconsejan mantener niveles de cLDL < 70 mg/dl en pacientes de alto riesgo cardiovascular y por debajo de 55 mg/dl en los de muy alto riesgo. Puesto que los pacientes con enfermedad renal crónica y, por ello, los receptores de TR se incluyen dentro de este grupo, sería interesante haber realizado el análisis de sensibilidad con puntos de corte de cLDL más bajos y valorar cuál es el impacto de los niveles de colesterol remanente según el objetivo de cLDL acorde a las recomendaciones actuales.

Como ya hemos mencionado, los datos son puramente observacionales, se basan en un cálculo del colesterol remanente y no pueden abordar directamente si la reducción de las concentraciones de este afectaría favorablemente a alguno de los resultados analizados.

Además, los resultados dentro del grupo de las estatinas deben ser tomados con cautela ya que los pacientes no fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con estos fármacos. Debido a este motivo, se debe considerar la posibilidad de confusión por indicación de tratamiento ya que las personas con mayor riesgo cardiovascular tienen más probabilidad de que les sean prescritas estatinas, generando un sesgo dentro de este grupo. Solo se ha considerado a aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con estatinas en el momento de inclusión en el estudio. Sin embargo, desconocemos si alguno de estos pacientes suspendió el tratamiento en algún momento durante el seguimiento, así como aquellos pacientes que iniciasen tratamiento hipolipemiente posterior a su inclusión, por lo que las cifras de cLDL y de colesterol remanente pueden haberse modificado posteriormente y haber influido así en los resultados.

No se ha comunicado la evolución del colesterol remanente y de cLDL, HDL y triglicéridos. Podría haber sido interesante conocer su evolución durante el estudio y comprobar cómo se relaciona con los resultados primarios del estudio. Aunque reconocemos que se trata de un primer estudio exploratorio, estas indicaciones podrían ser relevantes para estudios futuros.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio epidemiológico de cohortes prospectivo que aporta información sobre la influencia de los niveles de colesterol remanente sobre enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en trasplantados renales. Estos resultados deberían ser confirmados mediante grandes ensayos clínicos de intervención controlados y aleatorizados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Enfermedad cardiovascular y supervivencia

Subtema: Control lipídico

Tipo de artículo: Pronóstico. Estudio de cohortes prospectivo

Palabras clave: Trasplante renal. Colesterol remanente. Enfermedad cardiovascular. Mortalidad

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

■ NOTAS METODOLÓGICAS

El estudio FAVORIT fue un ensayo clínico controlado que proporcionó evidencia de que la reducción de la homocisteína plasmática basada en ácido fólico en dosis altas no reduce los eventos cardiovasculares, pérdida del injerto renal o la mortalidad por todas las

causas en pacientes trasplantados renales. Se aleatorizaron 4.110 receptores estables de TR a un multivitamínico estándar con dosis altas de ácido fólico (5 mg), vitamina B₆ (piridoxina; 50 mg) y vitamina B₁₂ (cianocobalamina; 1 mg) frente a un multivitamínico que contenía dosis bajas de vitamina B₆ (1,4 mg) y vitamina B₁₂ (2 µg) sin ácido fólico^{1,2}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bostom AG, Carpenter MA, Hunsicker L, et al. FAVORIT Study Investigators. Baseline characteristics of participants in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:121-8. doi:10.1053/j.ajkd.2008.08.010.
2. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000588.

¿Cómo afectan la obesidad y la pérdida de peso pretrasplante a los pacientes trasplantados renales?

Grèze C, Pereira B, Boirie Y, Guy L, Millet C, Clerfond G, et al. Impact of obesity in kidney transplantation: a prospective cohort study from French registries between 2008 and 2014. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:584-94.

Análisis crítico: **Laia Oliveras, Nuria Montero**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

NefroPlus 2022;14(2):56-58

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

■ Escenario clínico

Los pacientes obesos tienen más dificultad para acceder al trasplante renal y habitualmente el tiempo de espera hasta la recepción del injerto es mayor. Algunos estudios relacionan la obesidad con un mayor número de complicaciones postoperatorias. Hay disparidad de resultados en los diversos estudios que analizan las tasas de supervivencia de injertos y pacientes obesos. Tampoco está claro si la pérdida de peso pretrasplante en obesos tiene algún impacto.

■ Objetivo

- Comparar en los pacientes obesos y en los no obesos las tasas de supervivencia de paciente e injerto, y las complicaciones del postrasplante renal.
- Analizar el efecto de la pérdida de peso pretrasplante en los pacientes obesos.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohorte observacional prospectivo. Seguimiento durante 5 años.

■ Fuentes de datos

Se extraen los datos de dos registros prospectivos franceses: Renal Epidemiology and Information Network (REIN) y CRISTAL. El periodo de estudio se sitúa entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2014.

■ Variables y entidades clínicas analizadas

Variables principales

Supervivencia del paciente y del injerto.

Variables secundarias

Peso e índice de masa corporal pretrasplante, edad, sexo, tipo de enfermedad renal, antecedentes médicos y quirúrgicos, tiempo en diálisis antes del trasplante, valor de la albúmina plasmática, fecha de trasplante, tipo de donante, tiempo de isquemia fría y caliente, número de incompatibilidades HLA (*human leukocyte antigen* o complejo principal de histocompatibilidad),

tiempo hasta la mejora de la función renal o hasta la determinación de injerto no funcionante, duración de la estancia hospitalaria, complicaciones médicas y quirúrgicas, fecha de pérdida de injerto y muerte.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Se ha incluido a los pacientes a partir de los 18 años receptores de un trasplante renal en Francia entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2014, que tienen datos de seguimiento en el registro REIN.

Criterios de exclusión

Se ha excluido a los pacientes que no tenían, al menos, dos medidas de peso pretrasplante y una en el momento del trasplante, aquellos cuya altura o índice de masa corporal no estaba disponible, aquellos con más de un trasplante renal y los trasplantes múltiples.

■ Evaluación de la calidad

Existen 2 sesgos en este estudio:

- Sesgo de selección de los participantes: se realizó un análisis de representatividad en que se comparaban los pacientes incluidos en el análisis con los excluidos.
- Sesgo por confusión: los autores no realizaron ningún análisis de los resultados controlado por factores potencialmente confusores (diferencias en el IMC donante-receptor y grado de sensibilización inmunológica del receptor).

■ Estadística

La comparación entre grupos se ha analizado según las características de las variables independientes: *t* de Student (o *U* de Mann-Whitney) para las variables cuantitativas y χ^2 (o prueba de Fisher) para los parámetros cualitativos.

El análisis de supervivencia se ha estimado con el modelo de Cox.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los pacientes obesos tienen más años en el momento del trasplante (57 ± 11 frente a 53 ± 14) y tienen más comorbilidades: diabetes (el 32,9 frente al 14,3%), dislipidemia (el 44,1 frente al 26,0%), hipertensión (el 62,4 frente al 53,7%), cardiopatía isquémica (el 6,2 frente al 4,2%), enfermedad coronaria (el 11,3 frente al 7,5%), arritmias (el 5,1 frente al 3,5%) y vasculopatía periférica (el 5,2 frente al 3,1%).

Los obesos con una pérdida de peso superior al 10% son más jóvenes (54 ± 13 frente a 57 ± 11 años) y están más tiempo en diálisis antes del trasplante (4 años [rango intercuartílico o RIQ: 3-6] frente a 3 años [RIQ: 2-4]) que los obesos sin pérdida de peso.

Principales resultados

En el periodo y en la población estudiada se han identificado 17.012 pacientes, de los cuales se han analizado 7.270. Las principales causas de exclusión fueron por ausencia de medidas de peso o talla, o por no ser el primer trasplante renal recibido.

Resultados en el postrasplante en pacientes obesos

- En el análisis univariante, la supervivencia a los 5 años del paciente (*hazard ratio* [HR]: 1,23; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,01-1,50; $p = 0,04$) e injerto (HR: 1,38; IC95%: 1,18-1,62; $p < 0,001$) es superior en los no obesos.
- En el análisis multivariante, no se detectan diferencias en supervivencia del paciente, pero es superior la supervivencia del injerto en no obesos (HR: 1,40; IC95%: 1,09-1,78; $p = 0,02$).
- Los pacientes obesos tienen más riesgo de función retardada del injerto (el 24,6 frente al 12,3%; $p < 0,001$), complicaciones cardiovasculares (HR: 1,24; IC95%: 1,06-1,45; $p = 0,06$) y diabetes mellitus postrasplante (HR: 1,77; IC95%: 1,38-2,30; $p < 0,001$).

Efecto de la pérdida de peso superior al 10%

- La supervivencia del injerto a los 5 años es menor en obesos con pérdida de peso superior al 10% (WL) que en los obesos sin pérdida de peso (nWL), con HR de 2,34 (IC95%: 1,72-3,20; $p < 0,001$).
- La supervivencia del paciente a los 5 años es similar en los dos grupos (HR: 1,10; IC95%: 0,67-1,78; $p = 0,71$).
- No hay diferencias significativas en el número de complicaciones postrasplante.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La obesidad es un factor de riesgo para la pérdida del injerto, pero no afecta a la supervivencia del paciente.

La pérdida de peso superior al 10% es un factor de riesgo para la pérdida del injerto en pacientes obesos. Además, no reduce el número de complicaciones posquirúrgicas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Es interesante la idea de analizar si conviene esperar a la pérdida de peso para la entrada en lista de espera, ya que la obesidad es una entidad muy frecuente.

Hay que tener en cuenta que los autores incluyen en su población a los pacientes con obesidad de grado 1, por lo que es posible que los resultados no sean aplicables a personas con grados superiores de obesidad. Otro punto que los propios autores ya reflejan en su discusión como limitación es la imposibilidad de saber si la pérdida de peso es voluntaria o no.

También queremos destacar el sesgo en la medición de la variable resultado: la obesidad fue definida únicamente según el índice de masa corporal y no por parámetros más específicos (es importante considerar la distribución del peso, la forma del cuerpo y otros factores que podrían aumentar el peso, como la acumulación de líquidos corporales y la masa muscular en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis).

Asimismo, aunque se han considerado múltiples factores de confusión, es posible que haya factores de confusión residuales no medidos que no se encuentren recogidos en el registro que también pueden haber contribuido a los hallazgos del estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En conclusión, se trata de un gran estudio de cohortes prospectivo que muestra peor supervivencia del injerto a corto plazo en pacientes obesos, pero sin diferencias en la supervivencia del paciente. La demora en la entrada en la lista de este tipo de pacientes para perder peso empeora los resultados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Obesidad

Tipo de artículo: Cohorte observacional prospectiva

Palabras clave: Trasplante renal. Obesidad. Pérdida de peso. Riñón

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Laia Oliveras declara que no tiene conflictos de interés.

Nuria Montero recibe financiación por parte del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), RICORS 2040 RD21/0005/0021, financiado por la Unión Europea – Next Generation EU, Mecanismo para la Recuperación y la Resiliencia (MRR).

¿Qué factores influyen en el filtrado glomerular de donantes y receptores en el trasplante renal de donante vivo?

González Rinne A, Acosta Sorensen C, Lima SL, Gómez Gil M, Negrín Mena N, Díaz Martín L, et al. Early glomerular filtration rate changes in living kidney donors and recipients: an example of renal plasticity. *Clin Kidney J.* 2022;15:885-94.

Análisis crítico: Leticia García Gago, Sara Erráez Guerrero, Andrés López Muñiz, Catuxa Rodríguez Magariños, Marta Blanco Pardo

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

NefroPlus 2022;14(2):59-62

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional prospectivo. No aleatorizado. No enmascarado. Unicéntrico. Seguimiento: 12 meses desde el trasplante.

■ Asignación

- 1:1. Se compara cada pareja donante-receptor.

■ Enmascaramiento

- No.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados: 60; 30 donantes y 30 receptores. Unicéntrico.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Edad: 18 años o mayores. Parejas donante-receptor estudiadas para donación renal en el Hospital Universitario de Canarias. Seguimiento de 12 meses tras la donación.

■ Criterios de exclusión

Incapacidad para la comprensión del protocolo. Patología psiquiátrica que limite la comprensión del protocolo. Donación múltiple (varios órganos). Alergia a yodo o medios de contraste yodados. Embarazo o lactancia.

■ Intervención

Tres grupos definidos según la función renal (FR) de donante y receptor a los 12 meses postrasplante. Punto de corte para definir el filtrado glomerular (FG) superior o inferior en comparación con su receptor: diferencia mayor o menor a 10 ml/min.

- Grupo A: FG superior en donante que en receptor.
- Grupo B: FG inferior en donante que en receptor.
- Grupo C: FG similar en donante y receptor.

Cuatro subgrupos definidos para evaluar el impacto en la FR tras la donación en un análisis de sensibilidad:

- Hombres donantes, mujeres receptoras.
- Mujeres donantes, hombres receptores.
- Donantes con mayor superficie corporal (SC) que receptores.
- Donantes con menor SC que receptores.

■ Variables del estudio

■ Variable principal

FR a los 12 meses medida por aclaramiento plasmático de iohexol.

■ Variables secundarias

Edad, sexo, peso, índice de masa corporal (IMC), SC en el momento del trasplante y a los 12 meses, donación entre parejas de diferente sexo (hombres donantes-mujeres receptoras y viceversa).

■ Estadística

Análisis de regresión univariante y multivariable para evaluar el impacto de las variables analizadas sobre el FG durante los primeros 12 meses tras la donación/trasplante.

Prueba de Mann-Whitney o prueba de la χ^2 para la comparación entre grupos.

Para el análisis estadístico se empleó SPSS (versión 25.0; IBM, Armonk, Nueva York, EE. UU.).

■ Promoción y conflicto de intereses

El trabajo fue apoyado por la Fundación Canaria de Investigación Sanitaria para el proyecto PIFUN18-17. Alberto Ortiz, coautor de este artículo, es editor jefe en CKJ (*Clinical Kidney Journal*).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características pretrasplante

El número de donantes y receptores fue de 30 en cada grupo. La media de edad de los donantes fue de 45 años (40-53) frente a 42 la de los receptores (33-46). El 50% de los donantes fueron mujeres y el 43% de los receptores. El peso medio en kilogramos de los donantes fue de $75,9 \pm 12$ frente a $73,5 \pm 17$ de los receptores. Respecto al IMC medido en kg/m^2 , en el grupo de donantes fue de $27 \pm 3,4$ y en el de receptores, $25 \pm 4,3$. La SC de los donantes fue de $1,85 \pm 0,17 \text{ m}^2$ y la de los receptores, $1,84 \pm 0,25$. En el grupo de los donantes, el 26% ($n = 9$) eran hipertensos, el 23% ($n = 7$) dislipémicos y ninguno diabético. En el de receptores, el porcentaje de hipertensos, dislipémicos y diabéticos fue del 87 ($n = 26$), el 50 ($n = 15$) y el 13% ($n = 4$), respectivamente. En el grupo de donantes, el FG medido en ml/min fue de 99 ± 14 (87-109) y el volumen renal total de $300 \pm 38 \text{ cm}^3$.

La enfermedad de base de los receptores fue poliquistosis en el 23%, glomerulonefritis en el 20%, nefritis intersticial en el 13% y nefropatía diabética en el 3%. El 53% de los trasplantes ($n = 16$) estaban genéticamente relacionados, 4 de ellos eran idénticos respecto al HLA (*human leukocyte antigens* o complejo principal de histocompatibilidad). El 60% de los receptores ($n = 18$) estaban en diálisis en el momento del trasplante.

Características en el momento del trasplante y a los 12 meses según el grupo de clasificación por FR

En el grupo A, el número de parejas fue de 12. La media de edad fue de 44 ± 8 años en donantes y 36 ± 11 en receptores ($p = 0,07$). La mayoría de los donantes fueron hombres (9; 75%) y los receptores, mujeres (9; 75%). El peso, IMC y SC eran mayores en donantes que receptores y los valores fueron $82 \pm 12 \text{ kg}$ frente a 66 ± 15 ($p = 0,007$), $28 \pm 4 \text{ kg}/\text{m}^2$ (21-34) frente a 24 ± 5 (18-35) ($p = 0,023$) y $1,94 \pm 0,15 \text{ m}^2$ frente a $1,72 \pm 0,2$ ($p = 0,041$), respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en peso, IMC o SC a los 12 meses. Respecto al FG, en el grupo de donantes fue de $105 \pm 12 \text{ ml}/\text{min}$ en el momento de la donación y descendió a $78 \pm 8 \text{ ml}/\text{min}$ a los 12 meses. En el grupo de receptores, el FG a los 12 meses fue más bajo que el de los donantes y alcanzó significación estadística: $57 \pm 8 \text{ ml}/\text{min}$ ($p = 0,008$).

En el grupo B, el número de donantes y receptores fue de 10 por grupo. No hubo diferencias significativas respecto a la edad y la media fue de 49 ± 11 años en los donantes y 45 ± 7 en los receptores. El 60% de los donantes ($n = 6$) fueron mujeres y solo una mujer (10%) fue receptora. El peso, IMC y SC fueron menores en el grupo de donantes que en el de receptores y los valores medios de peso fueron $71 \pm 12 \text{ kg}$ frente a 84 ± 15 ($p = 0,005$), IMC de 26 ± 3 (21-30) frente a 27 ± 3 (24-34) y SC de $1,78 \pm 0,19$ frente a $2 \pm 0,2$ ($p = 0,013$). Estas diferencias entre donantes y receptores se mantuvieron a los 12 meses para los 3 parámetros: peso, IMC y SC; $69 \pm 10 \text{ kg}$ frente a 91 ± 20 ($p = 0,005$), $1,77 \pm 0,18 \text{ m}^2$ frente a $2,07 \pm 0,24$ ($p = 0,005$) y $25 \pm 2 \text{ kg}/\text{m}^2$ frente a 29 ± 5 ($p = 0,022$), respectivamente. El FG a los 12 meses fue mayor en el grupo de receptores: $65 \pm 11 \text{ ml}/\text{min}$ frente a 79 ± 11 ($p = 0,012$).

En el grupo C, el número de parejas fue de 8. La edad era superior en el grupo de donantes que en el de receptores, 45 ± 5 años frente a 35 ± 12 ($p = 0,035$). El 75% ($n = 6$) de los donantes fueron mujeres y el 37% ($n = 3$) de las receptoras. No hubo diferencias estadísticamente significativas en peso y SC, con cifras muy similares en ambos grupos. Hubo diferencias en el IMC que fue de 27 ± 3 (21-30) en el grupo de donantes frente a 24 ± 4 (19-31) en el de receptores ($p = 0,02$). A los 12 meses no hubo diferencias en peso, SC, IMC ni FG entre donantes y receptores (peso de $74 \pm 5 \text{ kg}$ frente a 81 ± 21 ; SC de $1,82 \pm 0,08$ frente a $1,91 \pm 0,3$; IMC de $27 \pm 10 \text{ kg}/\text{m}^2$ frente a 28 ± 5 y FG de $66 \pm 7 \text{ ml}/\text{min}$ frente a 67 ± 7).

Análisis estadístico

En el análisis univariante de receptores, la edad, IMC, SC y peso superiores, así como el sexo masculino y la donación de mujeres a hombres se relacionó con un mejor FG al año postrasplante. En el análisis multivariable se confirmaron estos datos, relacionándose de manera independiente con un mejor FG a los 12 meses (a excepción de un mayor IMC).

En el grupo de donantes, un mayor FG, peso y SC en el momento de la donación y tras 12 meses desde el trasplante se relacionó con un mejor FG. En el análisis multivariable, un mayor FG y peso pretrasplante se asociaron de manera independiente con un mejor FG al año.

Se realizó análisis de sensibilidad para la donación entre diferente sexo y diferente SC, que se definió como alta SC si el valor era $\geq 1,9 \text{ m}^2$ y baja si era $\leq 1,8 \text{ m}^2$. En aquellos receptores hombres que recibieron un riñón de mujer ($n = 11$), el FG a los 12 meses fue superior al de las mujeres que recibieron un riñón de varón ($n = 9$) ($72 \pm 10 \text{ ml}/\text{min}$ frente a $60 \pm 8 \text{ ml}/\text{min}$). En aquellos receptores de SC alta con donantes de superficie baja ($n = 4$), el FG a los 12 meses fue superior al del grupo opuesto, los receptores de baja SC ($n = 5$) que recibieron un injerto de donantes con mayor superficie ($76 \pm 8 \text{ ml}/\text{min}$ frente a $55 \pm 8 \text{ ml}/\text{min}$).

Efectos secundarios

En los receptores del grupo A hubo un total de cinco eventos adversos en tres pacientes: un paciente presentó rechazo agudo y posteriormente toxicidad por anticalcineurínicos; otro paciente, uropatía obstructiva y pielonefritis, y un último paciente, uropatía obstructiva. Estos tres pacientes fueron excluidos del análisis estadístico.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En este estudio se evaluaron factores que podrían influir en el FG de donantes y receptores tras la donación renal. Un mayor peso pretrasplante, SC y la donación entre diferentes sexos se relacionó con diferencias en el FG de ambos grupos al año postrasplante. Los resultados señalan la existencia de una excelente relación entre el FG pretrasplante y la mayor plasticidad renal, lo que demuestra la capacidad de respuesta al estímulo metabólico y la obesidad.

En los seres humanos, así como en la mayoría de los mamíferos, existe una relación directa entre el tamaño corporal y el gasto metabólico; a mayor demanda metabólica en un individuo de mayor tamaño, el FG en principio es mayor. Así, es probable que riñones de donantes de menor tamaño en receptores de mayor tamaño se adapten a una mayor demanda metabólica y presenten un incremento consecuente del FG respondiendo a un proceso adaptativo. Este dependería de la dotación y reserva de nefronas y el FG basal, relacionándose, por tanto, una mayor reserva renal con una mayor plasticidad.

Asimismo, la obesidad también favorece cambios metabólicos que pueden provocar modificaciones en el FG, lo que podría explicar en parte su incremento en receptores que presentaron incremento ponderal en el seguimiento o inicio de diabetes mellitus postrasplante. También podría explicar que en donantes con sobrepeso la reducción de la masa renal implique una reducción en la capacidad adaptativa del riñón.

Este estudio presenta limitaciones: el bajo número de pacientes estudiados y el tiempo de duración de este (seguimiento de 12 meses). No obstante, los resultados obtenidos se encuentran en línea con otras publicaciones del mismo tema.

En conclusión, el trasplante renal de donante vivo pone de manifiesto la plasticidad renal en el nuevo receptor.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El trasplante renal de donante vivo permite la reducción del número de pacientes en lista de espera con unos excelentes resultados a corto y largo plazo. Conocer aquellos factores que pueden influir en la FR de donantes y receptores postrasplante debe ser algo prioritario. El estudio se centra en evaluar si las diferencias antropométricas (peso, SC e IMC, entre otros factores) representan un factor que debe tenerse en cuenta y una influencia significativa en la FR tanto en donantes como receptores. Como puntos fuertes cabe destacar que el estudio emplea como técnica de medición de la FR el aclaramiento de iohexol, lo que aporta una mejor correspondencia con el FG que el empleo de fórmulas estimativas y, además, compara el resultado de cada donante con su propio receptor (subdivisión en subgrupos para la realización del análisis de sensibilidad).

Además, a pesar de que los resultados apoyen la plasticidad renal en los receptores de trasplante renal, el número de pacientes incluidos es escaso y el tiempo de seguimiento, recortado (12 meses), lo que ya señalan los propios autores. Estos datos generan que la evidencia de los resultados arrojados sea baja.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coinciden con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Función renal y trasplante renal de donante vivo

Tipo de artículo: Estudio prospectivo observacional

Palabras clave: Trasplante renal. Donante vivo. Obesidad. Índice de masa corporal. Superficie corporal. Género. Sexo. Filtrado glomerular. Iohexol

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

Conflicto de intereses

La Dra. Leticia García Gago y el resto de los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

¿Puede disminuir la mortalidad en pacientes en hemodiálisis con membrana de flujo superalto?

Abe M, Masakane I, Wada A, Nakai S, Nitta K, Nakamoto H. Super high-flux membrane dialyzers improve mortality in patients on hemodialysis: a 3-year nationwide cohort study. *Clin Kidney J.* 2022;15:473-83.

Análisis crítico: Fuensanta Clavijo¹, Fabrizio Poma², María Marín-Balnuevo¹, Manuel Molina¹


¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia

²Unidad de Hemodiálisis. Hospital General Universitario Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia


NefroPlus 2022;14(2):63-67

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional de cohortes prospectivo de la base de datos de la Japanese Society for Dialysis Therapy (JSDT), que se recopiló entre 2008 y 2011. La cohorte final fue de 242.467 pacientes que se dividieron en 5 grupos según el tipo de membrana. El objetivo fue aclarar la asociación entre cada uno de los cinco tipos de dializadores y la tasa de mortalidad.

■ Asignación

 No es aleatoria.

■ Enmascaramiento


 Ninguno.

■ Ámbito

 En Japón, en diferentes instalaciones a nivel nacional. La recopilación fue del 2008 al 2011 e incluyó a 4.072, 4.125, 4.152 y 4.205 instalaciones, respectivamente por cada año.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Diálisis de mantenimiento y tratamiento con un dializador de tipo I, II, III, IV o V; estos se clasifican en función del aclaramiento de microglobulina $\beta_2 < 10$ ml/min, de ≥ 10 a < 30 ml/min, de ≥ 30 a < 50 ml/min, de ≥ 50 a < 70 ml/min o ≥ 70 ml/min, respectivamente.

Los tipos IV y V eran de flujo superalto, alto rendimiento o, en términos europeos, *medium cut-off*.

■ Criterios de exclusión

Diálisis menos de tres veces por semana o durante menos de 2 h por día, trasplante renal, recibir hemodiafiltración o diálisis peritoneal, edad < 18 años, registros incompletos de fecha de nacimiento, del inicio de diálisis o del tipo de dializador empleado.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Asociaciones entre la mortalidad por todas las causas y los cinco tipos de dializadores.


■ Variable secundaria

Asociaciones entre la mortalidad por todas las causas y los tipos de dializadores.

Asociaciones de características clínicas y demográficas con los tipos de dializadores.

Análisis de coincidencia de puntuación de propensión (*propensity score*).

■ Tamaño muestral

 La cohorte final fue de 242.467 pacientes.

■ Promoción y conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

■ Análisis basal de los grupos

Los pacientes que recibieron hemodiálisis con dializadores tipo IV fueron el 81,2%; tipo V, el 12,3%; tipo III, el 4,2%; tipo I, el 1,3%, y tipo II, el 1,0%.

Los pacientes tratados con dializadores tipo I se caracterizaron por ser de mayor edad, con más probabilidades de ser mujeres, tasas más altas de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus (DM), y un índice de masa corporal (IMC) más bajo. Por el contrario, los pacientes tratados con dializadores tipo V se caracterizaron por ser más jóvenes, más propensos a ser hombres, tener tasas

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

más bajas de ECV y DM. Además, este último grupo presenta Kt/V, tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR) y porcentaje de tasa de generación de creatinina más altos.

El grupo del dializador tipo IV fue el grupo de referencia para los análisis estadísticos. Se evaluaron las asociaciones con la mortalidad por todas las causas a 3 años mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox y posteriormente se realizó pareamiento por puntuación de propensión (*propensity score matching analysis*), ajustando los posibles factores de confusión.

Variable principal

Se refleja en la tabla 1.

Variables secundarias

Quedan reflejadas en las tablas 2-5.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La hemodiálisis con dializadores de flujo superalto podría reducir la mortalidad, aunque se necesitan estudios de distribución aleatoria prospectivos para confirmar este hallazgo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio presentó diferencias en el tamaño muestral y características demográficas, clínicas y de laboratorio de cada grupo, aunque el correspondiente al dializador tipo I fue el que tenía peores características, aunque posteriormente se aplicó pareamiento por puntuación de propensión (*propensity score matching analysis*).

La clasificación de los dializadores en Japón que se utilizan en hemodiálisis convencional incluye 5 tipos. Los dializadores de flujo superalto tipos IV y V se caracterizan por aclaramientos de microglobulina β_2 de ≥ 50 -70 ml/min y ≥ 70 ml/min, respectivamente. A diferencia de otros países, no existe ninguna definición consensuada; se describe como dos de sus propiedades características: un inicio de retención muy alto (coeficiente de tamizado de 0,1) cercano al peso molecular de microglobulina β_2 y corte de peso molecular (coeficiente de tamizado de 0,9) cercano a la albúmina.

Los materiales de las membranas clasificadas fueron distintos, lo cual es una limitación en la clasificación según la microglobulina β_2 . Los distintos materiales tienen efectos fisicoquímicos diferentes, con lo que podría variar la eliminación de toxinas urémicas. Sería interesante investigar sobre la eliminación de toxinas urémicas y albúmina de los diferentes materiales en el grupo de membranas de flujo superalto.

Además, no se especifica el flujo sanguíneo durante la diálisis ni el tipo de acceso vascular empleado, aunque el porcentaje de fistulas en la población japonesa en hemodiálisis es muy alto en los diferentes cortes del Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). El tipo de acceso y el flujo sanguíneo pueden influir en la morbimortalidad de la población de estudio.

Tabla 1. Asociaciones de mortalidad a los 3 años por todas las causas

Tipo de dializador	HR	IC95%	p
I	2,43	2,31-2,56	< 0,0001
II	1,74	1,63-1,86	< 0,0001
III	1,21	1,16-1,25	< 0,0001
IV	1,00	Referencia	Referencia
V	0,65	0,63-0,67	< 0,0001

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Traducida de Masanori Abe, Ikuto Masakane, Atsushi Wada, Shigeru Nakai, Kosaku Nitta, Hidetomo Nakamoto, "Super high-flux membrane dialyzers improve mortality in patients on hemodialysis: a 3-year nationwide cohort study", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 3, pp. 473-83, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Tabla 2. Asociaciones de mortalidad a los 3 años por todas las causas ajustado a factores básicos*

Tipo de dializador	HR	IC95%	p
I	2,31	2,18-2,44	< 0,0001
II	1,59	1,47-1,72	< 0,0001
III	1,20	1,15-1,25	< 0,0001
IV	1,00	Referencia	Referencia
V	0,68	0,66-0,70	< 0,0001

*Ajustado por edad, sexo, tiempo en diálisis, diabetes y enfermedad cardiovascular.

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Traducida de Masanori Abe, Ikuto Masakane, Atsushi Wada, Shigeru Nakai, Kosaku Nitta, Hidetomo Nakamoto, "Super high-flux membrane dialyzers improve mortality in patients on hemodialysis: a 3-year nationwide cohort study", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 3, pp. 473-83, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Tabla 3. Asociaciones de mortalidad a los 3 años por todas las causas ajustado a factores básicos y dosis de diálisis*

Tipo de dializador	HR	IC95%	p
I	1,89	1,76-2,01	< 0,0001
II	1,39	1,26-1,52	< 0,0001
III	1,12	1,05-1,17	< 0,0001
IV	1,00	Referencia	Referencia
V	0,70	0,67-0,73	< 0,0001

*Ajustado por factores básicos, KtV y microglobulina β_2 .

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Traducida de Masanori Abe, Ikuto Masakane, Atsushi Wada, Shigeru Nakai, Kosaku Nitta, Hidetomo Nakamoto, "Super high-flux membrane dialyzers improve mortality in patients on hemodialysis: a 3-year nationwide cohort study", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 3, pp. 473-83, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Tabla 4. Asociaciones de mortalidad a los 3 años por todas las causas ajustado a factores básicos, dosis de diálisis y factores nutricionales e inflamatorios*

Tipo de dializador	HR	IC95%	p
I	1,30	1,20-1,41	< 0,0001
II	1,18	1,06-1,31	0,004
III	0,98	0,93-1,04	0,583
IV	1,00	Referencia	Referencia
V	0,85	0,81-0,89	< 0,0001

*Ajustado por factores básicos, dosis de diálisis, hemoglobina, albúmina sérica, microglobulina β_2 , proteína C-reactiva, calcio, fósforo, hormona paratiroidea, nPCR, índice de masa corporal, porcentaje de tasa de generación de creatinina.

