

Es una colaboración S.E.N.-Fundación Renal



■ REVISIÓN MONOGRÁFICA

- Herramientas y estrategias para el éxito de un programa de toma de decisiones compartida

■ ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- Disminución del retraso de la función del injerto renal con la hipotermia: ¿máquina o donante?

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Fracaso renal agudo y síndrome nefrótico en paciente oncológico

■ CASOS CLÍNICOS

- Respuesta tardía a rituximab y antivirales de acción directa en crioglobulinemia asociada a virus de la hepatitis C
- Kidney Paired Donation with HLA Desensitization: expanding the boundaries of sensitized patients
- Sacubitril/valsartan in a patient with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease on Haemodialysis: a case report
- Glomerulonefritis posinfecciosa IgA dominante: a propósito de dos casos
- Anticoagulant-related nephropathy: An atypical case with two episodes

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- [¹⁸F]FDG PET/TC en la evaluación de la fibrosis retroperitoneal asociada a enfermedad de IgG4
- Tratamiento quirúrgico de aneurisma micótico con preservación de injerto renal

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Un cambio de era: cómo la inteligencia artificial está revolucionando la publicación científica

Edición para la Formación Médica Continua 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*

© 2023 Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, diríjase a CEDRO [www.cedro.org]).

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

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

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright>).

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

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

La Fundación Renal ahora, más cerca de los profesionales



Estamos
+ cerca de ti



Contribuimos a tu formación



**II Curso de actualización en
tratamiento de agua para
hemodiálisis**
Marzo 2024



**III Curso Resolución de conflictos
en nefrología**
Pendiente fecha 2024



**II Jornada de
psiconefrología**
Mayo 2024



**XXIX Curso de actualización
en técnicas de diálisis**
Febrero 2024 (solo para residentes)
En colaboración con SEN y SOMANE

Te facilitamos herramientas para ayudar a los pacientes

Nefrodiet

App para ayudar a las personas con enfermedad renal a alimentarse mejor

Talleres de cocina para personas con enfermedad renal y familiares

Habilidades y conocimientos para adecuar la dieta a los requerimientos de la persona con enfermedad renal

Programa de ejercicio intradiálisis

Programa de entrenamiento supervisado durante las sesiones de diálisis



Programas de prevención



RENATA,
mi nefróloga

Programa de prevención desde la infancia.
Disponible para centros sanitarios, educativos...

Escanéame para saber
todo lo que podemos
hacer por ti



Programa de ejercicio en diálisis

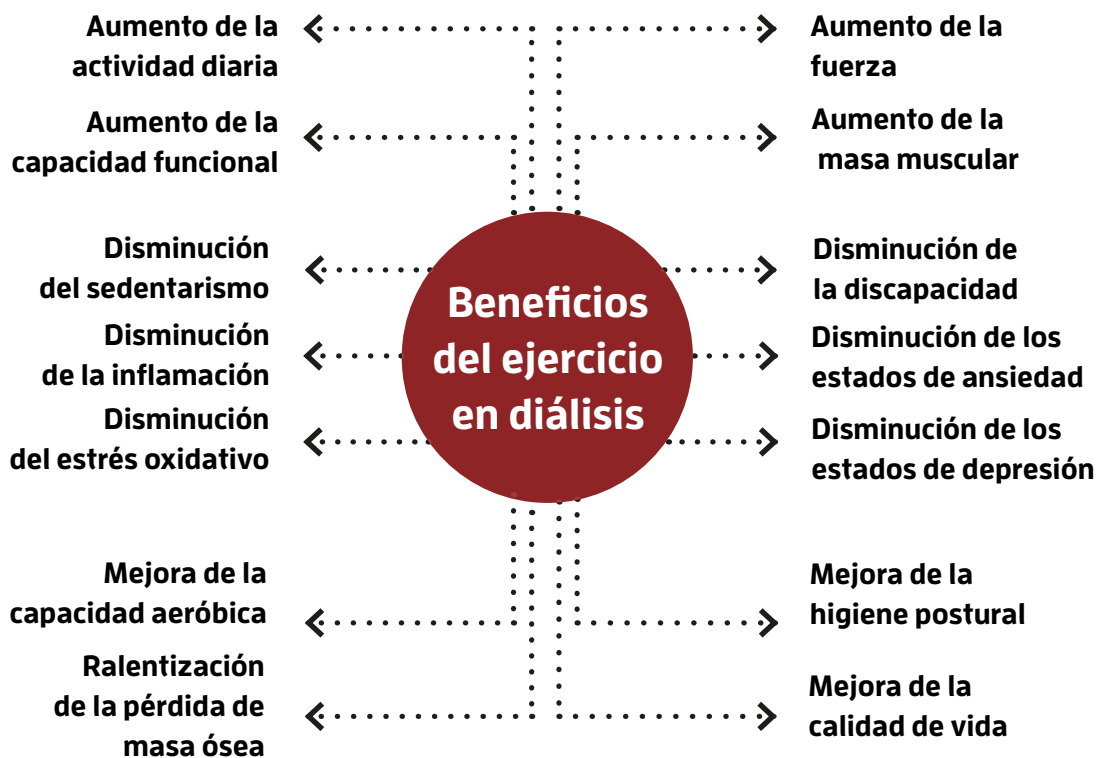


FUNDACIÓN **RENAL**

www.fundacionrenal.com



Desde 2016 · 604 pacientes con ERC beneficiados · 78 entrenadores deportivos



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

REVISIÓN MONOGRÁFICA

- 1 • **Herramientas y estrategias para el éxito de un programa de toma de decisiones compartida**
 Cristina Lucas Álvarez, Catherine Vanesa Martínez Rosero, Xhamy Yosue Martelli Guerrero, Mario Alfredo Prieto Velasco

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- 16 • **Disminución del retraso de la función del injerto renal con la hipotermia: ¿máquina o donante?**
 Edoardo Melilli, Maria Fiol, Gabriel Moreno-González

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 21 • **¿La temperatura fría del baño de hemodiálisis personalizada reduce la muerte o los ingresos por causa cardiovascular?**
MyTEMP writing committee: Garg AX, Al-Jaishi AA, Dixon SN, Sontrop JM, Anderson SJ, Bagga A, et al. Personalised cooler dialysate for patients receiving maintenance haemodialysis (MyTEMP): a pragmatic, cluster-randomised trial. Lancet. 2022;400:1693-703.
 Análisis crítico: Laura Salanova
- 24 • **¿Es apixabán no inferior a cumarínicos en términos de eficacia y seguridad en pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular no valvular?**
Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al.; RENAL-AF Investigators. Apixaban for Patients with Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Circulation. 2022;146:1735-45.
Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban with the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. Circulation. 2023;147:296-309.
 Análisis crítico: José Jesús Broseta, Diana Rodríguez-Espinosa, José Herrero, Aleix Cases
- 29 • **¿Es el aprocintan, un antagonista dual de la endotelina, eficaz para mejorar el control de la tensión arterial en los pacientes con hipertensión resistente?**
Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaietash P, Bakris GL, Flack JM, et al. Dual endothelin antagonist aprocintan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2022;400:1927-37.
 Análisis crítico: David Rodríguez Santarelli
- 35 • **¿Existen diferencias en eventos vasculares entre la toma de antihipertensivos por la mañana o por la noche?**
Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022;400:1417-25.
 Análisis crítico: Javier Arias Alcalá, Cristian Rodelo-Haad, Rafael Santamaría
- 39 • **¿Es efectivo y seguro utilizar terapia CAR-T en el lupus eritematoso sistémico grave refractario a otros tratamientos?**
Mackensen A, Müller F, Mouggiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nature Medicine. 2022;28:2124-32.
 Análisis crítico: Miguel Ángel Solís Salguero, Francesc Moncho Francés

- 42 • **¿Son los autoanticuerpos antinefrina responsables de la pérdida de integridad del poro de filtración glomerular y la aparición de proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico a lesiones mínimas de causa no genética?**
Watts AJB, Keller KH, Lerner G, Rosales I, Collins AB, Sekulic M, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:238-52.
Análisis crítico: Gema Ariceta Iraola
- 47 • **¿Debemos restringir la fluidoterapia en pacientes con shock séptico en las Unidades de Cuidados Intensivos?**
Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al.; CLASSIC Trial Group. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl Med.* 2022;386:2459-70.
Análisis crítico: Laura Medina Zahonero, Esther Ortega Junco, Raquel Barba Teba, Verónica Rubio Menéndez
- 50 • **¿La monitorización postrasplante mediante dd-cfDNA permite identificar el rechazo clínico y subclínico en la práctica clínica habitual?**
Bu L, Gupta G, Pai A, Anand S, Stites E, Moinuddin I, et al. Clinical outcomes from the Assessing Donor-derived cell-free DNA Monitoring Insights of kidney Allografts with Longitudinal surveillance (ADMIRAL) study. *Kidney Int.* 2022;101:793-803.
Análisis crítico: Elena Cuadrado-Payán, David Cucchiari
- 55 • **¿Mejorará el uso de Plasmalyte frente a la solución salina al 0,9% los resultados del trasplante renal?**
Pascoe EM, Chadban SJ, Fahim MA, Hawley CM, Johnson DW, Collins MG; BEST-Fluids Investigators and the Australasian Kidney Trials Network. Statistical analysis plan for Better Evidence for Selecting Transplant Fluids (BEST-Fluids): a randomised controlled trial of the effect of intravenous fluid therapy with balanced crystalloid versus saline on the incidence of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Trials.* 2022;23:52.
Análisis crítico: Laura Morantes, Diana Rodríguez-Espinosa
- 59 • **¿Es maribavir un tratamiento eficaz en las infecciones por citomegalovirus refractarias al tratamiento antiviral convencional?**
Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al.; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections with or without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75:690-701.
Análisis crítico: Paula Mora López, Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo, David Beltrán Mallén, Verónica Alexandra Villa Ayala, Luzía Sescún López Royo, Cristina Medrano Villaroya, Alex Gutiérrez Dalmau
- 65 • **¿Desempeñan un papel relevante los micro-ARN en el desarrollo de la poliquistosis renal del adulto?**
Lakhia R, Ramalingam H, Chang CM, Cobo-Stark P, Biggers L, Flaten A, et al. PKD1 and PKD2 mRNA cis-inhibition drives polycystic kidney disease progression. *Nat Commun.* 2022;13:4765.
Análisis crítico: Eliecer Coto, Helena Gil-Peña
- 68 • **¿Puede un régimen optimizado de diálisis peritoneal automatizada que combine soluciones con altas y muy bajas concentraciones de glucosa conseguir una menor absorción de glucosa y mejor ultrafiltración y depuración de pequeñas moléculas respecto a un régimen de diálisis peritoneal automatizada estándar?**
Bergling K, de Arteaga J, Ledesma F, Öberg CM. Optimised versus standard automated peritoneal dialysis regimens pilot study (OptiStAR): A randomised controlled crossover trial. *Perit Dial Int.* 2022;42:615-21.
Análisis crítico: Juan Carlos Quevedo Reina, Cristo Adonay Santana Quintana

CASO CLÍNICO CERRADO

- 71 • **Fracaso renal agudo y síndrome nefrótico en paciente oncológico**
Irene Mínguez Toral, Ana Saiz González, Francisco Javier Díaz Crespo, Milagros Fernández-Lucas, Vanessa Lopes Martín

CASOS CLÍNICOS

- 79 • **Respuesta tardía a rituximab y antivirales de acción directa en crioglobulinemia asociada a virus de la hepatitis C**
Laura Paniagua, Silvia Goñi, Ignacio Lorenzo, Clara Boneta, Ángel Panizo
- 83 • **Kidney Paired Donation with HLA Desensitization – expanding the boundaries of sensitized patients**
Gonçalo Calheiros Cruz, Manuela Almeida, Círia Sousa, Cátia Figueiredo, Sofia Ventura, Sandra Tafulo, Jorge Malheiro, Sofia Pedroso, Susana Sampaio, Leonídio Dias, La Salette Martins
- 88 • **Sacubitril/valsartan in a patient with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease on Haemodialysis: a case report**
Maria Rita Lima, Bruno M. Rocha, André Weigert, Carlos MT Aguiar
- 94 • **Glomerulonefritis posinfecciosa IgA dominante: a propósito de dos casos**
María Dolores Salmerón-Rodríguez, Isabel María Villegas-Pérez, María Paloma Flores-Paloma, María del Carmen Prados-Soler, Mercedes Caba-Molina, Francisco Javier González-Martínez
- 102 • **Anticoagulant-related nephropathy: An atypical case with two episodes**
Ana Piedade, Patrícia Domingues, António Inácio, Beatriz Mendes, Liliana Cunha, Mário Gois, Lúcia Parreira, Patrícia Valério

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 107 • **[¹⁸F]FDG PET/TC en la evaluación de la fibrosis retroperitoneal asociada a enfermedad de IgG4**
Yiralaine Herrera-Martínez, Irene Acevedo-Báñez, Álvaro Bonilla de Damiá, José Manuel Jiménez-Hoyuela García
- 109 • **Tratamiento quirúrgico de aneurisma micótico con preservación de injerto renal**
Gabriel Manuel González Suárez, Jackson Ocho Moncada, Laura Boix Soler, Jehimy Jean Álvarez Saltos, Leyre García Cantalejo, Yanel Adriana Acosta Baptista, Ana Merino-Ribas, Nadia Martín Alemany, Claudia Marcela Castillo Devia, Cristina Noboa Páez, Pere Torguet Escuder, Jordi Calabia Martínez

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 112 • **Un cambio de era: cómo la inteligencia artificial está revolucionando la publicación científica**
Marco Montomoli



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

¡Más de 32.000 descargas!

Nueva versión 2023

- 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:

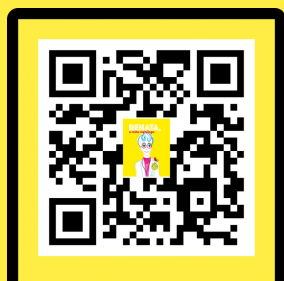


Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición de la S.E.N.

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

RENATA,

mi nefróloga



 Círculo Rojo
EDITORIAL

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


FUNDACIÓN RENAL

Herramientas y estrategias para el éxito de un programa de toma de decisiones compartida

Cristina Lucas Álvarez, Caterine Vanesa Martínez Rosero, Xhamy Yosue Martelli Guerrero, Mario Alfredo Prieto Velasco

Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial Universitario de León. León

NefroPlus 2023;15(1):1-15

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Objetivo. Describir las herramientas y el proceso de toma de decisiones compartida en el entorno de la nefrología con especial foco en el campo de la elección de la modalidad de tratamiento renal sustitutivo.

Método. Revisión monográfica, no sistemática.

Fuentes de datos. Búsqueda bibliográfica en PubMed en inglés con límite de fecha de 30 de marzo de 2023.

Selección de estudios. Artículos en inglés (revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, artículos de opinión y ensayos clínicos) y documentos oficiales (programa Mentoring, proyecto ACERCA y Ley de Autonomía del Paciente).

Conclusiones. En la actualidad se entiende que la toma de decisiones debe tener en cuenta las preferencias y valores de los pacientes, y que se utiliza como estrategia para mejorar la atención médica a los pacientes. Las herramientas para la ayuda a la toma de decisiones compartidas son un elemento clave para capacitar a los pacientes en la toma de decisiones y fomentar su participación en el proceso. La implementación de un programa de ayuda a la toma de decisiones compartida proporciona continuidad en la transición entre enfermedad renal crónica avanzada y tratamiento renal sustitutivo, y aporta diversos beneficios a los pacientes, lo que a largo plazo se traduce en mejores resultados de salud.

Palabras clave: Toma de decisiones compartida. Enfermedad renal crónica. Herramientas para la ayuda a la toma de decisiones. Tratamiento renal sustitutivo. Proceso asistencial.

INTRODUCCIÓN

La toma de decisiones (TD) en el campo de la salud es un proceso en el que se selecciona una acción entre diversas opciones, teniendo en cuenta los objetivos y necesidades de los pacientes, la eficacia y eficiencia de los tratamientos, así como los recursos disponibles. Este proceso necesita una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios de cada opción, así como la evaluación de la evidencia disponible para tomar una decisión informada¹.

Existen diversos modelos para la TD, pero, dependiendo de la información transmitida al paciente y de su participación, los podemos clasificar en^{2,3}:

- **Modelo paternalista:** el profesional de la salud toma la decisión de tratamiento en lugar de la persona que busca aten-

ción médica. El principal inconveniente de este modelo es que no respeta la autonomía del paciente.

- **Modelo informado:** el paciente toma la decisión definitiva tras ser informado por el personal sanitario. El inconveniente de este modelo es que el personal sanitario tiene un papel limitado.
- **Modelo de toma de decisiones compartida (TDC):** el paciente toma una decisión de manera participativa e informada. Se considera el punto intermedio entre los modelos de TD paternalista e informado.

Actualmente se entiende, tanto por la sociedad en general como por las sociedades científicas^{4,5}, que la TD debe tener en cuenta las preferencias y valores personales de los pacientes. En el caso concreto de la enfermedad renal crónica (ERC), se recomienda la educación y participación del paciente para la TD de las distintas modalidades de tratamiento renal sustitutivo (TRS) de la ERC, incluyendo la opción no TRS^{4,6}. Esto implica involucrar a los pacientes en la TD médicas y ofrecerles información clara y comprensible sobre las opciones de tratamiento disponibles⁷. La TDC es una estrategia que sirve para mejorar la atención médica y los resultados de salud de los pacientes. Todo ello viene reconocido en la Ley de Autonomía del Paciente⁸ que establece el derecho de los pacientes a recibir información clara y comprensible sobre su estado de salud, así como a participar en las TD que afecten a su tratamiento médico.

Correspondencia: Cristina Lucas Álvarez

Servicio de Nefrología.

Complejo Asistencial Universitario de León.

Altos de Nava, s/n. 24008 León.

clucasa@saludcastillayleon.es

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

TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA

El modelo de TDC comprende un proceso que se puede estratificar en tres pasos^{9,10} (fig. 1): *primero*, información global: se proporciona al paciente información sobre la ERC, pronóstico y posibles opciones diagnósticas y/o terapéuticas; *segundo*, presentación de opciones: se busca que los pacientes reconozcan sus preferencias y valores personales y cómo éstos encajan en las distintas opciones de tratamiento en cuanto a riesgos, beneficios y consecuencias, y, finalmente, *tercero*, las dos partes llegan a un consenso sobre la mejor opción de tratamiento factible.

Estos pasos de la TDC del TRS incluyen, por tanto, invitar al paciente a participar activamente, intercambiar información basada en la evidencia, reconocer valores y preferencias, permitir que la persona tome una decisión de tratamiento inicial/preferida y obtener una decisión final revisada en común¹¹.

La TD en pacientes con ERC avanzada (ERCA) es compleja y más aún en los pacientes ancianos. La calidad de la TDC sobre la ERC suele ser baja, con altas tasas de arrepentimiento después del inicio de TRS¹². Los estudios estiman que menos del 10% de los pacientes en diálisis hablan de su pronóstico con los nefrólogos a pesar de que el 90% desea hacerlo¹³. A consecuencia de ello, muchos pacientes mayores se arrepienten del tratamiento porque sobrestiman los beneficios y el bienestar de la diálisis¹⁴. La falta de comprensión de las modalidades de TRS puede contribuir a la indecisión. A pesar de que la TDC es reconocida como un pilar de los estándares y políticas de calidad nacionales e internacionales, la evidencia muestra que los pacientes con ERC tienen una participación limitada en el proceso¹⁵.

En el trabajo de Shi et al. de 2022, tras analizar los resultados de 32 estudios, se agrupan en cuatro los factores que influyen en la TDC: *motivos personales de los pacientes, factores rela-*

*cionados con la familia, factores relacionados con los profesionales de la salud (PS) y factores sociales de los pacientes*¹⁶. Todos ellos desempeñan un papel importante en la TDC, que derivará en un resultado de atención médica. Para valorar su calidad, se recomienda el uso de un modelo que comprende la valoración de: *seguridad, efectividad, accesibilidad, aceptabilidad, equidad y eficiencia*. La *seguridad* se refiere a la protección de los pacientes contra riesgos innecesarios y daños. La *efectividad* se relaciona con la capacidad para lograr los resultados esperados y mejorar la salud de los pacientes. La *accesibilidad* se refiere a la disponibilidad y accesibilidad de los servicios de salud para los pacientes. La *aceptabilidad* se relaciona con la satisfacción del paciente con la atención prestada. La *equidad* se refiere a la igualdad de acceso y tratamiento para todos los pacientes, independientemente de sus circunstancias personales. Por último, la *eficiencia* se relaciona con la utilización óptima de los recursos para proporcionar una atención médica de alta calidad¹⁷.

En una revisión sistemática de intervenciones con TDC en enfermedades crónicas, no se detectaron efectos adversos derivados de ninguna intervención, pero obtuvieron beneficios los individuos que recibían la intervención frente a los controles en indicadores del estado de salud física y psicológica, y en las capacidades para autogestionar su propia enfermedad cuando se comparan con los cuidados habituales. Los efectos eran mayores cuando la intervención era más exhaustiva y estaba más integrada en la atención sanitaria habitual¹⁸. Sin embargo, en otras revisiones, también sistemáticas, solo encontraban repercusión del uso de la TDC sobre variables afectivo-cognitivas. Es de remarcar que la percepción del beneficio era mayor cuando la valoraba el paciente (52%) que cuando la valoraba el profesional clínico (0%)¹⁹.

La TDC es un proceso de continuidad de la atención en la transición ERCA-TRS que precisa establecer un terreno común entre las diferentes opciones terapéuticas, centrado en el paciente,

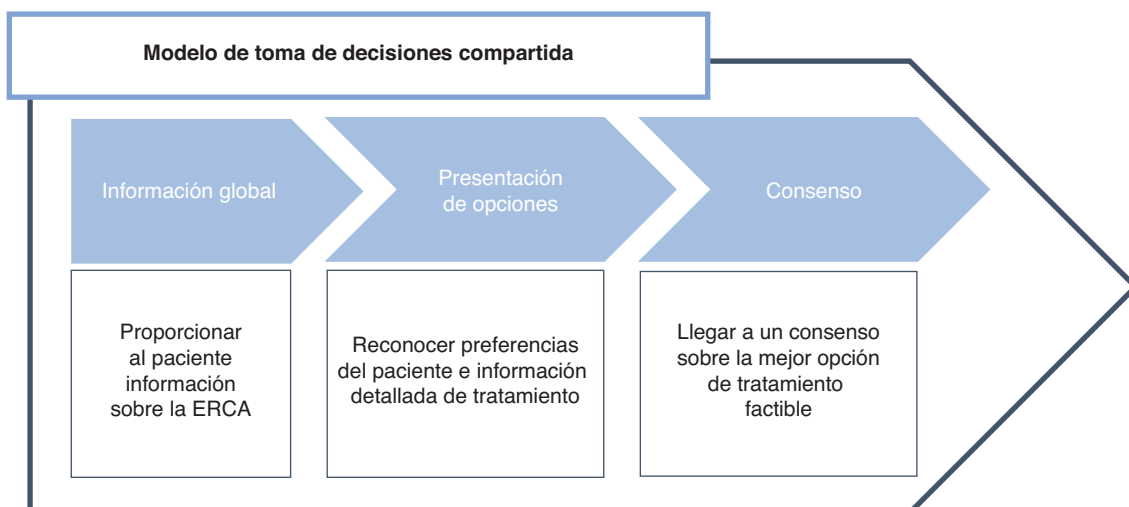


Figura 1. Modelo de toma de decisiones compartidas. ERCA: enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4-5).

con un enfoque holístico^{15,20,21}, en el que intervienen diferentes profesionales, en diferentes escenarios y en diferentes momentos de la enfermedad²².

El desarrollo de un programa estructurado de TDC aporta diversos beneficios para el paciente, disminuyendo la ansiedad y el miedo ante la enfermedad²³ y la transición entre modalidades, lo que a largo plazo se traduce en una mejor adherencia a la modalidad elegida^{24,25}, fomenta el autocuidado²⁶ y aumenta la satisfacción del paciente con la decisión tomada²⁴ (tabla 1). Asimismo, proporciona una mayor eficiencia en términos de recursos sanitarios al disminuir el número de pacientes que inician de manera urgente diálisis²⁷ y al aumentar el número de pacientes que eligen modalidades domiciliarias¹¹, y, en última instancia, puede reducir la mortalidad²⁸.

La TDC requiere que las probabilidades basadas en la evidencia se transmitan al paciente de manera que pueda entenderlas fácilmente y que sea capaz de identificar sus prioridades. Existen diversos modelos para alcanzar estos objetivos, pero no todos han demostrado ser útiles. Para facilitar el papel del paciente en la TDC, se desarrollaron las herramientas de ayuda a la toma de decisiones compartida (HATDC).

HERRAMIENTAS DE AYUDA A LA TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA

En 2013 se publicaron los Estándares Internacionales (EI)³³ para el desarrollo de las HATDC. Estos estándares nos ayudan a ana-

lizar qué requisitos deben tener las HATDC para cumplir sus objetivos de la mejor manera posible. Las HATDC son recursos diseñados para utilizarse como complementos al asesoramiento de los pacientes en el proceso de TDC y requieren estar basados en la evidencia³⁴.

¿Qué son las HATDC?

Son estrategias desarrolladas para ayudar a los pacientes en el proceso de TDC, en especial cuando se necesita elegir entre las diferentes modalidades de TRS, con el fin de promover la participación, reflexión y/o análisis entre los pacientes, PS y otros colaboradores (familia, otros pacientes, etc.)³⁵.

¿Por qué hay que utilizar HATDC?

Actualmente se reconoce la autonomía del paciente como un derecho fundamental⁸. Las HATDC nos ayudan a integrar en la práctica clínica dicho principio y a dar respuesta a la necesidad de promover la participación y la implicación del paciente durante el proceso de TDC. El objetivo final es mejorar su satisfacción con la decisión tomada y, si es posible, obtener mejores resultados en salud independientemente de la modalidad de TRS elegida³⁵.

¿Por qué se necesitan estándares?

Dada la necesidad de mejorar la calidad y la eficacia de las ayudas en la TD se describieron los EI. La primera descripción se

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la toma de decisiones compartida

Ventajas	Desventajas
Aumenta la satisfacción del paciente al sentirse más involucrado y tomar decisiones consensuadas con su médico	Mayor carga de trabajo para los profesionales de la salud. Implica la necesidad de una comunicación más efectiva y mayor participación del paciente
Mejora la calidad de las decisiones y la personalización del tratamiento ¹⁰	Mayor necesidad de tiempo y recursos. Es necesario que los profesionales de la salud tengan habilidades de comunicación efectiva
Mejora la adherencia del paciente al tratamiento al sentirse más comprometido con las decisiones tomadas	Puede haber desacuerdos sobre las opciones de tratamiento, lo que puede llevar a una toma de decisiones insatisfactoria y pérdida de confianza entre el paciente y el profesional de la salud ²⁹
Mayor confianza en sus decisiones de tratamiento	La TD puede verse limitada por la baja alfabetización en salud de algunos pacientes, lo que dificulta su comprensión de la información y su capacidad para participar de manera activa en la TD ⁹
Reducción del estrés y la ansiedad asociados con la TD médicas difíciles ³⁰	Puede crear desafíos en el proceso de obtener el consentimiento informado. Los pacientes pueden sentirse presionados para tomar decisiones de las que no están completamente seguros
Mejora de los resultados de salud. Los pacientes son propensos a seguir un plan de tratamiento con el que se sienten cómodos ³¹	Percepción de falta de apoyo emocional para los pacientes y sus familias ³²

TD: toma de decisiones; TDC: toma de decisiones compartida.

Tabla 2. Dominios centrales de los Estándares Internacionales de ayuda a la toma de decisiones del paciente

1. Desarrollo sistemático
2. Proporcionar información equilibrada
3. Presentación de probabilidades
4. Clarificación de valores
5. Historias personales
6. Orientación y/o preparación
7. Abordar los conflictos de intereses en salud
8. Alfabetización en salud
9. Basar la información en la evidencia científica
10. Medir la efectividad
11. Implementación de las ayudas a la TD

realizó en 2005 y, posteriormente, en 2013. Existen 12 dimensiones que deben tenerse en cuenta en las HATDC. En la última actualización del 2021 se resumen en 11 dominios centrales³⁴ (tabla 2).

Desarrollo sistemático

En la versión original de los EI se hacía hincapié en el proceso de desarrollo mientras que, en la última actualización en 2021, se da una importancia creciente a involucrar a los propios pacientes en el desarrollo de las HATDC³⁶.

En el desarrollo de las HATDC se incluyen tres elementos clave³⁶ (fig. 2):

- *Comprender las necesidades y el contexto de los pacientes para la TD:* se puede evaluar de diversas maneras mediante

revisiones de la literatura y recolección de datos a través de entrevistas, observaciones y/o encuestas.

- *Desarrollar el protocolo:* incluye pasos relacionados con la selección del formato de las HATDC y la revisión del contenido.
- *Observar* cómo interactúan los pacientes que se han enfrentado a la elección de una de las modalidades de TRS con el PS que los atienden y, finalmente, pasar a su uso en la práctica clínica.

Proporcionar información equilibrada (fig. 3)

Lo anterior significa brindar al paciente información completa, imparcial y neutral de las modalidades de TRS³⁵. Una decisión informada tiene lugar cuando: el paciente conoce las diferentes modalidades de TRS y su importancia, se ha evaluado de forma no sesgada la probabilidad de que ocurra alguna complicación (p. ej., disfunción del acceso para la diálisis) y, finalmente, teniendo en cuenta los pros y contras de las distintas modalidades de TRS y cómo encajan éstas con sus preferencias y valores, se toma una decisión³⁵.

Para presentar la información, se debe evitar la introducción de sesgos, entre ellos los efectos de encuadre³⁷. Por ejemplo, se observó que presentar una modalidad terapéutica como una oportunidad y no como una opción, estaba relacionado con una mayor tendencia a elegir la misma y una reducción del número de preguntas sobre otras alternativas. Esto refuerza el mensaje de que a los pacientes se les debe dar a elegir entre todas las modalidades (salvo contraindicación médica absoluta) en lugar de pedirles que acepten una en concreto.

Presentación de probabilidades

La TDC requiere que las probabilidades basadas en la evidencia se transmitan al paciente de una manera que pueda entender fácil-

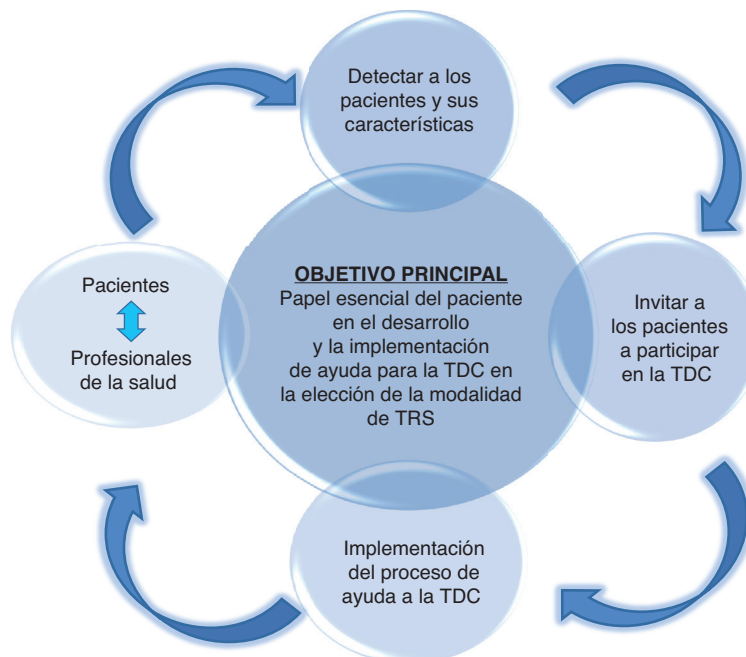


Figura 2. Proceso de desarrollo de modelos que incorporan el diseño centrado en el usuario. TDC: toma de decisiones compartida; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

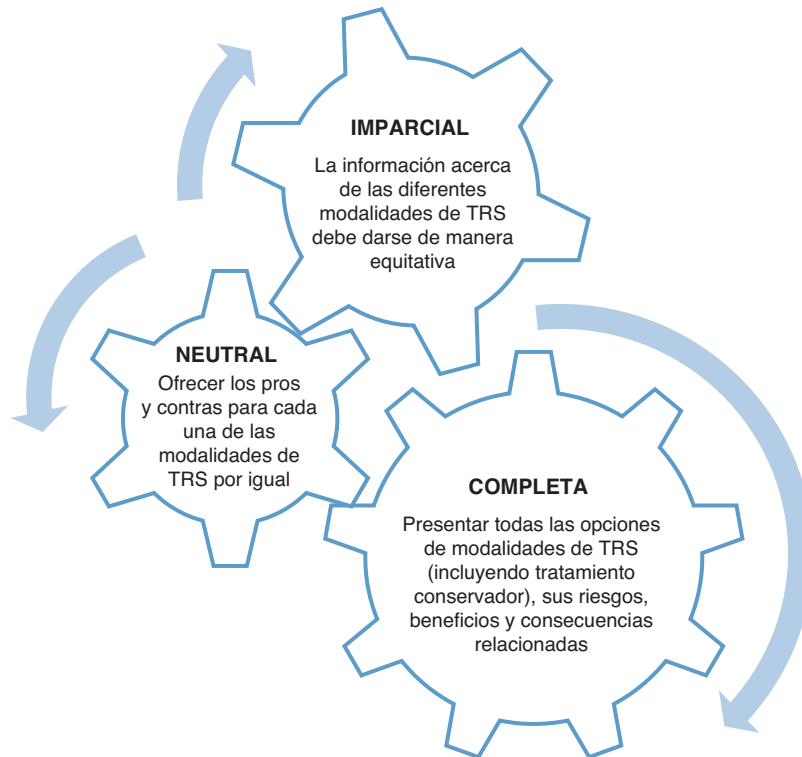


Figura 3. Definición de presentación equilibrada acerca de las modalidades de TRS. TRS: tratamiento renal sustitutivo.

mente para comparar opciones y llegar así a una decisión informada (fig. 4). Respecto a la información numérica en las HATDC:

a. *Los El respaldan que se proporcione información cuantitativa como indicador de calidad. Se ha descrito que la combi-*

nación de formatos de riesgo verbal y numérico puede conducir a una sobreestimación³⁸, por lo que se debería tener cuidado cuando se utilizan conjuntamente. En cuanto al uso de formatos de probabilidad para que ocurra un evento, las proporciones de probabilidad «1 en X» (p. ej., 1 en 10) pro-

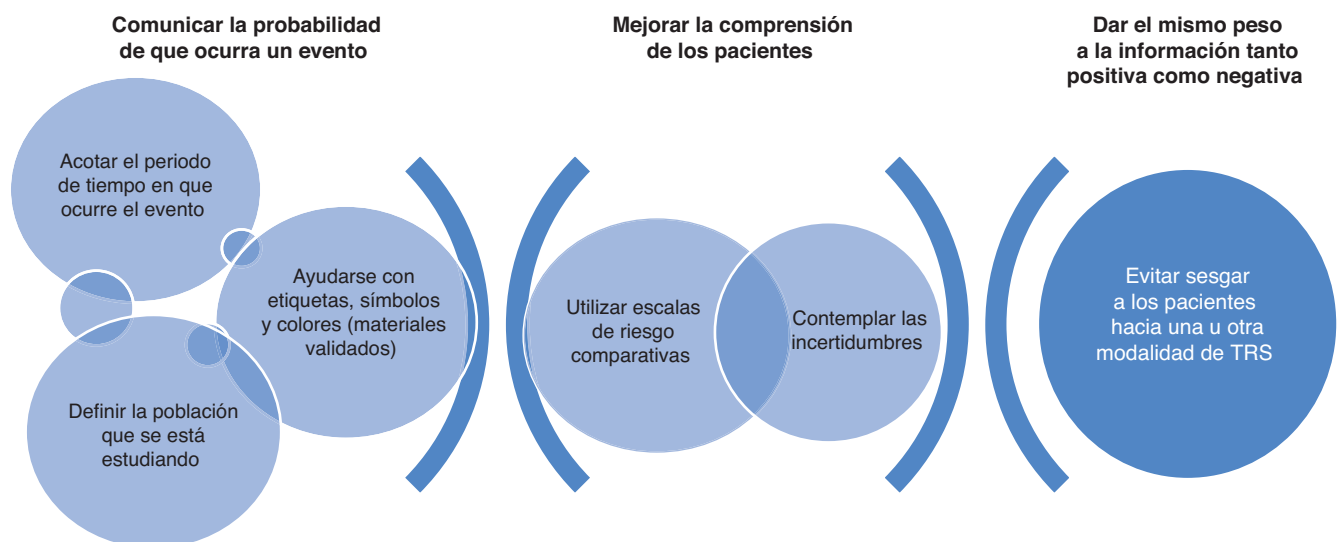


Figura 4. Recomendaciones fundamentales para expresar probabilidades. TRS: tratamiento renal sustitutivo.

Basada en Bonner et al.⁴¹.

dujeron estimaciones subjetivas más altas que las mismas magnitudes de probabilidad expresadas como porcentajes³⁹. Esto ha sido etiquetado como el efecto 1-en-X.

- b. *Formatos visuales.* Se recomienda presentar las tasas de eventos con formatos visuales como conjuntos de iconos, gráficos de barras o diagramas de flujo⁴⁰. En comparación con la información de riesgo numérico, los gráficos pueden requerir menos esfuerzo cognitivo para comprenderlos⁴¹. La información gráfica puede ser más útil cuando se quieren transmitir aspectos generales, a diferencia de las representaciones numéricas, que pueden ser adecuadas para dar a conocer aspectos más precisos⁴². Es muy importante tener en cuenta que las representaciones visuales promueven la comprensión y evaluación imparcial del riesgo.
- c. *Papel de la alfabetización gráfica.* La alfabetización gráfica es la capacidad de comprender información representada gráficamente y puede evaluarse utilizando instrumentos objetivos y subjetivos⁴³. Las HATDC en formato visual deben ser simples y proporcionar explicaciones claras para transmitir el significado de la información importante⁴⁰.

Clarificación de valores

La TDC está particularmente indicada en situaciones clínicas donde la «mejor» opción puede diferir entre las personas, dependiendo de lo que les importe. Los métodos de clarificación de valores están destinados a ayudar a los pacientes a evaluar la importancia y/o conveniencia de diferentes escenarios para tener más criterios a la hora de elegir una modalidad de TRS frente a otra³⁵. Los métodos pueden ser implícitos y no interactivos o explícitos e interactivos. La evidencia actual sugiere que las HATDC deben incluir un método de clarificación explícito⁴⁴. Existen muchos métodos en la literatura, entre los cuales están, por ejemplo, el análisis de la decisión, pros y contras, y escalas de clasificación, entre otros⁴⁴.

Historias personales en las HATDC

Las historias personales proporcionan ejemplos ilustrativos de las experiencias de pacientes que ya han elegido una modalidad de TRS y que son relevantes para la decisión³⁵. Se ha demostrado que estas tienden a ser más atractivas y se recuerdan mejor, y además pueden cambiar actitudes y juicios. Por el contrario, varios estudios mostraron que también tenían un efecto negativo significativo en las intenciones y comportamientos⁴⁵ dado que algunos pacientes pueden ocultar malas experiencias o sobrevalorarlas.

Orientación y/o preparación en las HATDC

Los pacientes son capaces de realizar una mejor TDC cuando reciben asesoramiento para realizar un proceso de reflexión/razonamiento y cuando lo comparten con otros³⁵.

El asesoramiento (*coaching*) y la orientación (*guidance*) son métodos diseñados para ayudar a los pacientes a reflexionar sobre las diferentes opciones y entrenarlos para argumentar, discutir y acordar con su médico la mejor opción.

- *Asesoramiento:* se lleva a cabo por PS entrenado, de forma presencial o telemática (teléfono o videollamada), para dar apoyo, pero sin dirigir la decisión.

- Debe realizarse antes y/o después de utilizar las HATDC.
- Debe proporcionar información, verificar que se comprende la decisión y tener en cuenta el conjunto de necesidades para la implementación y la facilitación de la TD³⁵.