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Traducida de Masanori Abe, Ikuto Masakane, Atsushi Wada, Shigeru Nakai, Kosaku Nitta, Hidetomo Nakamoto, "Super high-flux membrane dialyzers improve mortality in patients on hemodialysis: a 3-year nationwide cohort study", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 3, pp. 473-83, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Tabla 5. Asociaciones de mortalidad a los 3 años por todas las causas tras pareamiento por puntuación de propensión (propensity score)

Tipo de dializador	HR	p
I	1,13	< 0,05
II	1,06	ns
III	0,94	ns
IV	1,00	Referencia
V	0,9	< 0,01

HR: *hazard ratio*; ns: no significativa.

Es conveniente tener en cuenta que en Japón existe una menor mortalidad en pacientes en hemodiálisis respecto a otros países probablemente en relación con el tipo de hemodiálisis realizada y al hecho de que presentan una población más joven, debido a una menor tasa de trasplante renal.

En este trabajo no se ofrecen datos sobre tratamientos basados en la convección, que también tienen como objetivo la eliminación de toxinas urémicas de gran tamaño sin pérdida de albúmina, bien porque no se realicen bien porque no fueran objeto de estudio, por lo que es imposible realizar cualquier comparación al respecto en este estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Para corroborar la disminución de la mortalidad a medio y largo plazo en la población en hemodiálisis con el uso de dializadores de alta eliminación de microglobulina β_2 (tipo V en la clasificación japonesa), es precisa la realización de estudios prospectivos, de distribución aleatoria.

En la población europea existe una menor mortalidad en hemodiafiltración *on-line* posdilucional con elevados volúmenes convectivos, para lo cual se precisa un acceso vascular de calidad que permita la obtención de un flujo sanguíneo adecuado. Las membranas de *medium cut-off* parecen una buena alternativa cuando los flujos son más limitados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Supervivencia

Tipo de artículo: Observacional prospectivo de cohortes

Palabras clave: Hemodiálisis. Membranas de *medium cut-off*. Supervivencia

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Las Dras. Fuensanta Clavijo y María Marín-Balnewe, así como el Dr. Manuel Molina, declaran no tener conflicto de intereses para el tema tratado. El Dr. Fabrizio Poma tiene una vinculación laboral con Fresenius Medical Care.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gomez M, Xipell M, Guillen E, et al. Medium Cut-Off Dialyzer versus Eight Hemodiafiltration Dialyzers: Comparison Using a Global Removal Score. *Blood Purif.* 2019;48:167-74. doi:10.1159/000499759.

Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gómez M, Xipell M, Molina A, et al. High-permeability alternatives to current dialyzers performing both high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration. *Artif Organs.* 2019;43:1014-21. doi:10.1111/aor.13480.

- Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MPC, et al. EUDIAL Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: A systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial.* 2014;27:119-27.
- Robinson BM, Port FK. International hemodialysis patient outcomes comparisons revisited: The role of practice patterns and other factors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:S12-17.
- Ronco C, La Manna G. Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;190:124-33. doi:10.1159/000468959.

¿Qué efectos sobre la mortalidad puede generar la infección por COVID-19 en pacientes en hemodiálisis durante el primer año de su infección?

Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al. Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J.* 2021;15:432-41.

Análisis crítico: **Gustavo Useche-Bonilla¹, Juan Casas-Todoli²**

¹Centro de Diálisis Diaverum Nefroclub. Valencia

²Sección de Nefrología. Hospital Comarcal Francesc de Borja. Gandía. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):68-71

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional prospectivo unicéntrico, no aleatorizado ni enmascarado.

■ Asignación

- Sobre la base del diagnóstico de infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

■ Enmascaramiento

- Ninguno.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y de su centro asociado Centro de Diálisis Santa Engracia, Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo, de Madrid.

■ Pacientes

- Población de 200 pacientes en total (58 y 142, respectivamente). Se seleccionó a 56 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR (n = 37) o por anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (n = 19). Posteriormente se compararon las características de los pacientes fallecidos con las de aquellos que se mantuvieron vivos al final del seguimiento. Grupo I (fallecidos) = 20. Grupo II (supervivientes) = 36.

■ Intervención

Seguimiento clínico y paraclínico (determinación de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2) a los 3, 6, 9 y 12 meses desde la fecha inicial de la infección.

■ Variables de resultado

Variable primaria

Muerte por todas las causas, clasificándolas según ocurrieron durante la primera hospitalización o después de esta. Como parte del análisis de sensibilidad se definieron las muertes tempranas como aquellas que ocurren en los primeros 30 días después del diagnóstico.

Variable secundaria 1

Compuesto de hospitalización por cualquier causa y eventos que requirieron intervención terapéutica a pesar de que no requirieron hospitalización.

Variable secundaria 2

Evolución de los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 después de desarrollar COVID-19.

■ Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se usaron las pruebas de la U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis para comparaciones duales y múltiples. El análisis del tiempo hasta la muerte se realizó con la prueba *log-rank* de curvas Kaplan-Meier y *hazard ratio*. Se usó el programa/lenguaje R para el análisis.

■ Promoción y conflicto de intereses

No se recibieron fondos externos para este estudio, si bien los equipos investigadores de los autores reciben fondos de investigación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad: FIS/Fondos FEDER, ERA-PerMed-JTC2018 y S.E.N., Comunidad de Madrid en Biomedicina.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No se registraron diferencias de edad, género, comorbilidades o tiempo en diálisis entre los grupos de pacientes con y sin COVID-19.

La mediana de edad global fue de 67,5 años, con el 70,5% de pacientes masculinos y una mediana de tiempo en diálisis de 30,4 meses (rango intercuartílico [RIQ]: 14,7-73,8).

Respecto a los pacientes fallecidos frente a los supervivientes, el grupo I tenía un mayor porcentaje de fumadores (el 45 frente al 39%), mediana de edad mayor (76,5 frente a 64,5 años) y menor tiempo en diálisis (25,5 frente a 43,5 meses), por lo que la edad fue la única diferencia significativa a nivel estadístico.

Variable primaria

La mortalidad en los pacientes con COVID-19 fue del 35,7% y en el grupo de pacientes no infectados fue del 14,6%. En los análisis univariante y multivariantes, tres factores presentaron una mayor asociación con muerte: el diagnóstico por PCR, niveles elevados de proteína C-reactiva al inicio de la infección y niveles bajos de hemoglobina (tablas 1 y 2).

Variables secundarias

Respecto al compuesto de eventos, de los 36 pacientes supervivientes, 14 presentaron al menos un evento compuesto durante el periodo de seguimiento, 4 eventos isquémicos, 3 hemorrágicos, 2 insuficiencias cardíacas descompensadas, 1 fibrilación auricular,

Tabla 1. Mortalidad al año de seguimiento

Variable	Univariante		Multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,04 (1,00-1,07)	0,028	1,02 (0,98-1,06)	0,252
Diagnóstico por PCR	3,02 (0,88-10,39)	0,079	5,18 (1,3-20,65)	0,02
Hemoglobina (g/dl)	0,66 (0,49-0,90)	0,008	0,62 (0,45-0,86)	0,005
Proteína C-reactiva	1,07 (1,02-1,12)	0,003	1,10 (1,03-1,16)	0,002

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*). Traducida de Sol Carriazo, Sebastian Mas-Fontao, Clara Seghers, Jaime Cano, Elena Goma, Alejandro Avello, et al., "Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 3, pp. 432-441, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Tabla 2. Mortalidad a los 3 meses de seguimiento

Variable	Univariante		Multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,04 (1,00-1,08)	0,063	1,02 (0,97-1,07)	0,443
Diagnóstico por PCR	3,31 (0,74-14,82)	0,117	9,11 (1,53-54,28)	0,015
Hemoglobina (g/dl)	0,67 (0,47-0,95)	0,025	0,61 (0,41-0,90)	0,013
Proteína C-reactiva	1,09 (1,04-1,14)	< 0,001	1,14 (1,06-1,22)	< 0,001

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*). Traducida de Sol Carriazo, Sebastian Mas-Fontao, Clara Seghers, Jaime Cano, Elena Goma, Alejandro Avello, et al., "Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 3, pp. 432-441, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

1 calcifilaxis, 1 descompensación hidrópica, 1 artritis y 1 pancreatitis. No se comparan los eventos compuestos entre pacientes infectados y no infectados.

Respecto a los anticuerpos IgG se evidenció un descenso progresivo en el número de pacientes que permanecían con títulos positivos durante el seguimiento, presentando el mayor descenso entre los meses 6 y 12. Algunos de los pacientes negativizaron y luego volvieron a ser positivos (1 vacunado y re infectado, 1 vacunado y 1 no vacunado en el que se desconoce si ocurrió reinfección). Otros pacientes (3) nunca presentaron anticuerpos, incluso después de ser vacunados.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la COVID-19 aumenta la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis, no solo en la hospitalización inicial, si no hasta los primeros 3 meses de la infección. La respuesta IgG anti-SARS-CoV-2 en estos pacientes fue subóptima y corta.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se ha constatado que los pacientes en hemodiálisis (tanto en hospital como en centro de diálisis), así como los trasplantados renales, son un colectivo especialmente vulnerable frente a la COVID-19 por varios factores: por la inmunodepresión inherente a su enfermedad renal y al tratamiento dialítico, por el mayor número de comorbilidades que presentan y por estar más expuestos a enfermedades asociadas a los cuidados de la salud por el hecho de acudir varias veces por semana a un centro sanitario para recibir su terapia de sustitución renal.

Dado que la COVID-19 se ha convertido en una nueva patología con la que tendremos que convivir desde ahora, este tipo de estudios prospectivos serán necesarios para entender mejor los efectos a largo plazo de la enfermedad. Este estudio observacional funciona como una primera aproximación a esta idea, corroborando que la mortalidad por COVID-19 es elevada en pacientes en hemodiálisis comparados con la población general, pero que no solo se limita al ingreso hospitalario inicial, pues los primeros 90 días postinfección son el periodo de mayor riesgo de mortalidad.

Dado su carácter unicéntrico, cuenta con una población limitada de pacientes, por lo que ciertos resultados sufren de poca precisión cuando se evalúan los rangos intercuartílicos.

Consideramos que los resultados de este estudio son de gran interés para diseñar estudios multicéntricos con cohortes de mayor tamaño que puedan confirmar los hallazgos que se han señalado.

Otro punto que cabe señalar es la dificultad para establecer hasta qué punto situaciones sociosanitarias específicas influyen en la evolución de la COVID-19 y en su mortalidad.

Asimismo, debemos tener en cuenta que el seguimiento evolutivo de los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 plantea algunas limitaciones desde el punto de vista clínico. La respuesta inmunitaria frente a la COVID-19 es compleja ya que involucra tanto a la inmunidad humoral como a la inmunidad celular, por lo que intervienen procesos difícilmente medibles. La cuantificación de IgG sería, por tanto, una simplificación de la respuesta inmunitaria global.

Por último, hay que tomar en cuenta que la incorporación de las vacunas contra SARS-CoV-2 a la práctica clínica desempeña un papel fundamental en la prevención de las formas más graves de la enfermedad y en la reducción de la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis, como al parecer señalan los resultados del estudio SENCOVAC¹.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio de potencia estadística modesta cuyo correcto diseño y desarrollo han permitido demostrar el mayor riesgo que corren los pacientes en hemodiálisis que contraen la COVID-19, así como ciertos factores que se asociaron a mayor mortalidad. Estos hallazgos son de utilidad para diseñar estudios más amplios que profundicen más en el tema.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: COVID-19

Tipo de artículo: Estudio observacional

Palabras clave: Anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Enfermedad renal crónica. COVID-19. Hemodiálisis. Mortalidad. Resultados

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO de RECOMENDACIÓN: B

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

■ NOTAS METODOLÓGICAS

En este estudio se han examinado *parámetros analíticos* como la ferritina, PCR, linfocitos y otros, que son, la mayoría de ellos, marcadores de inflamación. Podría ser de gran interés ampliar el análisis del fósforo sérico y parámetros de nutrición (albúmina) como predictores de mortalidad, en caso de que se dispusiera de estos datos.

Llama la atención que el diagnóstico de COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no solo presente el *hazard ratio* (HR) más elevado. También su rango intercuartílico es muy amplio y cruza el límite de la unidad en el análisis univariante, lo que sugiere una baja precisión, ya sea porque se requiere un mayor tamaño muestral o porque en realidad es un efecto de alguna otra variable no cuantificada en el estudio, como la carga viral, la respuesta inflamatoria global del organismo o algún otro proceso no cuantificable directamente.

Asimismo, se han escogido los *anticuerpos IgG antiproteína spike (S) del SARS-CoV-2* como marcador global de la respuesta inmunitaria. Este parámetro serológico no permite diferenciar entre el paciente vacunado y el paciente que ha superado la enfermedad.

En este sentido, la determinación de los anticuerpos antiproteína nucleocápside (N) es útil para discriminar entre unos y otros, lo que puede ayudar a identificar al paciente vacunado que durante el seguimiento presenta elevación de los títulos de anticuerpos tras contraer la COVID-19 (incluso en su variante asintomática).

■ NOTAS CLÍNICAS

Cabe destacar la marcada heterogeneidad de los eventos que se registraron durante el seguimiento tanto en el grupo de supervivientes como en los no infectados. Es un hecho que la población en diálisis cada vez incluye pacientes de mayor edad y con mayor número de comorbilidades.

Además, si bien la COVID-19 pudo haber influido directamente en el mayor número de eventos, no debemos olvidar que durante la primera oleada de COVID-19 fue necesario interrumpir el seguimiento en consultas externas o reconvertirlas a consultas no presenciales, lo que pudo desembocar en un peor control de las patologías crónicas de estos pacientes y en el consiguiente mayor número de descompensaciones en los meses posteriores.

De las implicaciones clínicas de este estudio, podríamos rescatar el efecto de los niveles de hemoglobina como factor de protección. Los pacientes fallecidos contaban con una mediana menor de hemoglobina que los supervivientes (10,3 g/dl frente a 11,5 g/dl; $p = 0,013$), sin una diferencia significativa en las dosis de agentes estimulantes de eritropoyetina (las medianas parecieran indicar que sí, pero luego los rangos intercuartílicos son amplios y dispares). El control de la anemia en estos pacientes es una actividad a la que estamos acostumbrados y podría favorecer la supervivencia de nuestros pacientes en caso de infección.

Habría sido interesante la comparación de la variable compuesta hospitalización más eventos de intervención terapéutica entre los pacientes supervivientes de la COVID-19 y aquellos que no sufrieron la enfermedad, ya que esta podría sugerir consecuencias crónicas de la enfermedad y otros puntos de interés en estudios posteriores.

Conflicto de intereses

Los Dres. Juan Casas-Todolí y Gustavo Useche-Bonilla declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Bernat A, Muñoz Díaz AB, Jarava Mantecón CJ, et al.; SENCOVAC collaborative network. Loss of humoral response 3 months after SARS-CoV-2 vaccination in the CKD spectrum: the multicentric SENCOVAC study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37:994-9. doi: 10.1093/ndt/gfac007.

¿Es la variabilidad glucémica a largo plazo un predictor de mortalidad en pacientes diabéticos en diálisis peritoneal?

Afghahi H, Nasic S, Peters B, Rydell H, Hadimeri H, Svensson J. Long-term glyceimic variability and the risk of mortality in diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *PLoS One*. 2022;17:e0262880.

Análisis crítico: Juan Carlos Quevedo^{1*}, Adonay Santana^{1*}, Francisco Valga¹, Nicanor Vega²

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

²Centro de Diálisis Avericum Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

NefroPlus 2022;14(2):72-74

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional de cohortes retrospectivo multicéntrico con seguimiento desde 2008 hasta 2018 (tiempo de seguimiento medio: 3,0 ± 3,2 años).

■ Asignación

- No aleatorizada.

■ Enmascaramiento

- Sin enmascaramiento.

■ Ámbito

- Hospitales y centros de diálisis con pacientes incluidos en el Registro Renal Sueco (RRS) entre 2008 y 2018.

■ Pacientes

- Pacientes prevalentes en diálisis peritoneal incluidos en el RRS con más de 3 meses en dicha técnica, con seguimiento en el intervalo de tiempo descrito y con, al menos, 2 determinaciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (n = 325).

■ Intervenciones

Los pacientes fueron estratificados en siete grupos en función del nivel de variabilidad de HbA_{1c} (ratio entre la desviación estándar [DE] y la media de HbA_{1c}: HbA_{1c}[DE]/HbA_{1c}[media]). El grupo con menor variabilidad fue designado como grupo de referencia.

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue la mortalidad por todas las causas.

■ Tamaño muestral

- No hubo cálculo del tamaño muestral necesario para probar la hipótesis planteada.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declararon que no recibieron financiación para el presente trabajo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se estableció una cohorte final de 325 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían diálisis peritoneal con una media de edad de 65,9 años y el 71% de hombres. Durante el seguimiento fallecieron 170 pacientes.

Se estableció un total de siete grupos en función del coeficiente de variación (CV) de la HbA_{1c}, tomando como referencia el grupo con un CV ≤ 0,51; n = 65. De esta forma, se establecieron los siguientes seis grupos:

- 0,51 < CV ≤ 0,77; n = 52.
- 0,77 < CV ≤ 1,32; n = 53.
- 1,32 < CV ≤ 1,77; n = 35.
- 1,77 < CV ≤ 2,83; n = 53.

*Estos autores contribuyeron por igual en el presente trabajo.

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

- $2,83 < CV \leq 4,60$; $n = 44$.
- $CV > 4,60$; $n = 23$.

Se realizó un análisis univariante y multivariable ajustado a edad, sexo, tensión arterial media, creatinina plasmática, albúmina sérica y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Variable principal

Como variable principal se estableció el riesgo de mortalidad por todas las causas.

En los pacientes con un CV de HbA_{1c} más bajo (el grupo de referencia) se observó el riesgo más bajo de mortalidad ($CV \leq 0,51$, $n = 25,38\%$) y la más alta se encontró en el grupo con un $CV \geq 2,83$ ($n = 44,68\%$).

Tanto en el análisis univariante como multivariante se vio incrementado el riesgo de mortalidad por todas las causas en los grupos con un CV de 2,83-4,60 (*hazard ratio* [HR]: 3,15; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,78-5,55; $p < 0,001$), y en el grupo con $CV > 4,6$ (HR: 2,48; IC95%: 1,21-5,11; $p = 0,014$). La mediana de supervivencia en la población total fue 3,1 años, (IC95%: 2,7-3,4). Los dos grupos con el CV mayor tenían una mediana de supervivencia más baja y el grupo con menor CV tenía una mediana de supervivencia más alta.

Variables secundarias

Como variables secundarias, el estudio presenta una tabla en la que compara una serie de características clínicas y bioquímicas entre el subgrupo de pacientes que fallece y el subgrupo de pacientes que sigue vivo al final del tiempo de observación del estudio.

De todas estas variables resultaron estadísticamente significativos la edad, la presión arterial diastólica, la monitorización ambulatoria de la presión arterial, la albúmina sérica y los antecedentes de enfermedad cardiovascular.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes diabéticos en diálisis peritoneal que presentaron una alta variabilidad en los niveles de HbA_{1c} tuvieron un mayor riesgo de mortalidad general. Se necesitan estudios que evalúen si una reducción en esta variabilidad podría mejorar la supervivencia de estos pacientes.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Estamos ante un estudio de cohortes retrospectivo. La muestra fue tomada del RRS. Se trata de una población uniforme en diálisis peritoneal que evalúa el valor pronóstico del CV de la HbA_{1c} = DE de HbA_{1c}/HbA_{1c} (valor medio) como marcador de mortalidad en este tipo de pacientes. La implicación pronóstica de este parámetro está siendo evaluada recientemente. Específicamente, la variación de HbA_{1c} en este artículo se encuentra enmarcada en lo que algunos autores denominan «variabilidad glucémica de largo plazo». Los mecanismos implicados son: daño vascular por fluctuación glucémica y el excesivo riesgo de hipoglucemia¹.

Desde el punto de vista metodológico, su principal fortaleza es el largo periodo de seguimiento (10 años) y el hecho de tratarse de una muestra homogénea de un sistema de registro nacional. Sus debilidades son su diseño retrospectivo que condiciona la pérdida de pacientes (por no tener niveles de HbA_{1c}), la heterogeneidad en el número de medidas (2-12) y la imposibilidad de establecer una relación de causalidad. Otras limitaciones destacables son que no han analizado la mortalidad cardiovascular, tampoco se registraron pruebas de adecuación de diálisis peritoneal, tipo de membrana, ni la pauta, ni la presencia de peritonitis, como puntualizan los autores.

Desde el punto de vista clínico, el estudio hace hincapié en la importancia de la monitorización de los niveles de glucemia en estos pacientes y sus posibles implicaciones en la pauta de diálisis peritoneal (aunque no las describan).

En esta cohorte, la media de HbA_{1c} se encuentra dentro de niveles aceptables. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la vida de los hematíes es menor en la enfermedad renal crónica avanzada y que el tratamiento con eritropoyetina aumenta la proporción de eritrocitos jóvenes, lo que baja falsamente los niveles de HbA_{1c}.

Por ello se ha planteado la necesidad de valorar otras opciones para monitorizar el control glucémico como, por ejemplo, la albúmina glicada² y la variabilidad glucémica. El artículo en cuestión propugna que este último parámetro se tenga más en cuenta en el manejo de la glucemia en este tipo de pacientes.

Teniendo en cuenta estos datos, se debería evaluar este marcador en otras poblaciones, como los pacientes en hemodiálisis crónica o trasplantados renales. En el momento de la redacción de este análisis crítico, solo existe un estudio similar en población en hemodiálisis crónica³.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El CV de la HbA_{1c} podría considerarse un marcador emergente de mortalidad general en los pacientes con diabetes en diálisis peritoneal. Echamos en falta el análisis de la mortalidad cardiovascular en esta cohorte y una descripción más detallada de los aspectos específicos de la diálisis peritoneal (adecuación, membrana y pauta).

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica, diálisis peritoneal

Tema: Biomarcadores de mortalidad en enfermedad renal crónica

Subtema: Biomarcadores de mortalidad en diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Estudio de tipo cohorte retrospectivo

Palabras clave: Enfermedad renal crónica terminal. Diálisis peritoneal. Mortalidad. Diabetes. HbA_{1c}. Coeficiente de variabilidad glucémica

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO de RECOMENDACIÓN: B

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

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:221-30. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.
2. Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Nakai S, Masakane I. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes: A 2-year nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2019;9:3320. doi: 10.1038/s41598-019-39933-5.
3. Shi C, Liu S, Yu HF, Han B. Glycemic variability and all-cause mortality in patients with diabetes receiving hemodialysis: A prospective cohort study. *J Diabetes Complications.* 2020;34:107549. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107549.

En pacientes en diálisis peritoneal, ¿los prebióticos tipo inulina reducen el ácido úrico a través de la modulación de la microbiota intestinal?

He S, Xiong Q, Tian C, Li L, Zhao J, Lin X, et al. Inulin-type prebiotics reduce serum uric acid levels via gut microbiota modulation: a randomized, controlled crossover trial in peritoneal dialysis patients. *Eur J Nutr.* 2022;61:665-77.

Análisis crítico: Ana Cristina Andrade¹, Eduardo Josué Banegas², Carmen Díaz Corte^{2,3}

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Agustín. Avilés. Asturias

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

³Profesora asociada de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. Asturias

NefroPlus 2022;14(2):75-78

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico prospectivo cruzado, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Duración: 38 semanas; 2 semanas para la aleatorización e instrucciones; 12 semanas de tratamiento (placebo o intervención); 12 semanas de lavado, y 12 semanas de tratamiento (intervención o placebo). Registrado en el registro chino de ensayos (<http://www.chictr.org.cn/>) con el número: ChiCTR-INR-17013739.

■ Asignación

■ Aleatorización automática para establecer el orden del tratamiento (placebo o intervención) de los pacientes incluidos. Se realizó a través de un programa informático (<http://tools.medsci.cn/rand/getNewNum>) y por un investigador no relacionado con el reclutamiento.

■ Enmascaramiento

■ Doble ciego.

■ Ámbito

■ Pacientes de diálisis peritoneal del Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University Science and Technology, China.

■ Pacientes

■ Se incluyó, entre 2017 y 2020, a todos los pacientes en diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) que cumplían los criterios establecidos y aceptaron participar en el estudio.

■ Criterios de inclusión

Mayores de 18 años con enfermedad renal terminal en programa de DPCA más de 3 meses, no diabéticos ni embarazadas, y capaces de consentir.

■ Criterios de exclusión

Uso de antibióticos el mes previo; tratamiento con fármacos hipouricemiantes; trastornos digestivos, incluyendo colon irritable y enfermedad inflamatoria intestinal, y malnutrición grave (evaluación global subjetiva > 15). De una cohorte inicial de 69 pacientes, 33 cumplían los criterios de selección y fueron aleatorizados. Completaron el tratamiento 22 pacientes: 12 con el orden 1 (placebo, lavado y prebiótico) y 10 con el orden 2 (prebiótico, lavado y placebo); pero en solo 8 de cada grupo se pudieron recoger heces. Por tanto, finalmente, solo se analizaron esos 16 pacientes (64 muestras de heces).

■ Intervenciones

Dos semanas para la aleatorización e instrucciones para estabilizar dieta y actividad física; 12 semanas de placebo o tratamiento activo; 12 semanas de lavado, y 12 semanas de tratamiento activo o placebo. El tratamiento activo era una mezcla de inulina y oligofruktosa, y el placebo, maltodextrina. En ambos casos, la preparación tenía el mismo aspecto y la pauta eran 10 g al día, disueltos en agua templada y vía oral. Se recogieron, al inicio y al final de cada periodo de tratamiento, sangre, orina de 24 horas, efluente de diálisis y heces. Se calculó función renal residual. El ácido úrico (AU) se analizó tanto en sangre como en el dializado y también se midió la actividad de la xantina oxidasa. Se recogió, asimismo, información sobre los parámetros de diálisis: absorción de glucosa, Kt/V, tasa normalizada de catabolismo proteico (nPCR) y nitrógeno equivalente normalizado por proteína (nPNA). Se estimó la cantidad de glucosa absorbida. Se hizo secuenciación genómica del ADN fecal.

Se evaluó la ingesta, para controlar factores de confusión, mediante una encuesta dietética estricta, con seguimiento por nutricionistas durante cada periodo de intervención, incluyendo fotos de los menús y cálculo de la composición y la ingesta de nutrientes según las *Chinese Food Composition Tables Standard Edition*.

■ Variables de resultados

Variable principal

Reducción de los niveles séricos de AU.

Variables secundarias

Degradación fecal de AU y composición de la microbiota intestinal. Excreción de AU en orina de 24 horas y en el líquido de diálisis. Producción endógena de AU

(mediante la ingesta dietética). Actividad de la xantina oxidasa.

■ Tamaño muestral



Estimado en 14 pacientes para detectar una diferencia del 10% en los niveles séricos de AU entre los dos grupos, con un error tipo 1 bilateral del 5% y una potencia estadística del 80%, utilizando un diseño cruzado 2 x 2. Para el tamaño de la muestra se utilizó el software PASS 2008 (versión 08.0.3).

■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupo homogéneo con una edad media de 37 años; índice de masa corporal (IMC): $20,2 \pm 2,7$; 62% de hombres; tiempo en DPCA: 18 meses (rango intercuartílico [RIC]: 12-43); mediana de diuresis residual: 225 ml/24 h (RIC: 0-900); KtV: $1,85 \pm 0,41$. Función renal residual mediana: 4,30 ml/min/1,73 m² (RIC: 3,35-5,93). Parámetros nutricionales normales.

No hubo diferencias en la ingesta energética (dieta y absorción peritoneal de glucosa) (media: 1.704,55 kcal/día durante todo el período de prueba); ingesta diaria de proteínas: $0,80 \pm 0,23$ g/kg; ingesta de purinas en los alimentos: 199 ± 66 mg/día. No hubo diferencias tampoco en la ingesta diaria de macronutrientes, fibra dietética o purinas entre las etapas de prebiótico, lavado y placebo.

La concentración sérica de AU fue de $6,85 \pm 1,42$ mg/dl. La suma de la excreción diaria de AU por orina y por líquido de diálisis se consideró como «excreción renal de AU» y fue de 182,64 mg/día (RIC: 136-258). La actividad de la xantina oxidasa fue de $4,65 \pm 0,59$ μ UI/ml. La degradación fecal de AU fue de $0,59 \pm 0,14$ mg/g.

La flora bacteriana normal intestinal, antes de la toma de prebióticos, fue de cepas de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteriae*, con una mediana del 75 (RIC: 63-84%), el 16 (RIC: 10-23%) y el 3% (RIC: 2-6%), respectivamente.

Variable principal

A las 12 semanas del tratamiento con placebo, los niveles séricos de AU aumentaron ligeramente, de $6,61 \pm 1,40$ a $6,81 \pm 1,26$ mg/dl ($p = 0,441$); y a las 12 semanas de la intervención prebiótica, disminuyeron de $6,54 \pm 1,72$ mg/dl a $6,09 \pm 1,62$ mg/dl ($p = 0,077$), lo que indica una reducción del 10 % aproximadamente, si bien las diferencias no llegan a alcanzar significación estadística. En cambio, son estadísticamente significativas las diferencias en las variaciones: Δ prebiótico frente a Δ placebo ($p = 0,0047$).

El análisis de correlación de medidas repetidas reveló una correlación positiva entre los niveles séricos de AU y la excreción diaria de AU ($r = 0,36$; $p = 0,0098$).

El tratamiento con prebióticos dio como resultado una disminución de *Bacteroidetes*, un aumento de *Firmicutes* y un aumento significativo de la proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p = 0,028$). Hubo una correlación positiva significativa entre la degradación fecal de AU y el cociente *Firmicutes/Bacteroidetes* ($r = 0,29$; $p = 0,047$).

Se encontraron 91 especies involucradas en la degradación de purinas; de ellas, 65 especies pertenecían a *Firmicutes* y 19 pertenecían a *Proteobacteria*, y 15 de ellas se enriquecieron después del tratamiento con prebióticos.

La degradación fecal del AU aumentó significativamente después de la intervención con prebióticos ($p = 0,041$). El análisis de correlación de medidas repetidas reveló una correlación negativa entre la degradación fecal de AU y los niveles séricos de AU ($r = -0,342$; $p = 0,016$).

No hubo efectos secundarios como consecuencia del tratamiento.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los prebióticos de tipo inulina, en pacientes en DPCA, disminuyen los niveles séricos de AU, posiblemente debido al aumento de la eliminación extrarrenal consecuencia de una mayor degradación fecal del AU por el incremento de especies degradadoras de purina en el intestino. Los prebióticos podrían ser una opción terapéutica prometedora para reducir la concentración sérica de AU.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Existe evidencia de que la hiperuricemia incrementa el riesgo cardiovascular debido a su capacidad proinflamatoria, aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial. Si bien la mayor parte de AU se elimina por vía renal, aproximadamente el 30% se elimina a través del intestino, constituyendo la excreción extrarrenal¹. Es bien conocido que los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) pueden presentar hiperuricemia debido a la disminución de la excreción renal de AU, con la limitación de tratamiento con uricosúricos o inhibidores de la xantina oxidasa, ya sea por su poca eficacia o por los efectos adversos asociados, por lo que en esta población la eliminación principal del AU será extrarrenal como mecanismo compensatorio^{1,2}.

En los últimos años ha surgido un nuevo campo de estudio centrado en el eje intestino-renal, donde la microbiota desempeña un papel muy importante. Se sabe que existe una disbiosis intestinal en pacientes con ERC, secundaria a la acumulación de toxinas urémicas, la misma que altera la homeostasis intestinal y favorece la pérdida de la integridad de la barrera intestinal, lo que perpetúa la inflamación y aumenta los niveles de AU. Por este motivo se plantea que la modulación de la microbiota intestinal sea una diana terapéutica orientada al incremento de la excreción intestinal de AU¹. El uso de prebióticos podría ser una alternativa en el tratamiento de la hiperuricemia al modificar la disbiosis intestinal asociada a enfermedad renal.

Estudios con ratones suplementados con inulina presentaron una disminución de AU sérico, aumento de bacterias beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta con la consiguiente reparación de la barrera intestinal, así como disminución de los niveles séricos de toxinas urémicas³.