- *Orientación:* se proporciona al paciente durante todo el proceso de TD. Se puede dar orientación mediante materiales interactivos (vídeos, aplicaciones web o aplicaciones, etc.) o no interactivos (folletos, fichas, etc.) donde se contemplen todas las modalidades de TRS³⁵, evaluar con qué concepto se ha quedado el paciente y verificar qué ha comprendido de lo que se ha explicado.

Abordar los conflictos de intereses en salud

Los EI requieren que se revelen las fuentes de financiación para desarrollar y distribuir las HATDC, y que se especifique si los autores o sus afiliaciones tienen conflictos de intereses con las decisiones tomadas^{35,45,46}.

Alfabetización en salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS,1986) definió la alfabetización en salud como «las habilidades cognitivas y sociales que determinan la motivación y la capacidad de las personas para acceder, comprender y utilizar la información de forma que promuevan y mantengan una buena salud».

Las HATDC son un claro ejemplo de ayuda para una adecuada decisión, pero se ha evidenciado que pocas abordan las necesidades de los adultos con menor alfabetización en salud⁴⁷. Muscat et al. intentaron evaluar hasta qué punto las HATDC están diseñadas para satisfacer las necesidades de las poblaciones desfavorecidas y con baja alfabetización en salud, y observaron que solo el 11% (25/213 HATDC) incluía a estos grupos de población. Cuando se evaluó la demanda cognitiva, una tercera parte de los estudios (8/25) se ajustaban a los estándares mínimos en cuanto a la legibilidad⁴⁸.

Basar la información en la evidencia científica

Las HATDC deben ajustarse a la evidencia científica actualizada y para ello deben elaborarse de acuerdo con revisiones sistemáticas que eviten, en la medida de lo posible, los distintos sesgos³⁵.

- *Elección informada del paciente:* las HATDC deben incluir información imparcial sobre los beneficios y los riesgos de las modalidades de TRS disponibles, así como sus problemas de implementación (p. ej., coste o implicaciones en el estilo de vida)⁴⁹.
- *Atención centrada en el paciente:* requiere que los pacientes participen activamente en la TD y se les proporcione la información y el apoyo que necesitan para la TD³⁵.
- *La medicina basada en la evidencia* tiene 2 principios: primero, reconoce que no todas las observaciones y modelos están igualmente protegidos frente a errores aleatorios y sistemáticos²⁴, y, segundo, sostiene que la evidencia nunca es suficiente para informar completamente sobre una modalidad y debe aplicarse en un contexto y a un paciente en par-

ricular cuyas metas, valores, circunstancias y preferencias diferirán de los de otros pacientes⁴⁹.

Medir la efectividad de las HATDC

Para establecer la efectividad de las HATDC, se debe obtener evidencia sobre si contribuye a mejorar al menos dos aspectos³⁵:

1. *Calidad del proceso de TDC*: evaluar en qué medida las HATDC ayudan al paciente a reconocer que debe elegir una opción respecto al TRS; sentirse informado acerca de las opciones y sus características; tener claro qué aspectos de la decisión le importan más; discutir objetivos, preocupaciones y preferencias, e involucrarse en la TD.
2. *Calidad de la decisión*: evaluar si la decisión es coherente con los valores manifestados por la persona.

Implementación de las ayudas a la toma de decisiones

Las ayudas no son «métodos mágicos»⁵⁰. Su utilidad dependerá, en última instancia, del contexto y la implementación. En la última revisión de los El de 2021 acerca de la implementación, mediante la revisión de la literatura, se resumieron 8 teorías: evitar las ayudas complejas porque será más propenso a no utilizarlas, priorizar las necesidades inmediatas o urgentes, involucrar a todo el equipo estableciendo objetivos, incentivar y apoyar al equipo que presta la atención (normalmente nefrólogo y enfermeras), invitar a los pacientes a usar las ayudas durante el proceso de TDC, planificar la implementación, sistematizar la entrega de ayudas a los pacientes antes de iniciar la consulta y medir los resultados para mejorar⁵⁰.

En la tabla 3 se presentan, de manera resumida, ventajas e inconvenientes de las HATDC.

ORGANIZACIÓN DE LA TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA EN LA ERC

Como en todo proceso, es fundamental definir «a quién» va dirigido, «quién» lo realiza y «dónde», «cuándo» y «con qué» se realizará el proceso⁵¹. Hay diferencias sustanciales en cómo se organizan distintas unidades⁵², pero hay puntos esenciales compartidos.

¿«A quién» va dirigido el proceso de toma de decisiones compartida?

El programa de TDC debería estar accesible a todos los pacientes en cualquier momento de la enfermedad, prestando atención a la tasa de progresión de cada paciente y siendo obligatorio en estadios 4 y 5 (ERCA). También debería ofrecerse a todos los pacientes ante los potenciales cambios de su situación personal, sanitaria y/o emocional^{20,24} que puedan cambiar su decisión e incluir a aquellos pacientes con inicio no programado en TRS^{2,21,24}. El equipo de TDC debería fomentar que el paciente no tome una decisión sin haber participado en el proceso de TDC².

¿«Quién» forma parte del equipo de toma de decisiones compartida?

Como mínimo, el equipo debería estar formado por *un nefrólogo y una enfermera con experiencia en TRS*, aunque el equipo ideal incluiría, además, trabajador social, nutricionista, psicólogo, fisioterapeuta (todos ellos especializados en ERC) y paciente experto^{15,21,53,54}. La relación de pacientes óptima es de un nefrólogo y una enfermera por cada 200 pacientes para garantizar la continuidad en el trabajo y la calidad asistencial de la unidad²¹.

Tabla 3. Ventajas y desventajas en el uso de las herramientas para la ayuda de toma de decisiones

Ventajas	Desventajas
Son estrategias basadas en la evidencia que se utilizan para ayudar al paciente en el proceso de TD, por lo que no solamente se implementan, sino que también miden resultados para mejorar ³⁴	Muchas de estas estrategias necesitan que el paciente tenga algún grado de capacidad de análisis para entender la información que se trata de transmitir
El uso de métodos en que se implementen números (p. ej., probabilidades) o gráficos hace más resumidos y concretos algunos datos que son de interés ⁴²	Una de las barreras es la falta de alfabetización en salud dado que la mayoría de los pacientes con ERCA tienen edad avanzada y otros pueden pertenecer a poblaciones poco favorecidas, limitando así la posibilidad de implementar métodos más completos ⁴⁸
Permite que el paciente sea parte del proceso, no solo como asistente y receptor de información, sino también como analizador de la situación, donde se tengan en cuenta sus valores, autonomía y preferencias para ser más objetiva la TD de una modalidad de TRS sobre otra	Es determinante para un adecuado proceso de TDC que se dedique el tiempo necesario para brindar una adecuada orientación, pero normalmente nos encontramos con la limitación de horarios y recursos en el personal de salud

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; TD: toma de decisiones; TDC: toma de decisiones compartida; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

En varias publicaciones se argumenta que el equipo sanitario debería ser nominal y cada paciente debería tener un profesional de referencia^{21,26}, aunque otros autores justifican el cambio de profesional porque reduce sesgos al proporcionar la información. En cualquier caso, las reuniones de todo el equipo para tratar el progreso del paciente son fundamentales²⁶.

Algunos autores se muestran a favor de que el equipo TDC no forme parte de la continuidad asistencial posterior del paciente, pues puede ser más neutral respecto a la elección del tratamiento y reduce la posibilidad de que el paciente elija/descarte una modalidad en particular simplemente porque quieren mantener/cambiar de PS de referencia²⁶.

Cuando se desarrolla un programa de TDC, es necesario definir las competencias y formación mínimas que debe tener el equipo que lo conforma. Esta formación debe cubrir no solo las habilidades de comunicación, sino también las habilidades específicas necesarias en la TDC y la participación del paciente²². Algunos puntos que deben tenerse en cuenta son^{21,24,26,55}:

- Contar con experiencia en todas las modalidades.
- Formación en educación de adultos.
- Formación en entrevista motivacional que ayude a modificar comportamientos que fomenten la indecisión o la procrastinación.
- Formación en habilidades de comunicación y cómo evitar sesgos de información.
- Formación en habilidades de comunicación de malas noticias.
- Cada miembro del equipo debería recibir, al menos, 40 h teórico-prácticas en educación de pacientes (incluido el paciente experto).
- El paciente experto, además, debería recibir formación para comprender las diferentes modalidades y formarse para evitar sesgos de información realizando un mínimo de formación grupal de 8-10 h con metodología *role-playing* impartida por profesionales con experiencia en educación de pacientes crónicos.

Existen diferentes barreras para el proceso de la TDC a todos los niveles^{2,15}:

- *Desde el punto de vista del paciente*, el nivel de alfabetización en términos médicos y la poca conciencia de salud renal hacen que puedan presentar baja predisposición a aprender (precontemplación)^{2,56}. La edad, la situación psicosocial, así como barreras culturales, las comorbilidades, estado emocional, cognitivo y el periodo de aceptación de la enfermedad pueden contribuir a dificultar el proceso. En el caso de los pacientes ancianos puede existir, además, una barrera tecnológica respecto al uso de materiales digitales y dispositivos electrónicos.
- *Por parte del nefrólogo*, la limitación de tiempo y recursos constituye una barrera importante que debe tenerse en cuenta. Esto, añadido a la falta de confianza en los programas de TDC y la falta de consenso sobre cuándo y cómo

iniciar el proceso de educación, podría llevar a sesgos y subjetividades.

- En general, el *sistema de salud* no prevé destinar recursos para los programas de educación. Además, existe una *falta de evidencia* en la calidad de las intervenciones que propicie la implementación de programas de TDC.

¿«Cómo» se lleva a cabo el proceso de toma de decisiones compartida?

Las sesiones de información deberán llevarse a cabo en un ambiente adecuado que ofrezca tranquilidad, confianza y privacidad a los pacientes para realizar las actividades de formación y educación necesarias²¹. La información debería proporcionarse en diferentes formatos: escrita, audios, vídeos, conversaciones individuales, etc., para que cada paciente tenga acceso al formato del que le es más fácil comprender la información²⁴. En algunas unidades ERCA se ofrecen visitas a domicilio y esto permite hacer una evaluación de la situación social del paciente y permite una primera evaluación sobre la posibilidad de realizar tratamientos domiciliarios²⁶. Siempre que sea posible, es importante que esté presente un cuidador o persona que vaya a estar implicado en el proceso de TRS²⁶.

Es fundamental insistir en que el propósito de las consultas es ayudar al paciente a tomar una decisión informada sobre el tratamiento y que, en ausencia de contraindicaciones, es su derecho decidir qué tipo de tratamiento desea realizar (incluido el no TRS)^{8,22,26}.

La TDC es un proceso continuo²⁰. Idealmente, debería iniciarse 12 meses antes de que se produzca el inicio del TRS, y es recomendable un mínimo de 6 meses^{21,24,26}. Para ello, la unidad ERCA debe tener definidos unos criterios claros de derivación del paciente desde la consulta de Nefrología en los que se tengan en cuenta criterios de progresión y donde se especifique el tiempo en que debe producirse la remisión antes de comenzar el TRS²¹.

Con anterioridad al inicio del proceso de TDC, el nefrólogo debería realizar una evaluación inicial del paciente para los distintos TRS mediante una valoración de la elegibilidad/idoneidad utilizando un algoritmo (fig. 5) en el que se indiquen las contraindicaciones absolutas y relativas para cada uno de los diferentes tratamientos²¹. Esto permite iniciar el proceso de información de manera dirigida.

Se deben realizar un mínimo de 2 visitas con el paciente (y cuidador si es posible)²¹, aunque lo óptimo sería realizar tantas como sean necesarias para llegar a una decisión informada^{11,21,24}.

El ritmo de aprendizaje dependerá de varios factores, como edad, comorbilidades, problemas emocionales, problemas de memoria, deterioro cognitivo, velocidad de progresión, estadio de la enfermedad, motivación por el tratamiento, etc. Esto hace que sea necesario emplear suficiente tiempo para completar el proceso de TDC^{24,26} (tabla 4).

**ALGORITMO DE ELEGIBILIDAD/IDONEIDAD
CKD-EPI <15 ml/min/m² confirmado en 2 visitas)**

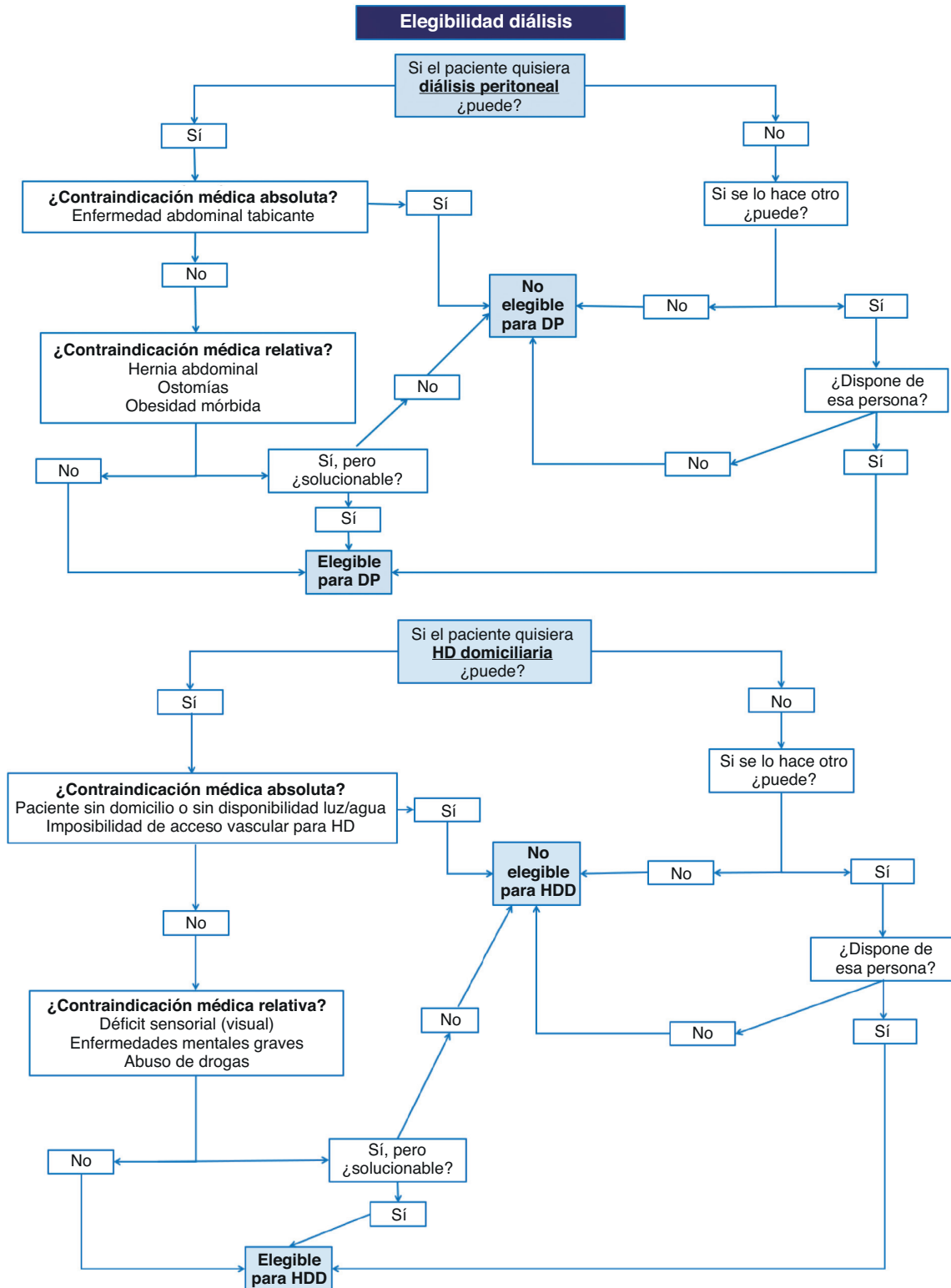


Figura 5. Algoritmo de elegibilidad/idoneidad. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; HDD: hemodiálisis domiciliaria; TxC: trasplante de donante cadáver; TxP-R: trasplante páncreas-riñón; TxV: trasplante de donante vivo.

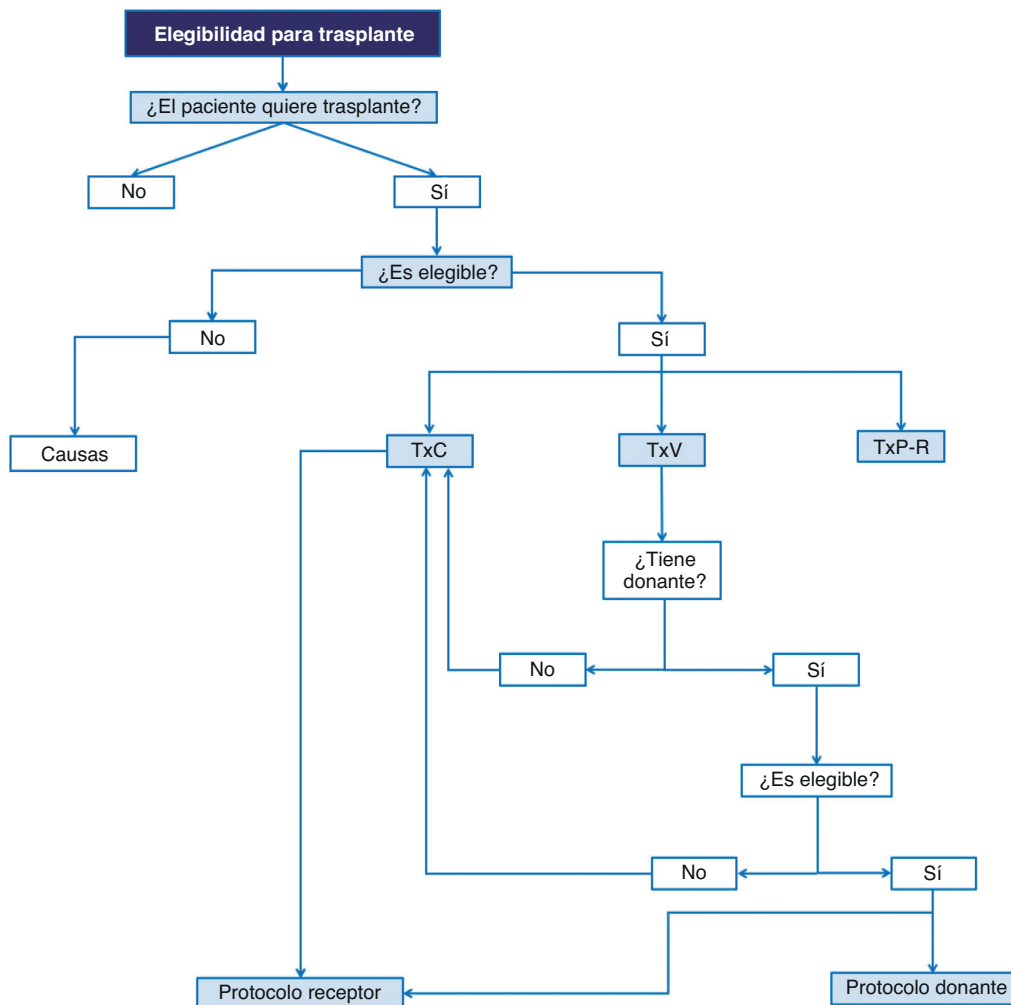


Figura 5. Algoritmo de elegibilidad/idoneidad (cont.)

Médicamente, la mayoría de los pacientes son aptos para cualquier modalidad⁵⁷ y, por tanto, la modalidad elegida debería ser aquella que decide el paciente tras completar el proceso de TD²⁴. Los pacientes con una contraindicación para determinada modalidad deben recibir una explicación clara de por qué dicha modalidad no es adecuada para ellos^{24,26}.

El proceso termina cuando se han cumplido los objetivos predefinidos y no debería darse por finalizado hasta que el paciente no haya elegido y se haya hecho algún seguimiento en la fase de TRS²⁶. Planificar consultas de seguimiento tras iniciar TRS nos permite dar continuidad al proceso y analizar si el paciente está satisfecho con la modalidad elegida, así como reevaluar su decisión en caso de que cambien sus circunstancias²⁶ (en algunas publicaciones se sugiere reevaluarlo anualmente²⁴).

Si se produce un inicio abrupto de diálisis, el proceso debe comenzar lo antes posible². En algunos pacientes, el impacto de su situación puede hacer que no sean capaces de asimilar toda la información que se les debe proporcionar y, por tanto, el inicio del proceso deberá ser diferido (lo óptimo sería iniciarlo en el primer mes tras el inicio de diálisis²¹).

Si el paciente no logra llegar a una decisión, podría beneficiarse del contacto con otros pacientes^{26,53,54}. Las sesiones grupales pueden ser lideradas por un paciente experto^{21,26,53}, aportan al paciente ayuda emocional al hacerle sentir que hay más personas en su misma situación, promueven el intercambio de consejos sobre aspectos prácticos del día a día y fomentan el autocuidado^{24,26,53,54}. Algunas desventajas de las sesiones grupales son: la logística (horarios y lugar para las sesiones); el uso de un lenguaje común que se adapte a todos los pacientes y los sesgos relacionados con experiencias previas, y pacientes influyentes/dominantes^{24,26}.

Es recomendable ofrecer a los pacientes que visiten las diferentes unidades de diálisis. Estas visitas pueden ser útiles, pero también pueden producir estrés y, por tanto, se requiere una preparación previa antes de organizarlas (explicar previamente qué se verá allí)²⁶.

En algunas situaciones en las que la decisión final del paciente no coincida con las preferencias expresadas durante el proceso de TD o cuando el paciente no es capaz de tomar una decisión, se deben realizar intervenciones de apoyo a la

Tabla 4. Justificación del tiempo necesario para completar el proceso de toma de decisiones compartida

Necesidades del paciente	Necesidades del equipo de TDC
Aceptar la situación clínica respecto a la necesidad de TRS	Estructuración de la educación en sesiones para cubrir todas las modalidades de TRS y alfabetización en salud
Recibir información sobre todas las opciones (incluido el tratamiento conservador)	Evaluación funcional del paciente: índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria), escala FRAIL (fatigabilidad, resistencia, deambulación, morbimortalidad y pérdida de peso), etc.
Tener tiempo suficiente para aceptar la situación y asimilar la información	Evaluación cognitiva: test de Pfeiffer, test de Lobo, Minimental Test, etc.
Decidir sobre sus preferencias de tratamiento	Evaluación sociofamiliar: cuestionario MOS de apoyo social, escala sociofamiliar de Gijón, escala abreviada de Zarit (claudicación del cuidador), etc.
Realización y maduración del acceso para diálisis y tener en cuenta la posible necesidad de intervencionismo o reintervención quirúrgica	Realización de entrevista motivacional y explorar las preferencias del paciente
Tener la opción de llegar a acuerdos con su entorno sobre los cambios a los que se enfrentarán a todos los niveles (físicos, sociales, laborales, financieros, etc.) en función de la decisión tomada	Coordinación entre diferentes especialidades y gestión de estudios complementarios (médico de Atención Primaria, Cirugía y otras especialidades, Unidades de Trasplante, etc.) Explorar lo aprendido en consultas previas y organizar e individualizar sesiones

TDC: toma de decisiones compartida; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

decisión mediante la utilización de cuestionarios que ayudan a detectar en qué parte del proceso de TDC es necesario incidir⁵⁸.

Es fundamental tener en cuenta qué le preocupa/interesa al paciente. Esto, a menudo, difiere de lo planteado por el PS^{24,26,59}: los pacientes dan valor a la confianza, la empatía, ser escuchados, expresar lo que es importante para ellos, comprender el proceso de TD y resolver cuestiones relacionadas con la calidad/cambio de estilo de vida en las diferentes modalidades de tratamiento; los profesionales priorizan explicar las opciones y centrarse en garantizar la TDC^{22,24,60}.

La información debe centrarse en las diferentes modalidades de TRS, pero también en temas de autocuidado (cumplimiento terapéutico, dietas, actividad física, preservación de venas, etc.), formas de retrasar la progresión de la ERC y sus consecuencias, así como proporcionar una educación básica para la interpretación de resultados de salud (analíticos, importancia de la realización a tiempo del acceso para diálisis, etc.). Además, hay que informar sobre las opciones de transporte, la gestión de los materiales en las técnicas domiciliarias y cómo contactar con el equipo sanitario si fuera preciso, sin olvidar hablar de los pasos indicados para la realización de voluntades anticipadas^{21,24,26}. Para evitar omitir algún contenido, podría ser de utilidad la elaboración de una lista de verificación que los educadores usarán

como guía para asegurarse de no omitir ningún punto básico del proceso²⁶.

EVALUACIÓN DEL PROCESO

Para intentar homogeneizar el proceso, es importante disponer de un protocolo que facilite la libre elección del paciente en el que se reflejen los diferentes TRS disponibles (incluyendo el no TRS) y donde se describan los aspectos positivos y negativos de cada opción^{21,60}. Dicho protocolo debería llevar asociado un documento de fin de información para ser cumplimentado, firmado y almacenado en la historia clínica del paciente al finalizar el proceso de TDC. En dicho documento debe existir la posibilidad de «sustitución en la toma de decisiones» que, en condiciones de incapacidad por parte del paciente, pueda ser firmado por un familiar, tutor o representante legal (en este punto, en caso de dudas, se debería consultar con el Comité de Ética Hospitalario)^{2,8,21}.

Es fundamental que el proceso sea cuantificable. Para ello, el procedimiento debe identificar unos objetivos claros que puedan evaluarse individualmente^{26,60}. Los puntos mínimos que deben evaluarse deberían incluir^{21,24,26}:

- Porcentaje de pacientes que inician la modalidad elegida.
- Porcentaje de pacientes con inicio programado en TRS y trasplante anticipado.

- Porcentaje de pacientes que han pasado por el proceso de TDC antes del inicio de TRS.
- Evaluar la satisfacción respecto a la información recibida y la modalidad elegida una vez iniciado el TRS.
- Crear un registro de pacientes con necesidades de atención especial al final de la vida y medir el porcentaje de pacientes detectados que reciben dicha atención.

Someter el proceso de TDC a una certificación nacional puede ayudar a⁶⁰:

- Promover el uso de un programa de ayuda a la TDC que ha obtenido un «sello de calidad» basado en la evidencia científica disponible y en protocolos desarrollados y sólidos.
- Definir claramente las características básicas, estándares y herramientas que coincidan con una buena implementación de la ayuda a la TDC.
- Proporcionar un conjunto de criterios de referencia para que la unidad pueda asegurar el cumplimiento de unos estándares mínimos.

- Promover el uso generalizado y estandarizado de las HATDC.
- Evaluar y medir la eficiencia de los estándares desarrollados para el análisis de los resultados.

En esta línea, en la actualidad disponemos del modelo de acreditación ACERCA, sello de certificación de calidad de las unidades ERCA en España avalado por la Sociedad Española de Nefrología, en el que se han desarrollado varios estándares de calidad que deben implementar las unidades ERCA que se quieran acreditar y que están directamente relacionados con la TDC²¹.

MAPA DEL PROCESO

El mapa del proceso se incluye en la figura 6.

Conflicto de intereses

Los Dres. Cristina Lucas Álvarez, Caterine Vanesa Martínez Rosero, Xhamy Yosue Martelli Guerrero y Mario Alfredo Prieto Velasco declaran que no tienen conflictos de interés.

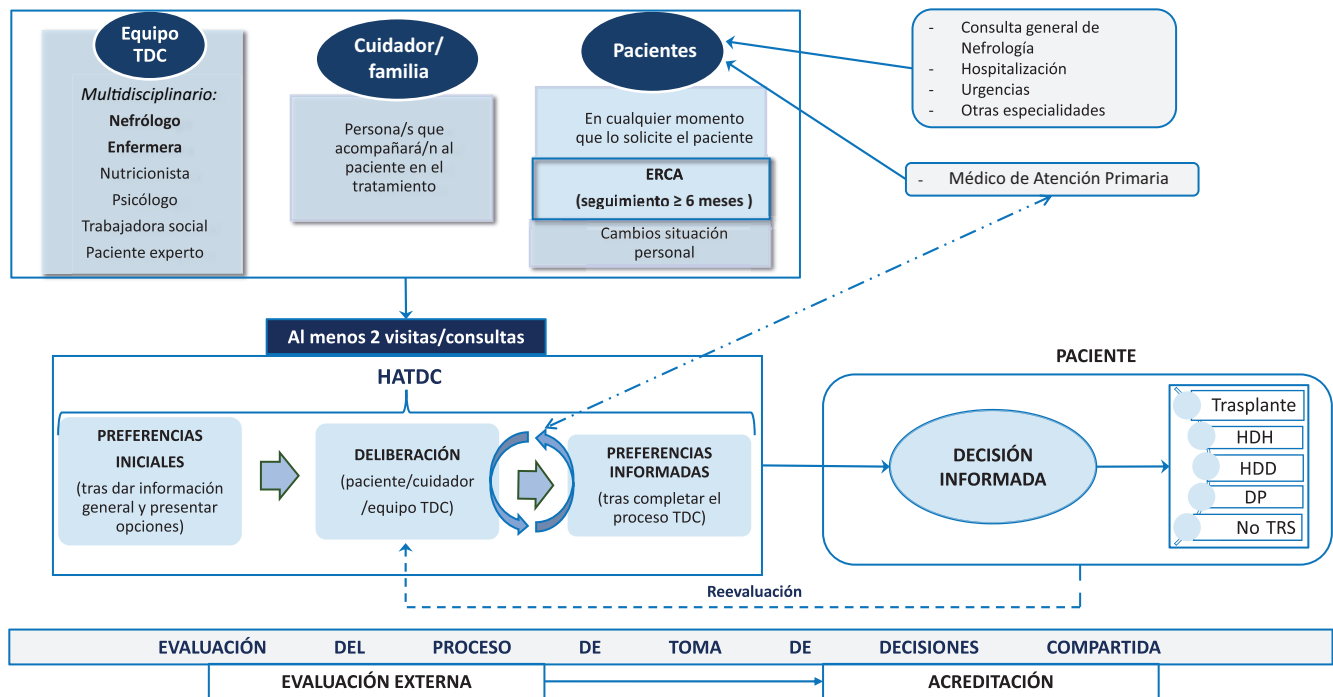


Figura 6. Mapa del proceso. DP: diálisis peritoneal; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; HATDC: herramientas de ayuda a la toma de decisiones compartida; HDD: hemodiálisis domiciliaria; HDH: hemodiálisis hospitalaria; TDC: toma de decisiones compartida; TRS: terapia renal sustitutiva.

Conceptos clave

1. La toma de decisiones compartida (TDC) significa dar cumplimiento a la Ley de Autonomía del Paciente, a las recomendaciones de las sociedades científicas y a la demanda de una sociedad con mejor y más fácil acceso a la información tanto general como médica.
2. Las herramientas de ayuda a la TD (HATDC) son estrategias que tienen como objetivo mejorar la calidad de la decisión. Están diseñadas para usarse durante el asesoramiento de tal manera que faciliten la TDC entre los pacientes y el personal de salud que los atiende.
3. Las HATDC utilizan métodos basados en la evidencia científica para su desarrollo.
4. La TDC debe ser accesible a todos los pacientes con ERC y se debe fomentar que el paciente no tome una decisión sobre qué TRS debe realizar sin haber participado en el proceso.
5. La evaluación del proceso de TDC y su acreditación ayudan a desarrollar protocolos sólidos basados en la evidencia científica que aseguren el cumplimiento de unos estándares mínimos de calidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barry MJ. Shared decision making: informing and involving patients to do the right thing in health care. *J Ambul Care Manage.* 2012;35:90-8. <https://doi.org/10.1097/JAC.0b013e318249482f>
2. Yu X, Nakayama M, Wu MS, Kim YL, Mushahar L, Szeto CC, et al. Shared Decision-Making for a Dialysis Modality. *Kidney Int Rep.* 2021;7:15-27. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.019>
3. Verberne WR, Stiggelbout AM, Bos WJW, van Delden JJM. Asking the right questions: towards a person-centered conception of shared decision-making regarding treatment of advanced chronic kidney disease in older patients. *BMC Med Ethics.* 2022;23:47. <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-022-00784-x>
4. Levin A, Stevens PE, Bilous R, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2013;158:825-30. *Kidney International Supplements.* 2013;3:1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
5. Covic A, Bammens B, Lobbedez T, Segall L, Heimbürger O, van Biesen W, et al. Educating end-stage renal disease patients on dialysis modality selection: clinical advice from the European Renal Best Practice (ERBP) Advisory Board. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1757-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq206>
6. Overview. Chronic kidney disease: assessment and management. Guidance. NICE guideline. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
7. Finnikin S. Books: Why We Revolt: A Patient Revolution for Careful and Kind Care: No Care in Health Care. *British Journal of General Practice.* 2018;68:194. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X695633>
8. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274, de 15/11/2002. Referencia BOE-A-2002-2218. <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11-14-41>.
9. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med.* 2012;27:1361-7. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2077-6>
10. Kuo KM, Chang IC, Chen CM, Yang FJ. Antecedents and consequences of shared decision making for patients with chronic kidney diseases: A cross-sectional survey. *Int J Med Inform.* 2022;168:104898. <https://doi.org/10.1016/j.ijmed-inf.2022.104898>
11. Prieto-Velasco M, Quiros P, Remon C. Spanish Group for the Implementation of Shared Decision Making Process for RTT Choice with Patient Decision Aid Tools. The Concordance between Patients' Renal Replacement Therapy Choice and Definitive Modality: Is It a Utopia? *PLoS ONE.* 2015;10:e0138811. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138811>
12. Saeed F, Ladwig SA, Epstein RM, Monk RD, Duberstein PR. Dialysis Regret: Prevalence and Correlates. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:957-63. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.13781119>
13. Wachterman MW, Marcantonio ER, Davis RB, Cohen RA, Waikar SS, Phillips RS, et al. Relationship between the prognostic expectations of seriously ill patients undergoing hemodialysis and their nephrologists. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1206-14. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6036>
14. Ladin K, Tighiouart H, Bronzi O, Koch-Weser S, Wong JB, Levine S, et al. Effectiveness of an Intervention to Improve Decision Making for Older Patients With Advanced Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2023;176:29-38. <https://doi.org/10.7326/M22-1543>
15. Cassidy BP, Getchell LE, Harwood L, Hemmett J, Moist LM. Barriers to Education and Shared Decision Making in the Chronic Kidney Disease Population: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis.* 2018;5:2054358118803322. <https://doi.org/10.1177/2054358118803322>

16. Shi Y, Li W, Duan F, Pu S, Peng H, Ha M, et al. Factors promoting shared decision-making in renal replacement therapy for patients with end-stage kidney disease: systematic review and qualitative meta-synthesis. *Int Urol Nephrol.* 2022;54:553-74. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02913-8>
17. Tomson CR, van der Veer SN. Learning from practice variation to improve the quality of care. *Clin Med (Lond).* 2013;13:19-23. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-1-19>
18. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD010523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010523.pub2>
19. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Making.* 2015;35:114-31. <https://doi.org/10.1177/0272989X14551638>
20. van Dulmen S, Roodbeen R, Schulze L, Prantl K, Rookmaaker M, van Jaarsveld B, et al. Practices and perspectives of patients and healthcare professionals on shared decision-making in nephrology. *BMC Nephrol.* 2022;23:258. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02887-4>
21. Grupo de Trabajo de Enfermedad Renal Crónica Avanzada de la Sociedad Española de Nefrología. Modelo de Acreditación de Calidad de las Unidades de Enfermedad Renal Crónica Avanzada. Sociedad Española de Nefrología Sociedad Española de Nefrología, 2019.
22. Effectiveness, Barriers and Facilitators to Engagement in Shared Decision Making. NICE guideline NG197. June 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng197/evidence/a-effectiveness-of-approaches-and-activities-to-increase-engagement-in-shared-decision-making-and-the-barriers-and-facilitators-to-engagement-pdf-9142344254>
23. Gutiérrez Vilaplana JM, Zampieron A, Craver L, Buja A. Evaluation of psychological outcomes following the intervention 'teaching group': study on predialysis patients. *J Ren Care.* 2009;35:159-64. <https://doi.org/10.1111/j.1755-6686.2009.00113.x>
24. Isnard Bagnis C, Crepaldi C, Dean J, Goovaerts T, Melander S, Nilsson EL, et al. Quality standards for predialysis education: results from a consensus conference. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1058-66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu225>
25. Tourette-Turgis C, Isnard-Bagnis C. Éducation thérapeutique [Patient education]. *Nephrol Ther.* 2013;9:235-40. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2013.02.001>
26. Goovaerts T, Bagnis Isnard C, Crepaldi C, Dean J, Melander S, Mooney A, et al. Continuing education: preparing patients to choose a renal replacement therapy. *J Ren Care.* 2015;41:62-75. <https://doi.org/10.1111/jorc.12106>
27. Levin A, Lewis M, Mortiboy P, Faber S, Hare I, Porter EC, et al. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:533-40. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90334-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90334-6)
28. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, et al. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality--a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3426-33. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp259>
29. Davison SN. Facilitating advance care planning for patients with end-stage renal disease: the patient perspective. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1023-8. <https://doi.org/10.2215/CJN.01050306>
30. Amir N, McCarthy HJ, Tong A. A working partnership: A review of shared decision-making in nephrology. *Nephrology (Carlton).* 2021;26:851-7. <https://doi.org/10.1111/nep.13902>
31. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Making.* 2015;35:114-31. <https://doi.org/10.1177/0272989X14551638>
32. Frazier R, Levine S, Porteny T, Tighiouart H, Wong JB, Isakova T, et al. Shared Decision Making Among Older Adults With Advanced CKD. *Am J Kidney Dis.* 2022;80:599-609. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.02.017>
33. International Patient Decision Aid Standards. 2020. Disponible en: <http://ipdas.ohri.ca/using.html>
34. Stacey D, Volk RJ; IPDAS Evidence Update Leads (Hilary Bekker, Karina Dahl Steffensen, Tammy C. Hoffmann, et al). The International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration: Evidence Update 2.0. *Med Decis Making.* 2021;41:729-33. <https://doi.org/10.1177/0272989X211035681>
35. Volk R, Llewellyn-Thomas H, Stacey G, Elwyn G. The International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration's Quality Dimensions: Theoretical Rationales, Current Evidence and Emerging Issues. *BMC Medical Informatics and Decision Making.* 2013;13(Suppl 2). Disponible en: <http://ipdas.ohri.ca/resources.html>
36. Witteman HO, Maki KG, Vaissou G, FINDERUP J, Lewis KB, Dahl Steffensen K, et al. Systematic Development of Patient Decision Aids: An Update from the IPDAS Collaboration. *Med Decis Making.* 2021;41:736-54. <https://doi.org/10.1177/0272989X211014163>
37. Martin RW, Brogård Andersen S, O'Brien MA, Bravo P, Hoffmann T, Olling K, et al. Providing Balanced Information about Options in Patient Decision Aids: An Update from the International Patient Decision Aid Standards. *Med Decis Making.* 2021;41:780-800. <https://doi.org/10.1177/0272989X211021397>
38. Knapp P, Gardner PH, Woolf E. Combined verbal and numerical expressions increase perceived risk of medicine side-effects: a randomized controlled trial of EMA recommendations. *Health Expect.* 2016;19:264-74. <https://doi.org/10.1111/hex.12344>
39. Sirota M, Juanchich M. Ratio Format Shapes Health Decisions: The Practical Significance of the "1-in-X" Effect. *Med Decis Making.* 2019;39:32-40. <https://doi.org/10.1177/0272989X18814256>
40. Trevena LJ, Bonner C, Okan Y, Peters E, Gaissmaier W, Han PKJ, et al. Current Challenges When Using Numbers in Patient Decision Aids: Advanced Concepts. *Med Decis Making.* 2021;41:834-47. <https://doi.org/10.1177/0272989X21996342>
41. Bonner C, Trevena LJ, Gaissmaier W, Han PKJ, Okan Y, Ozanne E, et al. Current Best Practice for Presenting Probabilities in Patient Decision Aids: Fundamental Principles. *Med Decis Making.* 2021;41:821-33. <https://doi.org/10.1177/0272989X21996328>
42. Etnel JRG, de Groot JM, El Jabri M, Mesch A, Nobel NA, Bogers AJJC, et al. Do risk visualizations improve the understanding of numerical risks? A randomized, investigator-blinded general population survey. *Int J Med Inform.* 2020;135:104005. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.104005>