En el presente estudio se utilizan también prebióticos de tipo inulina (fermentables, no solubles) administrados a pacientes con ERCT en DPCA, donde los propios pacientes son sus controles. Se observa una disminución significativa de los niveles de AU en el grupo de intervención con prebióticos, con una variación de las familias bacterianas, disminuyendo principalmente *Bacteroidetes* con aumento de *Firmicutes* y otras bacterias beneficiosas capaces de promover el catabolismo de purinas y AU, y regular los transportadores intestinales de AU, aumentando así su excreción.

Si bien describen un seguimiento estricto de la dieta, no indican el consumo diario de fibra de los pacientes ni uso de otros fármacos tipo diuréticos que puedan influir en los niveles de AU o en la composición bacteriana intestinal basal.

Desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con tamaño de muestra pequeño en un grupo de población homogéneo, a corto plazo, por lo que, aunque los resultados son coherentes, carece de validez externa, así que se necesitan estudios multicéntricos y con intervenciones de larga duración para confirmar el efecto reductor del AU de los prebióticos a largo plazo en pacientes con ERCT.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Posibles beneficios de los prebióticos en diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Prebióticos. Ácido úrico. Diálisis peritoneal. Microbiota intestinal. Ensayo clínico cruzado. Enfermedad renal crónica. Disbacteriosis. *Firmicutes*. *Bacteroidetes*. Inulina. Xantina oxidasa

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO de RECOMENDACIÓN: Leve

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang J, Chen Y, Zhong H, Chen F, Regenstein J, Hu X, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: Potential mechanisms and therapeutic strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62:3979-89. doi: 10.1080/10408398.2021.1874287.
2. Kondratiuk VE, Tarasenko OM, Karmazina OM, Taranchuk VV. Impact of the Synbiotics and Urate-Lowering Therapy on Gut Microbiota and Cytokine Profile in Patients with Chronic Gouty Arthritis. *J Med Life*. 2020;13:490-8. doi: 10.25122/jml-2020-0065.
3. Guo Y, Yu Y, Li H, Ding X, Li X, Jing X, et al. Inulin supplementation ameliorates hyperuricemia and modulates gut microbiota in Uox-knockout mice. *Eur J Nutr*. 2021;60:2217-30. doi: 10.1007/s00394-020-02414-x.

Anemia y diarrea en una mujer de 75 años con glomerulonefritis C3

María Montesa Marín¹, Leticia Lluna Pérez², Liria Terrádez Más³, Tamara Malek Marín¹

¹Departamento de Nefrología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia

²Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):79-84

© 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-13>

INTRODUCCIÓN

La glomerulopatía C3^{1,2} (GC3) es una entidad clinicopatológica rara y heterogénea, secundaria a la hiperactivación de la vía alterna del complemento, que da lugar al depósito de C3 y sus productos de escisión en los glomérulos, lo que conduce a la inflamación y a una lesión renal progresiva. Se define por los depósitos intensos, aislados o claramente predominantes de C3 en la inmunofluorescencia directa. Según el tipo y la localización de los depósitos en la microscopía electrónica se distinguen dos subtipos: la glomerulonefritis C3 y la enfermedad por depósitos densos. Las gammopatías monoclonales se han implicado en la etiopatogenia de la GC3, por lo que hay que descartarlas, especialmente en mayores de 50 años. El tratamiento sigue siendo controvertido, se basa en tratamiento de soporte, bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona y si hay proteinuria >1 g/día y/o disminución de la función renal sostenida, se recomienda tratamiento inmunosupresor (inicialmente corticoides y micofenolato mofetilo [MMF])³. El tratamiento inmunosupresor predispone a un mayor riesgo de infecciones comunes y oportunistas, y de neoplasias, entre otros, así como a los efectos secundarios propios de cada fármaco. El ácido micofenólico (AMF) es, generalmente, bien tolerado y sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y hematológicos (leucopenia, anemia y trombocitopenia).

Correspondencia: María Montesa Marín

Departamento de Nefrología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Av. Ramón y Cajal, s/n. 46520 Sagunto. mariamontesa@gmail.com

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

Presentamos el caso de una mujer de 75 años con diagnóstico de glomerulonefritis C3 que, al año de iniciar tratamiento inmunosupresor, ingresa por segunda vez por presentación clínica de anemia y diarrea, de mayor gravedad que el ingreso anterior, que motivó la sustitución de MMF por micofenolato sódico (MFS) junto a reducción de dosis equivalente, lo que plantea un reto diagnóstico por las potentes múltiples causas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 75 años que ingresa por anemia normocítica normocrómica sintomática, consistente en disnea de esfuerzo y presíncopes vasovagales, junto con diarrea acuosa sin productos patológicos de hasta 10 deposiciones al día, ambos de un mes de evolución. Asocia malestar abdominal intermitente. Niega hematuria macroscópica, vómitos en posos de café o melenas, o rectorragia. Pérdida de peso intencionada de 13 kg en un año. La talla es de 160 cm y el peso inicial, 75 kg.

Antecedentes personales

- Hipertensión arterial de 15 años de evolución en tratamiento con valsartán, 320 mg/día; amlodipino, 10 mg/día, y doxazosina, 8 mg/día, con buen control.
- Dislipidemia en tratamiento con atorvastatina, 20 mg.
- Diabetes mellitus tipo 2 de 25 años de evolución con hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre el 5,6 y el 7%. Sin retinopatía diabética. En tratamiento con empagliflozina, 10 mg.
- Degeneración macular asociada a la edad, en tratamiento con anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF).
- Impétigo ampolloso circunscrito a mucosa oral; 2 años sin lesiones.
- Síndrome ansioso depresivo en tratamiento con sertralina, 50 mg.

- Artrosis, tratada puntualmente con paracetamol, metamizol y tramadol.
- Glomerulonefritis C3. Diagnosticada mediante biopsia renal (figs. 1-2) un año antes, a raíz del deterioro subagudo de la función renal (aumento de creatinina de 1 mg/dl a 2,3 mg/dl en un año), proteinuria de 6,3 g/día y microhematuria, por lo que se inició tratamiento con prednisona, 60 mg/día, con descenso progresivo hasta suspender y MMF, consiguiendo reducción de la proteinuria a <0,5 g/día. Por manifestaciones clínicas de diarrea y anemia que requirieron ingreso, se descendió la dosis de MMF y posteriormente se substituyó por MFS. Dada la mejoría de la diarrea y el aumento de hematuria y proteinuria de 8,5 g/día, se incrementó la dosis a 720 mg/12 h. Está pendiente de resultados del estudio genético del complemento.
- Anemia normocrómica en tratamiento con epoetina α , 6.000 UI quincenal y hierro oral (suspendido por

diarrea); en el último control, los valores de la hemoglobina (Hb) son de 11,5 g/dl (2,5 meses antes).

- Histerectomía total y doble anexectomía 25 años antes.

Antecedentes familiares

El padre falleció por fracaso renal agudo en contexto de sepsis, un primo de la rama materna inició hemodiálisis a los 50 años (falleció por demencia con injerto normofuncionante) y una sobrina trasplantada renal a los 15 años (diagnóstico de lupus eritematoso sistémico [LES]); no tiene hermanos, pero tiene tres hijos sanos y una hija con linfoma folicular.

Pruebas complementarias

- En el análisis destaca: Hb, 5,1 g/dl; hematocrito, 15,8%; volumen corpuscular medio (VCM), 89 fl; hemoglobina corpuscular media (HCM), 29 pg; plaquetas y leucocitos sin al-

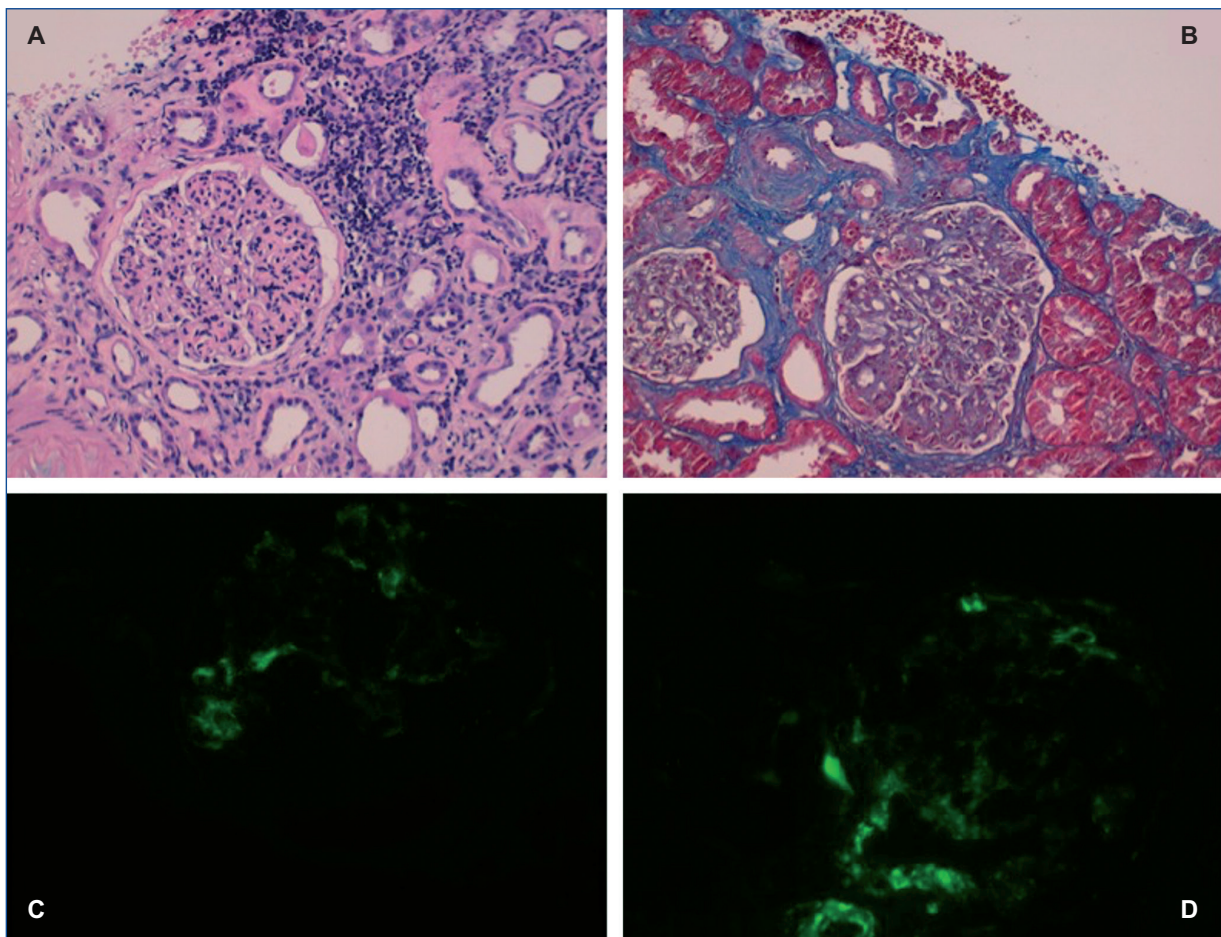


Figura 1. Biopsia renal. Microscopia óptica. A) Hematoxilina-eosina 40x. Se observa incremento de la matriz mesangial y de la celularidad mesangial, con segmentarización, características del patrón membranoproliferativo. **B)** Tricrómico de Masson 40x. Se confirma la expansión del mesangio, se descartan trombosis y esclerosis segmentaria, no se observa fibrosis en el glomérulo, con escasa fibrosis en el estroma. **C y D)** Inmunofluorescencia directa. Se observan depósitos segmentarios granulares para C3++, de distribución capilar y mesangial. Se descartaron cadenas κ , λ e inmunoglobulinas mediante pronasa, y se demostraron de nuevo solo depósitos para C3.

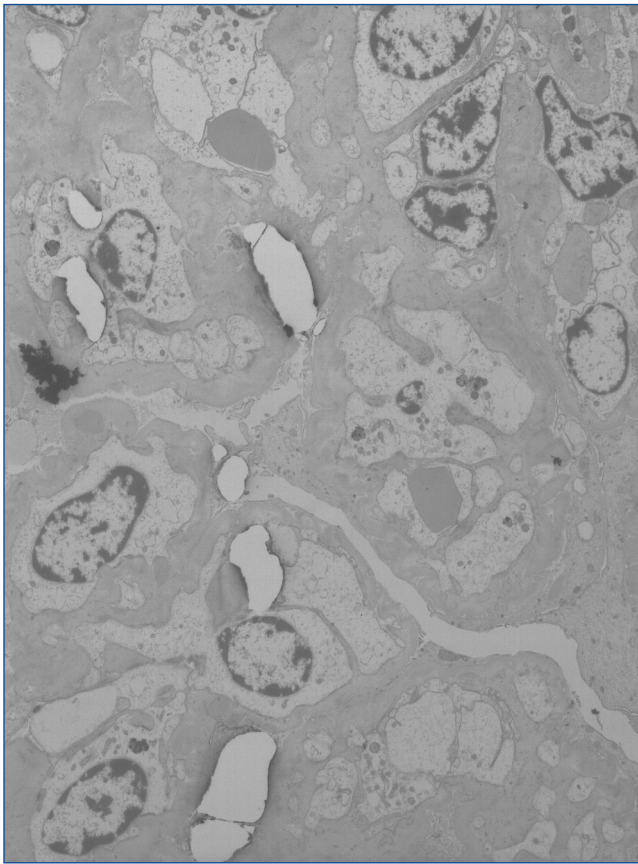


Figura 2. Biopsia renal. Microscopia electrónica. Se observan depósitos electrondensos de tipo inmunocomplejos de localización subendotelial.

teraciones; ferritina, 343 ng/ml; índice de saturación de transferrina (IST), 46%; bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina libre (T₄L), vitamina B₁₂ y ácido fólico en rango; función renal estable; coagulación sin alteraciones; proteína C-reactiva negativa, sin alteraciones en la batería inmunológica, ni discrasias sanguíneas, y C3 y C4 no consumido. Los valores para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus de los herpes C y B (VHC y VHB) fueron negativos.

- Radiografía de tórax: sin alteraciones.
- Ecografía abdominal: riñones de tamaño, forma y ecogenicidad normal sin litiasis ni hidronefrosis. Hígado, vesícula, vía biliar, páncreas, bazo, vejiga y resto del examen abdominopélvico sin alteraciones.
- Prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2): negativa.
- Coprocultivo: Se aísla flora fecal.
- Examen parasitológico (x3): no se observan huevos ni quistes.
- Antígenos en heces de *Astrovirus*, *Adenovirus*, *Rotavirus* y *Norovirus* negativos.
- *Clostridium difficile*: toxina y antígeno negativo.
- Calprotectina: 1,245 µg/g de peso seco (elevada).

En el diagnóstico diferencial se planteó: gammapatía monoclonal, amiloidosis, síndrome linfoproliferativo, aplasia de células rojas, procesos infecciosos, incluido virales (con hincapié en el citomegalovirus [CMV]), neoplasia sólida, tumor carcinóide, enfermedad inflamatoria intestinal y celiacía. Como manejo terapéutico inicial, se retiró el MFS, se transfundió un total de 4 concentrados de hematíes y se aumentó la dosis de eritropoyetina (EPO). Además, se amplió el estudio con diversas pruebas:

Análisis	Resultado	
Serologías	VEB	IgG +, IgM -
	VHS 1 + 2	IgG +, IgM -
	VVZ	IgG +, IgM -
	Rubeola	IgG +, IgM -
	Parvovirus B19	IgG +, IgM -
	Parotiditis	IgG -, IgM -
	CMV	IgG +, IgM +
PCR	CMV	Indetectable
Reticulocitos	0,032 x10 ⁹ /l	1,3% Hematíes
Proteinograma	Normal	
Cadenas ligeras κ y λ	Ratio 1,55	
Electroforesis e inmunofijación en suero y orina	Normal	
Bence Jones en orina 24 h	Negativo	
Anticuerpos antieritropoyetina	< 0,2 mU/ml	
TC toraco-abdominopélvico	Sin alteraciones	

- Morfología de sangre periférica: neutrófilos de aspecto normal, microcitosis con granulación reforzada, plaquetas sin alteraciones y ligera anisopoiquilocitosis eritrocitaria.
- Aspirado de médula ósea: médula ósea normocelular. Megacariocitos presentes. Correcta representación y maduración de las tres series hematopoyéticas. Ausencia de displasia significativa. Ausencia de blastos.
- Ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda ligera con buena función biventricular. Alteración en la relajación diastólica. Esclerosis valvular aórtica. Presión sistólica arterial pulmonar (PsAP) normal. Sin derrame pericárdico.
- Registro Holter 24 h: ritmo sinusal con frecuencias cardíacas (FC) medias de 72 lpm. Bloqueo auriculoventricular de primer grado + bloqueo de rama derecha ya conocidos. Alguna extrasístole ventricular aislada. Sin pausas significativas. Máximo intervalo R-R de 1,4 s.

- Colonoscopia: úlcera de unos 5 mm cubierta de fibrina en íleon terminal; se biopsia. Ciego y colon ascendente proximal con úlceras superficiales de pequeño tamaño, cubiertas de fibrina, mucosa de aspecto eritemato-edematoso y granular; se biopsia. Diverticulosis de sigma. Anatomía patológica: úlceras superficiales cubiertas de exudado fibrinoso purulento y edema en lámina propia con leve infiltrado linfoplasmocitario y polimorfonucleares. No se observan granulomas, microabscesos ni signos de infección por citomegalovirus. Hallazgos sugestivos de colitis isquémica. *Helicobacter pylori* (ureasa): negativo.

Durante el ingreso, tras la retirada del MFS, la paciente presentó mejoría de la clínica diarreica hasta desaparecer por completo, así como estabilización de la anemia. Con las diferentes pruebas se fueron descartando diferentes etiologías y, tras comprobar la mejoría en ausencia de tratamiento con MFS y haber descartado razonablemente otras causas, se atribuyó la clínica al fármaco. Al alta hospitalaria: Hb, 8,5 g/dl; creatinina, 1,5 mg/dl; sedimento inactivo, y proteinuria, 0,5 g/g. Durante el seguimiento en consultas externas, la paciente permaneció sin nuevos episodios de diarrea, aumentó unos 8 kg de peso y se confirmó una mejoría paulatina de la anemia que permitió descender las dosis de eritropoyetina progresivamente. En caso de eventual reintroducción de AMF, se haría con seguimiento estrecho y monitorización de niveles.

DISCUSIÓN

El MMF es el éster 2-morfolinoetílico del AMF. El AMF es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), que inhibe la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina. Mientras que los linfocitos T y B dependen de la síntesis de purinas para su proliferación, otros tipos celulares pueden utilizar mecanismos alternativos de recuperación de las purinas para mantener su tasa de proliferación, por lo que el AMF tiene efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células^{4,5}. Existen dos formas galénicas diferentes: como éster, el MMF, y como sal sódica, el MFS. La formulación sódica, con absorción intestinal y no gástrica, se diseñó para mejorar la tolerancia gástrica⁶. En general es un fármaco bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales y las hematológicas.

Los efectos secundarios gastrointestinales (45% de pacientes) pueden extenderse a lo largo de todo el tracto digestivo. Principalmente encontramos síntomas leves y moderados, como náuseas, molestias abdominales, pérdida de apetito y diarrea, pero también pueden ser graves, como diarrea grave, ulceraciones, hemorragias y perforaciones del tracto gastrointestinal⁷⁻⁹. El mecanismo de daño en la mucosa gastrointestinal no está claro; están descritos la toxicidad intestinal directa del éster de mofetilo (hidroxietilmorfolina), el efecto antiproliferativo del AMF sistémico o local (inhibición de la IMPDH), la gastroenteritis infecciosa oportunista, la modulación de la respuesta inmune local, la toxicidad local del ácido glucurónico de acil-micofenólico y la toxicidad combinada con inhibidores de la calcineurina^{6,10-12}.

Selbst et al. definieron los cambios histológicos de biopsias colónicas realizadas en pacientes en tratamiento con MMF a quienes se les practicó una biopsia de colon por síntomas gastrointestinales¹³. Observaron cambios similares a enfermedad inflamatoria intestinal en el 28% de los pacientes; similares a enfermedad de injerto contra huésped, en el 19%; similares a isquemia, en el 3% y similares a colitis autolimitada, en el 16%. Según la gravedad, estas manifestaciones pueden ser manejadas mediante el uso de protectores de la mucosa gástrica, junto con reducción de la dosis o suspensión del AMF^{10,14}.

Otro efecto secundario muy frecuente del AMF es la anemia. Aunque se desconoce el mecanismo, se asocia con cierta supresión medular¹⁵. Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura¹⁶. Esta supresión se resuelve con la reducción de dosis o suspensión del fármaco. Pile et al. estudiaron el efecto del AMF sobre la eritropoyesis *in vitro* y encontraron como probable mecanismo de acción de anemia la inhibición de la actividad de IMPDH en las células eritroides¹⁷. Algunos polimorfismos de un solo nucleótido pueden desempeñar un papel en el riesgo de toxicidad hematológica relacionada con el micofenolato¹⁸. Además, ante una anemia inexplicada en pacientes tratados con EPO y tras descartar las causas más comunes de resistencia, debe sospecharse una aplasia pura de células rojas inducida por EPO e investigar la presencia de anticuerpos anti-EPO¹⁹. Aunque la incidencia sigue siendo extremadamente baja, el riesgo más elevado se encuentra asociado con la EPO α .

El presente caso cursaba con un estado inflamatorio secundario al intenso cuadro gastrointestinal que, añadido a cierta supresión medular causada por el MFS y a la anemia secundaria a insuficiencia renal en tratamiento con dosis bajas de eritropoyetina de vida media corta, contribuyó a una resistencia a su acción.

En la práctica clínica habitual, los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores suelen ocurrir en situaciones de mayor carga de inmunosupresión total y con un mayor número de fármacos, como es el caso de los trasplantados de órgano sólido.

Además, los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, y son más vulnerables a infecciones de mayor gravedad y a infecciones oportunistas²⁰. El riesgo parece que está relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión. Cabe destacar que hay pacientes con mayor susceptibilidad, como las personas de edad avanzada, que pueden tener mayor riesgo de acontecimientos. La infección o reactivación por CMV puede cursar con un cuadro similar al descrito, con diarrea grave que produce úlceras intestinales, así como con citopenias. Precisamente, la infección por CMV es frecuente cuando la inmunosupresión es por AMF²¹; por ello, en la biopsia de colon se buscaron cambios citopáticos por CMV²²; además, la carga viral fue indetectable.

Este caso ilustra un efecto de toxicidad farmacológica por AMF de notable gravedad. Queda reflejada la importancia de vigilar los posibles acontecimientos adversos que pueden ser derivados de los tratamientos que administramos para ajustar la dosis o la posología, o sustituirlos. También cabe descartar según clínica y gravedad otras causas potenciales que podrían conllevar un manejo distinto. Con otros inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina, se utiliza ampliamente la monitorización farmacológica de los niveles para ajustar la dosis. No obstante, la utilidad de la monitorización de los niveles de AMF sigue siendo tema de debate. Esto es debido al hecho de que no se han encontrado beneficios clínicos en los diferentes ensayos realizados con la monitorización terapéutica de AMF, aunque ante situaciones de sospecha de toxicidad podría tener un papel, como es la del caso descrito. En cambio, cada vez existe más evidencia que demuestra que los resultados clínicos son superiores cuando se utiliza el ajuste de dosis mediante la intervención de concentración objetivo terapéutica, entre ellos para el MMF. Esta forma de monitorización adopta conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos, y utiliza la idea de un efecto y

una concentración objetivo asociada para tomar decisiones racionales sobre dosis de manera individualizada²³⁻²⁵.

CONCLUSIONES

Las complicaciones gastrointestinales y hematológicas con MMF son frecuentes y han de tenerse en mente para ajustar el tratamiento ante signos de toxicidad. Los efectos adversos graves son menos frecuentes y, cuando ocurren, pueden requerir amplio diagnóstico diferencial de exclusión. Probablemente, en el futuro, la monitorización en caso de reintroducción del fármaco y, cuando sean necesarias, las modificaciones farmacológicas de MMF podrían conducir a una mayor reducción de los efectos adversos con una eficacia igual o incluso mayor.

Conflicto de intereses

Las Dras. María Montesa Marín, Leticia Lluna Pérez, Liria Terrádez Más y Tamara Malek Marín declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy: understanding a rare complement driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:129-43.
- Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Cavero T, Praga M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron.* 2020;144:272-80.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1-S276.
- Staatz CR, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:13-58.
- Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus.* 2005;14 (Suppl 1): S2-S8.
- Sánchez-Fructuoso AI. Revisión de un nuevo inmunosupresor: micofenolato sódico con cubierta entérica (Myfortic). *Nefrología.* 2005;25:234-42.
- Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2005;18:643-50.
- Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2440-8.
- Hauser G, Bubic I, Vlahovic-Palcevski V, Spanjol J, Stimac D. Mycophenolate mofetil induced severe, life threatening lower gastrointestinal bleeding. *Nefrología (Madr.).* 2013; 33:146-7.
- Arns W. Noninfectious gastrointestinal (GI) complications of mycophenolic acid therapy: a consequence of local GI toxicity? *Transplant Proc.* 2007;39:88-93.
- Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf.* 2001;24:645-63.
- Tagboto S, Akhtar F. Steatorrhoea complicating post-infectious diarrhoea in a renal transplant patient on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:182-4.
- Selbst MK, Ahrens WA, Robert ME, Friedman A, Proctor DD, Jain D. Spectrum of histologic changes in colonic biopsies in patients treated with mycophenolate mofetil. *Mod Pathol.* 2009;22:737-43.
- Bunnapradist S, Ambühl PM. Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant.* 2008;22:815-21.
- Moreso F, Alegre R, Ariceta G, et al.; Grupo de trabajo del proyecto Prometeo. Tratamiento de la anemia postrasplante renal. *Nefrología.* 2021;2:1-24.
- Engelen W, Verpooten GA, Van der Planken M, et al. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol.* 2003;60:119.
- Pile T, Kieswich J, Harwood S, Yaqoob MM. A possible explanation for anemia in patients treated with mycophenolic acid. *Transplantation.* 2011;92:1316-21.
- Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, et al.; DeKAF investigators. Genetic determinants of mycophenolate-related anemia and leukopenia after transplantation. *Transplantation.* 2011;91:309-16.
- Peces R. Aplasia pura de células rojas y anticuerpos anti-eritropoyetina: surgen nuevas evidencias, pero persisten las dudas. *Nefrología.* 2003;23:295-7.
- Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica.* 2007;25:143-54.

21. Delgado O, Gascó J, Sánchez A, Cervera M, Munar MA. La enfermedad por citomegalovirus en el trasplante renal. *Farm Hosp.* 2000;24:296-303.
22. Cofán F, Alonso A, Díaz JM, Errastid P, Fijo J, et al.; Grupo de trabajo del proyecto Prometeo. Enfermedad por citomegalovirus: efectos directos e indirectos. *Nefrología.* 2012;3:1-27.
23. Holford N, Ma G, Metz D. TDM is dead. Long live TCI! *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88:1406-13.
24. Metz DK, Holford N, Kausman JY, et al. Optimizing Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients: Time for Target Concentration Intervention. *Transplantation.* 2019;103:2012-30.
25. Ehren R, Schijvens AM, Hackl A, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in pediatric patients: novel techniques and current opinion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17:201-13.

Lo que esconde un dolor abdominal

Sara Barakat Fernández¹, Paula Martín Escuer², Sara Álvarez Tundidor², Carmen Calderón González², Karina Ampuero Anachuri², Michal Cervienka², Rubén Velasco Pilar², Esther Hernández García², M.^a Victoria Oviedo Gómez², Sandra Sanz Ballesteros³, Elena Laherran Rodríguez⁴, José Carlos Zornoza Rebollo⁵, José Manuel Martín Antorán⁶

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Río Carrión. Palencia

²Servicio de Nefrología. Hospital Río Carrión. Palencia

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínico de Valladolid. Valladolid

⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital Río Carrión. Palencia

⁵Servicio de Radiología. Hospital Río Carrión. Palencia

⁶Servicio de Hematología. Hospital Río Carrión. Palencia

NefroPlus 2022;14(2):85-89

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

RESUMEN

La embolia de la arterial renal es una causa poco frecuente de fracaso renal agudo que condiciona una elevada morbimortalidad y que suele pasar inadvertida en la práctica clínica habitual. Es imprescindible un alto índice de sospecha para llegar a un diagnóstico certero con la mayor brevedad posible y llevar a cabo las medidas terapéuticas necesarias para preservar la viabilidad y la función renal. Presentamos un caso clínico de un hombre de 82 años, sin factores de riesgo cardioembólicos, que ingresó en nuestro centro con dolor abdominal y deterioro de la función renal. En la tomografía computarizada se objetivó una embolia de la arteria renal derecha. Tras ser dado de alta con tratamiento anticoagulante, regresó de nuevo a Urgencias con múltiples embolias arteriales, entre ellas la de la arteria renal contralateral, a pesar de presentar un *international normalised ratio* en rango terapéutico. Se realizó un ecocardiograma en que se observó un trombo friable en la aurícula izquierda causante del cuadro. Finalmente, el paciente presentó una mejoría de la función renal gracias a la reperfusión del órgano por arterias colaterales. La gravedad y el impacto clínico de esta patología pone en el punto de mira la importancia de su inclusión en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal.

Palabras clave: Embolia de arteria renal. Fracaso renal agudo. Isquemia del parénquima renal. Revascularización por arterias colaterales

INTRODUCCIÓN

La embolia de la arteria renal es una causa de fracaso renal agudo inusual y raramente sospechada de inicio. Constituye una urgencia médica que asocia una evolución desfavorable en un alto porcentaje de casos.

El árbol vascular arterial renal se ve afectado, aproximadamente, por el 2-5% de las embolias sistémicas, aunque su incidencia real es probablemente mayor de la detectada en la práctica clínica habitual (que, entre las series publicadas, oscila entre el 0,007 y el 1,4%)¹.

Su forma de presentación es inespecífica. Principalmente se instaura como un dolor abdominal o lumbar agudo de difícil control analgésico sin irradiación, que a veces se asocia a síntomas vegetativos (náuseas, vómitos, sudores profusos, etc.). Se presenta fundamentalmente en pacientes con patología cardioembólica, mayoritariamente en aquellos con fibrilación auricular sin tratamiento anticoagulante o en tratamiento con niveles subóptimos de *international normalised ratio* (INR). A pesar de ello, más de la mitad de los casos se manifiestan de manera asintomática, sobre todo en aquellos pacientes más jóvenes². Presen-

Correspondencia: Sara Barakat Fernández

Servicio de Medicina Intensiva.

Hospital Río Carrión.

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

sbaraf@hotmai.com

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

tamos un caso clínico de embolia bilateral de las arterias renales en un paciente sin factores de riesgo tromboembólicos.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 82 años, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia e implante de marcapasos VVI o de estimulación unicameral en el ventrículo por bloqueo aurículo-ventricular completo, que acude a Urgencias por dolor en flanco derecho de más de 48 h de evolución. En la analítica destaca: creatinina, 1,36 mg/dl; urea, 73 mg/dl; proteína C-reactiva (PCR), 159,4 mg/l, y leucocitosis de 25.400/mm³ (tabla 1). Ante los posibles diagnósticos diferenciales (diverticulitis, apendicitis, colecistitis, pielonefritis derecha, nefrolitiasis, etc.), se realiza tomografía computarizada (TC) abdominopélvica con contraste intravenoso, en que se objetiva ausencia de perfusión renal derecha por trombosis masiva de la arteria renal derecha y trombosis en aorta abdominal superior y arteria esplénica (fig. 1).

Se decide ingreso en Urología tras no ser candidato a medidas invasivas por parte del Servicio de Radiología Intervencionista ni Cirugía Vascul, por ser considerado de evolución subaguda. Durante el ingreso conserva diuresis sin deterioro significativo de la función renal (creatinina de 1,4-1,6 mg/dl) y es dado de alta con tratamiento anticoagulante (enoxaparina, 100 mg + acenocumarol, 4 mg); y se lo deriva a la Unidad de Diagnóstico Rápido del hospital para continuar estudio ambulatorio.