43. Okan Y, Janssen E, Galesic M, Waters EA. Using the Short Graph Literacy Scale to Predict Precursors of Health Behavior Change. *Med Decis Making*. 2019;39:183-95. <https://doi.org/10.1177/0272989X19829728>
44. Witteman HO, Ndjaboue R, Vaisson G, Dansokho SC, Arnold B, Bridges JFP, et al. Clarifying Values: An Updated and Expanded Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Decis Making*. 2021;41:801-20. <https://doi.org/10.1177/0272989X211037946>
45. Shaffer VA, Brodney S, Gavaruzzi T, Zisman-Ilani Y, Munro S, Smith SK, et al. Do Personal Stories Make Patient Decision Aids More Effective? An Update from the International Patient Decision Aids Standards. *Med Decis Making*. 2021;41:897-906. <https://doi.org/10.1177/0272989X211011100>
46. Thompson R, Paskins Z, Main BG, Pope TM, Chan ECY, Moulton BW, et al. Addressing Conflicts of Interest in Health and Medicine: Current Evidence and Implications for Patient Decision Aid Development. *Med Decis Making*. 2021;41:768-79. <https://doi.org/10.1177/0272989X211008881>
47. Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD001431. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub5>
48. Muscat DM, Smith J, Mac O, Cadet T, Giguere A, Hosten AJ, et al. Addressing Health Literacy in Patient Decision Aids: An Update from the International Patient Decision Aid Standards. *Med Decis Making*. 2021;41:848-69. <https://doi.org/10.1177/0272989X211011101>
49. Hoffmann TC, Bakhit M, Durand MA, Perestelo-Pérez L, Saunders C, Brito JP. Basing Information on Comprehensive, Critically Appraised, and Up-to-Date Syntheses of the Scientific Evidence: An Update from the International Patient Decision Aid Standards. *Med Decis Making*. 2021;41:755-67. <https://doi.org/10.1177/0272989X21996622>
50. Joseph-Williams N, Abhyankar P, Boland L, Bravo P, Brenner AT, Brodney S, et al. What Works in Implementing Patient Decision Aids in Routine Clinical Settings? A Rapid Realist Review and Update from the International Patient Decision Aid Standards Collaboration. *Med Decis Making*. 2021;41:907-37. <https://doi.org/10.1177/0272989X20978208>
51. Torres Olivera A. La gestión por procesos asistenciales integrales: una estrategia necesaria [Management through integrated care processes: a necessary strategy]. *Aten Primaria*. 2003;31:561-3. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(03\)79216-6](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(03)79216-6)
52. Prieto-Velasco M, Isnard Bagnis C, Dean J, Goovaerts T, Melander S, Mooney A, et al. Predialysis education in practice: a questionnaire survey of centres with established programmes. *BMC Res Notes*. 2014;7:730. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-730>
53. Guía de implementación de un programa de mentoring en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Sociedad Española de Nefrología (SEN). 2018.
54. Aguilera Flórez AI, Prieto Velasco M, González Romero L, Abad Toral B, Martínez Crespo E, Robles del Río I, et al. Una estrategia poco utilizada en el cuidado de pacientes con Enfermedad Renal Crónica: la educación en grupo y multidisciplinar de pacientes y sus familiares. *Enferm Nefrol*. 2012;15:14/21. <http://dx.doi.org/10.4321/S2254-28842012000100003>
55. Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques
56. Hutchison AJ, Courthold JJ. Enabling self-management: selecting patients for home dialysis? *NDT Plus*. 2011;4(Suppl 3):iii7-iii10. <http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfr151>
57. Mendelssohn DC, Mujais SK, Soroka SD, Brouillette J, Takano T, Barre PE, et al. A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:555-61. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn484>
58. O'Connor AM. User Manual – Decisional Conflict Scale 1993 (updated 2010). Disponible en: www.ohri.ca/decisionaid
59. Murphy E, Burns A, Murtagh FEM, Rooshenas L, Caskey FJ. The Prepare for Kidney Care Study: prepare for renal dialysis versus responsive management in advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:975-82. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa209>
60. National Standards for the Certification of Patient Decision Aids. Final report. 2016. https://www.qualityforum.org/Publications/2016/12/National_Standards_for_the_Certification_of_Patient_Decision_Aids.aspx

Disminución del retraso de la función del injerto renal con la hipotermia: ¿máquina o donante?

Martins PN, Williams WW. To Cool or Not to Cool - Organ-Preservation Strategies in Transplantation. *N Engl J Med.* 2023;388:468-9.

Edoardo Melilli¹, Maria Fiol², Gabriel Moreno-González³

¹Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

²Servicio de Urología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

³Coordinación de Trasplante Renal. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

[NefroPlus 2023;15\(1\):16-19](#)

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El retraso de la función del injerto (RFI) es una complicación frecuente en el trasplante renal con una incidencia entre el 25 y el 30%¹. En 2022, en nuestro centro, el RFI se observó en el 24% de los trasplantes procedentes de donante cadáver, el 22% de los cuales fueron de donantes en muerte encefálica y el 25%, de donantes en asistolia controlada (datos no publicados).

Existen diferentes factores de riesgo para el RFI²⁻⁷ (tabla 1), pero, sobre todo, está asociado a donantes con criterios expandidos⁸, donantes con fracaso renal agudo⁹, tiempo de isquemia fría prolongado (> 10 h) y donación en asistolia¹⁰.

Hay varias definiciones del RFI¹¹⁻¹⁴; no obstante, la más utilizada es la definición clásica (la misma de Malinoski et al.¹⁵), que es la necesidad de diálisis durante la primera semana postrasplante renal. Además, cuanto más dure el FRI, peores son los resultados¹⁶⁻¹⁸. El RFI conlleva un ingreso más largo (con costes y complicaciones relacionadas¹⁹), mayores complicaciones infecciosas²⁰ y, de manera más relevante, está relacionado con un aumento del riesgo de rechazo agudo, una reducción de la supervivencia del injerto renal y del paciente²¹, aunque, en caso de donante en asistolia, los resultados no son unívocos²².

Debido a lo anterior, es fundamental minimizar al máximo la aparición del RFI en el trasplante renal, pero, hasta la fecha, ni la investigación básica ni los estudios clínicos no han encontrado ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado un

beneficio clínico. En los últimos años, se han descrito dos estrategias para disminuir el RFI. La primera es el uso de máquinas de perfusión *ex vivo* para preservar el órgano en lugar de la perfusión estática en frío. El uso de las máquinas de perfusión hipotérmica (MPH) ha demostrado reducir la tasa de RFI en donantes en muerte encefálica, sobre todo de criterios expandidos^{23,24}. No obstante, el alto coste de los bienes fungibles de la máquina y la controversia sobre su eficacia en donantes en asistolia^{25,26} limitan su uso generalizado. La segunda estrategia es la inducción de hipotermia controlada leve en el donante (temperatura de 35 °C) durante el mantenimiento previo a la extracción. Con esta estrategia se ha demostrado una reducción aproximada de la incidencia de RFI del 10%²⁷.

Con estos antecedentes, los autores del artículo analizado se plantearon la hipótesis de que inducir una hipotermia ligera en el donante sería superior al uso de MPH para reducir el RFI. Para confirmar esta hipótesis, diseñaron un ensayo clínico aleatorizado, abierto y pragmático (o sea, en condiciones clínicas «reales»). La figura 1 muestra el diseño del estudio que preveía un esquema secuencial. Este diseño ha permitido reducir la *n* final y, sobre todo, evitar la futilidad mediante dos análisis intermedios. Se analizaron tres grupos: la inducción de hipotermia en el donante; la hipotermia en el donante asociado al uso de MPH, y el uso de la MPH sola.

Los resultados mostraron que la estrategia basada solo en la hipotermia ligera inducida en el donante es inferior frente a los otros dos grupos. En la segunda aleatorización, el análisis intermedio confirmó la futilidad de la inducción de hipotermia ligera en el donante cuando se usaba la máquina de perfusión (v. fig. 1). No hubo diferencias en la supervivencia del injerto ni del paciente al año de seguimiento. Los autores demuestran que, en donantes de muerte encefálica, la mejor estrategia es utilizar la máquina de hipotermia de perfusión pulsátil para reducir el RFI. El estudio es aplicable a la realidad norteamericana, puesto que el tipo de donantes y receptores, y los tiempos de isquemia fueron muy parecidos a los que se comunican en el registro UNOS.

Correspondencia: Edoardo Melilli

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Bellvitge.
Carrer de la Feixa Llarga, s/n.
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
emelilli@bellvitgehospital.cat

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

Tabla 1. Factores relacionados con el retraso de la función del injerto

Factores relacionados con el donante	Factores relacionados con el receptor	Factores relacionados con los cuidados perioperatorios
Muerte encefálica (relacionado con la tormenta de citocinas)	Tiempo en diálisis	Tiempo de anastomosis arterial
Lesión renal aguda	Obesidad	Uso de solución fisiológica (frente a equilibradas)
Donante en asistolia (sobre todo, asistolia no controlada)	Hipersensibilización (cPRA elevado o presencia de DSA)	Técnica de extracción (superrápida frente a perfusión normotérmica regional en donantes en asistolia controlada)
Tiempo de isquemia fría	Comorbilidades	Inestabilidad hemodinámica
Tiempo de isquemia caliente	Hipotensión crónica	Pauta de inmunosupresión (anticalcineurínicos)
Criterios expandidos	Retrasplante	
Obesidad		
Inestabilidad hemodinámica		
Calidad del órgano		

cPRA: cálculo de anticuerpos reactivos al panel (*calculated Panel Reactive Antibody*); DSA: anticuerpos específicos de donante (*donor specific antibody*).

Las limitaciones principales están relacionadas con el diseño pragmático. La primera es la asignación diferente para uso de máquinas de perfusión dependiendo de las organizaciones de extracción de órganos; dos de ellas utilizaron máquinas de per-

fusión con todos los donantes renales, mientras que las otras cuatro las utilizaron de forma selectiva. Otra de las limitaciones es que el 11% de los riñones del grupo de hipotermia del donante se pusieron en MPH por previsión de tiempos largos de

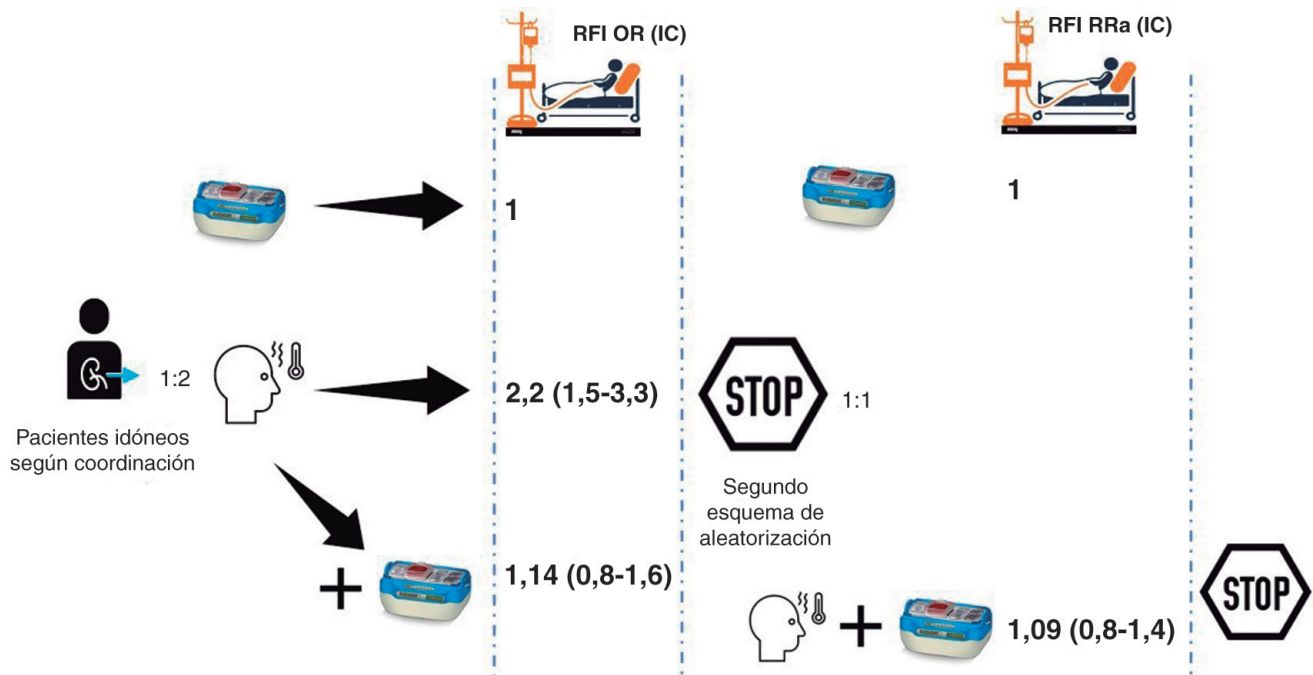


Figura 1. Diseño del estudio. Las líneas verticales representan los momentos de análisis durante el periodo considerado.

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; RFI: retraso de la función del injerto; RRa: riesgo relativo ajustado.

isquemia fría. Asimismo, el 27% de los riñones asignados a máquinas de perfusión no se pudieron poner por problemas técnicos. Faltan datos de otros resultados clínicos, como rechazo agudo, función del injerto al año, así como un análisis de costes. Tampoco se muestran los parámetros de la MPH que se asocian al riesgo de RFI o datos sobre la estrategia inmunosupresora o del tratamiento de sueroterapia utilizado, ya que ambos pueden haber influido en los resultados^{28,29,5}.

¿Este estudio es aplicable a nuestro entorno? En primer lugar, las características de los donantes y receptores son diferentes a nuestra realidad. En la cohorte norteamericana son, aproximadamente, 10 años más jóvenes respecto a la media en España. De igual forma, el porcentaje de donantes con criterios expandidos del 20% es muy diferente a nuestra experiencia. En segundo lugar, el tiempo en diálisis de los receptores es probablemente muy superior a los que tenemos en España (en el estudio era de 5 años), lo que es muy importante, dado que el tiempo en diálisis es un factor de riesgo elevado de RFI. Finalmente, la incidencia más elevada de RFI en la cohorte norteamericana

entre el 30^{1,5} y el 40%²⁷ (sin MPH), comparado con el 22% de nuestra realidad, podría reducir el impacto global de la máquina de perfusión.

En nuestro centro seguimos apostando por la utilización de las máquinas de perfusión hipotérmica para nuestros donantes, sobre todo cuando se esperan tiempos de isquemia fría prolongados y en donantes con criterios expandidos. El uso de la máquina de perfusión hipotérmica y su impacto en donación en asistolia sin/con perfusión regional normotérmica previa; su eficacia en caso de colocar el injerto horas después de haberlo extraído y el valor añadido del uso de sus parámetros hemodinámicos (índice de resistencia) como criterio para valorar la viabilidad del órgano son preguntas que quedan para futuras investigaciones.

Conflicto de intereses

Los autores de esta revisión declaran que no ha habido conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron*. 2018;140:94-8. doi: 10.1159/000491558.
- Morath C, Döhler B, Kälble F, Pego da Silva L, Echterdiek F, Schwenger V, et al. Pre-transplant HLA Antibodies and Delayed Graft Function in the Current Era of Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:1886. doi: 10.3389/fimmu.2020.01886. PMID: 32983110; PMCID: PMC7489336.
- Shi B, Ying T, Xu J, Wyburn K, Laurence J, Chadban SJ. Obesity is Associated with Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients: A Paired Kidney Analysis. *Transpl Int*. 2023;36:11107. doi: 10.3389/ti.2023.11107. PMID: 37324221; PMCID: PMC10261700.
- Wazir S, Abbas M, Ratanasrimetha P, Zhang C, Hariharan S, Puttarajappa CM. Preoperative blood pressure and risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2022;36:e14776. doi: 10.1111/ctr.14776. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35821617.
- Collins MG, Fahim MA, Pascoe EM, Hawley CM, Johnson DW, Varghese J, et al. BEST-Fluids Investigators; Australasian Kidney Trials Network. Balanced crystalloid solution versus saline in deceased donor kidney transplantation (BEST-Fluids): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2023;402:105-17. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00642-6.
- Haller J, Wehmeier C, Hönger G, Hirt-Minkowski P, Gürke L, Wolff T, et al. Differential Impact of Delayed Graft Function in Deceased Donor Renal Transplant Recipients with and without Donor-specific HLA-antibodies. *Transplantation*. 2019;103:e273-e280. doi: 10.1097/TP.0000000000002802. PMID: 31205266.
- Dolla C, Mella A, Vigilante G, Fop F, Allesina A, Presta R, et al. Recipient pre-existing chronic hypotension is associated with delayed graft function and inferior graft survival in kidney transplantation from elderly donors. *PLoS One*. 2021;16:e0249552. doi: 10.1371/journal.pone.0249552. PMID: 33819285; PMCID: PMC8021200.
- Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Delayed Graft Function in Kidney Transplant: Risk Factors, Consequences and Prevention Strategies. *J Pers Med*. 2022;12:1557. doi: 10.3390/jpm12101557. PMID: 36294695; PMCID: PMC9605016.
- Nita GE, Gopal JP, Khambalia HA, Moinuddin Z, van Dellen D. Kidney Transplantation from Donors with Acute Kidney Injury: Are the Concerns Justified? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Int*. 2023;36:11232. doi: 10.3389/ti.2023.11232. PMID: 37275464; PMCID: PMC10233654.
- Barreda Monteoliva P, Redondo-Pachón D, Miñambres García E, Rodrigo Calabia E. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022;42:135-44. doi: 10.1016/j.nefro.2021.01.005. Epub 2022 May 3. PMID: 36153910.
- Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*. 2013;96:885-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a19348. PMID: 24056620.
- Montagud-Marrahi E, Molina-Andújar A, Rovira J, Revuelta I, Ventura-Aguilar P, Piñeiro G, et al. The impact of functional delayed graft function in the modern era of kidney transplantation - A retrospective study. *Transpl Int*. 2021;34:175-84. doi: 10.1111/tri.13781. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33131120.
- Hu XJ, Zheng J, Li Y, Tian XH, Tian PX, Xiang HL, et al. Prediction of kidney transplant outcome based on different DGF definitions in Chinese deceased donation. *BMC Nephrol*. 2019;20:409. doi: 10.1186/s12882-019-1557-x. PMID: 31722677; PMCID: PMC6854725.
- Hall IE, Reese PP, Doshi MD, Weng FL, Schröppel B, Asch WS, et al. Delayed Graft Function Phenotypes and 12-Month Kidney Transplant Outcomes. *Transplantation*. 2017;101:1913-23. doi: 10.1097/TP.0000000000001409. PMID: 27495761; PMCID: PMC5292094.
- Malinoski D, Saunders C, Swain S, Groat T, Wood PR, Reese J, et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors. *N Engl J Med*. 2023;388:418-26. doi: 10.1056/NEJMoa2118265. PMID: 36724328.

16. Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association Between Duration of Delayed Graft Function, Acute Rejection, and Allograft Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2019;103:412-9. doi: 10.1097/TP.0000000000002275. PMID: 29762458.
17. Schrezenmeier E, Müller M, Friedersdorff F, Khadzhyrov D, Halleck F, Staeck O, et al. Evaluation of severity of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:973-81. doi: 10.1093/ndt/gfab304. PMID: 34665258.
18. Phillips BL, Ibrahim M, Greenhall GHB, Mumford L, Dorling A, Callaghan CJ. Effect of delayed graft function on longer-term outcomes after kidney transplantation from donation after circulatory death donors in the United Kingdom: A national cohort study. *Am J Transplant*. 2021;21:3346-3355. doi: 10.1111/ajt.16574. Epub 2021 May 6. PMID: 33756062.
19. Kim DW, Tsapepas D, King KL, Husain SA, Corvino FA, Dillon A, et al. Financial impact of delayed graft function in kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2020;34:e14022. doi: 10.1111/ctr.14022. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32573812; PMCID: PMC8415124.
20. Alshaikh EA, Astor BC, Muth B, Jorgenson M, Swanson K, Garg N, et al. Delayed Graft Function Among Kidney Transplant Recipients Is Associated with an Increased Risk of Urinary Tract Infection and BK Viremia. *Transplant Direct*. 2023;9:e1526. doi: 10.1097/TXD.0000000000001526. PMID: 37654682; PMCID: PMC10466499.
21. Li MT, Ramakrishnan A, Yu M, Daniel E, Sandra V, Sanichar N, et al. Effects of Delayed Graft Function on Transplant Outcomes: A Meta-analysis. *Transplant Direct*. 2023;9:e1433. doi: 10.1097/TXD.0000000000001433. PMID: 36700066; PMCID: PMC9835896.
22. de Kok MJ, McGuinness D, Shiels PG, de Vries DK, Tutein Nolthenius JB, Wijermars LG, et al. The Neglectable Impact of Delayed Graft Function on Long-term Graft Survival in Kidneys Donated After Circulatory Death Associates with Superior Organ Resilience. *Ann Surg*. 2019;270:877-83. doi: 10.1097/SLA.0000000000003515. PMID: 31567503.
23. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360:7-19.
24. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int*. 2011;24:548-54. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01232.x. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21332580.
25. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2010;10:1991-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03165.x. PMID: 20883534.
26. Summers DM, Ahmad N, Randle LV, O'Sullivan AM, Johnson RJ, Collett D, et al. Cold Pulsatile Machine Perfusion Versus Static Cold Storage for Kidneys Donated After Circulatory Death: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2020;104:1019-25. doi: 10.1097/TP.0000000000002907. PMID: 31403552.
27. Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crutchfield M, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med*. 2015;373:405-14. doi: 10.1056/NEJMoa1501969. PMID: 26222557.
28. Oliveras L, Lopez-Vargas P, Melilli E, et al. Delayed initiation or reduced initial dose of calcineurin inhibitors for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 11. Art. No.: CD014855. DOI: 10.1002/14651858.CD014855. (Accessed 10 September 2023.)
29. Willicombe M, Rizzello A, Goodall D, Papalois V, McLean AG, Taube D. Risk factors and outcomes of delayed graft function in renal transplant recipients receiving a steroid sparing immunosuppression protocol. *World J Transplant*. 2017;7:34-42. doi: 10.5500/wjt.v7.i1.34. PMID: 28280693; PMCID: PMC5324026.

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

¿La temperatura fría del baño de hemodiálisis personalizada reduce la muerte o los ingresos por causa cardiovascular?

MyTEMP writing committee: Garg AX, Al-Jaishi AA, Dixon SN, Sontrop JM, Anderson SJ, Bagga A, et al. Personalised cooler dialysate for patients receiving maintenance haemodialysis (MyTEMP): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2022;400:1693-703.

Análisis crítico: **Laura Salanova**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

NefroPlus 2023;15(1):21-23

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico pragmático (en condiciones de la práctica clínica habitual) de dos brazos, con grupo paralelo, basado en registros; ensayo de superioridad abierto y aleatorizado. Multicéntrico. Seguimiento de 48 meses: desde abril de 2017 hasta marzo de 2021.

■ Asignación



Abierto y aleatorizado.

■ Enmascaramiento



No, salvo por los codificadores médicos que desconocían la asignación de los grupos.

■ Ámbito



Diferentes centros de hemodiálisis de Canadá (cada centro debía tener un mínimo de 15 pacientes por semana).

■ Pacientes



Se inscribieron 84 centros de *hemodiálisis*, a cuyo cargo se encontraban 15 pacientes como mínimo. Se distribuyeron aleatoriamente (1:1). En cada uno de los centros se recogían los datos de 15 sesiones de diálisis al mes (última sesión de la semana). El seguimiento de los pacientes fue a 4 años o hasta que se produjese el resultado primario, la migración, el fallecimiento o el trasplante renal. Media de seguimiento: 1,8 años. Los pacientes eran mayores de edad y debían seguir un programa de hemodiálisis desde, al menos, 90 días. Se excluyó a aquellos pacientes que se mantuviesen en hemodiálisis en el contexto de una lesión renal aguda

reciente, por sobredosis de fármacos o con menos de 90 días de terapia dialítica.

■ Intervención

Asignación a sesión de hemodiálisis con baño de *diálisis frío* (0,5-0,9 °C por debajo de su temperatura corporal (mín.: 35,5 °C) o temperatura estándar fijada en 36,5 °C.

■ Variables de resultados

Las variables del resultado primario fueron la *mortalidad cardiovascular* o ingreso por infarto agudo de miocardio, ictus o insuficiencia cardiaca congestiva. Resultados secundarios analizados: descenso de la tensión arterial intradiálisis entre ambos grupos y mortalidad por todas las causas.

■ Tamaño muestral



8.000 pacientes en el grupo de baño de hemodiálisis frío.
7.413 pacientes en el grupo de baño de hemodiálisis estándar.
El diseño del estudio se realizó para detectar una reducción del 20% en el riesgo relativo del evento primario (RR: 0,8).

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio sin financiación aparente de la industria farmacéutica, aunque diversos autores recibieron gratificaciones por obras de consultoría con empresas farmacéuticas.
Hubo financiación de instituciones sanitarias canadienses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los pacientes estudiados presentaban tratamiento crónico con hemodiálisis. La media de tiempo de permanencia en diálisis era de 3,3 años en ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto a comorbilidades y eventos cardiovasculares previos entre grupos. La media de edad fue de, aproximadamente, 66 años en ambas series. La distribución entre hombres y mujeres fue homogénea entre ambos grupos (39% de mujeres y 61% de hombres). Los porcentajes en cuanto a cuantía de tratamiento antihipertensivo también eran similares entre ambos grupos. El porcentaje de diabetes mellitus era alrededor del 59%.

La media de seguimiento de los pacientes fue de 1,8 años.

Variables principales

En cuanto al objetivo primario de muerte cardiovascular y la aparición de eventos adversos cardiovasculares graves, aconteció en 1.711 pacientes (21,4%) del grupo de baño de diálisis frío frente a 1.658 (22,4%) en el grupo de diálisis estándar. El tratamiento personalizado de baño de hemodiálisis frío no demostró descenso del evento de manera significativa frente al tratamiento con temperatura estándar de baño de diálisis ($p = 0,93$; riesgo relativo ajustado [intervalo de confianza al 95%, IC95%], 1,00 [0,89-1,11]; número de personas que es necesario tratar [NNT], 103).

Subdividiendo los eventos del objetivo primario, encontramos los siguientes riesgos relativos con IC95%:

- Mortalidad cardiovascular: 0,99 (0,87-1,12). Baño de diálisis frío, 931 (11,6%) pacientes frente a 930 (12,5%) en el baño de diálisis estándar. NNT, 111.
- Admisión por infarto de miocardio: 0,93 (0,82-1,07). Baño de diálisis frío, 480 (6%) pacientes frente a 480 (6,5%) en el baño de diálisis estándar. NNT, 211.
- Ictus: 1,06 (0,84-1,34). Baño de diálisis frío, 224 (2,8%) pacientes frente a 192 (2,6%) en el baño de diálisis estándar. NNT, negativo.
- Admisión por insuficiencia cardiaca: 0,96 (0,77-1,20). Baño de diálisis frío, 495 (6,2%) pacientes frente a 486 (6,6%) en el baño de diálisis estándar. NNT: negativo.

Variables secundarias

El descenso de la tensión arterial sistólica intradiálisis fue de 2,6 mmHg en el grupo de diálisis con baño frío frente a 2,71 mmHg en el grupo con baño estándar ($p = 0,14$) y no fue estadísticamente significativa. El baño de hemodiálisis personalizado frío no reduce los episodios de hipotensión arterial intradiálisis. El número de hipotensión intradiálisis fue de 10.050 (42% de registros de un total de 23.924 en el grupo de baño frío de diálisis) frente a 10.083 (42,7% de registros de un total de 23.632 en el grupo de baño estándar). Diferencia media: -0,66%.

En cuanto a la mortalidad por todas las causas o por causas no cardiovasculares, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las series.

Causas de mortalidad total: el 43,2% (n: 3.453; grupo de baño frío de diálisis) frente al 44,3% (n: 3.284; grupo de baño diálisis estándar). *Hazard ratio*: 1,03 (intervalo de confianza del 95%: 0,94-1,12); por causas no cardiovasculares: 25,4% (n: 2.031; grupo de baño frío de diálisis) frente al 25,9% (n: 1.918; grupo de baño diálisis estándar): *Hazard ratio*: 1,03 (intervalo de confianza del 95%: 0,93-1,13).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios del grupo en tratamiento con baño de diálisis frío fue la esperable incomodidad.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El empleo del baño de diálisis frío en hemodiálisis frente a un baño estándar no disminuye el riesgo de eventos adversos cardiovasculares graves.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

Se trata de un estudio con un buen diseño estadístico y una muestra amplia en ambos grupos del estudio, con pocas pérdidas de seguimiento a lo largo de este.

Puede parecer sorprendente el hecho de la falta de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los episodios de hipotensión intradiálisis, a diferencia de otros estudios. Sin embargo, no es menos relevante conocer que, en muchos de los registros del estudio, las diferencias entre una u otra temperatura del baño de diálisis era poco más de 0,5 °C (media de temperatura de baño frío: 35,8 °C y estándar: 36,4 °C). El resultado primario (que podría estar relacionado en este tipo de pacientes con las hipotensiones intradiálisis) presenta un análisis sólido, aunque hubiese sido adecuado relacionarlo no solo con la temperatura del baño sino también con la adecuación de la diálisis y si en esta influía la temperatura del baño. También hubiese resultado útil comparar los eventos adversos cardiovasculares graves entre pacientes con patología cardiovascular previa o no.

■ CONCLUSIONES DE LA REVISORA

El baño frío en las sesiones de hemodiálisis no disminuye el riesgo de eventos adversos cardiovasculares ni las hipotensiones intradiálisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Terapia renal sustitutiva

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Hemodiálisis. Baño frío. Eventos adversos cardiovasculares graves en hemodiálisis. Hipotensión intradiálisis

NIVEL DE EVIDENCIA: A

GRADO de RECOMENDACIÓN: 1B

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

Conflicto de intereses

La Dra. Laura Salanova declara que no tiene conflictos de interés.

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Hemodiálisis

No se especifica el esquema concreto de diálisis del paciente.

■ NOTAS CLÍNICAS

Diálisis fría

De primera elección en guías.

36,5 °C

En general, la inmensa mayoría de los estudios han marcado la dosis de baño de diálisis estándar en 37 °C.

Mortalidad cardiovascular

En diálisis se produce una ganancia de temperatura¹ debido, en parte, al baño de diálisis; esto puede conllevar inestabilidad hemodinámica que se asocia a la presencia de eventos cardiovasculares².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérgola PE, Habiba NM, Johnson JM. Body temperature regulation during hemodialysis in long-term patients: is it time to change dialysate temperature prescription? *Am J Kidney Dis.* 2004;44:155-65.
2. Hsu HJ, Yen CH, Hsu KH, Lee CC, Chang SJ, Wu IW, et al. Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2457-64.

¿Es apixabán no inferior a cumarínicos en términos de eficacia y seguridad en pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular no valvular?

Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al.; RENAL-AF Investigators. Apixaban for Patients with Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;146:1735-45.

Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban with the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation*. 2023;147:296-309.

Análisis crítico: José Jesús Broseta¹, Diana Rodríguez-Espinosa¹, José Herrero², Aleix Cases^{1,3}

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

²Servicio de Nefrología. Hospital Clínic San Carlos. Madrid

³Departamento de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2023;15(1):24-28

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, multicéntricos, abiertos y con enmascaramiento en la evaluación de resultados. Se diferencian en el seguimiento, de cerca de 1 año de mediana de seguimiento en el RENAL-AF y de cerca de 2 años en el AXADIA-AFNET 8.

■ Asignación

- RENAL-AF: aleatorizada 1:1 a apixabán 5 mg/12 h o warfarina.
- AXADIA-AFNET 8: aleatorizada 1:1 a apixabán 2,5 mg/12 h o fenprocumón.

■ Enmascaramiento

- Estudios tipo PROBE, que son las siglas en inglés de prospectivo, aleatorizado, abierto y con enmascaramiento en la evaluación de resultados.

■ Ámbito

- En el estudio RENAL-AF participaron pacientes de 42 clínicas de diálisis estadounidenses, mientras que en el AXADIA-AFNET 8, los de 39 centros alemanes.

■ Pacientes

- Se incluyó a 154 pacientes en el RENAL-AF y a 97 en el AXADIA-AFNET 8.
- Los criterios de inclusión fueron muy similares: adultos de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de fibrilación auricular no valvular, una puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y estar en tratamiento en hemodiálisis (HD) durante, al menos, 3 meses.

Los criterios de exclusión también fueron muy similares e incluían tener estenosis mitral moderada o grave (también aórtica en el caso del AXADIA-AFNET 8), tener otras indicaciones de anticoagulación, estar en tratamiento antiagregante o ser pacientes con contraindicación para anticoagulación por comorbilidades o alto riesgo hemorrágico.

■ Intervención

- En ambos estudios hubo dos grupos de tratamiento.
- En el ensayo RENAL-AF:
 - Grupo I: apixabán a dosis de 5 mg cada 12 h, que se reducía a 2,5 mg cada 12 h en pacientes mayores de 80 años o en aquellos con un peso inferior a 60 kg.
 - Grupo II: warfarina diaria con ajuste de dosis para alcanzar un cociente internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) objetivo de 2-3.
- En el ensayo AXADIA-AFNET 8:
 - Grupo I: apixabán a dosis de 2,5 mg cada 12 h.
 - Grupo II: fenprocumón diario con ajuste de dosis para alcanzar un INR objetivo de 2-3.
- En ambos ensayos clínicos, el análisis estadístico se realizó por intención de tratar.

■ Variables de resultado

En el estudio RENAL-AF, el evento principal fue el número de participantes que experimentó hemorragia grave o no grave, pero clínicamente relevante de acuerdo con la ISTH, siglas en inglés de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. En

AXADIA-AFNET 8, el evento principal fue el compuesto de hemorragia grave o no grave, pero clínicamente relevante y mortalidad total.

Los eventos secundarios en RENAL-AF fueron ictus/embolia sistémica, así como mortalidad por cualquier causa, mientras que en AXADIA-AFNET 8 fue el compuesto de ictus isquémico, mortalidad total, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar.

El estudio RENAL-AF incluyó un estudio farmacocinético de apixabán.

En el estudio RENAL-AF, para asegurar la no inferioridad se estimó que se necesitaban 762 pacientes, pero finalmente solo se incluyó a 154.

En el AXADIA-AFNET 8, el cálculo del tamaño muestral original buscaba demostrar superioridad de apixabán sobre el grupo control, precisando 222 pacientes. Sin embargo, después de una revisión con desconocimiento de las tasas de reclutamiento y eventos, y en vista de datos recién publicados, se recalculó el tamaño muestral en búsqueda de la no inferioridad, calculando una n de 108, aunque finalmente se incluyó a 97.

■ Tamaño muestral



Ambos estudios hicieron una estimación inicial de tamaño muestral que no alcanzaron durante el reclutamiento.

■ Promoción y conflictos de intereses

Ambos ensayos clínicos fueron promocionados por Bristol-Myers Squibb y Pfizer, y contaron con diferentes ayudas para la investigación de fondos públicos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se trataba de grupos de características comparables en ambos estudios, aunque en el caso del RENAL-AF cabe destacar un discreto mayor porcentaje de mujeres en el grupo de apixabán y de personas de ascendencia afroamericana en el de warfarina. También hubo un menor tiempo desde el último ictus y mayores tasas de hemorragia y requerimientos transfusionales el año previo en el grupo de warfarina.

También existían algunas diferencias basales entre ambos estudios en algunas variables: el CHA₂DS₂-VASc era de 4,0 en el RENAL-AF y de 4,52 en el AXADIA-AFNET 8; el HAS-BLED solo se describió en AXADIA-AFNET 8, con un valor de 4,2; y la media de edad y el tiempo en diálisis fueron algo superiores en el AXADIA-AFNET 8.

■ RENAL-AF

Variable principal

Los resultados de la variable principal de este estudio se muestran en la tabla 1.

VARIABLES SECUNDARIAS

La variable secundaria más frecuentemente observada fue la mortalidad, que fue superior en el grupo de apixabán [21 (26%) frente a 13 (18%)] (no informan de diferencias estadísticas).

Las tasas de evento cerebrovascular o embolia sistémica fueron similares en ambos grupos (el 3% en el grupo de apixabán frente al 3,3% en el de warfarina) y cerca de diez veces menos frecuentes que los eventos hemorrágicos (hemorragia mayor: 11 y 10%, respectivamente).

Tabla 1. Variable principal del estudio RENAL-AF

	Grupo I (n = 82)	Grupo II (n = 72)
Variable principal	21 (26%)	16 (22%)
Reducción absoluta del riesgo (%) (intervalo de confianza del 95%)	-3,4% (-16,9-10,1)	
Reducción de riesgo relativo (%) (intervalo de confianza del 95%)	-15% (-103-35)	
Número de pacientes que es necesario tratar (intervalo de confianza del 95%)	-30 (-6-10)	

La mediana del área bajo la curva en estado estable de apixabán 5 mg/12 h fue similar a la de pacientes con diferentes estadios de enfermedad renal crónica (ERC) ≥ 3 , pero superior a la de pacientes sin ERC (2.475 frente a 1.374 ng/ml/h), mientras que la dosis de 2,5 mg/12 h no difirió de las observadas en personas con aclaramientos de creatinina estimados (>15 ml/min y <90 ml/min) en el ensayo ARISTOTLE.

Efectos secundarios

No se describen efectos secundarios distintos a los de los resultados principales.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio exploratorio no tenía poder estadístico suficiente para demostrar diferencias respecto al evento principal entre apixabán y warfarina, pero se observó que los eventos hemorrágicos son hasta diez veces más frecuentes que los tromboembólicos, destacando la necesidad de futuros ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los riesgos y beneficios de la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y enfermedad renal terminal en HD.

■ AXADIA-AFNET 8

Variable principal

Los resultados de las variables principales de este estudio se muestran en la tabla 2.

Variables secundarias

No hubo diferencias en otras variables secundarias, como hemorragia mayor (apixabán: 10,4% frente a antagonistas de la vitamina K [AVK]: 12,2%), o clínicamente relevantes, como mortalidad total (apixabán: 18,8% frente a AVK: 24,5%) o cardiovascular (el 14,6 frente al 10,2%), infarto de miocardio o ictus/eventos tromboembólicos no mortales (el 0 frente al 2%).

Efectos secundarios

Trombosis del acceso vascular (apixabán: el 12,5 frente al 6,1%). No se describen otros efectos secundarios distintos a los de los resultados principales.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que el estudio AXADIA-AFNET 8 no halló diferencias significativas en los resultados de seguridad y eficacia entre el tratamiento con apixabán y con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular en HD, así como que

Tabla 2. Variables principales del estudio AXADIA-AFNET 8

Variable principal: seguridad	Grupo I (n = 48)	Grupo II (n = 49)
Variable principal	22 (45,8%)	25 (51%)
Reducción absoluta del riesgo (%) (intervalo de confianza del 95%)	5,2% (-14,7-25,1)	
Reducción de riesgo relativo (%) (intervalo de confianza del 95%)	10% (-36-41)	
Número de pacientes que es necesario tratar (intervalo de confianza del 95%)	20 (-7-4)	
Variable secundaria: eficacia	Grupo I (n = 48)	Grupo II (n = 49)
Variable secundaria	10 (20,8%)	15 (30,6%)
Reducción absoluta del riesgo (%) (intervalo de confianza del 95%)	9,8 (-7,5-27,1)	
Reducción de riesgo relativo (%) (intervalo de confianza del 95%)	32% (-36-66)	
Número de pacientes que es necesario tratar (intervalo de confianza del 95%)	11 (-14-4)	

estos pacientes siguen siendo de alto riesgo de eventos adversos cardiovasculares a pesar de la anticoagulación y, por ello, se necesitan ensayos aleatorizados más grandes para determinar el régimen de anticoagulación óptimo para esta población.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los ensayos clínicos RENAL-AF y AXADIA-AFNET 8 compararon la eficacia y la seguridad de dos estrategias anticoagulantes diferentes en pacientes en HD con FANV. El primer estudio evaluó apixabán 5 mg/12 h (dosis plenas en la mayoría de los pacientes) frente a warfarina, mientras que el segundo evaluó apixabán a dosis de 2,5 mg/12 h frente a fenprocumón.

Ambos estudios tuvieron un reclutamiento inferior al previsto, lo que indica la dificultad de reclutamiento, y limitó el poder estadístico y de obtener conclusiones clínicamente relevantes, aunque aportan una información valiosa, dada la escasez de ensayos clínicos de anticoagulación en pacientes con FANV en hemodiálisis.

Ambos estudios corroboran resultados previos de que el riesgo de hemorragia con la anticoagulación oral en pacientes con FANV en HD es superior al riesgo de eventos tromboembólicos, cuestionando el riesgo/beneficio de la anticoagulación oral en estos pacientes. También se cuestiona si el criterio para indicar la anticoagulación crónica en la población general, un $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, es adecuado para la población en HD y algunos autores proponen criterios más restrictivos para indicarla en estos pacientes^{1,2}.

Es sorprendente que, a pesar de la falta de potencia estadística en ambos estudios, no se haya visto un mejor perfil de riesgo/beneficio con apixabán frente a warfarina, pues en ambos estudios el tiempo en rango terapéutico medio fue subóptimo (aconsejado: >70%; en RENAL-AF fue del 44% y en AXADIA-AFNET 8 del 50,7%). Estos resultados contrastan con el estudio de De Vriese et al. con rivaroxabán a dosis reducidas (10 mg/día), que demostró un mejor perfil de riesgo/beneficio de este último frente a antivitamina K³.

El subestudio del RENAL-AF demostró que los niveles plasmáticos de apixabán 5 mg/12 h en pacientes en HD no difirieron de los pacientes con ERC no en diálisis (D), según los autores. Sin embargo, a pesar de la ausencia de significación estadística, se observó un aumento progresivo de los niveles de apixabán a dosis de 5 mg/12 h a medida que se reducía la función renal hasta estadios 4-5D y eran superiores al de los pacientes con función renal normal, no así con la dosis de 2,5 mg/12 h.

En conclusión, las limitaciones de reclutamiento de ambos estudios sobre el tipo de anticoagulación oral en pacientes con FANV en HD hacen que persista la incertidumbre en cuanto a la indicación o no de anticoagular de forma crónica y con qué fármaco hacerlo en esta población. Un tercer grupo de pacientes no anticoagulados podría haber complementado los resultados expuestos, ya que diferentes estudios observacionales han descrito resultados dispares al comparar la anticoagulación frente a la no anticoagulación en esta población. El estudio SAFE-D (NCT03987711) que compara tres grupos (no anticoagulación, apixabán y warfarina) en esta población puede arrojar nueva evidencia y contestar las dudas que subsisten. Por todo ello, se necesitan estudios en poblaciones más amplias y con una duración más prolongada para determinar la seguridad y la eficacia a largo plazo de los anticoagulantes orales directos en pacientes en hemodiálisis con FANV.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La indicación de anticoagulación oral en pacientes con FANV en hemodiálisis continúa siendo controvertida dado un mayor riesgo hemorrágico que tromboembólico. Ninguno de los dos estudios ha demostrado un mejor perfil de riesgo/beneficio frente a cumarínicos, pese a la pobre calidad de la anticoagulación conseguida con estos últimos. Rivaroxabán es el único anticoagulante oral directo que ha mostrado mejor perfil riesgo/beneficio frente a antivitamina K en esta población.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis

Tema: Fibrilación auricular

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular. Hemodiálisis. Anticoagulación. Cumarínicos. Apixabán. Tromboembolia. Hemorragia. Mortalidad

RENAL-AF:

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

AXADIA-AFNET 8:**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)**Conflicto de intereses**

El Dr. Broseta ha recibido honorarios por ponencias de Daiichi Sankyo. El Dr. Cases ha recibido honorarios por ponencias de Bayer. El resto de autores no ha realizado ninguna actividad retribuida de ámbito privado relacionada con la temática del trabajo o que pudiera interpretarse como potencialmente susceptible de influir en él. Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de ayuda externa para la realización del trabajo, así como que no existe ninguna otra actividad, situación, relación o circunstancia que pudiera percibirse como susceptible de influir en la información que han presentado en este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:2072-9. doi:10.1093/ndt/gfab060.
2. Cases A, Gomez P, Broseta JJ, Perez Bernat E, Arjona Barrionuevo JD, Portolés JM, et al. Non-valvular Atrial Fibrillation in CKD: Role of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants. A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:654620. doi:10.3389/fmed.2021.654620.
3. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:1474-83. doi:10.1681/ASN.2020111566.

¿Es el aprocitentan, un antagonista dual de la endotelina, eficaz para mejorar el control de la tensión arterial en los pacientes con hipertensión resistente?

Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaietash P, Bakris GL, Flack JM, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:1927-37.

Análisis crítico: **David Rodríguez Santarelli**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario del Vinalopó. Elche. Alicante

NefroPlus 2023;15(1):29-34

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar la eficacia del aprocitentan, antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina, para reducir la presión arterial (PA) en pacientes con hipertensión arterial (HTA) resistente.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo PRECISION: ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, enmascarado, aleatorizado y de grupos paralelos. Realizado desde el 18 de junio de 2018 hasta el 25 de abril de 2022.

■ Ámbito



Hospitales y centros de investigación en 193 lugares de 22 países en Europa, Norteamérica, Asia y Australia.

■ Pacientes



Se incluyeron pacientes con PA no controlada (tensión arterial sistólica [TAS] ≥ 140 mmHg pese a tratamiento antihipertensivo optimizado con, al menos, 3 fármacos, incluido un diurético) en el último año antes de la selección y todos de diferentes clases farmacológicas en, al menos, las últimas 4 semanas.

Los criterios de exclusión abarcaron, entre otros:

- HTA resistente por efecto de bata blanca.
- Mala adherencia al tratamiento.
- Causas secundarias de HTA (excepto apnea del sueño).
- HTA de grado 3.
- Embarazadas o en periodo de lactancia.
- Enfermedad cardíaca inestable.
- Enfermedad renal crónica (ERC), estadio 5.

■ Asignación, enmascaramiento e intervención



Estudio realizado en 4 fases consecutivas (tabla 1).

■ Variables de resultado

Variable principal

Cambios en la TAS media desatendida en consultorio desde sus cifras basales hasta la semana 4 del periodo de tratamiento activo (parte 1, fase 3).

Variable secundaria clave

Cambios en la PA basal tras las primeras 4 semanas de haber iniciado la parte de retirada en la fase 3 del estudio.

Otras variables secundarias

Cambios de la tensión arterial diastólica (TAD) media en consultorio a la semana 4 y a la semana 40. Cambios en TAS y TAD ambulatoria de 24 h, medida mediante monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA). Cambios de TAS y TAD media y de cociente albúmina-creatinina en orina desde la semana 36 (inicio de parte de retirada) hasta las semanas 38, 44 y 48.

■ Tamaño muestral



Determinado por el poder de la variable secundaria clave.

■ Promoción o patrocinio

Los patrocinadores del estudio contribuyeron en su diseño, análisis e interpretación de datos, escritura del original y en la decisión de enviarlo a publicación. Idorsia Pharmaceuticals realizó la recolección de datos.

Tabla 1. Diseño del estudio

	Duración	Enmascaramiento	Intervención
Fase 1: aleatorización	De 4 a 12 semanas	-	Todos los pacientes cambiaron sus terapias antihipertensivas (excepto betabloqueadores) por una terapia estándar de base con una polipíldora de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida, con dosis fijas de 5/160/25 mg o 10/160/25 mg, exigiéndose la dosis máxima tolerada
Fase 2: introducción de placebo	4 semanas	Simple-enmascarado	Se añadió placebo a la terapia de base
Fase 3: tratamiento aleatorizado	48 semanas		Consistente en 3 partes consecutivas
PARTE 1	4 semanas	Doble enmascaramiento controlado con placebo	Los pacientes se aleatorizaron para recibir aprocintan 12,5 mg, aprocintan 25 mg o placebo (1:1:1)
PARTE 2	32 semanas	Enmascaramiento simple	Todos los pacientes recibieron aprocintan 25 mg
PARTE 3 (de retirada)	12 semanas	Doble enmascaramiento controlado con placebo	Todos los pacientes fueron realeatorizados a aprocintan 25 mg o a placebo (1:1)
Fase 4: seguimiento de seguridad	30 días	-	Los pacientes continuaron su terapia estándar

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

1.965 individuos evaluados y 730 aleatorizados. El principal motivo de exclusión fue no presentar cifras de TAS ≥ 140 mmHg. Las características de los individuos fueron homogéneas en todos los grupos (tabla 2).

Tabla 2. Características de los individuos en el momento de la aleatorización

	Aprocintan 12,5 mg (n = 243)	Aprocintan 25 mg (n = 243)	Placebo (n = 244)
Media de edad	61,2	61,7	62,2
18 a < 65	143 (59%)	136 (56%)	130 (53%)
65 a < 75	78 (32%)	85 (35%)	86 (35%)
≥ 75	22 (9%)	22 (9%)	28 (11%)
Sexo			
Hombre	59%	60%	59%
Mujer	41%	40%	41%
Área geográfica			
Europa	153 (63%)	143 (59%)	152 (62%)
Norteamérica	76 (31%)	81 (33%)	75 (31%)
Asia o Australia	14 (6%)	19 (8%)	17 (7%)

Tabla 2. Características de los individuos en el momento de la aleatorización (cont.)

	Aprocitentan 12,5 mg (n = 243)	Aprocitentan 25 mg (n = 243)	Placebo (n = 244)
Raza o etnia			
Blanca	203 (84%)	200 (82%)	202 (83%)
Negra o afroamericana	28 (12%)	28 (12%)	26 (11%)
Asiática	11 (5%)	14 (6%)	13 (5%)
Otra ^a	1 (0)	1 (0)	3 (1%)
IMC basal medio			
< 30	33,6 (6,2)	34,3 (6,8)	33,3 (5,6)
30 a 40	75 (31%)	70 (29%)	79 (32%)
> 40	135 (56%)	132 (54%)	132 (54%)
	33 (14%)	41 (17%)	33 (14%)
Filtrado glomerular (FG) estimado medio basal entre 15 y < 60 ml/min/1,73 m²			
	55 (23%)	61 (25%)	46 (19%)
Cociente albúmina-creatinina medio en orina basal^b			
< 30 mg/g	144 (60%)	155 (65%)	154 (65%)
30-300 mg/g	63 (26%)	55 (23%)	56 (24%)
> 300 mg/g	34 (14%)	28 (12%)	28 (12%)
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	131 (54%)	137 (56%)	127 (52%)
Cardiopatía isquémica	73 (30%)	79 (32%)	73 (30%)
Insuficiencia cardiaca	48 (20%)	51 (21%)	44 (18%)
Síndrome de apnea del sueño	33 (14%)	39 (16%)	31 (13%)
Evento cerebrovascular ^c	20 (8%)	21 (9%)	16 (7%)
≥ 4 o más fármacos antihipertensivos*			
	1521 (62%)	158 (65%)	151 (62%)
PA automatizada de consultorio desatendida, mmHg			
Tensión arterial sistólica	153,2 (8,8)	153,3 (9,0)	153,3 (9,0)
Tensión arterial diastólica	87,9 (9,4)	87,7 (9,7)	87,1 (9,9)
Monitorización ambulatoria de presión arterial, mmHg^d			
Tensión arterial sistólica de 24 h	137,7 (13,3)	137,6 (15,2)	137,1 (13,6)
Tensión arterial diastólica de 24 h	83,5 (8,7)	82,5 (10,0)	82,5 (9,1)

Los datos son medias (desviación estándar [DE]) o n (%).

IMC: índice de masa corporal.

^aIncluye indio americano o nativo de Alaska; nativo hawaiano o isleños de otras islas pacíficas; otros, y no reportados.

^bEl número de pacientes usados para calcular el ratio de albúmina-creatinina fue 241 (99%) con aprocitentan 12,5 mg; 238 (98%) con aprocitentan 25 mg, y 238 (98%) con placebo.

^cIncluye eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, y se excluyen otros trastornos del sistema nervioso central.

^dEl número de pacientes usado para calcular la monitorización ambulatoria de presión arterial fue 206 (85%) con aprocitentan 12,5 mg; 207 (85%) con aprocitentan 25 mg, y 220 (90%) pacientes con placebo.

Traducida de *The Lancet*, Markus P Schlaich, Marc Bellet, Michael A Weber, Parisa Danaieash, George L Bakris, John M Flack, et al. "Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial". *Lancet*. 2022;400:1927-37, con permiso de Elsevier.

Resultados en la variable principal

Aprocitentan consiguió un descenso estadísticamente significativo en la TAS medida en consultorio a las 4 semanas. Específicamente, la TAS se redujo en -15,3 mmHg con aprocitentan 12,5 mg, -15,2 mmHg con aprocitentan 25 mg y -11,5 mmHg con placebo. La diferencia frente a placebo fue de -3,8 mmHg con 12,5 mg (intervalo de confianza [IC] del 97,5%: -6,8, -0,8; p = 0,0042) y -3,7 mmHg con 25 mg (IC 97,5%: -6,7, -0,8; p = 0,0046).

Resultados en las variables secundarias

Variable secundaria clave

Aprocitentan 25 mg consiguió un descenso sostenido en la TAS comparado con placebo entre la semana 36 y 40 de la fase 3. En los pacientes con placebo, la TAS medida en consultorio tras 4 semanas de retirada aumentó significativamente (+5,8 mmHg; IC95%: +3,7, +7,9; $p < 0,0001$) al igual que la TAD (+5,2 mmHg; IC95%: +3,8, +6,6; $p < 0,0001$) y la diferencia se mantuvo hasta la semana 48.

Otras variables secundarias

- Aprocitentan redujo a las 4 semanas la TAS medida mediante MAPA de 24 h (dosis de 12,5 mg: -4,2 mmHg; IC95%: -6,2, -2,1; dosis de 25 mg: -5,9 mmHg; IC95%: -7,9, -3,8) y la TAD (-4,3 mmHg; IC95%: de -5,7 a -3,0 con dosis de 12,5 mg; -5,8 mmHg; IC95%: de -7,1 a -4,5 con dosis de 25 mg). En cambio, a la semana 40, finalizada la fase de retirada, la TAS y la TAD medidas mediante MAPA de 24 h aumentaron con placebo comparado con aprocitentan (+6,5 mmHg; IC95%: +4,6, +8,5).
- Los efectos de tratamiento con aprocitentan fueron coherentes a través de varios subgrupos específicos, incluido sexo, edad, IMC, raza y área geográfica.
- El descenso de la TAS en la semana 4 fue mayor en pacientes ≥ 75 años, con albuminuria > 300 mg/g y con ERC en estadios 3 y 4.
- Se observó una reducción del -28% y el -31% en albuminuria en los grupos con 12,5 y 25 mg, respectivamente al final de la parte 1 y se observó un aumento de 5% en el grupo placebo. Esta reducción se mantuvo en todos los pacientes en la parte 2 y aumentó en la fase de retirada en el grupo placebo.

Eventos adversos

El evento adverso más frecuente fue el desarrollo de edema o retención hídrica (principalmente de leve a moderado), se controló con diurético según necesidades y llevó a la interrupción del estudio en 7 pacientes (tabla 3).

Tabla 3. Eventos adversos de especial interés

	Aprocitentan 12,5 mg	Aprocitentan 25 mg	Placebo
Parte 1: doble ciego	243	245	242
Pacientes con al menos 1 evento	30 (12,3%)	47 (19,2%)	7 (2,9%)
Edema o retención hídrica	22 (9,1%)	45 (18,4%)	5 (2,1%)
Anemia o hemodilución	9 (3,7%)	3 (1,2%)	0
Hepatotoxicidad	0	1 (0,4%)	2 (0,8%)
Parte 2: simple ciego	–	704	–
Pacientes con al menos 1 evento	–	185 (26,3%)	–
Edema o retención hídrica	–	128 (18,2%)	–
Anemia o hemodilución	–	63 (8,9%)	–
Hepatotoxicidad	–	16 (2,3%)	–
Parte 3: retirada doble ciego	–	310	303
Pacientes con al menos 1 evento	–	18 (5,8%)	15 (5,0%)
Edema o retención hídrica	–	8 (2,6%)	4 (1,3%)
Anemia o hemodilución	–	6 (1,9%)	4 (1,3%)
Hepatotoxicidad	–	4 (1,3%)	7 (2,3%)

Traducida de *The Lancet*, Markus P Schlaich, Marc Bellet, Michael A Weber, Parisa Danaietash, George L Bakris, John M Flack, et al. "Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial". *Lancet*. 2022;400:1927–37, con permiso de Elsevier.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Aprocitentan, apuntando a una vía fisiopatológica actualmente sin oposición, representa un novedoso, efectivo y bien tolerado tratamiento para la HTA resistente y otorga un descenso clínicamente significativo de TAS y TAD hasta 48 semanas con efectos adversos manejables.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La HTA es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular a nivel global. En el año 2015 afectaba aproximadamente a 1,3 billones de personas. De los pacientes con HTA, aproximadamente el 10% sufren HTA resistente, definida como PA \geq 140/90 mmHg pese a un tratamiento optimizado con 3 fármacos, incluido un diurético. Este grupo de pacientes presenta un mayor riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, ERC avanzada e insuficiencia cardiaca.

Actualmente se sugiere que uno de los principales motivos de la dificultad del manejo de la HTA resistente es la falta de disponibilidad de tratamientos dirigidos contra todos los mecanismos subyacentes de esta patología, particularmente contra la vía de la endotelina, la cual desempeña un importante papel en el desarrollo de HTA.

PRECISION es un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico y realizado en 22 países de 4 continentes con el fin de aclarar si el bloqueo de la vía de la endotelina mediante el uso de aprocitentan (antagonista dual de receptores de la endotelina) es efectivo para reducir las cifras tensionales de los pacientes con HTA resistente. Es un ensayo con una población aleatorizada a 2 dosis diferentes de aprocitentan (12,5 y 25 mg) o a placebo al inicio del estudio, y se realizó siguiendo una secuencia de fases con doble enmascaramiento. Los participantes en el estudio compartían características similares en los 3 grupos de tratamiento en el momento de la aleatorización y los resultados obtenidos fueron similares en los distintos subgrupos del ensayo. Por parte de los autores, tras demostrarse un descenso en la TAS de -15,3 mmHg con aprocitentan 12,5 mg, -15,2 mmHg con aprocitentan 25 mg y -11,5 mmHg con placebo ($p = 0,0046$), se propone al aprocitentan como un tratamiento novedoso y bien tolerado contra la HTA resistente, con un efecto reductor de PA significativo y sostenido.

Analizando a fondo los resultados del ensayo, el descenso de PA con aprocitentan 12,5 mg y aprocitentan 25 mg frente a placebo fue de -3,8 y -3,7 mmHg, respectivamente, lo cual, aunque no son cifras desdeñables dada la dificultad en conseguir estos resultados en una patología resistente a los tratamientos disponibles, sería interesante comprobar si realmente representa a más largo plazo un cambio en el pronóstico de los pacientes evaluando eventos adversos cardiovasculares graves. Atrayente también sería evaluar si, con el efecto antiproteinúrico observado (reducción del -28 y el -31% en albuminuria en los grupos con 12,5 y 25 mg, respectivamente), el hecho de conseguir un descenso de PA con aprocitentan en pacientes con HTA resistente también puede representar una mejoría en los eventos renales adversos mayores.