A los 4 días del alta, regresa a Urgencias por dolor en flanco izquierdo irradiado a las costillas superiores adyacentes, sin otra manifestación clínica asociada de interés. En la analítica presen-

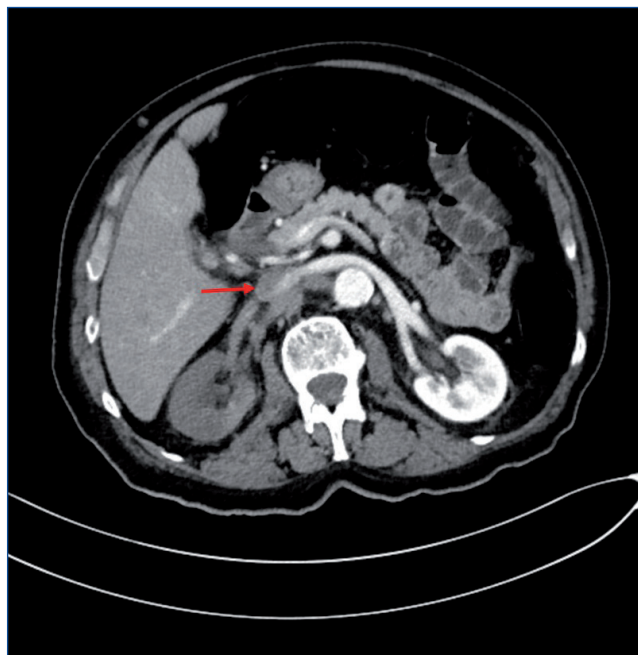


Figura 1. Tomografía computarizada abdominopélvica en que se objetiva oclusión completa de la arteria renal derecha (flecha roja).

ta empeoramiento de la función renal (creatinina de 2,02 mg/dl con un filtrado glomerular de 30 ml/min), elevación de lactato deshidrogenasa (LDH; 848 U/l), en sistemático de orina proteínas ++ y hemoglobina peroxidasa +++ y con INR de 2,6, pero

Tabla 1. Parámetros analíticos

Parámetros analíticos	6-11-2021 (primera visita a Urgencias)	14-11-2021 (segundo ingreso)	3-12-2021 (al alta del segundo ingreso)	14-12-2021 (seguimiento en consulta de ERCA)	9-2-2022 (Seguimiento en consulta de ERCA)
LDH	-	848 U/l	295 U/l	-	-
Creatinina	1,36 mg/dl	2,01 mg/dl	3,89 mg/dl	2,84 mg/dl	2,36 mg/dl
Urea	73 mg/dl	69 mg/dl	157 mg/dl	93 mg/dl	82 mg/dl
Filtrado glomerular	48 ml/min/1,73 m ²	30 ml/min/1,73 m ²	14 ml/min/1,73 m ²	20 ml/min/1,73 m ²	25 ml/min/1,73 m ²
Leucocitos	25,4 x 10 ⁹ /l	14 x 10 ⁹ /l	12,1 x 10 ⁹ /l	9,9 x 10 ⁹ /l	8,7 x 10 ⁹ /l
INR	1,5	2,6	1,6	-	1,8
Proteinuria	-	++	-	-	Indicios
Hemoglobina peroxidasa	-	+++	-	-	Negativa

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; INR: *international normalised ratio*; LDH: lactato deshidrogenasa.

se mantiene estable hemodinámicamente y conserva la diuresis. Se realiza nueva TC abdominopélvica con contraste, en la que se objetiva repermeabilización de alguna arteria segmentaria del hilio renal derecho, con trombo en arteria renal derecha aún presente y trombo oclusivo en la arteria renal izquierda y en arteria mesentérica superior, ambos de nueva aparición (fig. 2).

Se decide ingreso en el servicio de Medicina Interna, donde se realiza estudio de coagulación que resulta normal y ecocardiograma transesofágico que objetiva dilatación de cavidades cardiacas, función ventricular izquierda gravemente deprimida con hipocinesia difusa y un trombo friable en orejuela izquierda. Se sigue de forma conjunta durante el ingreso por parte de los servicios de Hematología y de Nefrología por empeoramiento de la función renal con creatinina de 5 mg/dl y disminución de la diuresis, atribuido todo ello a la administración de contraste intravenoso. Se canaliza catéter venoso central femoral y se realiza hemodiálisis a demanda (en total en tres ocasiones durante el ingreso). Finalmente, se coloca catéter permanente. Al alta conserva diuresis con filtrado glomerular (FG) de 14 ml/min y se encuentra completamente asintomático.

Se realiza seguimiento estrecho en consulta de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), sin precisar tratamiento renal sustitutivo, pues se observa mejora de la función renal y diuresis preservada. En la actualidad, el paciente se encuentra asintomático, en tratamiento con diuréticos y anticoagulación. A los 2 meses del alta se decide la retirada del catéter permanente en la vena yugular derecha con FG de 24-26 ml/min.



Figura 2. Tomografía computarizada abdominopélvica en que se objetiva oclusión distal de la arteria renal izquierda con oclusión de la arteria renal derecha no resuelta (flechas rojas).

DISCUSIÓN

La embolia de las arterias renales mayormente se presenta en aquellos pacientes con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular y/o cardioembólicos, comúnmente asociada a fibrilación auricular. En ausencia de esta, una serie de casos mostró que el 50% de los pacientes con émbolos renales no cardiacos podía presentar una trombofilia hereditaria y/o hiperhomocisteinemia, u otro factor predisponente. Los émbolos no cardiacos pueden incluir la aorta suprarrenal o, mucho menos frecuentemente, émbolos paradójicos de una fuente venosa a través de un foramen oval permeable o una comunicación interauricular. Otras posibles causas de infarto renal agudo, aunque poco frecuentes, pueden ser la disección de la arteria renal, la compresión por un hematoma subcapsular adyacente, traumatismos, vasculitis y *shock*³.

Los émbolos renales suelen localizarse en el tronco principal de la arteria renal o en las bifurcaciones más cercanas a este y son casi siempre consecuencia de una embolia proveniente del lado izquierdo del corazón o consecuencia de un aneurisma aórtico proximal o ventricular⁴. En función de la localización del émbolo, se producirá un infarto renal más o menos extenso, a excepción de aquellas zonas que se nutran de circulación colateral (anastomosis vasculares suprarrenales, arterias renales accesorias, vasculoureterales, espermáticas, ováricas y arterias perforantes de la cápsula renal), que podrá prevenir la necrosis irreversible del parénquima renal⁵.

El diagnóstico a menudo se retrasa, ya que estos hallazgos nos llevan, en primer lugar, a buscar otra etiología más frecuentemente relacionada con los síntomas que presenta el paciente (pielonefritis, nefrolitiasis, colecistitis, diverticulitis, lumbago o infarto de miocardio). La TC de abdomen sin contraste suele ser la prueba inicial solicitada en estos casos con presentación clínica de dolor abdominal agudo, al ser la primera sospecha la nefrolitiasis, patología mucho más prevalente que el infarto renal en pacientes con esta manifestación clínica. En la analítica, los parámetros afectados suelen ser la LDH aumentada (presente en la mayoría de los casos), glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) y/o glutamato-piruvato transaminasa (GPT) elevadas, proteinuria y leucocitosis. La insuficiencia renal aguda es un posible hallazgo, pero no aparece en todos los casos.

En nuestro caso, el hallazgo de la trombosis de la arteria renal derecha fue un hallazgo casual en la TC, mientras se sospechaba patología abdominal, y no se realizó en primera instancia un ecocardiograma por no presentar *a priori* patología cardioembólica (no tenía antecedentes de cardiopatía isquémica ni fibrilación auricular ni manifestación clínica de insuficiencia cardiaca).

El tiempo transcurrido desde el inicio de la isquemia también influye en la probabilidad de que el daño parenquimatoso sea susceptible de recuperación. Es menos probable que el parénquima renal se recupere si la duración de la isquemia es prolongada, ya que el tiempo de tolerancia isquémica en condiciones de normotermia no excede los 90 min, aunque en condicio-

nes de circulación colateral puede exceder este tiempo y mantener un riñón funcional⁶. Por este motivo, al llevar varios días de presentación de dolor, nuestro paciente no fue tributario de medidas de revascularización. El paciente no pudo completar el estudio en la consulta de diagnóstico rápido de nuestro hospital por presentar a los 4 días del alta un nuevo evento tromboembólico en la arteria renal izquierda con oclusión de la luz a nivel hiliar, que condicionaba extensas áreas de hipoperfusión e isquemia. Cabe destacar en esta segunda TC abdominal, en com-

paración con la primera, la mejora de la perfusión renal derecha a expensas de la repermeabilización de alguna arteria segmentaria en hilio renal derecho (fig. 3), que podría explicar la conservación de la diuresis y de la función renal.

En el ecocardiograma realizado en el segundo ingreso, se objetiva dilatación de cavidades y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida, que pudieran justificar la presencia de trombo en la orejuela izquierda, que estaba generando los diversos émbolos. El paciente nunca había sido estudiado por Cardiología y se encontraba asintomático.

El tratamiento óptimo para el infarto renal debido a tromboémbolos, trombosis *in situ* o disección de la arteria renal es incierto, dada la ausencia de estudios comparativos, aunque se ha comprobado que el tratamiento precoz con anticoagulación o fibrinólisis es capaz de revertir la situación y mejora el pronóstico de estos pacientes^{7,8}.

En isquemias arteriales agudas de menos de 48 h de evolución, se debe realizar sin demora tratamiento endovascular percutáneo (trombólisis local, trombectomía, angioplastia o colocación de *stent*)⁹. Si no se dispone de esta posibilidad, se debe realizar fibrinólisis arterial con activador tisular del plasminógeno y, posteriormente, la trombectomía¹⁰. En nuestro caso, las imágenes tenían aspecto agudo/subagudo, así como una presentación clínica larvada de días de evolución que motivó ser desestimado para medidas invasivas, manteniendo tratamiento con anticoagulación a largo plazo. A veces es necesario recurrir a hemodiálisis temporal, como en el caso de nuestro paciente, que, si tras varios días no recupera la funcionalidad renal, deberá entrar en programa de hemodiálisis crónica, lo que, en el caso que nos compete, no ha sido necesario.

El pronóstico de esta patología es impreciso. Al tratarse de pacientes con otras comorbilidades asociadas, en su mayoría em-

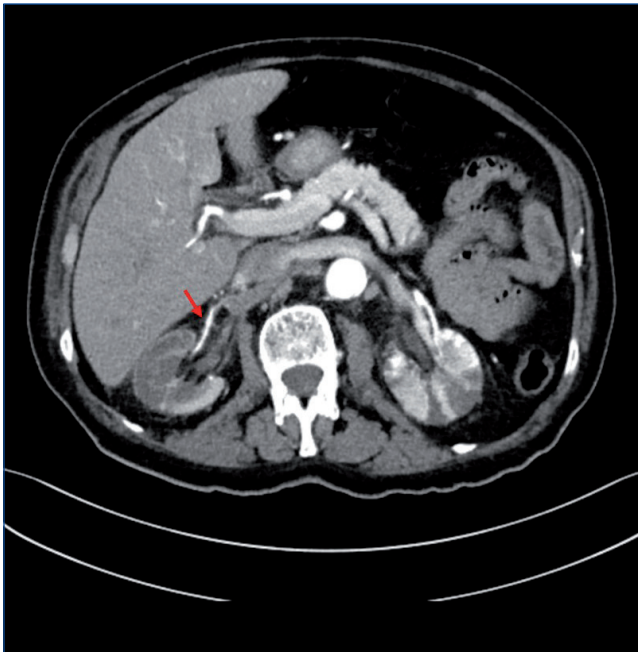


Figura 3. Tomografía computarizada abdominopélvica en que se objetiva relleno de la arteria renal derecha por ramas colaterales (flecha roja).

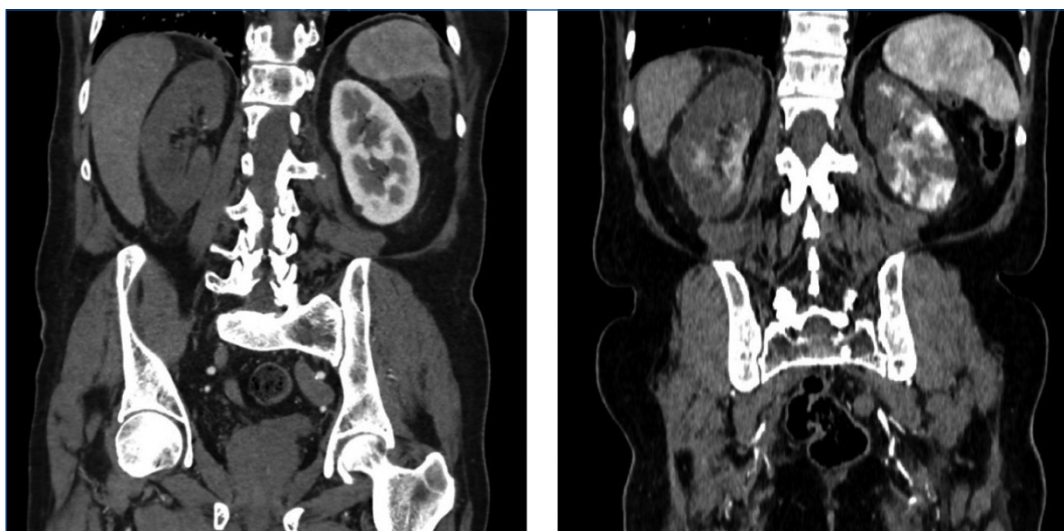


Figura 4. Imagen comparativa de la perfusión de ambos riñones entre la primera y la segunda tomografía computarizada abdominopélvica.

bolígenas, tiene un mayor riesgo de sufrir nuevos infartos en otras localizaciones, como el cerebro, lo cual agrava su pronóstico a largo plazo¹¹.

En la mayoría de los estudios, la creatinina sérica se mantuvo estable o solo aumentó ligeramente durante el seguimiento^{12,13}. Esto se debe, en gran medida, al hecho de que o bien solo se afecta un riñón, lo cual genera una hipertrofia del riñón contralateral que limita la reducción del filtrado glomerular, o, si se afectan ambos, la situación suele mejorar por la aparición de nueva vascularización renal a cargo de arterias colaterales, como ocurrió en este caso¹⁴ (fig. 4).

CONCLUSIONES

Al ser una patología de elevada gravedad y morbimortalidad que habitualmente pasa inadvertida en la clínica diaria, es

primordial su inclusión en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal agudo, sobre todo en aquellos pacientes con patología cardíaca valvular o isquémica en fibrilación auricular e, incluso, en pacientes sin factores de riesgo tromboembólicos, como en nuestro caso clínico, ni deterioro de función renal.

Ante estos hallazgos radiológicos, creemos imprescindible la realización de un ecocardiograma transesofágico de manera precoz para llevar a cabo un diagnóstico certero y consecuentemente realizar las medidas terapéuticas necesarias con rapidez con el objeto de lograr la mayor recuperación de la función renal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paris B, Bobrie G, Rossignol P, le Coz S, Chedid A, Plouin PF. Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:1649-54.
2. Caravaca-Fontán F, Pampa Saico S, Elías Triviño S, Galeano Álvarez C, Gomis Couto A, Pecharromán de las Heras I, et al. Infarto renal agudo: características clínicas y factores pronósticos. *Nefrología*. 2016;36:141-8.
3. Vilbert EM, Franciosa SV. Acute renal infarction with heritable coagulopathy and patent foramen ovale. *Radiol Case Rep*. 2016;4:260.
4. Downs AR. Renal artery embolism. Current therapy in vascular surgery. Decker Inc. 1987;373-5.
5. Paredero del Bosque Martín V. Embolia y trombosis renal. *Clínicas Urológicas de la Complutense*. 1992;1:217-28.
6. Blum U, Billmann P, Krause T. Efecto de la trombólisis local a dosis bajas sobre el resultado clínico en la oclusión aguda de la arteria renal embólica. *Radiología*. 1993;189:549-54.
7. Hazanov N, Somin M, Attali M, Beilinson N, Thaler M, Mouallem M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with auricular fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:292-9.
8. Chu PL, Wei YF, Huang JW, Chen SI, Chu TS, Wu KD. Clinical characteristics of patients with segmental renal infarction. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11:336-40.
9. Siablis D, Liatsikos EN, Goumenos D, et al. Percutaneous rheolytic thrombectomy for treatment of acute renal-artery thrombosis. *J Endourol*. 2005;19:68.
10. Karakurt A. New Thrombolytic Infusion Application of Dissolving Renal Artery Embolic Thrombosis: Low-Dose Slow-Infusion Thrombolytic Therapy. *Case Rep Nephrol*. 2018;2018:1609025.
11. Hazanov N, Somin M, Attali M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:292.
12. Korzets Z, Plotkin E, Bernheim J, Zissin R. The clinical spectrum of acute renal infarction. *Isr Med Assoc J*. 2002;4:781.
13. Lessman RK, Johnson SF, Coburn JW, Kaufman JJ. Renal artery embolism: clinical features and long-term follow-up of 17 cases. *Ann Intern Med*. 1978;89:477.
14. Paris B, Bobrie G, Rossignol P, et al. Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:1649.

PET-TC 18F-colina para la localización de un adenoma paratiroideo en un niño con enfermedad renal crónica

Sara de Lucas Volle¹, Olalla Álvarez Blanco¹, Ana Belén Martínez López¹, Daniel Barraca Núñez¹, Dany Zamudio Rodríguez²

¹Servicio de Nefrología Infantil. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid

²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2022;14(2):90-94

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

RESUMEN

El hiperparatiroidismo (HPT) terciario es una complicación infrecuente en niños con enfermedad renal crónica (ERC). El tratamiento es habitualmente quirúrgico y, por tanto, la localización del adenoma hiperfuncionante es esencial para realizar una cirugía mínimamente invasiva. Las guías recomiendan para esto la ecografía cervical y la gammagrafía o la tomografía computarizada por emisión de fotón único-tomografía computarizada con tecnecio 99m sestamibi (SPECT-TC Tc99m-sestamibi). Sin embargo, estas técnicas tienen niveles de sensibilidad variables y varios factores pueden influir negativamente en el resultado de las imágenes, incluyendo la ERC. Por tanto, existe un creciente interés por evaluar la utilidad de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18F-colina (PET-TC 18F-colina) prequirúrgica cuando la ecografía y el SPECT-TC Tc99m-sestamibi son negativos o inconcluyentes.

Presentamos el caso de un paciente de 4 años con HPT terciario refractario en contexto de una ERC en estadio terminal. El paciente mostraba niveles de hormona paratiroidea (PTH) que alcanzaron los 4.461 ng/l, pese a un tratamiento médico optimizado para la enfermedad mineral ósea. La gammagrafía con Tc99m-sestamibi fue negativa para la presencia de tejido hiperparatiroideo hiperfuncionante. Dado que la cirugía mínimamente invasiva fue la técnica de elección en este caso, se trató de conseguir la localización precisa del adenoma realizando una PET-TC 18F-colina. Esta técnica reveló un nódulo hipermetabólico distal al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho, compatible con un adenoma paratiroideo. El equipo quirúrgico realizó una paratiroidectomía inferior derecha. Actualmente, la enfermedad mineral ósea está controlada satisfactoriamente con terapia calcimimética.

En nuestra experiencia, la PET-TC 18F-colina es una técnica útil y segura en niños con ERC e HPT terciario para la localización de un adenoma hiperfuncionante.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo. Enfermedad renal crónica. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada. Colina. Imágenes de medicina nuclear

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo (HPT) terciario es una complicación infrecuente en niños con enfermedad renal crónica (ERC). El HPT ter-

ciario se produce por la disminución de la síntesis de vitamina D y la retención de fosfato, lo que aumenta la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH), que induce hiperplasia paratiroidea. La estimulación prolongada de la glándula paratiroides propicia la aparición de células paratiroides monoclonales y da lugar a una hiperplasia nodular¹. En estas áreas nodulares se ha documentado una disminución de los receptores de calcio y vitamina D². En esta situación, la producción de PTH se vuelve autónoma, las células paratiroides dejan de responder a la retroalimentación negativa y aparecen con frecuencia hipercalcemia e hiperfosfatemia.

A diferencia del HPT secundario, el tratamiento de primera línea del HPT terciario suele ser quirúrgico³.

Correspondencia: Sara de Lucas Volle

Servicio de Nefrología Infantil.
Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón
C. O'Donnell, 48, 28009 Madrid
sara_dlucas@hotmail.com

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

Las indicaciones de paratiroidectomía en niños son controvertidas y están basadas mayoritariamente en la experiencia en adultos; sin embargo, se pueden sintetizar de la siguiente manera: persistencia del HPT con niveles de PTH por encima de 800 pg/ml después de haber agotado todas las opciones farmacológicas; HPT con hipercalcemia resistente; calcifilaxis y niveles de PTH superiores a 500 pg/ml que no responden a calcimiméticos, y complicaciones graves del HPT farmacorresistente, como rotura de tendones, dolor óseo intenso, anemia refractaria o prurito intratable^{4,5}.

Una vez considerada la paratiroidectomía, es necesario localizar con precisión el adenoma hiperfuncionante para asegurar el éxito de la cirugía. Para la localización preoperatoria se recomienda la ecografía de cuello y la gammagrafía con Tc99m-sestamibi, SPECT o SPECT-TC. Sin embargo, se han comunicado tasas de sensibilidad variables para estas técnicas en adultos. El más preciso de ellos es el Tc99m-sestamibi SPECT-CT, cuya sensibilidad oscila entre el 61 y el 93% y su valor predictivo positivo (VPP) entre el 77 y el 96%. Otra opción es la resonancia magnética (RM), cuya sensibilidad para la detección de adenomas está entre el 69 y el 88%, y puede resultar preferible en pacientes pediátricos, ya que no utiliza radiación ionizante y el coste es similar al sestamibi SPECT/CT; sin embargo, suele requerir anestesia en esta población⁴.

Existen varios factores que pueden alterar el resultado de las imágenes: cirugía de cuello previa, ganglios linfáticos cervicales, enfermedad tiroidea concomitante, tamaño quirúrgico de la lesión paratiroidea, ubicación ectópica e hiperplasia debida a neoplasia endocrina múltiple (MEN1) o a enfermedad renal⁶.

Por todo ello, en los últimos 6 años ha aumentado el interés por evaluar la utilidad prequirúrgica de la PET-TC 18F-colina cuando la ecografía y la SPECT-TC Tc99m-sestamibi son negativas o no concluyentes.

El cloruro de fluorocolina (18F-colina) es un análogo de la colina en el que un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por flúor. En las células paratiroideas existe una enzima con actividad colina cinasa para la secreción de PTH. Después de cruzar la membrana celular por un mecanismo mediado por un transportador, la colina es fosforilada por esta enzima. La fosforilcolina se convierte en citidina-difosfato-colina y posteriormente se incorpora a la fosfatidilcolina, un componente de la membrana celular. Un aumento de la proliferación celular o de su metabolismo conduce a una mayor absorción de colina. El cloruro de fluorocolina (18F) se acumula en las células del cáncer de próstata, pero también en lesiones benignas con una alta síntesis de membranas celulares, como el hiperparatiroidismo.

No hemos encontrado datos sobre el uso de la PET-TC 18F-colina en niños. Presentamos un caso de su uso en un paciente pediátrico para la localización preoperatoria de un adenoma hiperfuncionante por HPT terciario.

CASO CLÍNICO

Niño de 4 años con una ERC secundaria a síndrome nefrótico. La biopsia renal fue compatible con glomeruloesclerosis segmentaria y focal en su variante colapsante. El estudio genético fue negativo. El síndrome nefrótico fue refractario al tratamiento médico y resultó necesario realizar una nefrectomía bilateral. En 2017 se inició terapia renal sustitutiva con hemodiálisis. También se llevó a cabo un intento de terapia con diálisis peritoneal que fracasó debido a la presencia de adherencias intraperitoneales. En 2018 se realizó un trasplante renal que sufrió una rápida recaída de la enfermedad subyacente, lo que obligó a realizar una trasplantectomía. Posteriormente, la situación del paciente permaneció estable con un régimen de hemodiálisis diario, presentando como complicaciones de su ERC anemia multifactorial y HPT secundario.

En 2019, los niveles de PTH comenzaron a aumentar. Seguidamente, el paciente sufrió un agravamiento de su anemia y llegó a niveles de hemoglobina de 4 g/dl. En consecuencia, se intensificó el tratamiento de la enfermedad mineral ósea. El paciente cumplía con la restricción de fosfato en la dieta, presentaba niveles adecuados de vitamina D, recibía quelantes de fósforo, análogos de vitamina D y calcimiméticos, a pesar de lo cual los niveles de PTH continuaron en aumento y la anemia no pudo ser controlada. El paciente requirió transfusiones múltiples y finalmente aparecieron deformidades óseas (fig. 1). En abril de 2020 sus niveles de PTH alcanzaron los 4.461 ng/l (tabla 1). El paciente fue diagnosticado de HPT terciario.

Procedimientos diagnósticos y tratamiento

El examen ecográfico de las glándulas paratiroideas reveló un pequeño nódulo inespecífico de 8 × 4 mm adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho. A continuación, se realizó una gammagrafía con Tc99m-sestamibi que resultó negativa para la presencia de tejido paratiroideo hiperfuncionante.

Para el tratamiento del HPT terciario, debido a la corta edad del paciente, se recomendó una cirugía mínimamente invasiva, por lo que la localización precisa del adenoma resultaba esencial. Tras una reunión multidisciplinaria, el equipo médico indicó una PET-TC 18F-colina.

Al paciente se le administraron 25 MBq de 18F-fluorocolina por vía intravenosa después de un ayuno de 6 h. Se realizaron imágenes de PET-TC de cuello y mediastino superior a la altura del arco aórtico 25 min después de la inyección. Las imágenes se compusieron en cortes axiales mediante reconstrucción iterativa. La corrección de la atenuación se realizó con fusión PET-TC en tres planos y se revisó con un *software* especializado. Se realizó una TC con medio de contraste intravenoso.

La PET-TC 18F-colina reveló una imagen nodular paratraqueal derecha de 5 mm inmediatamente distal al polo inferior del



Figura 1. Radiografía de miembros inferiores: hallazgos densitométricos y tróficos compatibles con hiperparatiroidismo no primario (reabsorción subperióstica que condiciona un genu valgo; osteoesclerosis, ensanchamiento cortical, irregularidad epifisaria y ensanchamiento e irregularidad fiso-metafisarias generalizados, y calcificaciones ectópicas puntiformes epifiso-metafisarias mediales del extremo proximal de ambas tibias).

lóbulo tiroideo derecho, que mostraba un aumento de la actividad metabólica compatible con adenoma paratiroideo (fig. 2). Tras la localización, se realizó una paratiroidectomía inferior derecha que cursó sin incidencias.

Evolución posquirúrgica

La evolución posquirúrgica fue satisfactoria y los niveles de PTH descendieron a 1.380 ng/l. En este momento, el trastorno mineral óseo se controla satisfactoriamente con terapia calcimimética (tabla 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este caso se describe la utilización exitosa y segura de una PET-TC 18F-colina en un niño de 4 años con ERC e HPT terciario, gracias a la cual se consiguió localizar con precisión el adenoma paratiroideo y finalmente realizar una cirugía mínimamente invasiva.

La mayor parte de los estudios existentes que avalan el uso de esta técnica para la identificación de adenomas paratiroideos han sido realizados en adultos con HPT primario. Beheshti et al.⁷ compararon la precisión de la PET-TC 18F-colina y la SPECT-TC Tc99m-sestamibi en la detección preoperatoria del adenoma paratiroideo en 100 pacientes con HPT primario. Encontraron que la sensibilidad, la especificidad, el VPP, el valor predictivo negativo (VPN) y la precisión de la SPECT-TC 99mTc-sestamibi y la PET-TC 18F-colina fueron del 60,8, el 98,5, el 94,1, el 86,3 y el 87,7% y del 93,7, el 96,0, el 90,2, el 97,4, y el 95,3%, respectivamente. Araz et al.⁸ también compararon las dos técnicas en 35 pacientes con HPT primario y ecografía de cuello no concluyente. Encontraron que la sensibilidad, la especificidad, el VPP, el VPN y la precisión de SPECT-TC 99mTc-sestamibi y PET-TC 18F-colina fueron del 78, el 100, el 100, el 70 y el 86% y del 96, el 100, el 100, el 93 y el 97%, respectivamente. Quak et al.⁹ evaluaron la sensibilidad de la PET-TC 18F-colina y de la SPECT-TC Tc99m-sestamibi para la detección prequirúrgica de adenomas paratiroideos en 25 pacientes con HPT primario y ecografía cervical negativa o no concluyente, y concluyeron que la exploración cervical bilateral podría evitarse en el 75% de los pacientes gracias a la PET-TC 18F-colina.

Tabla 1. Enfermedad mineral ósea: evolución de los parámetros bioquímicos

	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Junio 2019	Agosto 2019	Noviembre 2019	Abril 2020	Junio 2020
Calcio (mg/dl)	9,2	9,5	9,2	9,5	8,8	8,9	9,2	9,3
Fósforo (mg/dl)	5,0	5,3	6,4	4,3	4,7	3,2	3,1	3,5
PTH (ng/l)	154	578	1.174	1.855	1.980	2.961	4.461	2.505
Vitamina D (µg/l)	–	30,9	–	–	–	–	–	30,2

PTH: hormona paratiroidea.

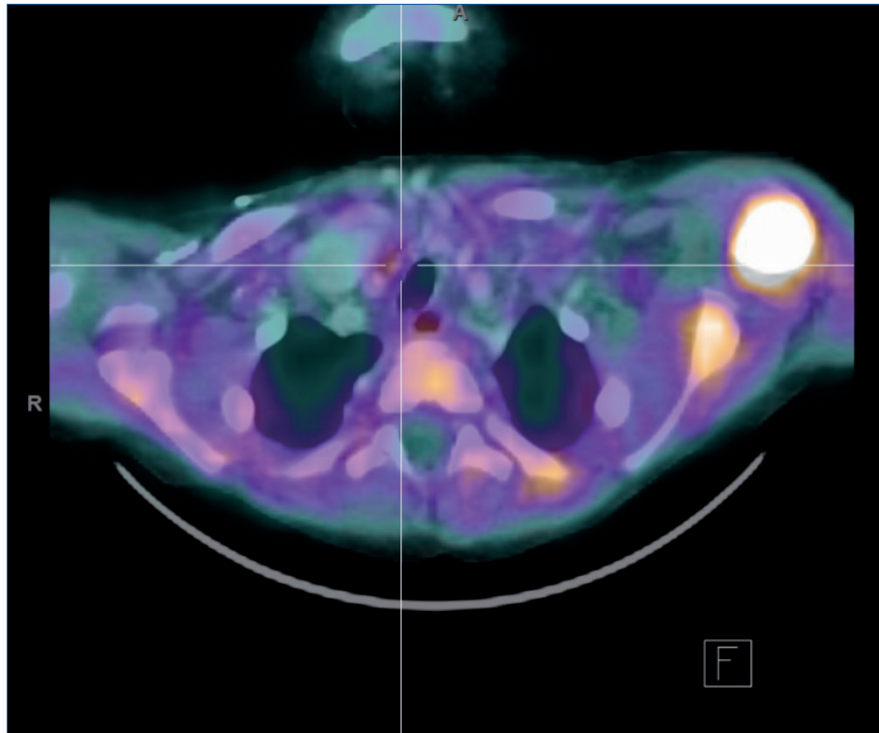


Figura 2. Imagen fusionada axial de PET-TC 18F-colina que muestra una lesión nodular con captación de 18F-colina distal al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho, que se confirmó como adenoma paratiroideo.

Boccalatte et al.¹⁰ realizaron una revisión sistemática sobre la utilidad de la PET-TC 18F-colina para localizar lesiones paratiroideas antes de un procedimiento quirúrgico, así como los beneficios y aspectos controvertidos de esa prueba. Dieciséis estudios cumplieron los criterios de inclusión. Concluyeron que la PET-TC 18F-colina proporciona altas tasas de sensibilidad, especificidad, VPP y precisión diagnóstica, y que puede ser útil en casos de hiperplasia o lesiones múltiples, HPT persistente o recurrente, adenomas pequeños o ectópicos y HPT normocalcémico. Sin embargo, encontraron que la mayoría de los estudios analizados eran heterogéneos respecto a la fuente de datos, el contexto del estudio, el diseño, el país y las medidas de los resultados.

No existe ningún protocolo estandarizado de PET-TC 18F-colina para el estudio de la glándula paratiroidea; en función de la publicación consultada, pueden encontrarse diferentes tiempos de adquisición de las imágenes y número de fases^{7-9,11,12}.

Kluijfhout et al.¹² describen un caso de adenoma en HPT terciario que fue localizado con éxito gracias a la PET-TC con 18F-colina. El paciente no fue intervenido por el elevado riesgo quirúrgico.

No hemos encontrado en la bibliografía casos de adenoma paratiroideo localizado mediante PET-TC 18F-colina en niños. En nuestra experiencia es un procedimiento útil y seguro en niños

Tabla 2. Evolución tras la cirugía

	Junio 2020	Agosto 2020	Noviembre 2020	Marzo 2021
Calcio (mg/dl)	9,4	9,7	9,2	9,6
Fósforo (mg/dl)	3,0	3,8	3,6	4,1
PTH (ng/l)	1.380	878	452	310
Vitamina D (µg/l)	43,7	–	28,9	–

PTH: hormona paratiroidea.

con ERC y HPT terciario. La evidencia sugiere que la PET-TC 18F-colina puede resultar útil cuando las pruebas diagnósticas de primera línea son negativas o discordantes. También puede ser útil en casos en los que la localización de la fuente del HPT resulta compleja (p. ej., por hiperplasia o adenomas múltiples o ectópicos). Se necesitan más estudios para evaluar la utilidad de la PET-TC 18F-colina en la localización de lesiones paratiroides

en diferentes enfermedades y estandarizar un protocolo para la evaluación de la glándula paratiroides. Con el tiempo, esos estudios deberían incluir pacientes pediátricos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:913-21.
- Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev*. 2001;81:239-97.
- Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn EJ, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2017;104:804-13.
- Burke J. Parathyroid Surgery in Children. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23:66-70.
- Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:952-61.
- Galvin L, Oldan JD, Bahl M, Eastwood JD, Sosa JA, Hoang JK. Parathyroid 4D CT and Scintigraphy: What Factors Contribute to Missed Parathyroid Lesions? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154: 847-53.
- Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, et al. (18)F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with (99m)Tc-MIBI or (99m) Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1762-71.
- Araz M, Soydal C, Özkan E, Kir MK, İbiş E, Güllü S, et al. The efficacy of fluorine-18-choline PET/CT in comparison with 99mTc-MIBI SPECT/CT in the localization of a hyperfunctioning parathyroid gland in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2018;39:989-94.
- Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciappuccini R, Lireux B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45: 658-66.
- Boccalatte LA, Higuera F, Gómez NL, de la Torre AY, Mazzaro EL, Galich AM, et al. Usefulness of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Locating Lesions in Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145:743-50 .
- Prabhu M, Kumari G, Damle NA, Arora G, Kumar P, Kumar R, et al. Assessment of the role of early dynamic PET/CT with 18F-fluorocholine in detection of parathyroid lesions in patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2018;39:1190-6.
- Kluijfhout WP, Vorselaars W, Vriens MR, Borel Rinkes I, Valk GD, de Keizer B. Enabling minimal invasive parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism using Tc-99m-sestamibi SPECT-CT, ultrasound and first results of (18)F-fluorocholine PET-CT. *Eur J Radiol*. 2015;84:1745-51.

Necrosis de pene: calcifilaxia y enfermedad renal crónica

Antonio Jalón Monzón¹, Alejandro Quintás Blanco¹, Laura Modrego Ulecia¹, Manuel Gorostidi Pérez², Eva Tamargo Díaz¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Urología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

²Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

NefroPlus 2022;14(2):95-99

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

RESUMEN

La calcifilaxia o síndrome de necrosis cutánea-calcificación vascular es una complicación rara, pero potencialmente mortal, de la enfermedad renal en estadio terminal. Estas calcificaciones se asocian con un síndrome mortal y rápidamente progresivo de isquemia y necrosis tisular que afecta a la piel, a los tejidos blandos y, con menor frecuencia, al tejido musculoesquelético. Predomina en la quinta década de la vida y es más frecuente en mujeres de raza blanca.

Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, con trasplante renal o que han desarrollado hiperparatiroidismo secundario o terciario.

La «calcifilaxia de pene» en estos pacientes afecta al 1% de ellos. La diabetes, obesidad, enfermedades autoinmunes y sus tratamientos son posibles comorbilidades asociadas.

El diagnóstico de calcifilaxia del pene es clínico y requiere la exclusión de otras condiciones. Un tema que se debate es el manejo de las lesiones peneanas gangrenosas al asociarse con alto riesgo de infección y sepsis.

En general, el pronóstico de estos pacientes es malo. La mortalidad de aquellos con calcifilaxia de pene está en torno al 69%.

Palabras clave: Pene. Calcifilaxia. Gangrena

INTRODUCCIÓN

La necrosis de pene es una patología urológica poco frecuente y se ha descrito en pacientes con diabetes mellitus mal controlada, asociada a infecciones como la gangrena de Fournier, complicación posterior a la colocación de una prótesis de pene o secundaria a depósitos intravasculares de calcio en pacientes en diálisis¹.

La arteriopatía urémica calcificante es una complicación rara (<1%), pero potencialmente mortal, de la enfermedad renal en estadio terminal². Es conocida también como calcifilaxia o, más recientemente, síndrome de necrosis cutánea-calcificación vascular³.

Se caracteriza por calcificaciones vasculares cutáneas progresivas y es difícil de distinguir histológicamente de otras microvas-

culopatías. Un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son las calcificaciones vasculares benignas. Con todo, con menor frecuencia, estas calcificaciones se asocian con un síndrome mortal y rápidamente progresivo de isquemia y necrosis tisular que afecta a la piel, a los tejidos blandos y, con menor frecuencia, al tejido musculoesquelético⁴.

Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con ERC en diálisis, con trasplante renal o que han desarrollado hiperparatiroidismo secundario o terciario⁵.

El primer caso descrito en seres humanos de gangrena cutánea extensa asociada a calcificación arterial generalizada fue publicado por Rose et al. en 1972⁶. Desde entonces se han venido publicando casos de cómo esta devastadora enfermedad desafía a la comunidad médica y pone en peligro la vida del paciente.

CASO CLÍNICO

Hombre blanco de 66 años que ingresó por lesiones isquémicas en pie izquierdo. Como antecedentes médicos destacaban diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina, hipertensión arterial,

Correspondencia: Antonio Jalón Monzón

Avda. Jardín Botánico, 200, bloque 14. 33203 Gijón.
ajalonm@gmail.com

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

dislipidemia y enfermedad renal crónica (ERC) estadio 4 en hemodiálisis 3 días a la semana desde hacía 4 años.

En el momento del ingreso presentaba varias lesiones necróticas, pero secas, de 2 dedos y el talón del pie izquierdo. Se pausaron antibióticos de amplio espectro y amlodipino. La arteriografía (fig. 1) informó de sector poplíteo y distal sin estenosis ni obstrucción, pero con calcificación difusa de la media. En los días siguientes desarrolló exantema cutáneo que afectaba a miembros inferiores, diarrea y melenas, con coprocultivos negativos y mejoría con dieta y sueros. A los 20 días del ingreso, las lesiones del pie izquierdo habían progresado y se procedió a la amputación transmetatarsiana del 2.º al 5.º dedos del miembro inferior izquierdo. En el postoperatorio inmediato fue visto por el Servicio de Urología por hematoma y ulceración en el glande que evolucionaron a necrosis (fig. 2), y se procedió a amputación parcial del pene (fig. 3).

El exantema cutáneo evolucionó a placas necróticas secas por debajo de ambas rodillas y aparición de nuevas placas de necrosis que afectaban al escroto y al resto del pene. Se llevó a cabo una amputación total del pene y exéresis del escroto.

Las placas necróticas ya afectaban a las caderas, con aparición de lesiones de aspecto reticulado en miembros superiores. Se realizó biopsia de piel de la pantorrilla (fig. 4) informada como necrosis dermoepidérmica y presencia de calcio en capa media de pequeños vasos, muy sugestivo de calcifilaxia.

En el seguimiento precisó nueva amputación transmetatarso-falángica completa del pie derecho y desbridamiento de varias escaras en miembro inferior izquierdo. A los pocos días, hubo



Figura 2. Necrosis del cuerpo y el glande del pene.

una rápida evolución de necrosis que afectó a ambas piernas, por lo que se decidió realizar amputación por encima de las rodillas, que no llegó a llevarse a cabo por presentar el paciente fallo multiorgánico y fallecimiento.

Tras haber realizado cribado de enfermedades autoinmunes y haber descartado la biopsia mecanismos inflamatorios, se consideró improbable el diagnóstico de vasculitis (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, crioglobulinas negativos y ausencia de infiltrado en biopsia). Al tratarse de un paciente insuficiente renal en diálisis, con alteraciones analíticas en cifras de calcio, fósforo y hormona paratiroidea (PTH; tabla 1), que presenta depósitos cálcicos en múltiples zonas corporales, incluyendo biopsia de piel compatible con depósito cálcico en media de pequeños vasos, se consideró el cuadro sugestivo de calcifilaxia.

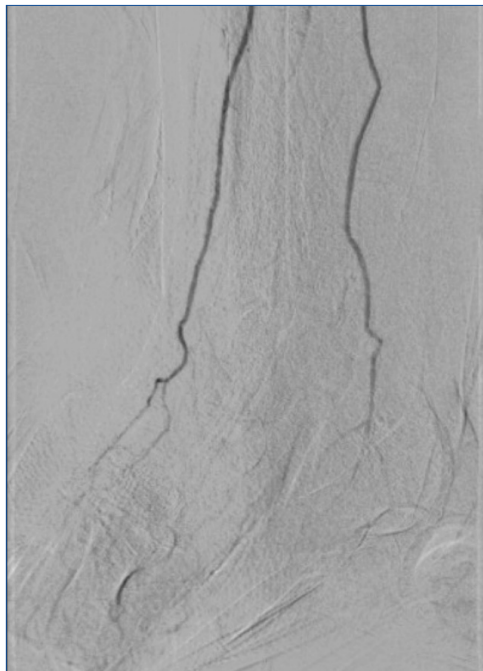


Figura 1. Arteriografía de los miembros inferiores.



Figura 3. Amputación parcial del pene.

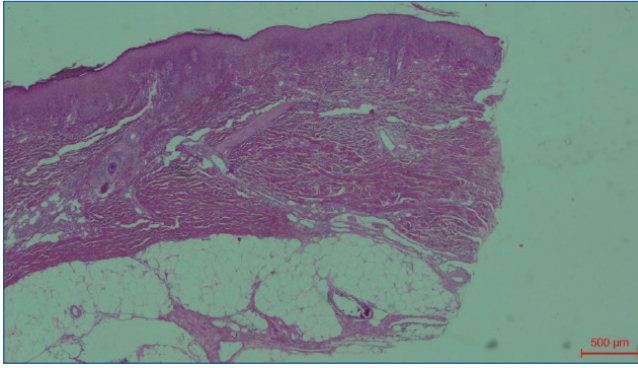


Figura 4. Biopsia de piel de la pantorrilla.

Antes de su fallecimiento, el paciente había sido valorado por los especialistas de nefrología, cirugía vascular, medicina interna, dermatología, endocrinología y urología.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La necrosis de pene asociada a insuficiencia renal en estadio terminal es una entidad poco frecuente, pero mortal hasta en el 64% de los casos⁷. En estos pacientes, la calcificación medial y la fibrosis de la íntima de arterias de mediano y pequeño calibre con gangrena secundaria de los tejidos afectados es conocida como calcifilaxia.

Fue descrita por primera vez por Selye en 1962⁸, al exponer a ratas a una gran variedad de agentes sensibilizantes. Posteriormente, Rose et al. en 1972 describieron este cuadro en seres humanos⁶.

La calcifilaxia sistémica (CS) afecta al 1-4% de los pacientes en etapa terminal de su enfermedad renal⁹, cuando el producto calcio-fósforo excede de 70 mg²/l²⁷. La calcifilaxia no se limita a pacientes tratados con diálisis, sino que también puede ocurrir en pacientes con función renal normal y en aquellos en etapas más tempranas de la ERC¹⁰.

La «calcifilaxia del pene» en estos pacientes, término acuñado por Wood et al.¹¹, afecta al 1% de ellos. Otros términos para describir esta afección son: enfermedad urémica de pequeñas arterias, gangrena urémica, necrosis tisular isquémica, arteriopatía azoémica, calcificación metastásica, gangrena peneana, calcinosis o necrosis⁷.

La calcifilaxia afecta con mayor frecuencia a pacientes en la quinta década de la vida, aunque también se han comunicado casos en niños. Predomina en mujeres (2:1) y es más común en la raza blanca¹⁰.

La alta incidencia de diabetes en pacientes con calcifilaxia de pene sugiere que puede ser un factor predisponente. La diabetes es factor de riesgo conocido de disfunción eréctil y de infecciones necrotizantes del periné. Solo el 39% de pacientes con enfermedad renal terminal tienen diabetes, en comparación con

el 76% con calcifilaxia de pene⁷. Por ello, es importante la educación de estos pacientes para facilitar la prevención, detección temprana y su manejo.

Otras comorbilidades asociadas con la calcifilaxia son la obesidad (como factor de riesgo de calcifilaxia proximal)¹², enfermedades autoinmunes y los tratamientos implicados en el control de esas enfermedades (corticoides, metotrexato)¹³, estados de hipercoagulabilidad (déficit de proteína C y proteína S, déficit de antitrombina III, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos)¹⁴, hepatitis autoinmune, infecciosa o alcohólica¹⁵ o la hipoalbuminemia¹⁰. No existe ninguna correlación entre la gravedad de cualquiera de estos factores y el desarrollo de CS.

La CS afecta principalmente a extremidades inferiores y dedos, muslo, nalga y mamas, y se presentan por lo general lesiones dolorosas y violáceas. Se pueden palpar pápulas duras y elevadas debido al depósito de calcio en el tejido subcutáneo. A diferencia de la enfermedad arterioesclerótica, que tiende a afectar a todas las arterias, la calcifilaxia se limita a las arteriolas y capilares, pero respeta también el sistema vascular visceral⁷. Involucra más frecuentemente a la capa media de estas pequeñas arterias. Sin embargo, se ha notificado la afectación de la capa íntima y el intersticio del tejido adiposo subcutáneo¹⁶. Como consecuencia, se produce mala oxigenación de los tejidos que lleva a la gangrena y conduce inevitablemente a la amputación de zonas afectadas.

El diagnóstico de calcifilaxia sistémica se basa en la presentación clínica, las anomalías del laboratorio (calcio, fósforo y PTH) y la confirmación definitiva histopatológica. Ninguna prueba de imagen está recomendada en la práctica clínica¹⁰. El rango normal para la relación calcio-fósforo varía de 20,6 a 52,5 mg²/l². Se ha sugerido un valor de corte para la CS de 70 mg²/l². En los pacientes con calcifilaxia de pene este valor puede ser mayor⁷.

El hiperparatiroidismo sistémico es otra característica de la CS que puede ser útil en el diagnóstico. La PTH en valores altos actúa como toxina urémica y se ha propuesto como una de las causas principales de morbimortalidad en pacientes con CS⁷. El manejo quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario todavía es un tema de debate. La paratiroidectomía ha mejorado ligeramente la supervivencia en algunos pacientes con CS y calcifilaxia peneana y se puede reservar para aquellos pacientes con

Tabla 1. Cifras de calcio, fosfato, albúmina y hormona paratiroidea (PTH)

	Enero	Febrero	Marzo
Calcio (mmol/l)	1,93 y 1,80	2,00 y 2,12	2,09
Fosfato (mmol/l)	1,56	1,41	–
Albúmina (g/l)	25	–	–
PTH (pg/ml)	608	301	–

niveles gravemente elevados de PTH^{17,18}. La paratiroidectomía profiláctica para pacientes con evidencia radiográfica de CS temprana sin necrosis puede disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas con la forma fulminante de esta enfermedad, especialmente si presentan niveles séricos altos de PTH⁷.

El diagnóstico de calcifilaxia del pene es clínico y requiere la exclusión de otras condiciones, como fascitis necrosante, necrosis cutánea por warfarina, celulitis, dermatopatía fibrosante nefrogénica o émbolos de colesterol¹⁸. La biopsia preoperatoria puede aumentar el riesgo de gangrena.

Otro tema que se debate es el manejo de las lesiones peneanas gangrenosas al asociarse con alto riesgo de infección y sepsis¹⁹. Hay autores que recomiendan la penectomía¹⁰, mientras que otros son partidarios del cuidado local y desbridamiento²⁰. En el estudio de Karpman et al. no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados con penectomía y aquellos a los que se les había practicado desbridamiento y curas locales⁷. Recomiendan, además, que la penectomía en el paciente no infectado solo debería considerarse en presencia de dolor intenso refractario a analgésicos. Medidas más agresivas, como la revascularización endovascular, deberán ser reservadas para infecciones progresivas o dolor intratable²¹. El enfoque multidisciplinario en la toma de decisiones es indispensable en estos pacientes.

La terapia sistémica pretende reducir los niveles de calcio y fosfato mediante la combinación de quelantes del calcio y análogos

de vitamina D²². El tiosulfato de sodio ha demostrado un 70% de eficacia en la CS²³, pudiendo conseguir un 66% de supervivencia en calcifilaxia peneana²⁴.

En general, el pronóstico de estos pacientes es malo. La mortalidad varía entre el 23% en pacientes con lesiones distales y el 63% en pacientes con lesiones en muslo, glúteo o tronco⁸. La mortalidad de aquellos con calcifilaxia de pene está en torno al 69%⁷. La sepsis es la principal causa de muerte en estos pacientes y otras causas son el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia respiratoria o renal y el fallo multiorgánico¹⁸. La proximidad de los vasos del pene con la vasculatura abdominal y pélvica puede ser relevante para la fisiopatología, y clasificar las lesiones del pene como lesiones digitales podría subestimar la verdadera morbimortalidad de la calcifilaxia peneana⁷.

En conclusión, la calcifilaxia de pene es una afección infrecuente que provoca una gangrena de pene secundaria a la calcificación de la media y fibrosis de la íntima de los vasos sanguíneos. Se limita a pacientes en estadio terminal de su enfermedad renal y, en su mayoría, con diabetes. El hiperparatiroidismo secundario puede requerir un tratamiento médico y quirúrgico agresivo. Sin embargo, el manejo quirúrgico de las lesiones de pene son todavía hoy día un tema de debate.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Montoya Martínez G, Otero García JM, López Samano V, González Martínez J, Serrano Brambila E. Necrosis de pene: revisión de 18 casos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Arch Esp Urol*. 2006;59:571-6.
- Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:978-82.
- Flanigan KM, Bromberg MB, Gregory M, Baringer JR, Jones CR, Nester TA, et al. Calciphylaxis mimicking dermatomyositis: ischemic myopathy complicating renal failure. *Neurology*. 1998;51:1634-40.
- Randall DP, Fisher MA, Thomas C. Rhabdomyolysis as the presenting manifestation of calciphylaxis. *Muscle Nerve*. 2000;23:289-93.
- James LR, Lajoie G, Prajapati D, Gan BS, Bargman JM. Calciphylaxis precipitated by ultraviolet light in a patient with end-stage renal disease secondary to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:932-6.
- Rosen H, Friedman SA, Raizner AE, Gerstmann K. Azotemic arteriopathy. *Am Heart J*. 1972;84:250-5.
- Karpman E, Das S, Kurzrock EA. Penile calciphylaxis: analysis of risk factors and mortality. *J Urol*. 2003;169:2206-9.
- Selye H. The dermatologic implications of stress and calciphylaxis. *J Invest Dermatol*. 1962;39:259-75.
- Hafner J, Keusch G, Wahl C, Burg G. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa*. 1998;27:137-43.
- Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:133-46.
- Wood JC, Monga M, Hellstrom WJ. Penile calciphylaxis. *Urology*. 1997;50:622-4.
- Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control Study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:376-83.
- Lee JL, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Recognizing calcific uremic arteriopathy in autoimmune disease: an emerging mimicker of vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2008;7:638-43.
- Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:405-12.
- Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:569-79.
- Daudén E, Oñate MJ. Calciphylaxis. *Dermatol Clin*. 2008;26:557-68.
- Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, Farley DR, van Heerden JA. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery*. 2000;128:967-71.
- David R, Nowicki J, Lee J, Dean N. Penile gangrene due to calciphylaxis: a multidisciplinary approach to a complex clinical challenge. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e232138.

19. Shiraki T, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Fujita M, Uematsu M. Usefulness of Endovascular Therapy for Penile Gangrene Secondary to Calciphylaxis: A Case Report. *Ann Vasc Surg.* 2015;29:1451.e11-5.
20. Jhaveri FM, Woosley JT, Fried FA. Penile calciphylaxis: rare necrotic lesions in chronic renal failure patients. *J Urol.* 1998;160:764-7.
21. Sato R, Akimoto T, Imai T, Nakagawa S, Okada M, Miki A, et al. Minimal Change Nephrotic Syndrome Sequentially Complicated by Acute Kidney Injury and Painful Skin Ulcers due to Calciphylaxis. *Intern Med.* 2016;55:3315-20.
22. Zillioux JM, Geisenhoff A, Gray M. Management of Penile Calciphylaxis: A Case Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2018;45:536-9.
23. Peng T, Zhuo L, Wang Y, Jun M, Li G, Wang L, Hong D. Systematic review of sodium thiosulfate in treating calciphylaxis in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton).* 2018;23:669-75.
24. Yang TY, Wang TY, Chen M, Sun FJ, Chiu AW, Chen YH. Penile Calciphylaxis in a Patient with End-stage Renal Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Open Med (Wars).* 2018;13:158-63.

Primer caso de síndrome hemolítico urémico por *Aeromonas caviae* en paciente adulto

Daniel Pecci, Sergio Barroso Hernández, Jorge Alberto Rodríguez Sabillón, Álvaro Álvarez López, Nicolás Roberto Robles

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

NefroPlus 2022;14(2):100-101

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

RESUMEN

El síndrome hemolítico urémico típico es una patología englobada dentro de las denominadas microangiopatías trombóticas. Se caracteriza por una presentación clínica consistente en anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal. Se asocia a episodios de gastroenteritis aguda causados por microorganismos productores de verotoxinas. Presentamos el caso de un hombre de 59 años que acude a urgencias hospitalarias con manifestaciones clínicas de gastroenteritis aguda, junto con anemia de nueva aparición, plaquetopenia y fracaso renal agudo, y se profundiza en el diagnóstico del cuadro sindrómico, en la identificación del germen causal, así como en su tratamiento y posterior evolución.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Gastroenteritis aguda. *Aeromonas caviae*. Microangiopatía trombótica. Síndrome hemolítico urémico típico

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una patología que se engloba dentro de las denominadas microangiopatías trombóticas, que se caracterizan por una presentación clínica consistente en anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal. El SHU típico es una de las causas más frecuentes de fracaso renal agudo (FRA) en pacientes pediátricos en países en vías de desarrollo y se encuentra asociado frecuentemente a infecciones por enterobacterias productoras de verotoxinas (toxina semejante a *Shiga*)¹. El germen que clásicamente más se ha relacionado con esta patología es *Escherichia coli* O157:H7. Patogénicamente, la toxina *Shiga* genera una cascada inflamatoria con producción de múltiples citocinas que, en último término, generan afectación de la célula endotelial, con un aumento de la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos, principalmente en la microcirculación renal. Las manifestaciones clínicas típicas del SHU suelen aparecer 7-10 días tras la desaparición del cuadro inicial de gastroenteritis aguda (GEA). El tratamiento es de soporte intensivo, basado en fluido-

terapia, aunque puede precisar la administración de hemoderivados si cursa con anemia grave y terapia renal sustitutiva cuando fuese necesaria. Se desaconseja la administración de plaquetas, dado que puede empeorar la formación de microtrombos. El uso de antibioterapia solo está justificado en caso de epidemia y no para tratar los casos individuales².

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un hombre de 59 años, sin antecedentes personales de interés, agricultor de profesión, que consulta por dolor abdominal en fosa ilíaca izquierda, de 10 días de evolución, asociado a diarrea amarillenta, sin otros productos patológicos y sin fiebre. Asociaba recorte de diuresis en las últimas 24 h. Como antecedente epidemiológico de interés, destaca que 7 días antes del comienzo de las manifestaciones clínicas estuvo trabajando en el transporte de ganado bovino, en terrenos embarrados. En la exploración física presentaba buen estado general y se encontraba hemodinámicamente estable. La integridad cutánea se encontraba preservada, sin ninguna herida ni laceración visible. Solo presentaba algunos edemas en zonas declives a nivel lumbar y glúteo. En la analítica realizada destacaba: hemoglobina, 9,6 g/dl (previas de 13,6 y 16 g/dl, respectivamente); leucocitos, 13.700/mm³; plaquetas, 60.000/mm³; frotis de sangre periférica con ausencia de esquistocitos; urea, 203 mg/dl; creatinina plasmática, 7,37 mg/dl (previas normales); iones normales; lactato deshidrogenasa (LDH), 1.080 U/l; C3, 114 mg/dl; C4, 34 mg/dl; estudio de autoinmunidad negativo; Coombs directo negativo; actividad de ADAMTS-13, 77%; inmunoglobulina M (IgM) de

Correspondencia: Daniel Pecci

Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Avenida de Elvas, s/n, 06008 Badajoz.

daniel.pecci6@gmail.com

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

Leptospira negativo; albuminuria, 800 mg/día; sodio urinario, 30 mmol/l, y sedimento urinario con hematuria y leucocituria. No pudimos obtener la determinación inicial de haptoglobina por un error en el procesado de la muestra. Se había realizado una tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste en que se observaba discreto engrosamiento de aspecto edematoso en el íleon terminal. Aunque las alteraciones iónicas parecían orientar hacia un cuadro prerrenal, la presentación clínica, la exploración física, así como la presencia de orinas de características patológicas y de anemia podían orientar a patología glomerular o a nefritis tubulointerstitial asociada al proceso diarreico. Por tanto, se inició tratamiento con esteroides intravenosos (a dosis de 1 mg/kg/día durante 3 días, con pauta descendente por vía oral), así como tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona a dosis de 2 g i.v. diarios y sueroterapia. Al segundo día de ingreso se objetivó en un nuevo frotis de sangre periférica el 2,4% de esquistocitos, con reticulocitos del 2,3%. En el coprocultivo se aisló el germen *Aeromonas caviae*, resistente a ciprofloxacino y sensible a cefalosporinas, por lo que se mantuvo tratamiento antibiótico dirigido con ceftriaxona. El paciente cursó ingreso en nuestro servicio durante un total de 9 días, durante los cuales mantuvo tratamiento de soporte con sueroterapia, así como ceftriaxona y metilprednisolona oral con descenso de dosis progresivo al alta. No precisó trasfusión de hemoderivados ni inicio de terapia renal sustitutiva. Al alta, presentaba unos niveles de hemoglobina de 10,6 g/dl, plaquetas de 319.000/mm³, haptoglobina de 74 mg/dl y creatinina sérica de 1,64 mg/dl. Se realizó seguimiento en consulta al mes del alta, donde se constató que el paciente continuaba con recuperación de cifras de hemoglobina hasta 13 mg/dl, LDH de 263 U/l, creatinina plasmática de 0,9 mg/dl y cociente albúmina-creatinina de 121 mg/g. En una nueva revisión a los 4 meses del alta, se objetivó hemoglobina de 14,2 mg/dl, ausencia de microalbuminuria y función renal preservada, por lo que finalizó seguimiento en nuestras consultas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El género *Aeromonas* es un bacilo gramnegativo anaerobio facultativo, cuyo reservorio natural es el agua dulce y la tie-

rra. En el caso que describimos es difícil conocer exactamente el momento en el que se produce la infección, pero, dado que el reservorio natural del patógeno es la tierra y el agua dulce, es posible que la infección se produjera durante el antecedente epidemiológico de actividad laboral en terrenos embarrados durante el transporte de ganado bovino. Sospechamos que la vía oral fue la posible vía de acceso. El género *Aeromonas* también puede encontrarse en el agua de consumo, así como en alimentos contaminados, por lo que esta forma de contagio no puede ser completamente descartada.

Clínicamente suele cursar con infecciones de heridas y partes blandas, aunque también puede relacionarse con episodios de enteritis aguda y provocar un cuadro clínico que cursa con diarrea secretora no inflamatoria³. Además, aunque en menor frecuencia, están descritos casos de SHU asociados a cuadros clínicos con afectación gastrointestinal por este germen. También existen estudios que demuestran la capacidad de las bacterias del género *Aeromonas* de producir la citotoxina semejante a *Shiga*⁴. En casos de enteritis, el cuadro clínico suele resolverse con terapia de soporte. Sin embargo, en casos graves o en bacteriemias por ese germen está indicado el tratamiento antibiótico con cefalosporinas de tercera generación³. Hasta la fecha, están descritos 5 casos de SHU asociado a infección por *Aeromonas* spp. en la bibliografía médica, 2 en pacientes pediátricos (*A. hydrophila* y *A. caviae*)⁵ y 3 en pacientes adultos (*A. veronii* y *A. hydrophila*)⁶, pero ninguno causado por *Aeromonas caviae* en un paciente adulto, como el caso que describimos. Aunque es una patología con buen pronóstico y baja mortalidad, hasta una tercera parte de los pacientes pueden desarrollar complicaciones, entre las cuales destacan hipertensión arterial, proteinuria o enfermedad renal crónica, por lo que sería recomendable realizar un seguimiento a estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Repetto HA, Rodríguez de Córdoba S, Arrizurieta E, Rivas M, Ibarra C. Microangiopatía trombótica y síndrome hemolítico urémico. *Nefrología clínica*, 4.ª edición. Madrid: Panamericana. 2014; 351-63.
2. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, et al.; Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE). Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Infect Dis*. 2016;62:1251-8.
3. Mensa J, Soriano A, López-Suñé E, Llinares P, Barberán J, Zboromyrska Y. Tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos específicos. Guía terapéutica antimicrobiana, 28.ª edición. Barcelona: Antares. 2018;284.
4. Palma-Martínez I, Guerrero-Mandujano A, Ruiz-Ruiz MJ, Hernández-Cortez C, Molina-López J, Bocanegra-García V, et al. Active Shiga-Like Toxin Produced by Some *Aeromonas* spp., Isolated in Mexico City. *Front Microbiol*. 2016;7:1522.
5. Castellano-Martínez A, Rodríguez-González M, Roldán-Cano V. Síndrome hemolítico-urémico causado por *Aeromonas caviae* en paciente pediátrico. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:38-9.
6. Monforte Cirac ML, Palacian Ruiz MP, Aisa Iriarte ML, Espuelas Monge M. Síndrome hemolítico urémico por *Aeromonas*: a propósito de un caso. *Rev Clin Esp*. 2010;210:206-7.

Coexistencia de glomerulonefritis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos dirigidos contra la mieloperoxidasa (ANCA-MPO) asociada a complejos inmunes posterior a vacunación contra la COVID-19 con Moderna

Ixchel Flores Monge¹, Alberto Alfaro Murillo¹, Rodolfo Guzmán Cervantes², Gerardo Barquero Fernández³

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica

²Servicio de Patología. Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica

³Servicio de Nefrología. Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica

NefroPlus 2022;14(2):102-107

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

RESUMEN

Con el advenimiento de la COVID-19, el aumento de casos y la alta mortalidad, se ponen en curso medidas para la disminución de contagios y complicaciones, entre ellas la vacunación. De momento, la mayoría de los estudios reportan eventos adversos no mayores asociados a la vacunación. Se conocen pocos casos de vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos asociados a la administración de la vacuna de Moderna. Este tipo de vasculitis es una de las causas más comunes de glomerulonefritis rápidamente progresiva y se caracteriza por inflamación y destrucción de pequeños y medianos vasos. Reportamos un caso de vasculitis tras recibir la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Palabras clave: Vasculitis ANCA. Glomerulonefritis. Vacunación contra la COVID-19

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 o SARS-CoV-2 hasta enero de 2022 se han registrado un total de 352,5 millones de casos¹. Las vacunas contra el SARS-CoV-2 han mostrado ser seguras y eficaces²⁻⁵; de este modo, se ha promovido a nivel mundial la inmunización masiva para reducir la propagación del virus y la gravedad de la enfermedad. En diciembre de 2020, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense autorizó el uso de 2 vacunas contra la COVID-19: Pfizer-BioNTech y Moderna. En febrero de 2021 se autorizó la tercera vacuna: Johnson & Johnson. La mayoría de los efectos adversos de la vacuna Moderna han sido menores y se han reportado algunos de anafilaxia; por

ejemplo, en EE. UU. se han documentado hasta 2,5 casos por millón de dosis aplicadas⁵⁻⁷.

La vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) es una de las causas más comunes de glomerulonefritis rápidamente progresiva⁸. Esta patología se caracteriza por inflamación y destrucción de pequeños y medianos vasos. La incidencia es mayor en los hombres y aumenta con la edad, alcanzando su punto máximo en la séptima década de la vida. El riesgo de muerte en pacientes con tasas de filtrado glomerular (TFG) inferiores a 50 ml/min es del 50% a los 5 años. La presentación renal más común es una glomerulonefritis rápidamente progresiva con proteinuria menor de 3,5 g en 24 h, hematuria microscópica e hipertensión que se desarrolla en días o, incluso, meses⁸.

No solamente se han documentado casos de vasculitis asociada a ANCA posterior a la vacunación contra SARS-CoV-2. Existen reportes de casos con la aplicación de la vacuna contra la influenza estacional. Las vasculitis asociadas con la vacuna Moderna han sido poco frecuentes. Describimos a continuación un caso de vasculitis ANCA-p (MPO) asociada a complejos inmunes luego de la aplicación de la vacuna de Moderna.

Correspondencia: Ixchel Flores Monge

Pavas, San José, 10109 Costa Rica.

ix.flores.monge@gmail.com

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

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 41 años sin antecedentes personales patológicos de importancia, sin consumo de alcohol, tabaco ni drogas ilícitas, el cual recibió la primera dosis de la vacuna de Moderna el 10 de junio de 2021. Dos días después de la aplicación, presentó un exantema morbiliforme autolimitado en cuello y tórax. Un mes después recibió la segunda dosis de la vacuna y 48 h después presentó el mismo exantema que progresó a petequias de aspecto vasculítico en miembros inferiores. Asoció mialgias, poliartalgias, debilidad muscular, artritis de muñeca y rigidez interfalángica proximal de miembros inferiores, que progresó a dificultad para la marcha. Las constantes vitales se mantuvieron estables, sin otros hallazgos relevantes en la exploración física.

Los datos analíticos iniciales mostraron creatinina de 2,21 mg/dl, nitrógeno ureico (BUN) de 40,7 mg/dl, con pruebas de función renal (PFR) previas normales. Se documentaron electrolitos sin alteraciones. Se admitió al paciente en el Departamento de Nefrología de nuestro hospital. Tres días posteriores a su ingreso, se documentó mayor deterioro de la función renal con creatinina de 5,45 mg/dl y BUN de 77 mg/dl. Presentó, además, anemia no hemolítica, leucocitosis y trombocitosis. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C-reactiva se documentaron elevadas (53 mm/h y 159 mg/dl, respectivamente). La orina general mostró microhematuria con eritrocitos lisados (57,4/campo) y se documentó una orina de 24 h con proteinuria en 1.616 mg/24 h, evolucionando a un máximo valor de 4.160 mg/24 h. Se realizó ecografía de vías urinarias que describió ambos riñones aumentados de tamaño, hiperecogénicos y tumefactos, lo que comprometió el espesor del seno renal. Se realizó una velocidad de conducción nerviosa debido a los síntomas previamente descritos. Se encontró una mononeuritis motora de miembros inferiores con afectación axonal y desmielinizante tanto del nervio tibial posterior como del peroneo izquierdo. Las serologías mostraron un ANCA-p(MPO) con títulos

de 1:1.000. Los anticuerpos antimembrana basal resultaron negativos, complemento sérico normal, anticuerpos antinucleares (ANA) <1:40, IgG antiproteína *spike* del SARS-CoV-2 positiva en 24.106 AU/ml.

La citometría de linfocitos de sangre periférica documentó una distribución normal de células T CD3⁺; no obstante, con un aumento mayor de las células CD3⁺ y CD4⁺ (863/μl, 47%) sobre las células CD3⁺ y CD8⁺ (404/μl, 21%), lo que puso de manifiesto una relación CD4/CD8 ligeramente aumentada, en 2,14. La distribución de células B y *natural killer* (NK) fue normal para la edad del paciente.

Debido al rápido deterioro renal, se decide iniciar esteroides en pulsos con metilprednisolona i.v. 500 mg cada 24 h por 3 días, con posterior trasvase a esteroides por vía oral a 1 mg/kg. Al término del tercer día de esteroides intravenosos, se realizó biopsia renal percutánea guiada por ecografía. Inmediatamente posterior a la biopsia, se inició ciclofosfamida por vía oral a dosis ajustada a su aclaramiento renal en conjunto con sesiones de aféresis con albúmina al 100% y completó un total de 7 sesiones consecutivas cada 48 h. La microscopía óptica de la biopsia renal (figs. 1-4) mostró una glomerulonefritis proliferativa difusa con un componente extracapilar (semilunas celulares en 39 de 45 glomérulos examinados) y un componente endocapilar (dado por células endoteliales, neutrófilos y linfocitos en poco menos del 50% del total de glomérulos) con necrosis fibrinoide focal, además de escasas adherencias (sinequias) a la cápsula de Bowman, sin identificar patrones membranoso ni membranoproliferativo. La inmunofluorescencia realizada en tejido fresco congelado mostró depósito glomerular de complejos inmunes con C3 (2+ en mesangio y pared capilar con patrón granular fino), inmunoglobulina G (IgG), IgA, IgM, κ y λ (cada uno con 1+ en mesangio y pared capilar con patrón granular fino, escala de 0 a 3+), lo cual se aleja de un patrón pauciinmune. Se encontró nefritis tubulointersticial moderada por linfocitos y algunos eosinófilos, junto con cilindros hemáticos y atrofia

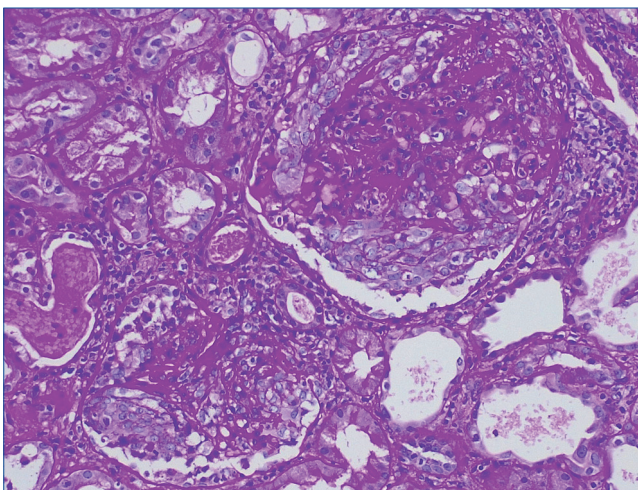


Figura 1. Glomérulos con hiperplasia celular endocapilar y extracapilar (ácido peryódico de Schiff).

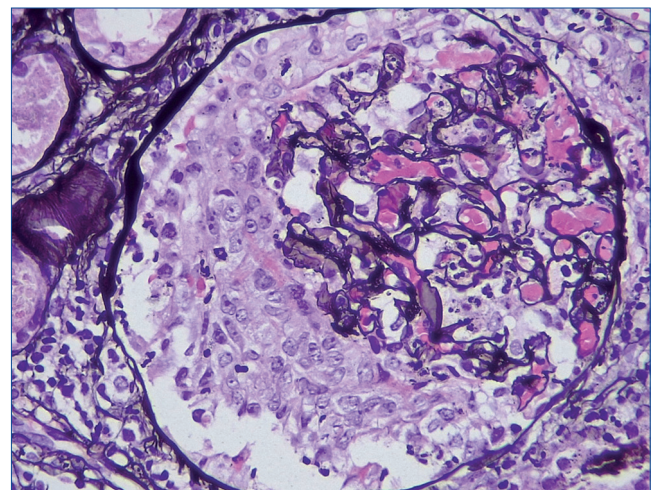


Figura 2. Glomérulo con semiluna celular, rotura de pared capilar glomerular y necrosis fibrinoide (plata de Jones).

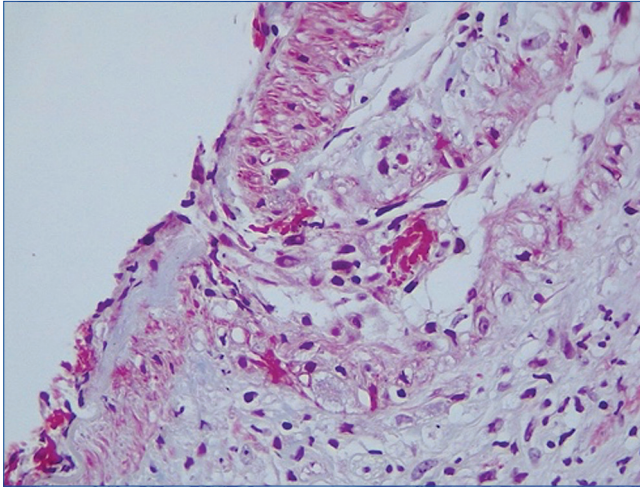


Figura 3. Arteria interlobulillar con vasculitis linfocítica y necrosis fibrinoide (tricromico de Masson).

leve del parénquima, sin identificar granulomas. El compartimento vascular fue relevante por la presencia de inflamación linfocítica con necrosis fibrinoide en una arteria interlobulillar, además de esclerosis intimal grave en otras arterias interlobulillares. Debido a los hallazgos histológicos se consideró que la mejor opción terapéutica era la depleción de células B. Por tanto se inició esquema con rituximab, 375 mg/m² semanales por un total de 4 semanas (tabla 1).

El paciente después de 8 semanas de tratamiento presentó una adecuada evolución clínica con mejoría de su descompensación hidrópica, mejoría de su aclaramiento y PFR, con creatinina en 2,44 mg/dl y BUN de 33 mg/fl, y disminución de proteinuria al 50% (2.422 mg/24 h).

DISCUSIÓN

El tiempo de seguimiento de las personas vacunadas alrededor del mundo es relativamente corto. Por tanto, evaluar los posibles efectos adversos se convierte en una conducta necesaria por los especialistas clínicos. Nuestro paciente se desconocía enfermo y contaba con PFR basal normales, con estudios de imagen que no mostraban características de cronicidad renal. La relación de los síntomas en el tiempo posterior a la administración de la vacuna es discutible. Hasta el momento se han documentado escasos casos de glomerulonefritis y vasculitis ANCA posteriores a la vacuna de Moderna, sin haber reportes de vasculitis ANCA-p asociada a complejos inmunes. Nuestro caso es el primero reportado según nos consta⁹⁻¹¹.

La relación entre la vacunación como precipitante del desarrollo de enfermedades autoinmunes es controvertido. Se han documentado casos de vasculitis ANCA secundarias a la administración de la vacuna de la gripe y se formula como hipótesis su relación como desencadenante de enfermedad autoinmune en pacientes con predisposición genética y no como efecto secundario de la propia vacuna¹².

La vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) es definida por la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill sobre Nomenclatura de Vasculitis en 2012 con los siguientes criterios: vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmunológico, que afecta predominantemente a vasos pequeños asociada a anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO) y/o a anticuerpos antiproteína 3 (PR3)¹³. La patogenia de la VAA es explicada por una activación inmune secundaria a infecciones o algún otro estimulante ambiental a los neutrófilos para que expresen autoantígenos, como la PR3 y la MPO en la superficie celular, incentivando el desarrollo de autoanticuerpos. De manera secundaria a este fenómeno, se generan especies reactivas del oxígeno, proteasas y trampas extracelulares de neutrófilos que dañan el endotelio. Además, el reclutamiento de células T y monocitos perpetúa la lesión tisular. En nuestro caso, la vacunación pudo actuar como el factor desencadenante de la respuesta inmune innata y adaptativa, caracterizada por activación policlonal y liberación de citocinas proinflamatorias^{3,13}.

La relación CD4/CD8 aumentada en la citometría de sangre periférica es un hallazgo no específico; no obstante, se ha documentado en trastornos linfoproliferativos, así como en enfermedades autoinmunes¹⁴.

Tradicionalmente, la glomerulonefritis crescéntica (GNC) asociada a ANCA y la glomerulonefritis pauciinmune (GNPI) se interpretaban por la mayoría de los nefrólogos y nefropatólogos como sinónimos. Hace unos años que la comunidad científica ha demostrado que no lo son, a pesar de que la GNC asociada a ANCA ha sido descrita clásicamente como GNPI⁸.

Antes de esta publicación, ya se habían reportado GNC-ANCA positivas en presencia de depósito de inmunocomplejos en aso-

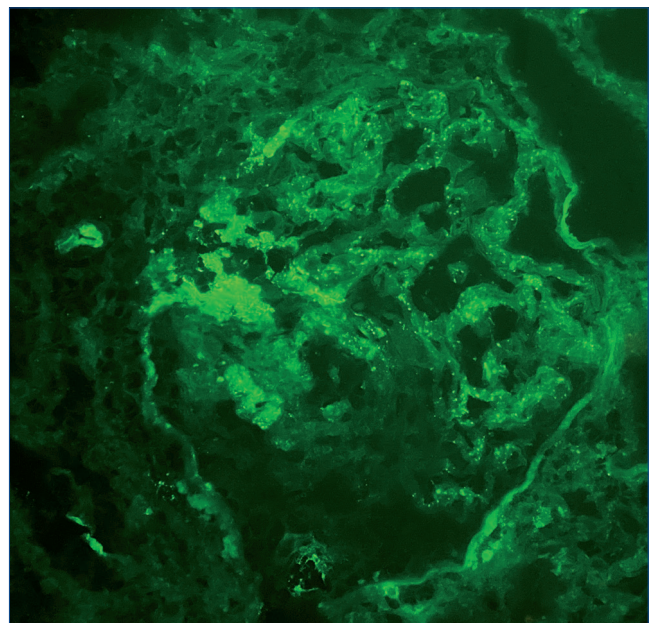


Figura 4. Depósito granular fino de C3 en mesangio y pared capilar glomerular (isotiocianato de fluoresceína).

Tabla 1. Vasculitis ANCA-p asociada a complejos inmunes en nuestro paciente, posterior a la vacunación

Caso	Antecedentes	Fecha de vacunación contra la COVID-19	Latencia de la vasculitis	Presentación clínica de la vasculitis	Afectación renal	Biopsia renal	Tratamiento	Evolución
Masculino 41 años blanco	Sin antecedentes personales patológicos	Primera dosis: 10 de junio de 2021. Segunda dosis: 7 de julio de 2021	48 h posteriores a la segunda dosis	Exantema cutáneo en miembros inferiores. Mialgias y poliartralgias. Debilidad muscular con dificultad de la marcha. Artritis. Anemia no hemolítica y trombocitosis	Creatinina de 5,45 mg/dl y BUN de 77 mg/dl. Proteinuria máxima en 4.160 mg/24 h	Glomerulonefritis proliferativa difusa con un componente extracapilar (semilunas celulares) y un componente endocapilar, con necrosis fibrinoide focal, además de escasas adherencias (sinequias) a la cápsula de Bowman. Depósito glomerular de complejos inmunes con C3 (2+ en mesangio y pared capilar con patrón granular fino), IgG, IgA, IgM, κ y λ (cada uno con 1+ en mesangio y pared capilar con patrón granular fino, escala de 0 a 3+)	Metilprednisolona 500 mg/24 h por 3 días. Corticoides orales, 1 mg/kg. Ciclofosfamida por vía oral a dosis ajustada a su aclaramiento renal. Sesiones de aféresis cada 48 h, número: 7. Rituximab, 375 mg/m ² , semanal por 4 semanas	8 semanas posterior a tratamiento: mejoría de PFR (creatinina en 2,44 y BUN 33 mg/dl). Disminución de proteinuria en el 50% (2.422 mg/24 h). Mejoría de las manifestaciones clínicas de vasculitis

BUN: nitrógeno ureico en sangre; Ig: inmunoglobulina; PFR: pruebas de función renal.

ciación a diferentes glomerulopatías, como nefropatía por IgA, glomerulonefritis postinfecciosas, glomerulonefritis membranosas, entre otras. No obstante, es la primera vez, según nuestra última revisión de la bibliografía, que se reporta un caso de estos asociado con la vacunación contra la COVID-19 y más puntualmente en asociación a la vacunación con Moderna⁸.

Existe evidencia de que en más del 50% de las biopsias en que se reportan GNC existieron depósitos de complejos inmunes y en estos pacientes se observó un mayor nivel de proteinuria y sedimento activo, niveles más bajos de MPO y PR3, niveles más bajos de PCR, menor lesión pulmonar y una formación mayor de semilunas y vasculitis necrotizante⁸.

Es posible observar una glomerulonefritis asociada con ANCA que se instaura sobre una glomerulonefritis por complejos inmunes. En una serie de 126 casos en EE. UU. de glomerulonefritis proliferativa extracapilar asociada con ANCA (con arteritis necrotizante o sin ella), se identificaron complejos inmunes por microscopia electrónica en poco más de la mitad, la mayoría de ellos con depósitos de, al menos, una inmunoglobulina o fracción del complemento por inmunofluorescencia y la mitad de los casos con depósitos en microscopia electrónica mostró hiperplasia endocapilar (característica ausente en las glomerulonefritis asociadas con ANCA solamente). La combinación de ambos tipos de glomerulonefritis mostró significativamente mayor proteinuria y porcentaje de glomérulos con semilunas¹⁵. En una serie reciente de 97 casos en China de glomerulonefritis asociada específicamente con ANCA-p (antimieloperoxidasa o anti-MPO), se encontró depósito de complejos inmunes en el 41% de los casos y esto se asoció con una supervivencia renal menor que los casos paucimunes¹⁶. Por tanto, el depósito significativo de complejos inmunes puede verse frecuentemente en pacientes con glomerulonefritis asociadas con ANCA y ese

hallazgo, en comparación con los casos que muestran inmunofluorescencia paucimune, se puede asociar con la presencia de hiperplasia endocapilar, lesiones necrotizantes, una proporción mayor de semilunas, mayor proteinuria y mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica, sobre todo en los casos con ANCA-p como el presente^{15,16}.

La presentación clínica, fisiopatológica y evolución de la GNC asociada a ANCA en presencia de inmunocomplejos en la biopsia renal continúa en estudio y aún no está muy claro el papel que desempeñan esos complejos inmunes en el desarrollo de estas glomerulopatías, por lo que son necesarias más investigaciones para comprender estos hallazgos. Aunado a lo anteriormente descrito, la incertidumbre es aún mayor cuando esta presentación aparece en los estados posteriores a la vacunación contra la COVID-19⁸.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, si bien es cierto que no es posible confirmar que el curso de la enfermedad sea secundario a la vacuna, los síntomas que presenta nuestro paciente y su relación con la temporalidad con la vacuna Moderna sugieren una relación con ella, lo que nos lleva a ser más cautelosos y a estar más atentos a eventuales casos.

Financiación

Los autores declaran que no existe ningún tipo de financiación asociado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center, Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>; 2021 (consultada el 24 de enero de 2021).
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:27:2603-15.
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;384:403-16.
4. Shakoor M, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA- Associated vasculitis following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:611-3.
5. Dube GK, Benvenuto LJ, Batal I. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Glomerulonephritis Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Kidney Int Rep.* 2021;6:3087-9.
6. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA.* 2021;325:1101-2.
7. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine - United States. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:125-9.
8. Gueetha D, Jefferson A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020 *Am J Kidney Dis.* 2020; 75:124-137.
9. Sekar A, Campbell R, Tabbara J, et al. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int.* 2021;100, 473-474.
10. Anderegg M, Liu M, Saganas C, et al. De Novo vasculitis after mRNA- 1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int.* 2021;100: 457-81.
11. De la Flor Merino JC, Linares T, Alonso-Riaño M, Segura P, et al. Un caso de nefritis tubulointerstitial aguda después de la vacunación con Pfizer – BioNTech COVID-19. *Nefrología.* 2021.
12. Birck R, Kaelsch I, Schnuelle P, Flores-Suárez LF, Nowack R. ANCA-associated vasculitis following influenza vaccination: causal association or mere coincidence *J Clin Rheumatol.* 2009;15: 289-91.
13. Jeannette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis an Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1680-91.

14. Hernandez O, Oweity T, Ibrahim S. Is an increase in CD4/CD8 T-cell ratio in lymph node fine needle aspiration helpful for diagnosing Hodgkin lymphoma? A study of 85 lymph node FNAs with increased CD4/CD8 ratio. *CytoJournal*. 2005;2:14.
15. Haas M, Eustace J. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: A study of 126 cases. *Kidney Int*. 2004;65:2145-52.
16. Lin W, et al. Glomerular Immune Deposition in MPO-ANCA Associated Glomerulonephritis Is Associated with Poor Renal Survival. *Front Immunol*. 2021;25:625672.

Inusual caso de glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal en un paciente con linfoma esplénico de zona marginal

José de la Flor¹, Francisco Díaz², Jacqueline Apaza³, Cristina Seri⁴, Francisco Valga⁵, Patricia Núñez², Andrea Rivas⁶, Miguel Rodeles del Pozo¹, Elisa Ruiz¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

⁴Servicio de Hematología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

⁵Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas

⁶Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima. Perú

NefroPlus 2022;14(2):108-112

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

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente con linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM) que debuta con síndrome nefrítico, cuyo estudio condujo al diagnóstico de lesiones de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) tipo glomerulonefritis (GN) proliferativa con depósitos de inmunoglobulina (Ig) monoclonal (GNPDIM) IgG κ . Se decidió tratamiento adaptado a la naturaleza del clon celular con bendamustina 70 mg/m² (días 1 y 2) y rituximab 375 mg/m² (día 1) en ciclos de 28 días. A los 4 meses, el paciente presentó una buena respuesta hematológica y la función renal presentó remisión parcial. La asociación descrita entre el LEZM y la afectación renal es infrecuente, y la gran mayoría de ellos ocurre por infiltración intersticial. Escasos reportes describen lesiones de GN. En nuestro caso, la GM se correspondió con los depósitos monotípicos de IgG κ que fueron desmascarados al realizar las técnicas de inmunofluorescencia en parafina (IF-P). La patogenia de la GNPDIM y el LEZM es incierta. La realización de IF-P no está justificada en la mayoría de los casos puesto que los depósitos enmascarados son fenómenos raros. Sin embargo, se deberían realizar en aquellos con alta sospecha de GMSR.

Palabras clave: Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal. Linfoma esplénico de zona marginal

INTRODUCCIÓN

Los linfomas esplénicos de la zona marginal (LEZM) son linfomas no Hodgkin (LNH) de células B maduras de bajo grado, con una frecuencia inferior al 1%¹. El espectro de la afectación renal causada es extremadamente raro, incluye la glomerulonefritis (GN) inmunomediada, la infiltración intersticial, la obstrucción

tubular y la toxicidad farmacológica. Se presenta el caso de un paciente con LEZM que debuta con síndrome nefrítico, cuyo estudio condujo al diagnóstico de lesiones de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) tipo glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina (Ig) monoclonal (GNPDIM) IgG κ .

CASO CLÍNICO

Hombre de 81 años sin antecedentes de enfermedad renal crónica ni hipertensión arterial (HTA). Diagnosticado 5 años antes de LEZM, en 2019 por progresión de la enfermedad recibió 4 dosis de rituximab 375 mg/m² semanal, con buena respuesta clínica y analítica. Acude a urgencias por oliguria, HTA descontrolada y hematuria macroscópica de 1 mes de evolución. En la analítica destacan creatinina y urea de 5,83 mg/dl y 165 mg/dl,

Correspondencia: José Carlos de la Flor Merino

Servicio de Nefrología.

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.

Glorieta del Ejército, 1, 28047 Madrid.

josedelaflor81@yahoo.com

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

respectivamente. En la exploración presenta confusión, TA de 170/80 mmHg y esplenomegalia. El hemograma mostró citopenias (1.820 leucocitos con 882 neutrófilos y 790.000 plaquetas/ μ l). Proteinuria de 2,38 g/24 h y sedimento urinario de 100 hemáties/campo. El estudio de autoinmunidad fue negativo; los niveles de complemento fueron normales; la electroforesis/inmunofijación en suero no presentó monoclonalidad y la inmunofijación en orina no mostró proteínas de Bence-Jones; cadenas ligeras κ (CLK) de 41,6 mg/l y λ (CLL) de 14,3 mg/l, y crioglobulinas negativas. El resto de analítica se presenta en la tabla 1. La tomografía computarizada toracoabdominopélvica mostró riñones de morfología normal, esplenomegalia (20 cm), múltiples adenopatías retroperitoneales y mesentéricas. Se procedió a la realización de hemodiálisis y posterior biopsia renal (fig. 1A-G). En la microscopía óptica (MO) se observaron 8 glomerulos, 2 de ellos globalmente esclerosados (25%) con proli-

feración mesangial focal. El intersticio mostró una arquitectura preservada con daño tubular sin fibrosis y presencia de cilindros hemáticos intratubulares. No se identificaron agregados CD61⁺ intraglomerulares ni intravasculares. Las técnicas de inmunofluorescencia en tejido congelado (IF-C) fueron negativas para los antisueros marcados (IgA, IgG, IgM, C3, C1q, κ , λ y fibrinógeno). Sin embargo, las técnicas de IF en parafina (IF-P) tras digestión en pronasa fueron positivas en intensidad moderada (++) para IgG, C1q y CLK de localización mesangial. La microscopía electrónica (ME) mostró depósitos electrodensos no organizados granulares mesangiales y subendoteliales focales. El diagnóstico patológico fue de GNPDIM IgG κ en patrón mesangial focal.

La punción de médula ósea reveló hiper celularidad con infiltración en sábana por linfocitos (87%) con fenotipo anormal y

Tabla 1. Parámetros analíticos al ingreso

		Valores normales/unidades
Leucocitos	1.820	4-10 $\times 10^3$ μ l
Hemoglobina	9,8	12-16 g/dl
Plaquetas	79	150-400 $\times 10^3$ / μ l
Reticulocitos	0,79	0,5-2%
Hematías	3,44	4,2-5,8 $\times 10^6$ / μ l
Lactato deshidrogenasa	262	135-214 UI/l
Prueba de Coombs	Negativa	NA
Bilirrubina total	0,46	0,1-1 mg/dl
Proteínas totales	6	6,4-8,7 g/dl
Albúmina (Alb) sérica	3,33	3-5,5 g/dl
AST	18	5-32 UI/l
ALT	10	5-33 UI/l
Urea	170	17-60 mg/dl
Creatinina	5,75	0,6-1,2 mg/dl
Na ⁺	140	135-145 mmol/l
K ⁺	5,7	3,5-5,5 mmol/l
Cl ⁻	103	95-110 mmol/l
Proteína C-reactiva	1,21	0,1-0,5 mg/dl
VHBs-Ag	Negativo	NA
Ac. VHC	Negativo	NA

(Continúa)

Tabla 1. Parámetros analíticos al ingreso (cont.)

		Valores normales/unidades
VIH	Negativo	NA
FCH	250	225-760 µg/ml
Ac-FCH	Negativo	<18 AU/l
NefC3	Negativo	Ratio >1,022
C3	128	90-180 mg/dl
C4	30,4	10-40 mg/dl
CH100	988	448-1.150
Factor reumatoideo	Negativo	<15 UI/ml
ANA, Anti-DNAds, ANCA y crioglobulina	Negativo	NA
Anti-MBG	Negativo	<1 AI
Anti-PLA2R Ab (ELISA)	Negativo	NA
β ₂ -microglobulina	2,25	<0-20 mg/dl
IgG	749	800-1.600 mg/dl
IgA	143	70-400 mg/dl
IgM	46,6	90-180 mg/dl
CPCU	7.614,94	<20 mg/g
CACU	2.635,39	<30 mg/g
Hematíes por campo en orina	15-25	0/CAP
Proteinuria en 24 h	2,38	<0,15 g/24 h
Electroforesis sérica	Distribución policlonal Ig	Negativo g/l
Inmunofijación sérica/orina	Negativo	NA
IgG orina	4,92	NA mg/dl
CLK	30,1	4,90-13,70 mg/l
CLL	53	7,60-19,50 mg/l
Ratio κ/λ	0,57	0,27-1,67
Urocultivo	Negativo	NA

Ac.: anticuerpos; ALT: alanina aminotransferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: autoanticuerpo citoplasmático antineutrófilo; Anti-DNAds: anticuerpo anti-DNA de doble cadena; Anti-MBG: antimembrana basal glomerular; Anti-PLA2R-Ab: anticuerpo antirreceptor de fosfolipasa A₂; AST: aspartato aminotransferasa; C3: factor del complemento C3; C4: factor del complemento C4; Ca⁺²: calcio; CACU: cociente albúmina/creatinina urinario; CAP: campo de alta potencia; CH100: capacidad hemolítica del complemento; Cl: cloro; CLK: cadenas ligeras κ en suero; CLL: cadenas ligeras λ en suero; CPCU: cociente proteína/creatinina urinario; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; FCH: factor del complemento H; Ig: inmunoglobulinas; K⁺: potasio; NA: no aplicable; Na⁺: sodio; NefC3: factor C3 nefrítico; VHBs-Ag: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

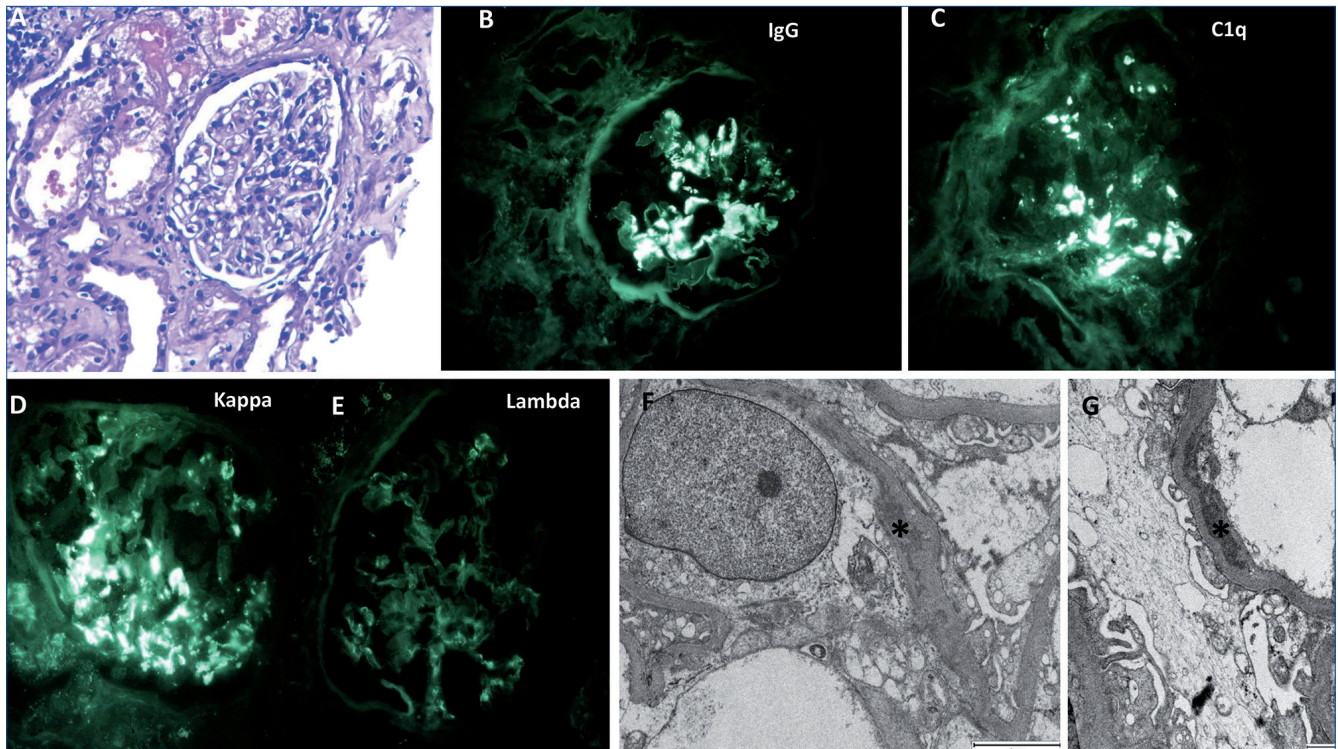


Figura 1. Histología de la biopsia renal. Glomérulos con focos de proliferación de la celularidad mesangial y presencia de cilindros hemáticos (A; hematoxilina-eosina, 20×). Se observa positividad moderada (++) para IgG, C1q y cadenas ligeras κ de localización mesangial (B-E) en técnica de inmunofluorescencia en parafina tras digestión con pronasa. El estudio ultraestructural mostró depósitos electrodenso no estructurados que se disponen en un patrón granular a nivel mesangial (F; microscopia electrónica [ME]). De manera focal se aprecian depósitos electrodenso subendoteliales (G; ME).

restricción monoclonal para CLK. Junto con Hematología, se decidió tratamiento adaptado a la naturaleza del clon celular con bendamustina 70 mg/m² (días 1 y 2) y rituximab 375mg/m² (día 1) en ciclos de 28 días. A los 4 meses, la función renal presentó remisión total con cociente proteína/creatinina (CPC) de 100 mg/g y recuperación de la creatinina hasta 1,7 mg/dl; también remitió la esplenomegalia con buena respuesta hematológica.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La asociación descrita entre el LEZM y la afectación renal es infrecuente, y la gran mayoría de ellos es por infiltración intersticial²⁻⁶. Escasos reportes describen lesiones de GN⁷⁻⁹. Por ello, según nuestros conocimientos, describimos el primer caso de una GNPDIM, como forma de GMSR asociada con LEZM.

La GMSR representa cualquier trastorno clonal de linfocitos B o células plasmáticas que no cumple criterios actuales para el tratamiento inmediato. Estas sintetizan y secretan inmunoglobulinas (Ig) monoclonales o sus componentes (cadenas ligeras o pesadas), con capacidad de daño renal, a través de mecanismos directos o indirectos, como las alteraciones de la vía alternativa del complemento (VAC), lo que constituye un grupo heterogéneo de entidades¹⁰. Se clasifican según las características de los

depósitos de Ig monoclonales en la ME: depósitos organizados, no organizados y/o ausentes¹¹. La GNPDIM fue descrita por primera vez por Nasr et al.¹², caracterizada por depósitos electrodenso granulares no organizados de IgG monoclonal, particularmente IgG₁, con CLK o CLL, y ausencia de crioglobulinas observado en la ME. Asociados a patrón proliferativo difuso (mesangial y/o endocapilar), membranoproliferativo (GNMP) o membranoso que imitan depósitos de inmunocomplejos. En nuestro caso, la GM se correspondió con los depósitos monotípicos IgG κ que fueron desenmascarados al realizar la IF-P. La IF-P tiene una alta probabilidad de éxito para la detección de CL con la inmunohistoquímica, desenmascara los depósitos monoclonales glomerulares y ayuda a establecer el diagnóstico de GNPDIM¹³. Larsen et al.¹⁴ recomiendan enfáticamente realizar IF-P a todos los pacientes con evidencia de GM, en quienes la biopsia renal muestra GN-C3 o GNMP con hallazgos de IF-C negativos y cuando la IF-C no se correlaciona con el escenario clínico ni con los hallazgos de la ME.

La patogenia de la GNPDIM y el LEZM es incierta. En nuestro paciente, la ausencia de monoclonalidad en el estudio electroforético en sangre y orina, asociada a la detección de linfocitos B que expresan la misma proteína monoclonal, nos sugiere que la activación local de la VAC en los glomérulos por las Ig monoclonales activa mediadores inflamatorios que

promueven la proliferación glomerular y conducen a las lesiones de GNPDIM. Similar mecanismo fue descrito en dos grandes series de casos de pacientes con neoplasias hematológicas de células B^{15,16}.

En resumen, aunque la IF-P no estaría justificada en la mayoría de los casos puesto que los depósitos enmascarados son fenómenos raros, sin embargo, se debería realizar en aquellos con alta sospecha de GMSR.

Financiación

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood*. 2003;101:2464-72.
2. Peces R, Vega-Cabrera C, Peces C, et al. Linfoma de células B tipo MALT con afectación renal y gammopatía monoclonal: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Nefrología*. 2010;30:681-6.
3. Lubas A, Mróz A, Smoszna J, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis, mantle cell lymphoma infiltration, and acute kidney injury. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:1489.
4. Splenic marginal zone B-cell lymphoma with bilateral renal invasion after splenectomy. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/49/1/49_1_35/_article/-char/en (consultado el 29 de junio de 2022).
5. Khalil MJ, Malik MN, Ahmed M, et al. Rare Isolated Renal Involvement with Marginal Zone B Cell Lymphoma: A Case Report with Literature Review of Contemporary Management Strategies. *Cureus*. 2018;10:e3560.
6. Samarasinghe A, Wong D, Cull G, et al. Marginal zone lymphoma causing accelerated progression of chronic kidney disease. *BMJ Case Reports CP*. 2019;12:e230270.
7. Adamidis KN, Metaxatos G, Hadjiconstantinou V. Splenic Marginal Lymphoma and Glomerulonephritis: Case Report and Review of the Literature. *Ren Fail*. 2010;32:281-5.
8. Silva GEB, Costa RS, Chahud F, et al. Membranous glomerulonephritis associated with splenic marginal zone lymphoma mimicking multiple myeloma. *Clin Nephrol*. 2013;79:488-93.
9. Chelioti E, Efthimiou E, Sotiraki M, et al. Splenic Marginal Zone Lymphoma and Concurrent Membranoproliferative Glomerulonephritis With IgMKappa Deposits in a HCV-Seropositive Patient. *Nephrourol Mon*. 2014;6:18391.
10. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *N Engl J Med*. 2021;384:1931-41.
11. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:45-59.
12. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2004;65:85-96.
13. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: A valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int*. 2006;70:2148-51.
14. Larsen CP, Messias NC, Walker PD, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int*. 2015;88:867-73.
15. Strati P, Nasr SH, Leung N, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica*. 2015;100:1180-8.
16. Poitou-Verkinder AL, Francois A, Drieux F, et al. The Spectrum of Kidney Pathology in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma: A 25-Year Multicenter Experience. *PLoS One*. 2015;10:e0119156.

Diálisis peritoneal en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria. Eliminación peritoneal, renal y total de sodio y su relación con la mortalidad

Daniel González Sánchez

Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):113-126

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

RESUMEN

Introducción. En la patogenia de la insuficiencia cardiaca tiene un papel principal la retención renal de sodio y agua que causan la congestión clínica. La diálisis peritoneal es una terapia de sustitución renal indicada en pacientes con enfermedad renal terminal, que produce depuración de agua y solutos. Hay cada vez más experiencia respecto al efecto beneficioso de la diálisis peritoneal en pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria.

Hipótesis. La diálisis peritoneal produce un equilibrio negativo de sodio que, sumado a la natriuresis, mejora el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria.

Materiales y métodos. Pacientes de la unidad cardiorenal del Hospital Clínico Universitario de Valencia con insuficiencia cardiaca refractaria y tratados con diálisis peritoneal. Se analiza y compara la eliminación peritoneal, renal y total de sodio con otras variables y su evolución temporal y se estudia su influencia en la mortalidad.

Resultados. La diálisis peritoneal produce una eliminación de sodio acorde con lo esperado para ser un ultrafiltrado del plasma y sin diferencias significativas en cantidad respecto a la natriuresis. No hay diferencias respecto a si el líquido de diálisis tiene icodextrina o no, sexo, edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, clase de la New York Heart Association o NYHA, fibrilación auricular, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (DSPAT) o valvulopatía. Se encuentra relación entre la ultrafiltración, la diuresis y el sodio plasmático con la eliminación total de sodio. No hay diferencias temporales en los 3 primeros años de tratamiento en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio. El índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad y el antígeno carbohidrato 125 o CA-125 por encima de la mediana son factores de riesgo de mortalidad, mientras que la eliminación total de sodio por encima de la mediana, la FEVI y el DSPAT son factores protectores de la mortalidad.

Conclusiones. La diálisis peritoneal permite la eliminación de sodio en pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria. La eliminación de sodio elevada está relacionada con una disminución de la mortalidad. La eliminación peritoneal y renal de sodio se mantiene estable en el tiempo de duración del estudio.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Insuficiencia cardiaca refractaria. Congestión. Diálisis peritoneal. Síndrome cardiorenal. Eliminación de sodio renal. Eliminación de sodio peritoneal. Icodextrina

Correspondencia: Daniel González Sánchez

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Av. de Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

gonzalezsanchezdani@gmail.com

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

Peritoneal dialysis in the treatment of refractory heart failure. Peritoneal, renal, and total sodium extraction and its relationship with mortality

Introduction. Renal retention of sodium and water plays a major role in the pathogenesis of heart failure, causing clinical congestion. Peritoneal dialysis is a renal replacement therapy indicated in patients with end-stage kidney disease, which produces water and solute clearance. Experience is growing regarding the beneficial effect of peritoneal dialysis in patients with refractory heart failure.

Hypothesis. Peritoneal dialysis produces a negative sodium balance which, together with natriuresis, improves the prognosis of patients with refractory heart failure.

Materials and methods. Patients from the cardiorenal unit of the Hospital Clínico Universitario de Valencia with refractory heart failure and treated with peritoneal dialysis. Peritoneal, renal, and total sodium elimination was analyzed and compared with other variables, its temporal evolution and its influence on mortality was studied.

Results. Peritoneal dialysis produces sodium elimination in accordance with what is expected for plasma ultrafiltration and without significant differences in quantity with natriuresis. There are no differences in sodium elimination based on whether the dialysis fluid has icodextrin or not, sex, age, diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, NYHA class, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction (LVEF), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) or valvulopathy. Relationship is found between ultrafiltration, diuresis, and plasma sodium with total sodium elimination. There are no temporal differences in the first three years of treatment in peritoneal, renal, and total sodium elimination. Charlson comorbidity index corrected for age and CA125 above median are found to be risk factors for mortality, while total sodium clearance above median, LVEF and TAPSE are protective factors for mortality.

Conclusions. Peritoneal dialysis allows sodium removal in patients with refractory heart failure. Elevated sodium removal is associated with decreased mortality. Peritoneal and renal sodium elimination remained stable throughout the duration of the study.

Keywords: Heart failure. Refractory heart failure. Congestion. Peritoneal dialysis. Cardiorenal syndrome. Renal extraction of sodium. Peritoneal extraction of sodium. Icodextrin.

INTRODUCCIÓN

Insuficiencia cardiaca

Según la American College of Cardiology Foundation (ACCF) y la American Heart Association (AHA), la insuficiencia cardiaca (IC) se define como un síndrome clínico complejo, resultado de la alteración estructural o funcional del llenado ventricular o de la expulsión de sangre, que ocasiona síntomas clínicos cardinales de disnea, fatiga y signos como edema y estertores¹.

A nivel global se trata de un problema de salud pública tremendamente frecuente y costoso² y la progresión de la enfermedad se asocia a un aumento de ingresos hospitalarios. Se calcula que el 1-2% del gasto anual de los sistemas sanitarios de Europa y EE. UU. van dirigidos a tratar la IC².

En 2007, la Heart Failure Association (HFA) identificó un estadio de IC en que los tratamientos convencionales no eran suficientes para el control sintomático y en que era necesario el uso de terapias avanzadas (trasplante cardiaco o soporte circulatorio mecánico) o paliativas (infusiones inotrópicas, ultrafiltración o diálisis peritoneal para el control del volumen)³. Este estadio se definió como insuficiencia cardiaca refractaria (ICr) y está muy relacionado con la resistencia a diuréticos.

En la valoración diagnóstica y pronóstica de la IC es de especial interés el uso de biomarcadores. La elevación de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) permite confirmarlo y tiene valor pronóstico en la IC crónica¹. Es inespecífico y puede elevarse tanto en IC derecha como izquierda⁴. Hay que tener en cuenta que se elevan de forma fisiológica con la edad y el daño renal, que son más elevadas en mujeres y que en pacientes obesos pueden estar bajas.

Cabe destacar también la importancia de la medición de los niveles del antígeno carbohidrato 125 (CA-125) sintetizado por las células serosas epiteliales en respuesta a la congestión o a estímulos inflamatorios. Desde la perspectiva clínica, el CA-125 ofrece información del grado de congestión extravascular presente en la IC, lo que lo convierte en un marcador ideal para la monitorización evolutiva y como guía del tratamiento depleitivo^{5,6}.

Síndrome cardiorrenal

El síndrome cardiorrenal (SCR) describe el conjunto de condiciones clínicas en las que hay tanto disfunción renal como cardiaca. Esta situación va asociada a mecanismos agudos o crónicos, tanto del corazón como del riñón, que se acompañan de alteraciones hemodinámicas, enfermedad aterosclerótica, activación neurohormonal, activación de moléculas del inflamasoma

y alteraciones bioquímicas, que finalmente llevan a la presencia de cambios estructurales en ambos órganos^{7,8}.

La insuficiencia renal es prevalente en pacientes con IC. El bajo gasto cardiaco asociado con una activación neurohormonal deficiente y un flujo renal disminuido perjudican la función renal y su capacidad de excretar agua y sodio. Además, la congestión venosa renal por la IC derecha también dificulta la función y hemodinámica renales, lo que provoca la activación endotelial e inflamación que progresivamente empeorarán la función cardiaca.

La mejor opción farmacológica para la descongestión son los diuréticos. Sin embargo, su uso sigue siendo principalmente empírico, con posibles desventajas y efectos adversos debido a la respuesta variable según la dosis y al posible desarrollo de resistencias. Definimos la resistencia a diuréticos como el fracaso para descongestionar pese a dosis adecuadas. En la práctica clínica, al menos el 50% de los pacientes ingresados con IC no presentan la pérdida de peso necesaria y son dados de alta con congestión residual que provocará nuevas hospitalizaciones y mayor mortalidad.

El algoritmo de tratamiento médico para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) incluye como fármacos de primera línea: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA), betabloqueantes (BB), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT; dapagliflozina o empagliflozina) y diuréticos del asa para la retención de fluidos⁹.

Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) persiste igual o menor del 35%, deberá implantarse un desfibrilador automático implantable (si el QRS es menor de 130 ms) o realizar terapia de resincronización cardiaca con marcapasos (si el QRS es igual o mayor de 130 ms)⁹.

Actualmente hay pocos tratamientos efectivos contra la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc), ya que la mayoría de los empleados contra la IC-FEr no son eficaces, por lo que se opta por tratamiento sintomático o de patologías subyacentes¹⁰.

La congestión es el factor común en todos los pacientes de SCR y, a su vez, el sodio es el principal determinante en el volumen del líquido extracelular y, en la IC, la retención de sodio por varios mecanismos conlleva a la expansión del líquido extracelular. Por tanto, una modalidad terapéutica capaz de extraer líquido rico en sodio será beneficiosa en estos casos. Pese a que en un inicio la diálisis peritoneal (DP) se planteó como tratamiento para pacientes con enfermedad renal terminal, también ofrece la posibilidad de eliminar el exceso de líquido y sodio de manera continua y personalizada en pacientes con IC.

En la DP se instila líquido de diálisis en la cavidad peritoneal y los solutos difunden desde la sangre en los capilares peritoneales hasta el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable del peritoneo. La presión osmótica creada por el líquido

de diálisis hipertónico (con glucosa al 1,36, al 2,27 o al 3,86%) genera la fuerza de ultrafiltración desde los capilares hasta el líquido de diálisis¹¹. A mayor concentración de glucosa, mayor será la presión osmótica y, por tanto, la ultrafiltración.

Hay dos grupos de pacientes que se pueden beneficiar del uso de DP para el tratamiento del SCR: pacientes con enfermedad renal terminal y pacientes con significativa función renal residual. En el primer grupo, la DP se usa tanto para la descongestión como para la eliminación de toxinas urémicas, mientras que, en el segundo, el objetivo principal es la congestión refractaria¹².

Existen trabajos que demuestran efectos beneficiosos de la DP en pacientes con ICr ya que mejora el estado funcional, reduce el número de ingresos y muertes, es más barata y mejora la calidad de vida¹³. Los programas de ICr deberían considerar ofrecer el tratamiento con DP para pacientes adecuados (resistencia a diuréticos, imposibilidad de trasplante o colocación de marcapasos debido a la edad o comorbilidades)¹² con el objetivo de abaratar costes y mejorar su calidad de vida.

En el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) se inicia en 2008 un programa de tratamiento con diálisis peritoneal para pacientes con ICr (programa cardiorrenal). Son pacientes con un grado de función renal que no precisa diálisis y a los cuales se les pauta este tratamiento con el objetivo de controlar la IC. Entre agosto de 2008 y diciembre de 2021 se ha incluido a 117 pacientes en el programa cardiorrenal del HCUV.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La DP produce un equilibrio negativo de sodio que, sumado a la natriuresis de los pacientes, mejora el pronóstico (mayor supervivencia).

Objetivos

Objetivo principal:

- Calcular la eliminación total de sodio (renal y peritoneal) en pacientes que siguen un programa de DP por SCR y comprobar su relación con la mortalidad.

Objetivos secundarios:

- Medir la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en diferentes puntos temporales (cada 3 meses durante 3 años) y comprobar si hay cambios a lo largo de la evolución.
- Observar si esta eliminación de sodio es distinta según la fórmula del líquido de diálisis empleado (glucosa o icodextrina).
- Analizar la eliminación de sodio según otros parámetros relacionados (edad, sexo, DM, hipertensión arterial, obesidad, clase de la New York Heart Association [NYHA], fibrilación auricular, fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI], desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo [DSPAT], valvulopatía, ultrafiltración, estimación del fil-

trado glomerular según la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] y sodio plasmático).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyó en el estudio a aquellos pacientes que iniciaron el programa de DP a partir de marzo de 2014, ya que es el momento en que se empieza a registrar la eliminación peritoneal de sodio, hasta diciembre de 2021. Se excluyó a los que solo tenían una determinación analítica, los que tenían una permanencia en el programa menor de 3 meses y se eliminaron las determinaciones analíticas de prueba de equilibrio peritoneal por no ser representativas de la pauta de diálisis de los pacientes.

Quedó así una muestra de 57 pacientes con un total de 500 determinaciones analíticas.

Protocolo

Se recogió información demográfica de interés de todos los pacientes, así como resultados de analíticas de sangre, orina y líquido peritoneal realizadas de forma periódica en sus visitas, cada 2 meses salvo incidencias (tabla 1).

Cada paciente fue seguido hasta el final del periodo analizado (diciembre de 2021) o el abandono de tratamiento con DP.

Análisis estadístico

Todos los cálculos y análisis estadísticos se han realizado con el programa IBM SPSS Statistics 25 (Illinois, Chicago).

Las variables continuas se expresan como media con desviación estándar si tienen distribución normal y mediana con rango intercuartílico si no tienen distribución normal. Las variables categóricas se expresan como proporciones o porcentajes de la muestra.

Se realiza el cálculo de gramos de sodio eliminados por vía peritoneal, renal y total en 24 h. Se han empleado tres tipos de líquidos de diálisis peritoneal, cada uno con una concentración distinta de sodio:

- Balance® (glucosa): 134 mmol/l.
- Physioneal® (glucosa): 132 mmol/l.
- Extraneal® (icodextrina): 133 mmol/l.

A lo largo del estudio, los pacientes han usado diferentes pautas de tratamiento según el volumen infundido y la composición del líquido: icodextrina (un único intercambio de 2.000 ml o junto con glucosa hasta 4.000, 6.000 u 8.000 ml) o glucosa (de uno a cinco intercambios de 2.000 ml). En un paciente se utilizó DP automatizada.

La eliminación peritoneal de sodio en 24 h será el resultante de restar el sodio drenado (volumen drenado en 24 h por la concentración de sodio en mmol/l) menos el sodio infundido (volumen infundido en 24 h por la concentración de sodio en mmol/l).

Para el equilibrio total de sodio sumamos la eliminación peritoneal de sodio y la natriuresis de cada paciente. Expresamos las variables de sodio en 24 h en gramos.

Se mide la eliminación peritoneal de sodio por litro en mmol/l al inicio del programa de diálisis y se estudia su relación con el filtrado glomerular (CKD-EPI), sodio plasmático, edad y ultrafiltración por litro de líquido de diálisis infundido, mediante correlaciones de Spearman.

Tabla 1. Variables demográficas y analíticas estudiadas

Variables demográficas al inicio del programa

Edad
Sexo
Comorbilidades
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Obesidad
Dislipidemia
Arritmia
Vasculopatía cerebral
Vasculopatía periférica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Hábito tabáquico.
Índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad
Causa de la cardiopatía
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (reducida, preservada o intermedia)
Disfunción del ventrículo derecho (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo)
Presencia de dispositivos intracardiacos: marcapasos, desfibriladores o terapia de resincronización cardiaca
Clase funcional de la insuficiencia cardiaca según clasificación de la NYHA
Tipo de líquido de diálisis peritoneal (glucosa o icodextrina)

Variables al final del estudio

Permanencia en el programa (tiempo desde el inicio hasta su abandono)
Causa de salida
Problema de la técnica (peritonitis, problema del catéter, fallo de ultrafiltración o infradiálisis)
Muerte de causa cardiaca
Muerte de causa no cardiaca
Cese de tratamiento
Otros
Número de ingresos totales desde el inicio de la diálisis peritoneal (DP)
Número de ingresos de causa cardiaca desde el inicio de la DP
Días de ingreso por causa cardiaca desde el inicio de la DP

(Continúa)

Tabla 1. Variables demográficas y analíticas estudiadas (cont.)

VARIABLES ANALÍTICAS RECOGIDAS EN LAS VISITAS BIMESTRALES

Hematología	
Leucocitos: número total y tipos ($\times 10^9/l$)	
Hemoglobina (g/dl)	
Hematocrito (%)	
Plaquetas ($\times 10^9/l$)	
Bioquímica	
Glucosa (mg/dl)	
Urea (mg/dl)	
Creatinina (mg/dl)	
Filtrado glomerular estimado según CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	
Sodio (mmol/l)	
Potasio (mmol/l)	
Calcio (mg/dl)	
Fósforo (mg/dl)	
PTH (pg/ml)	
Vitamina D (ng/ml)	
Índice de saturación de la transferrina (%)	
Ferritina (ng/ml)	
Colesterol total (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
Proteínas totales (g/dl)	
Albúmina (g/dl)	
Prealbúmina (mg/dl)	
Proteína C-reactiva (mg/l)	
Biomarcadores de congestión cardiaca	
CA-125 (U/ml)	
NT-proBNP (pg/ml)	
Orina de 24 h	
Volumen (ml)	
Urea (mg/dl)	
Creatinina (mg/dl)	
Proteínas (mg/dl)	
Sodio (mmol/l)	
Potasio (mmol/l)	
Cloro (mmol/l)	
Líquido peritoneal de 24 h	
Volumen (ml)	
Glucosa (mg/dl)	
Urea (mg/dl)	
Creatinina (mg/dl)	
Proteínas (mg/dl)	
Sodio (mmol/l)	

CA-125: antígeno carbohidrato 125; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PTH: hormona paratiroidea.

Se comparan las medianas de la eliminación peritoneal y renal de sodio con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Se analiza y compara la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en 24 h para buscar diferencias al dividir según sexo, edad, DM, hipertensión arterial, obesidad, clase de la NYHA, fibrilación auricular, FEVI, DSPAT, valvulopatía o líquido con icodextrina o sin esta.

Se realiza una regresión lineal múltiple entre la eliminación peritoneal, renal y total de sodio y edad, sexo, DM, volumen de diálisis infundido, ultrafiltración, uso de icodextrina, diuresis, filtrado glomerular (CKD-EPI) y sodio plasmático.

Se analizan estas variables al inicio del programa de DP y cada 3 meses durante los 3 primeros años y se comparan las medianas de cada periodo.

Se realiza un análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales para buscar relación entre el riesgo de mortalidad por todas las causas y la eliminación de sodio (peritoneal, renal o total) en el primer control tras iniciar DP, ajustando a un conjunto de variables independientes.

Para calcular el equilibrio de sodio se divide la muestra respecto a la eliminación total de sodio superior a la mediana. Las variables estudiadas son edad, sexo, FEVI, DSPAT, índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad, DM, CA-125 por encima de la mediana y NT-proBNP.

Se realiza una descripción de la supervivencia acumulada general y la supervivencia en función del sodio total eliminado.

RESULTADOS

Muestra poblacional

La muestra a estudio consta de 57 pacientes, cuyas principales características clínicas y comorbilidades se reflejan en la tabla 2.

Los pacientes iniciaron el programa de DP con diferentes pautas según el volumen infundido. Trece pacientes (22,8%) iniciaron con un único intercambio de 2.000 ml, más de la mitad (56,1%) iniciaron con 2 intercambios, 6 pacientes (10,5%) precisaron 3 y 5 pacientes (8,8%) emplearon 4 intercambios de 2.000 ml para su tratamiento inicial.

Respecto a las pautas con icodextrina, el 60% precisó un único intercambio nocturno mientras que en los pacientes con pautas con mayor volumen se infunden 2.000 ml de icodextrina y el resto con glucosa.

La permanencia media en el programa de DP es de 21,48 ± 14,88 meses (desde 3 hasta 75). De los 57 pacientes al inicio del estudio, hubo 32 salidas por las siguientes causas:

- 3 por peritonitis refractaria.
- 2 por infradiálisis.
- 1 por pérdida de ultrafiltración.
- 1 por problema del catéter (atrapamiento del catéter).

Tabla 2. Descripción de la muestra. Variables demográficas, cardíacas y renales

Variables demográficas

Variable		Valor absoluto	Porcentaje (%)
Edad al inicio del programa	Media de edad: 74,63 ± 8,81 años		
	<70 años	16	28,1
	>70 años	41	71,9
Sexo	Hombres	40	70,2
	Mujeres	17	29,8
Diabetes mellitus		28	49,1
Hipertensión arterial		28	49,1
Obesidad		13	22,8
Dislipidemia		34	59,6
Arritmia		33	57,9
Vasculopatía cerebral		2	3,4
Vasculopatía periférica		5	8,5
EPOC		14	23,7
Hábito tabáquico	Exfumador	21	26,8
	Fumador	2	3,5
Índice de comorbilidad de Charlson corregido por edad*		7,81 ± 1,807	–

Variables cardíacas y renales

Variable		Valor absoluto	Porcentaje (%)
Causa de la cardiopatía	Enfermedad valvular	18	31,6
	Cardiopatía isquémica	15	26,3
	MCD no isquémica	10	17,6
	Pericarditis constrictiva	5	8,8
	Amiloidosis cardíaca	4	7
	Hipertensión arterial	4	7
	Disfunción diastólica	1	1,7
FEVI Media: 46,42 ± 14,74	Reducida	24	42,1
	Intermedia	9	15,8
	Conservada	24	42,1

(Continúa)

Tabla 2. Descripción de la muestra. Variables demográficas, cardíacas y renales (cont.)

Variable		Valor absoluto	Porcentaje (%)
DSPAT* (mm)		16,33 ± 4,62	–
Presencia de dispositivos intracardiacos	Marcapasos	12	21,1
	Desfibriladores	13	22,8
	TRC	10	17,5
Clase funcional según la clasificación de la NYHA	NYHA III	30	52,6
	NYHA IV	27	47,4
Tipo de líquido de diálisis peritoneal empleado	Solo glucosa	37	64,9
	Solo icodextrina	12	21,1
	Icodextrina + glucosa	8	14
FGe (CKD-EPI)* (ml/min/1,73 m ²)		27,54 ± 17,23	–
Diuresis* (ml/24 h)		1.490,35 ± 677,6	–

*Media ± desviación estándar.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DSPAT: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGe: filtrado glomerular estimado; MCD: miocardiopatía dilatada; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

- 22 muertes, de las cuales:
 - 12 de causa cardíaca.
 - 10 por otras causas:
 - 3 por septicemia.
 - 4 por neoplasia.
 - 1 por peritonitis bacteriana.
 - 1 por infección pulmonar bacteriana.
 - 1 por demencia.
- 3 por cese de tratamiento (2 por cese voluntario y 1 por metástasis cerebral).

Equilibrio de sodio

Al inicio del tratamiento con DP se encuentra una eliminación peritoneal de sodio por litro con una mediana de 134 mmol/l (120-145 mmol/l, rango: 4,3).

En un análisis de correlación de Spearman entre la eliminación peritoneal de sodio por litro y determinadas variables con interés encontramos correlación positiva con el sodio plasmático (fig. 1A) y negativa con la ultrafiltración por litro (fig. 1B).

Se mide la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en 24 h al inicio del tratamiento de cada paciente (fig. 2) y no se encuentran diferencias significativas entre las medianas con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Se analizan y comparan las medianas de los gramos de sodio peritoneal, renal y total eliminados y no se encuentran diferencias significativas al dividirlos según sexo, edad (mayor o menor de 70 años), diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, clase de la NYHA (3 o 4), fibrilación auricular, FEVI (reducida o no), DSPAT (mayor o menor de 16 mm) o valvulopatía.

Asimismo, se divide a los pacientes en dos grupos según la pauta de DP con icodextrina y sin esta, sin encontrar diferencias significativas en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio ni en la ultrafiltración (tabla 3).

Se realiza una regresión lineal múltiple para evaluar las relaciones entre la eliminación peritoneal, renal y total de sodio y las variables estudiadas como predictores (edad, sexo, diabetes mellitus, volumen de diálisis infundido, ultrafiltración, uso de icodextrina, diuresis, filtrado glomerular [CKD-EPI] y sodio plasmático) (tabla 4).

Hay correlación entre la eliminación peritoneal de sodio con la ultrafiltración y el sodio plasmático; entre la eliminación renal de sodio con la diuresis y el sodio plasmático, y entre la eliminación total de sodio con la ultrafiltración, la diuresis y el sodio plasmático.

Se analiza la evolución temporal de la eliminación peritoneal, renal y total de sodio a lo largo del tiempo en el programa de DP. El estudio se realiza durante 3 años (hasta el mes 36) ya que,

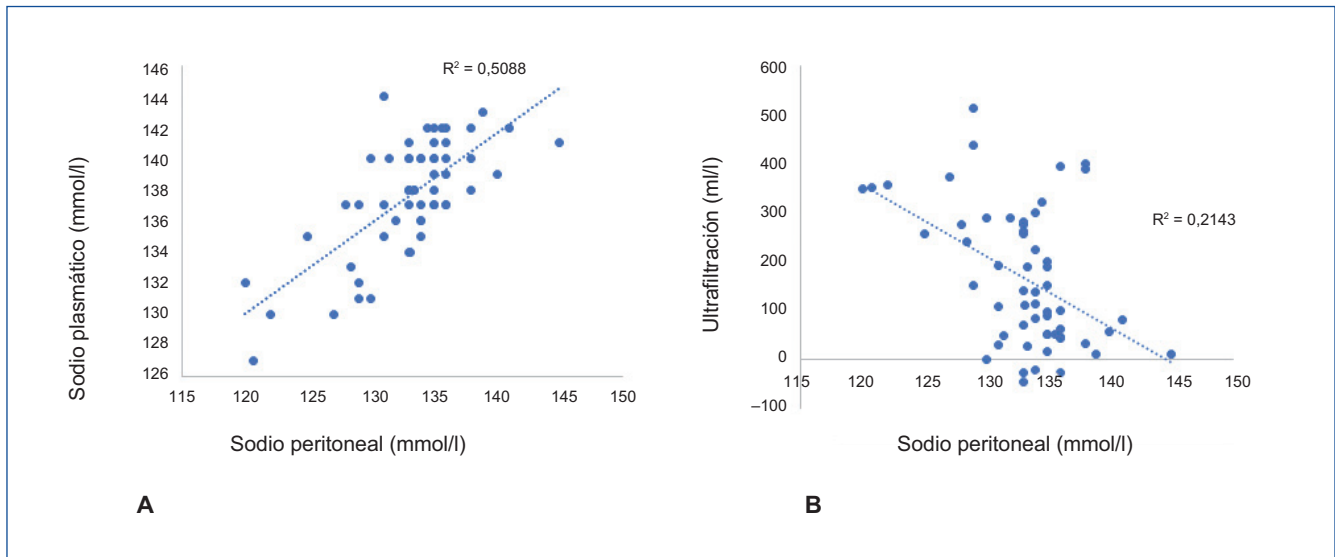


Figura 1. Correlación entre sodio peritoneal y sodio plasmático (A), y ultrafiltración (B).

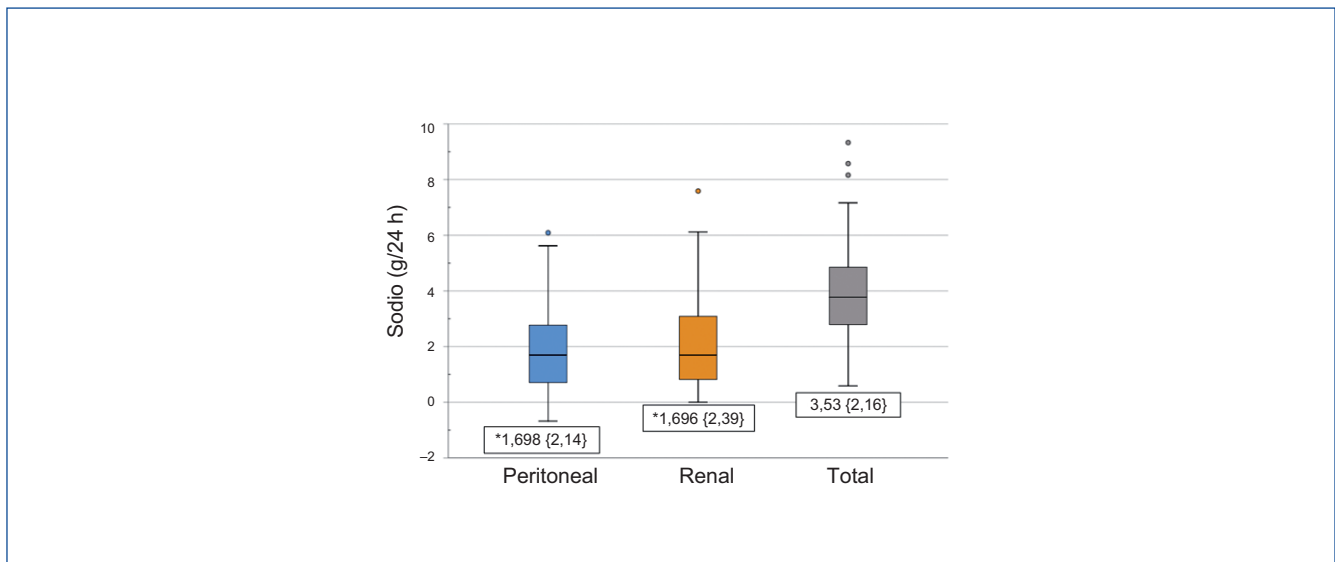


Figura 2. Equilibrio de sodio al inicio de la diálisis peritoneal. *Mediana (rango intercuartílico).

a partir de entonces, el número de pacientes es muy bajo. Se observa que no hay diferencias significativas entre las medianas estudiadas a lo largo del tiempo.

Riesgo de mortalidad

Se realiza un análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales para comprobar si hay relación entre el riesgo de mortalidad por todas las causas y el equilibrio total de sodio (peritoneal y renal) en el primer control tras iniciar DP, ajustando a un conjunto de variables independientes.

Dividimos los valores de eliminación total de sodio en mayor y menor del valor de su mediana. El resto de las variables con las

que se ajusta el riesgo de mortalidad son edad, sexo, FEVI, DSPAT, índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad (CCI), DM, CA-125 por encima de la mediana y NT-proBNP.

Se observa que tanto el CCI como el CA-125 por encima de la mediana son factores de riesgo independiente mientras que la FEVI, DSPAT y eliminación total de sodio por encima de la mediana son factores protectores de mortalidad (tabla 5 y fig. 3).

La mediana de supervivencia de los pacientes con ICr de nuestra muestra es de 34,033 meses (fig. 4A). La figura 4B muestra la supervivencia acumulada en función del sodio (mayor y menor de la mediana) en la que se puede comprobar que los pacientes que pierden más sodio tienen menos mortalidad.

Tabla 3. Comparación de la eliminación de sodio según icodextrina

	Sin icodextrina	Con icodextrina	Significación
N	37	20	–
Ultrafiltración (ml/24 h)	400 {906}	561 {617,25}	0,763
Sodio peritoneal (g/24 h)	1,82 ± 1,51	1,96 ± 1,59	0,748
Sodio renal (g/24 h)	2,2462 {2,53}	1,2340 {2,13}	0,235
Sodio total (g/24 h)	4,21 ± 2,08	3,67 ± 1,39	0,305

Tabla 4. Regresión lineal múltiple para la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en 24 h

Regresión lineal múltiple para la eliminación peritoneal de sodio en 24 h

	B	Desviación de error	β	t	Significación
Edad	-0,011	0,007	-0,064	-1,476	0,147
Sexo	0,029	0,143	0,009	0,204	0,839
DM	0,012	0,131	0,004	0,093	0,926
Volumen infundido	0,000	0,000	0,130	1,638	0,108
Ultrafiltración	0,003	0,000	1,047	17,040	0,000
Icodextrina	1,055	0,562	0,333	1,877	0,067
Diuresis	-1,877	0,000	-0,008	-0,186	0,853
CKD-EPI	0,002	0,004	0,027	0,577	0,566
Sodio plasmático	0,081	0,023	0,194	3,508	0,001

Regresión lineal múltiple para la eliminación renal de sodio en 24 h

	B	Desviación de error	β	t	Significación
Edad	0,001	0,016	-0,004	-0,050	0,960
Sexo	-0,103	0,313	-0,028	-0,330	0,743
DM	0,043	0,286	0,013	0,149	0,882
Volumen infundido	0,000	0,000	0,139	0,876	0,385
Ultrafiltración	0,000	0,000	-0,063	-0,517	0,608
Icodextrina	0,068	1,228	0,019	0,055	0,956
Diuresis	0,002	0,000	0,734	8,230	0,000
CKD-EPI	-0,008	0,009	-0,077	-0,828	0,412
Sodio plasmático	0,112	0,050	0,244	2,213	0,032

(Continúa)

Tabla 4. Regresión lineal múltiple para la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en 24 h (cont.)

Regresión lineal múltiple para la eliminación total de sodio en 24 h

	B	Desviación de error	β	t	Significación
Edad	-0,012	0,019	-0,056	-0,615	0,541
Sexo	-0,074	0,368	-0,018	-0,201	0,842
DM	0,055	0,337	0,015	0,163	0,872
Volumen infundido	0,000	0,000	0,229	1,380	0,174
Ultrafiltración	0,000	0,000	0,794	6,176	0,000
Icodextrina	1,122	1,447	0,288	0,775	0,442
Diuresis	0,002	0,000	0,647	6,911	0,000
CKD-EPI	-0,005	0,011	-0,047	-0,478	0,635
Sodio plasmático	0,192	0,059	0,375	3,239	0,002

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se ha encontrado que en los pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria el uso de diálisis peritoneal permite aumentar la eliminación total de sodio. El efecto adicional de la pérdida de sodio renal más peritoneal supone una ventaja en la supervivencia de estos enfermos.

Eliminación de sodio peritoneal y urinaria

En los pacientes estudiados, los valores de sodio extraídos mediante DP han variado desde 120 hasta 145 mmol/l, con una mediana de 134 mmol/l, lo que concuerda con los valores esperados de 126-134 mmol/l¹⁴. Esto se debe al hecho de que el efluente de la DP es un ultrafiltrado y, por tanto, isotónico con el plasma. En cambio, los diuréticos del asa tienden a generar orinas hipotónicas que contienen 60 mmol/l de sodio lo que supone que, con el mismo volumen eliminado, la DP elimina una mayor cantidad de sodio.

En un estudio en el que comparaban el tratamiento de la IC con diuréticos y con ultrafiltración por hemodiálisis no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la eliminación de sodio¹⁵. Esto puede ser debido a la muestra reducida (8 pacientes por grupo), pero también al hecho de que la orina de los pacientes tratados con ultrafiltración se volvía hipotónica con rapidez, probablemente por activación de los sistemas neurohumorales por la hipovolemia relativa. De esta manera, el equilibrio total de sodio es semejante al del grupo tratado solo con diuréticos.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con DP también eran tratados con diuréticos. La combinación de ambos tratamientos podría favorecer una mayor eliminación de sodio que si solo se utiliza uno de los dos. En este caso hay que tener en cuenta que, dado el estadio refractario de la IC, la combinación de ambos tratamientos es eficaz para el control sintomático.

Sodio plasmático, sodio peritoneal y ultrafiltración

Se ha encontrado relación entre los niveles plasmáticos de sodio y la eliminación peritoneal de sodio por litro. Esto concuerda con un estudio coreano, en que demostraron una correlación positiva entre la ingesta de sodio en la dieta y la eliminación total de sodio. Una ingesta de 2.000 mg se corresponde con una eliminación total de sodio aproximada de 87 mmol/día¹⁶.

Una dieta con elevado contenido en sodio es la principal causa de sobrecarga de volumen en pacientes en DP y está asociado con mayor mortalidad cardiovascular¹⁷. Y, además, estudios recientes afirman que la cantidad de sodio en la dieta puede influir en la permeabilidad de la membrana peritoneal en pacientes en tratamiento crónico con DP (mediante la transición del epitelio al mesénquima junto con fibrosis con la sobreexpresión de ARMM de factor de crecimiento transformante β [TGF- β] e interleucina 6 [IL-6])¹⁸. Esto podría indicar que la ingesta prolongada de gran cantidad de sodio acabará dificultando la filtración peritoneal y, por tanto, esta relación directa no se establecería en estos casos. Así pues, tanto para evitar la congestión que supone la ingesta elevada de sodio como para no acabar em-

Tabla 5. Análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales

	B	SE	Wald	Significación	Exp(B)	IC95% de Exp(B)	
						Inferior	Superior
Hombre	1,672	0,897	3,471	0,062	5,321	0,917	30,884
Edad	-0,124	0,079	2,450	0,117	0,884	0,757	1,032
DM	2,864	1,185	5,846	0,016	17,539	1,720	178,812
CCI	1,217	0,393	9,603	0,002	3,378	1,564	7,295
CA-125 alto	3,052	1,001	9,300	0,002	21,164	2,976	150,518
NT-proBNP	0,000	0,000	0,340	0,560	1,000	1,000	1,000
FEVI	-0,106	0,034	9,680	0,002	0,899	0,841	0,961
DSPAT	-0,499	0,150	11,05	0,001	0,607	0,452	0,815
Sodio alto	-2,293	1,081	7,457	0,006	0,052	0,006	0,435

CA-125: antígeno carbohidrato 125; CCI: índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad; DM: diabetes mellitus; DSPAT: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral.

peorando la filtración peritoneal, se debe recomendar una dieta baja en sodio para estos pacientes.

Eliminación de sodio en función de varios factores e icodextrina

No se han encontrado diferencias en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio entre los pacientes en función de varios factores, como sexo, edad, diabetes mellitus, hipertensión arte-

rial, obesidad, clase de la NYHA, fibrilación auricular, FEVI, DSPAT o valvulopatía.

No se han encontrado diferencias en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio entre los pacientes con pautas con icodextrina y sin esta. Cada pauta de diálisis está ajustada a las necesidades de cada paciente y tienen diferentes volúmenes infundidos, composición del líquido (solo glucosa, solo icodextrina o icodextrina y glucosa), tiempos de permanencia y pa-

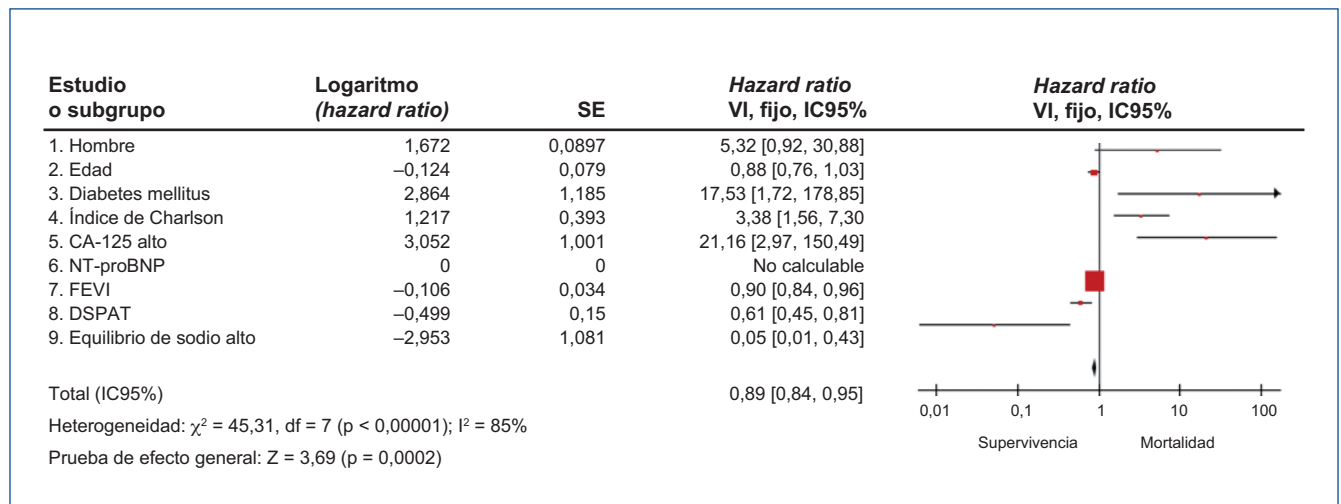


Figura 3. Gráfico de bosque de la hazard ratio del riesgo de mortalidad.

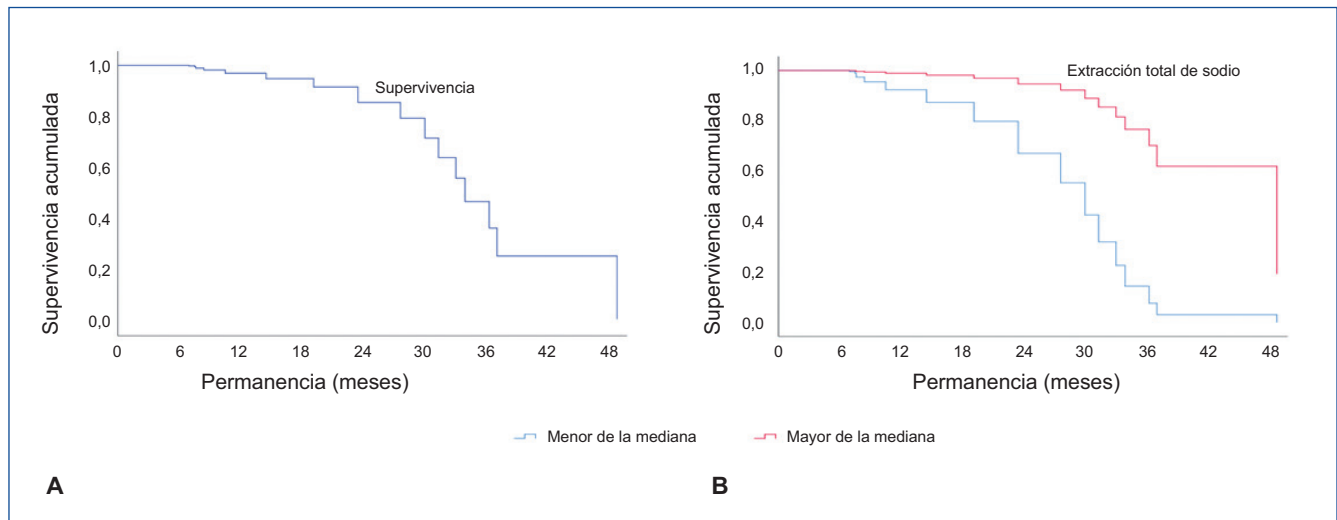


Figura 4. Supervivencia acumulada global (A) y según la eliminación de sodio (B).

trones de transporte peritoneal. Esto hace imposible comparar entre grupos y cabe esperar que, si están bien ajustadas, la eliminación de sodio sea la correcta y, por tanto, similar entre los grupos.

Eliminación de sodio a lo largo del tiempo

No se han encontrado diferencias en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en los 3 primeros años de tratamiento. Esto indica que los pacientes con ICr tratados con DP mantienen la capacidad de eliminación de sodio mediante ultrafiltración y una natriuresis similar en los 3 primeros años. Hay que tener en cuenta que, a mayor tiempo de estudio, menor es el número de pacientes en seguimiento. Es posible que con un seguimiento mucho más prolongado y mayor número de pacientes se observara un empeoramiento de la ultrafiltración o, incluso, una pérdida de la diuresis por empeoramiento de la función renal.

Mortalidad y factores protectores y de riesgo relacionados

Se ha encontrado que el CCI es el factor de riesgo que aumenta, aproximadamente, tres veces el riesgo de mortalidad. Esto es lógico ya que el CCI es una escala de comorbilidades y cabe esperar que los pacientes con un mayor número de comorbilidades tengan un mayor riesgo de mortalidad.

La congestión se ha posicionado como factor pronóstico importante en pacientes con IC, sobrecarga de volumen y diferentes grados de disfunción renal incluso por encima de otros marcadores como el grado de insuficiencia renal¹⁹. En este sentido, se ha encontrado que un nivel plasmático de CA-125 por encima de la mediana (35 U/ml) es un factor que aumenta, aproximadamente, 20 veces el riesgo de mortalidad. Los pacientes con más congestión, reflejada en el CA-125, tienen más riesgo de mortalidad. Estos resultados coinciden con los publicados recientemente en un estudio realizado por Núñez et al. en el que

encuentran que los pacientes ingresados por IC descompensada con niveles de CA-125 por encima de 23 U/ml tienen mayor riesgo de mortalidad²⁰.

Asimismo, se ha encontrado que la FEVI y el DSPAT son factores protectores que disminuyen la mortalidad el 10 y el 40%, respectivamente. Esto nos indica que los pacientes con una FEVI menor (o incluso reducida) tendrán más riesgo de mortalidad, ya que está asociado a mayor disfunción del corazón y posible empeoramiento de la IC. El DSPAT es una medida ecográfica que es patológica cuando está disminuido, por lo que pacientes sin el DSPAT disminuido no tendrán congestión derecha ni repercusión pulmonar, lo que indica una mejor evolución de la IC y menor mortalidad.

Se ha encontrado que la eliminación total de sodio superior a la mediana es un factor protector que disminuye el riesgo de mortalidad en el 95%. Como se sabe, el sodio es el principal determinante del volumen de líquido extracelular y el principal objetivo en los pacientes con IC y SCR es la optimización de su eliminación. Esto se puede conseguir con DP sobre todo si aún mantienen una función renal suficiente.

La mejor diana terapéutica en los pacientes con IC probablemente será la eliminación de sodio en lugar de la eliminación de agua, ya que la retención de sodio conlleva también acumulación de agua y es el principal determinante de la congestión²¹. La discapacidad para la excreción de sodio empieza en estadios iniciales subclínicos de IC (activación de sistemas neurohormonales para mantener el gasto cardíaco tras un episodio que provoque su bajada)^{1,14}.

Estudios recientes han identificado la congestión como estímulo prooxidante y proinflamatorio que conlleva efectos adversos como activación endotelial^{14,22}. Muchos investigadores han defendido el uso de DP para el manejo de congestión persistente en pacientes con ICr e insuficiencia renal en diferentes grados^{14,23}. Los estudios

realizados han tenido resultados favorables como mejora de la clase funcional de la IC y de la FEVI, así como reducción del número y tiempo de estancia de ingresos hospitalarios^{14,23}.

Limitaciones del estudio

Las salidas del estudio debido a la alta morbilidad de los pacientes limitan la comparación de algunas variables, aunque es cierto que permite realizar un buen estudio de la mortalidad en estos pacientes.

Se trata de un estudio en el que todos los pacientes están en tratamiento con DP dentro de la unidad cardiorenal. A falta de un grupo control, los resultados mostrados son principalmente descriptivos o de relación entre variables. Podría ser interesante realizar un análisis comparando con otro grupo en tratamiento solo con diuréticos o diferentes pautas de diálisis.

Como ya se ha comentado, estos pacientes llevan pautas de diálisis muy diferentes con volúmenes y composición de líquidos de diálisis diversos, lo que no hace posible realizar algunas comparaciones, como saber qué pauta de DP es la que más sodio elimina, ya que se ve influida por la ultrafiltración, tiempo de permanencia en el programa y velocidad de transporte peritoneal.

El principal objetivo de cara al futuro es optimizar la pauta de diálisis para encontrar tanto el tipo de diálisis peritoneal como el número de ciclos y el líquido de diálisis más adecuado. Hay que tener en cuenta que los regímenes de DP utilizados son similares a los usados tradicionalmente en pacientes con enfermedad renal terminal y no han sido diseñados ni protocolizados para tratar concretamente la congestión¹⁴.

CONCLUSIONES

La diálisis peritoneal permite la eliminación de sodio en pacientes con ICr. La eliminación de sodio peritoneal está relacionada con el sodio plasmático. Esta eliminación es similar a la natriuresis y ninguna de las dos varía en los 3 años de tratamiento con DP. No hay diferencias en la eliminación de sodio entre los pacientes tratados con icodextrina y sin esta. La eliminación de sodio elevada es un factor protector de la mortalidad, mientras que la congestión es un factor de riesgo para la mortalidad.

Estos hallazgos indican que el uso de DP en pacientes con ICr es beneficioso y mejora la supervivencia. Es necesario investigar sobre estrategias que optimicen las pautas de diálisis para el control de la congestión.

Autoría

Artículo original basado en el trabajo de fin de grado: «Diálisis peritoneal en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria. Eliminación peritoneal, renal y total de sodio y su relación con la mortalidad».

Autor: Daniel González Sánchez. *Tutora:* M^a Jesús Puchades Montesa.

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia. Curso académico 2021-2022.

Conflicto de intereses

El Dr. Daniel González Sánchez declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mann DL, Chakinala M. Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico. En: Kasper Dennis, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. Madrid: Mc Graw Hill Education; 2015; 1500-6.
- Kazory A, Bargman JM. Defining the role of peritoneal dialysis in management of congestive heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:533-43.
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filipatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1505-35.
- Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e578-e622.
- Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: A BIOSAT-CHF Study subanalysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8:386-97.
- Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santos E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1445-57.
- McCullough PA, Kellum JA, Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:82-98.
- Ronco C, Bellasi A, di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:382-90.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2022; 75:458-65.
- Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, et al. Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus: Reconciling results from ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009326.
- Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385:1786-95.
- Wojtaszek E, Grzejszczak A, Niemczyk S, Malyszko J, Matuszkiewicz-Rowińska J. Peritoneal ultrafiltration in the long-term treatment of chronic heart failure refractory to pharmacological therapy. *Front Physiol*. 2019;10:310.

13. Sánchez JE, Ortega T, Rodríguez C, Díaz-Molina B, Martín M, García-Cueto C, et al. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:605-10.
14. Kazory A, Koratala A, Ronco C. Customization of peritoneal dialysis in cardiorenal syndrome by optimization of sodium extraction. *Cardiorenal Med*. 2019;9:117-24.
15. Chung ES, O'Brien TM, Menon S, Bartone C, Mazur W, Kereiake DJ. A pilot study of target weight guided treatment in acute heart failure using ultrafiltration or usual care: Effect on sodium removal. *Korean Circ J*. 2014;44:156-61.
16. Kim SM, Lee EK, Kang SS, Kim SM, Kim HW, Kim SB. Simple method to estimate daily sodium intake during measurement of dialysis adequacy in chronic peritoneal dialysis patients. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26:1001-6.
17. Forman JP, Scheven L, de Jong PE, Bakker SJL, Curhan GC, Gansevoort RT. Association between sodium intake and change in uric acid, urine albumin excretion, and the risk of developing hypertension. *Circulation*. 2012;125:3108-16.
18. Pletinck A, Consoli C, van Landschoot M, Steppan S, Topley N, Passlick-Deetjen J, et al. Salt intake induces epithelial-to-mesenchymal transition of the peritoneal membrane in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1688-96.
19. Palazzuoli A, Lombardi C, Ruocco G, Padeletti M, Nuti R, Metra M, et al. Chronic kidney disease and worsening renal function in acute heart failure: different phenotypes with similar prognostic impact? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:534-48.
20. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Miñana G, Santas E, ter Maaten JM, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (English edition)*. 2022;75:316-24.
21. Rao VS, Turner JM, Griffin M, Mahoney D, Asher J, Jeon S, et al. First-in-human experience with peritoneal direct sodium removal using a zero-sodium solution a new candidate therapy for volume overload. *Circulation*. 2020;141:1043-53.
22. Colombo PC, Doran AC, Onat D, Wong KY, Ahmad M, Sabbah HN, Demmer RT. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12:215-22.
23. Lu R, Muciño-Bermejo MJ, Ribeiro LC, Tonini E, Estremadoyro C, Samoni S, et al. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: A systematic review. *Cardiorenal Med*. 2015;5:145-56.

Cómo mejorar tu capacidad de comunicar

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):127-128

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

En la última década hemos asistido a un cambio radical en la manera de comunicar y difundir el conocimiento médico tanto cuando se trata de los resultados de una investigación científica como cuando se trata de docencia o actividad formativa. Las mismas revistas científicas se están esforzando por crear materiales muy gráficos e ilustrativos que permitan un acceso más intuitivo a sus contenidos y así lo reclaman a los autores que envían sus trabajos. El ejemplo más popular es la realización de *visual abstracts* o resúmenes visuales que acompañan la publicación de un original. Asimismo, los ponentes están intentando aumentar el interés y la participación de los asistentes, mejorando la visibilidad y calidad de su presentación y utilizando herramientas digitales que generen debate y mejoren su interacción en tiempo real.

Por supuesto, han proliferado en la red múltiples herramientas que pueden ayudarnos con estos retos.

Si nos centramos en herramientas para crear una presentación, es obligatorio citar Power Point (Ppt), que en las últimas versiones (Microsoft Office 2019 y 2021) permite acceder a una provisión de iconos para mejorar la estética de su presentación y, además, permite que el ponente realice su presentación activando su webcam para que el autor resulte visible mientras habla a los usuarios finales¹.

La provisión de iconos de Ppt es limitada, pero hay recursos web muy útiles que permiten acceder a bibliotecas de imágenes, tanto de iconos como de fotografías, para mejorar nuestros trabajos. Son un ejemplo de esto Pixbay, The Noun Project y Flaticon²⁻⁴.

Otras bibliotecas solamente de imágenes son Pexels y Unsplash^{5,6}.

Correspondencia: Marco Montomoli

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Avda. de Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

marcomontomoli@hotmail.it

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

Algo común a todas las herramientas que comentamos en este artículo es que suelen solicitar que el usuario se registre para acceder a sus contenidos o contienen una versión básica de acceso libre y una de pago más completa.

Por supuesto, Power Point no es el único programa para crear presentaciones. En este sentido, merece la pena recordar a Prezi, un programa que se comercializó en 2009 y que permite crear presentaciones extremadamente dinámicas⁷.

Sin embargo, lo más novedoso son las provisiones de plantillas preformadas, que el usuario puede personalizar, entre las cuales destaca Slidesgo, producto de Google, y Canva, una plataforma de diseño gráfico que permite ir más allá de las presentaciones, creando gráficos, carteles, documentos y otro contenido visual para redes sociales como es el ejemplo del *visual abstract*^{8,9}.

Si lo que estáis buscando es precisamente una herramienta que agilice vuestras creaciones gráficas, un recurso excelente es Mindthegraph, una plataforma para crear diseño especializada en contenidos científicos¹⁰.

Un paso más allá en la manera en que nos comunicamos es el desarrollo de la medicina gráfica, sobre todo orientada hacia la necesidad de educar a la población general sobre su salud, tanto en formato de cómics como de vídeo animado.

Ejemplar es el trabajo de una pareja de médicos españoles, Guido Rodríguez de Lema y Juan Sánchez-Verde Bilbao con la afición por el dibujo, que han creado la primera Unidad de Ilustración Médica en la Fundación Jiménez Díaz (fig. 1)¹¹.

Para los que se atreven, hay unas herramientas que les facilitarán el reto tanto en la creación de ilustraciones como de vídeos¹²⁻¹⁵.

Hacer más atractiva nuestra presentación no garantiza por sí solo el éxito. Por este motivo están siempre más en boga herramientas digitales que creen debate con el usuario y mejoren su interacción en tiempo real, como son Kahoot y Mentimeter, donde se pueden lanzar preguntas, sondeos o simplemente solicitar comentarios por escrito a los asistentes e ir comentándolos y desglosándolos durante la ponencia^{16,17}.

Por último, considero un requisito necesario del nefrólogo saber comunicar sus conocimientos tanto a los compañeros y a las

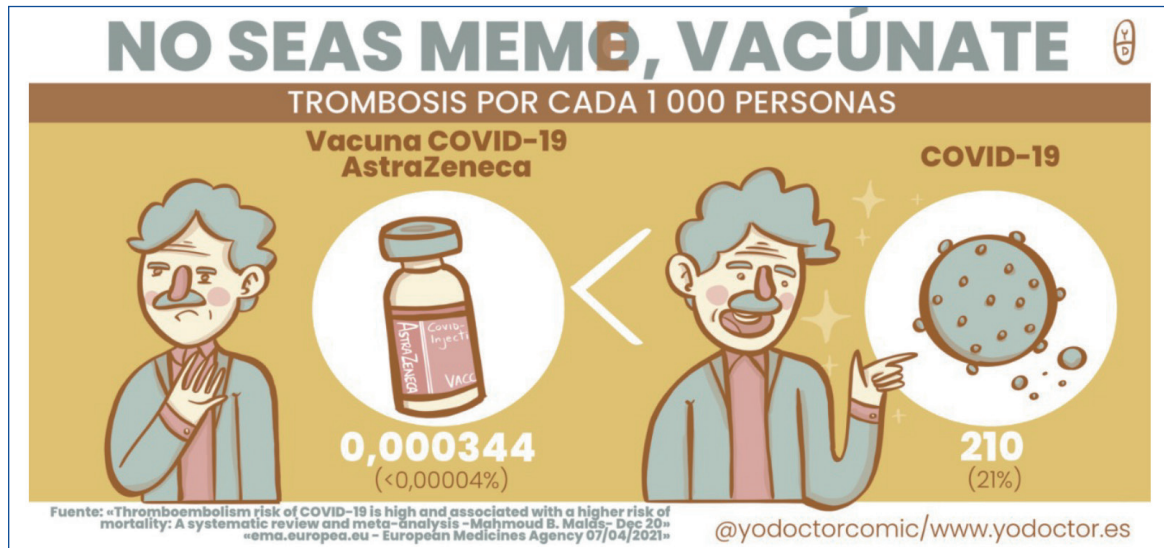


Figura 1. Vacúnate, no seas meme (<https://www.yodoctor.es/vacunatecovid/>). Ejemplo de una de las aplicaciones de la medicina gráfica para mejorar la trasmisión de información a los pacientes.

personas que se están formando como a los pacientes; una vez más, en la web hay miríadas de recursos valiosos.

Conflicto de intereses

El Dr. Marco Montomoli declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://www.microsoft.com/en-us/microsoft-365/powerpoint>
2. www.pixabay.com
3. <https://thenounproject.com/>
4. <https://www.flaticon.es/>
5. <https://www.pexels.com>
6. <https://unsplash.com/>
7. <https://prezi.com/>
8. <https://slidesgo.com>
9. <https://www.canva.com/>
10. <https://mindthegraph.com/>
11. <https://www.yodoctor.es>
12. <https://makebeliefscomix.com/Comix/>
13. <https://www.storyboardthat.com/storyboard-creator>
14. <https://www.vyond.com/>
15. <https://genial.ly/>
16. <https://kahoot.com>
17. <https://www.mentimeter.com>