Por último, cabe destacar que no hay una comparativa entre aprocitentan y espironolactona, y esta última es el fármaco de elección que debe añadirse en las terapias de pacientes con HTA refractaria. Esto deja un campo interesante por analizar para observar si aprocitentan es, al menos, equivalente a la espironolactona en el manejo de HTA resistente sin los efectos indeseados del antagonista receptor mineralocorticoide, como lo puede ser la hiperpotasemia entre otros.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aprocitentan representa un tratamiento prometedor en el manejo de los pacientes con HTA resistente que deberá demostrar su capacidad en conseguir un descenso de cifras tensionales en estudios en la vida real al igual que su seguridad y tolerabilidad en estudios de fase 4 y su impacto a largo plazo tanto en eventos cardiovasculares como renales mayores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Aprocitentan. Ensayo PRECISION. Hipertensión arterial. Hipertensión arterial resistente. Fármacos antihipertensivos. Antagonistas de la endotelina. Antagonista dual de la endotelina

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(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

David Rodríguez Santarelli no ha recibido ayudas externas para la realización de este trabajo. David Rodríguez Santarelli ha recibido financiación para desplazamientos e inscripción a congresos y eventos científicos por parte de AstraZeneca, Esteve, Novo Nordisk, CSL Vifor, Zambon y Boehringer Ingelheim Lilly, y ha realizado conferencias científicas remuneradas por AstraZeneca y Boehringer Ingelheim Lilly.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53-e90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084. PMID: 30354828; PMCID: PMC6530990.
3. Alsharari R, Shantsila E, Lip GYH, Shantsila A. Revisiting the diagnosis of 'resistant hypertension': what should we do nowadays'. *J Hum Hypertens*. 2022;36:337-40. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00631-3>.

¿Existen diferencias en eventos vasculares entre la toma de antihipertensivos por la mañana o por la noche?

Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400:1417-25.

Análisis crítico: **Javier Arias Alcalá¹, Cristian Rodelo-Haad^{1,2,4}, Rafael Santamaría^{1,2,3,4}**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba

³Departamento de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba

⁴Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud de Enfermedad Renal (RICORS2040). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

NefroPlus 2023;15(1):35-38

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Prospectivo, aleatorizado, abierto y con enmascaramiento del objetivo, se trata de un estudio de superioridad. Descentralizado (no es necesaria la visita presencial en centro de los participantes y las actividades del estudio son realizadas en el domicilio del paciente). Cribado, consentimiento, aleatorización y seguimiento del paciente se realizaron mediante un portal *online* del estudio y por correo electrónico. También se extrajo información sobre eventos de bases de datos del sistema sanitario de Reino Unido. La mediana (rango intercuartílico) de seguimiento fue de 5,2 años (4,9-5,7) y el seguimiento máximo fue de 9,3 años.

■ Asignación

■ Asignación aleatoria, no enmascarada.

■ Enmascaramiento

■ No fue enmascarado ni para el paciente ni para el investigador. Existió enmascaramiento para el analista de la variable objetivo sobre el grupo al cual pertenecían los pacientes.

■ Ámbito

■ El estudio se llevó a cabo en Reino Unido, entre pacientes de todo el territorio nacional.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Edad superior a 18 años.
- Diagnosticados de hipertensión.
- Uso de antihipertensivos en una única dosis diaria.
- Disponer de correo electrónico.
- Residentes en Reino Unido.

– Estar registrado con un médico general de Reino Unido.

■ Criterios de exclusión

- Uso de antihipertensivos con más de una dosis diaria.
- Turno de trabajo nocturno.
- Negativa a participar en el estudio.
- Participantes de algún otro ensayo clínico con medicamentos en los 3 meses previos a la inclusión.

Se aleatorizó a 21.104 pacientes: 10.601 asignados a toma matutina, de los cuales terminaron el estudio 9.849, y 10.503 asignados a toma nocturna, de los cuales terminaron el estudio 9.537.

El reclutamiento se realizó mediante varios métodos, predominantemente mediante la revisión de listas de pacientes de Atención Primaria del Servicio Nacional de Salud (NHS, National Health Service) de Reino Unido y escribiendo a posibles participantes adecuados para invitarlos a registrarse en el portal del estudio.

■ Intervenciones

Se asignó a los pacientes mediante algoritmo computacional al grupo de toma de medicación antihipertensiva matutina (6-10 h) o al de toma nocturna (20-00 h). Los pacientes fueron avisados de la hora de toma de medicación mediante correo electrónico. A los pacientes asignados al grupo de toma nocturna que tomaban diuréticos se les indicó que, en caso de nicturia, debían adelantar la toma del fármaco a las 18 h. Si persistía este síntoma, podían tomar el diurético por la mañana. Los pacientes debían contestar un cuestionario *online* pasado 1 mes del inicio del estudio y posteriormente cada 3 meses. Se preguntaba si continuaban tomando la medicación en el horario asignado y si habían presentado algún evento de interés. En caso de no conti-

nuar tomando la medicación se preguntó el motivo. A aquellos que habían referido poseer un tensiómetro se les solicitó comunicar mediciones por la mañana y por la noche tres veces al mes.

No hubo intervención sobre la clase farmacológica utilizada, solo en el horario de administración.

Se ha realizado análisis por intención de tratar.

■ Variables de resultado

Variable principal

Objetivo compuesto de muerte de origen cardiovascular y hospitalización por infarto agudo de miocardio no mortal o ictus no mortal, analizado hasta el primer evento.

Variables secundarias

- Ingreso por infarto agudo de miocardio no mortal.
- Ingreso por ictus no mortal.
- Muerte cardiovascular.
- Muerte por cualquier causa.
- Ingreso o muerte por insuficiencia cardiaca congestiva.
- Adherencia comunicada por el paciente al horario de medicación asignada.

- Efectos adversos especificados de antemano, referidos por los pacientes (caídas, fracturas y otros síntomas).
- Ingreso por glaucoma.

■ Tamaño muestral



Se calculó que 631 pacientes habrían de presentar evento primario para detectar una superioridad del 20% de la administración de dosis nocturnas en comparación con las dosis matutinas entre los grupos aleatorizados, con una potencia del 80%. Inicialmente se planteó la aleatorización de 10.000 pacientes, pero, debido al número limitado de eventos, se amplió la muestra a 20.000.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio fue financiado por la British Heart Foundation, con apoyo de la Sociedad de Hipertensión británica e irlandesa.

Se incluye declaración de conflictos de interés por los autores. Ninguno de los autores recibe ingresos económicos directos de la industria farmacéutica por la realización de este estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Ambos grupos eran similares en cuanto a edad, sexo, diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo o enfermedad renal crónica). En relación con el origen étnico, la mayoría de los individuos fueron de origen blanco, con un porcentaje similar en ambos grupos. El resto de las etnias se distribuyeron también de forma homogénea entre los grupos. No había diferencias en la carga de enfermedad vascular en el momento del inicio del estudio. No hubo diferencias en valores de presión arterial e índice de masa corporal basal.

En cuanto a la medicación antihipertensiva inicial, se detalla en el material suplementario. Se obtuvieron los datos durante la inscripción mediante cuestionario. No hay información disponible de todos los pacientes.

El principal grupo farmacológico que recibían los pacientes era el grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), empleados por prácticamente la mitad de individuos, tanto en el grupo de toma de medicación nocturna como matutina (el 47,1 frente al 47,3%). El segundo grupo más utilizado fue el de los antagonistas del calcio (37,8 y 38,4% en el grupo de toma nocturna y diurna, respectivamente). Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) eran empleados en aproximadamente un cuarto de los pacientes (el 25,5 frente al 23,4%). En torno al 20% de los pacientes tomaban tiazidas o diuréticos similares. Menos prescritos resultaron los betabloqueantes (el 9,6 frente al 9,4%), los alfabloqueantes y otros tratamientos.

Variable principal

No se objetivaron diferencias en la variable principal compuesta (muerte vascular u hospitalización por infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) entre los grupos de dosificación nocturna y matutina.

Variables secundarias

Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos de dosificación nocturna y matutina. Además, no hubo diferencia en la hospitalización por infarto de miocardio no mortal, hospitalización por accidente cerebrovascular no mortal, muerte de causa vascular, ni hospitalización o muerte por insuficiencia cardiaca congestiva entre los dos grupos.

Efectos secundarios

No se describen diferencias en efectos adversos.

El efecto adverso más frecuente fue la alteración del sueño, presente en el 42% de los pacientes con toma nocturna frente al 41% en el grupo de toma matutina. El siguiente efecto secundario más usual fue el exceso de visitas al baño durante el día o la noche, que apareció en el 40% de los individuos con toma nocturna frente al 36,4% de los pacientes con toma matutina. Similar fue la incidencia de mialgias (el 38,9 en el grupo de toma nocturna frente al 43,3% en el de toma matutina). Algo más infrecuente fue la aparición de diarrea (el 18,8 frente al 21,6%).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La toma nocturna de medicación antihipertensiva no mejoró los resultados cardiovasculares en comparación con la toma matutina. Aunque no fue perjudicial, tampoco proporcionó ningún beneficio adicional. Por tanto, los pacientes pueden elegir tomar su medicación en el momento que les convenga en su vida diaria.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En el momento actual existe controversia en cuanto al posible beneficio de tomar la medicación antihipertensiva nocturna en comparación con su administración diurna.

En una reciente revisión bibliográfica realizada por la Sociedad Internacional de Hipertensión¹ se realizó una revisión en relación con los resultados publicados sobre las diferencias de efectos cuando la medicación antihipertensiva es administrada por la mañana y por la noche.

Los autores concluyen que, dada la heterogeneidad metodológica de los estudios analizados, la evidencia sobre el efecto de la hora de toma de medicación antihipertensiva sobre el control de presión arterial o morbimortalidad no es concluyente.

En el presente estudio, tras la aleatorización de más de 20.000 individuos no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los objetivos planteados por intención de tratar. El carácter pragmático de los criterios de inclusión y el tiempo de seguimiento medio mayor de 5 años son una de las principales fortalezas del estudio.

Sin embargo, la ausencia de enmascaramiento es una limitación importante. Podría haberse mejorado la calidad del estudio mediante la implementación de un enmascaramiento con placebo. Además, parte de la información sobre cumplimiento del tratamiento, eventos y efectos adversos en este estudio fue obtenida a partir de la información aportada por el propio paciente a través de formulario *online*, lo que podría ser objeto de sesgo debido a la subjetividad de la percepción del propio paciente.

Otro dato relevante es la necesidad de correo electrónico o el uso de formularios *online*, que podría suponer un sesgo de selección frente a pacientes con menor acceso o familiaridad con las herramientas digitales. Esto podría suponer que parte de la muestra y de sus resultados no sean un fiel reflejo de la realidad cotidiana.

También resultan llamativos los bajos porcentajes de prevalencia de enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad renal crónica. De acuerdo con la American Heart Association, la prevalencia de la enfermedad cardiovascular (incluidos la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, el ictus o la hipertensión arterial) alcanzaría hasta el 48% en individuos mayores de 20 años, en EE. UU.². Asimismo, según el estudio ENRICA³, la prevalencia de enfermedad renal crónica en población en España se estima en torno al 15,1%. Estas diferencias podrían reflejar la inclusión de una población no totalmente comparable a poblaciones no británicas y, por tanto, los resultados podrían no ser extrapolables al resto de las poblaciones. La inclusión voluntaria en el estudio podría condicionar un sesgo de selección, uniéndose pacientes con mayor preocupación por su salud, con menor carga de enfermedad y mayor adherencia al tratamiento.

Por todo ello, aunque el diseño es prospectivo, aleatorizado, abierto, con enmascaramiento del objetivo, el hecho de que la información recogida en el estudio sea aportada por el propio paciente a través de un formulario *online* puede introducir sesgos tanto de información como de selección de los pacientes, por lo que los resultados deberían ser exportados a población general con cautela.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio muestra que no hubo diferencias en eventos cardiovasculares entre pacientes hipertensos con toma matutina o toma nocturna de medicación antihipertensiva. Sin embargo, dadas sus limitaciones, los resultados deberían ser interpretados con cautela en la toma de decisiones.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Antihipertensivos. Información facilitada por el paciente. Cronoterapia. Enfermedad cardiovascular. Ensayo clínico aleatorizado. Hipertensión arterial. Monodosis

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

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

Conflicto de intereses

Los Dres. Javier Arias Alcalá, Cristian Rodelo-Haad y Rafael Santamaría declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, Kyriakoulis KG, Bursztyrn M, Khan N, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2022;40:1847-58.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56-e528.
3. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, De la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018;38:606-15.

¿Es efectivo y seguro utilizar terapia CAR-T en el lupus eritematoso sistémico grave refractario a otros tratamientos?

Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*. 2022;28:2124-32.

Análisis crítico: **Miguel Ángel Solís Salguero, Francesc Moncho Francés**

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2023;15(1):39-41

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Serie de casos prospectivos no aleatorizados dentro de un programa de uso compasivo entre el 14 de febrero de 2021 y el 2 de febrero de 2022 con un seguimiento desde 2 semanas antes de la infusión del tratamiento hasta 3 meses después.

■ Asignación



No aleatoria.

■ Enmascaramiento



Abierto con un grupo de tratamiento.

■ Ámbito



Departamento de Medicina Interna 3 de la Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, en Alemania.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Se debían cumplir cuatro criterios:

- Lupus eritematoso sistémico (LES) definido según los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019.
- Daño orgánico activo.
- Refractariedad a tratamiento con corticoides, hidroxicloroquina, micofenolato de mofetilo (MMF) y belimumab.
- Comprensión de lo que significa la terapia CAR-T.

Posteriormente se reevaluaban de nuevo por parte de un comité de expertos en reumatología y oncohematología. Se incluyeron inicialmente siete pacientes y se descartó un paciente por psoriasis grave, que precisó inicio de tratamiento con ustekinumab, mientras que otro paciente rechazó la firma del consentimiento una vez informado.

■ Intervenciones

A los pacientes se les administraba terapia CAR-T CD19, que consistía en una fase inicial de leucoaféresis y generación de células CAR-T (-12 d), posteriormente una fase de linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida (-5 y -3 d), y finalmente infusión de CAR-T (el día 0).

Posteriormente, se hacía un seguimiento hospitalario durante 10 días y ambulatorio hasta 3 meses.

■ Variables de resultado

No existe como tal una variable principal, sino que se analizan distintas variables, entre las cuales encontramos:

- Eficacia de la transducción y eficiencia en la proliferación: número de linfocitos T que expresan CAR tras la exposición al vector viral y capacidad de proliferación de estos, así como maduración a los diferentes subtipos.
- Dinámica de la expansión de células CAR-T y eliminación de células B *in vivo*.
- Eficacia clínica medida según la escala SLEDAI-2K.
- Efectos inmunológicos y a largo plazo.
- Efectos en la vacunación.
- Seguridad y tolerancia.

■ Tamaño muestral



No calculado.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses directamente relacionado con él.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Cinco pacientes. Cuatro mujeres y un hombre. Edad: 18-24 años. Mediana de evolución de la enfermedad: 4 años (2-7,5). Actividad medida según la escala SLEDAI: entre 8 y 16. Todos con nefropatía lúpica III, IV o III/IV. Actividad serológica positiva en todos los pacientes.

Tratamiento previo con corticoides, hidroxicloroquina, MFM y belimumab. Un paciente había recibido previamente rituximab y tres pacientes, ciclofosfamida.

Variable principal

No se describe una variable principal. Las preguntas que deben responderse atañen a la eficacia clínica y la seguridad del tratamiento.

Eficacia en la transducción y eficiencia en la proliferación

La extracción de linfocitos T de los pacientes y la transducción con *Lentivirus* para la expresión del CAR-T es factible a pesar del tratamiento previo con fármacos contra los linfocitos T.

Eficacia clínica medida según la escala SLEDAI-2K y dinámica de la eliminación de células B *in vivo*

Mejoría hasta 0 en 4 pacientes y hasta 2 en el paciente restante, que permanece con proteinuria residual. Descenso significativo con práctica negativización de los marcadores de autoinmunidad y normalización del complemento en todos los pacientes con retirada de fármacos (incluso de la hidroxicloroquina). Las células CD19 periféricas desaparecen en el día +2 con reconstitución de células B a los 110 +/- 30 días sin recaídas.

Seguridad y tolerancia

Síndrome de liberación de citocinas (SLC) leve. Dos pacientes tuvieron fiebre durante 2 días y un único paciente precisó tocilizumab con respuesta completa. No hubo neurotoxicidad (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

Efectos en la vacunación

No se evidenciaron diferencias significativas en la respuesta a la vacunación de sarampión, rubéola, varicela, parotiditis, hepatitis B, tétanos, difteria y neumococo, lo que puede indicar que el tratamiento actúa fundamentalmente sobre célula productora de autoanticuerpos en lugar de sobre aquellas células productoras de inmunoglobulinas.

No disponemos de datos sobre vacunación frente a SARS-CoV-2, pero trabajos del mismo grupo no han encontrado diferencias.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La terapia CAR-T puede ser segura y útil en pacientes con enfermedades autoinmunes, pues proporciona una disminución rápida y profunda de linfocitos B y plasmablastos que expresan CD19 que tienen un papel fundamental en la patogenia del lupus sin afectar a las células plasmáticas necesarias para la producción de anticuerpos. En la reconstitución de células B, se observó un fenotipo indiferenciado sin marcadores de memoria y con cambio de subgrupo de inmunoglobulinas, que podría indicar una seroconversión con eliminación de células autoinmunes.

Las limitaciones propuestas son: el escaso número de pacientes de la serie y la falta de datos a largo plazo. De la misma manera, no queda establecido qué pacientes con lupus serían candidatos a este tratamiento.

La recomendación de los autores sería realizar este tipo de intervenciones en centros con experiencia en estos tratamientos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La reducción de células B es un tratamiento potencialmente curativo en el lupus si bien una disminución profunda podría aumentar el riesgo de infecciones.

Los resultados del trabajo ponen de manifiesto una remisión rápida de las manifestaciones clínicas, acompañada de un efecto precoz sobre el linfocito B y la negativización de los anti-ADN sin objetivarse efectos adversos relevantes.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La terapia CAR-T parece un tratamiento prometedor en los pacientes con LES e incluso puede convertirse en un tratamiento curativo. No obstante, es necesario un seguimiento a más largo plazo para confirmarlo y establecer los pacientes con LES grave que podrían beneficiarse de él.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Nefritis lúpica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: CAR-T. Lupus eritematoso sistémico. Linfocito B

NIVEL DE EVIDENCIA: No valorable

GRADO de RECOMENDACION : No valorable

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

Conflicto de intereses

Tanto el Dr. Miguel Ángel Solís Salguero como el Dr. Francesc Moncho Francés declaran no tener conflictos de interés.

¿Son los autoanticuerpos antinefrina responsables de la pérdida de integridad del poro de filtración glomerular y la aparición de proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico a lesiones mínimas de causa no genética?

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

Análisis crítico: **Gema Ariceta Iraola**

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona

NefroPlus 2023;15(1):42-46

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio retrospectivo multicéntrico transversal observacional en dos cohortes de pacientes con enfermedad glomerular:

- Una cohorte de estudio integrada por pacientes con síndrome nefrótico (SN) a lesiones mínimas (LM) en fase de enfermedad activa y en remisión. Los pacientes participan en el estudio Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE).
- Otra segunda cohorte constituida por 54 pacientes con glomerulopatía membranosa y anticuerpos antirreceptores de la fosfolipasa A2 (PLA2) positivos o grupo control.

Previamente al inicio del estudio, se realizó un análisis preliminar de detección de anticuerpos antinefrina en muestras procedentes de una población de pacientes pediátricos sanos sin enfermedad renal, seleccionadas entre las incluidas en el Partners Healthcare Biobank.

■ Asignación



Estudio no aleatorizado.

■ Enmascaramiento



Estudio no enmascarado.

■ Ámbito



Participaron en el estudio las siguientes instituciones: Departamentos de Anatomía Patológica y Nefrología Pediátrica de hospitales universitarios de Estados Unidos de referencia internacional: Brigham and Women's Hospital y Harvard Medical School, Boston; Boston Medical Center y Boston University, Boston; Massachusetts General Hospital y Harvard Medical School, Boston; Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York; Mayo Clinic, Rochester, Minne-

sota; University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; Boston Children's Hospital y Harvard Medical School, Boston, y Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology y Harvard, Cambridge, Massachusetts.

■ Pacientes



De 62 individuos diagnosticados de síndrome nefrótico a lesiones mínimas, 41 (66%) eran niños y 21 (34%), adultos, con muestras obtenidas tanto en fase de síndrome nefrótico activo y proteinuria grave como en fase de remisión, sin proteinuria importante, incluidos en la cohorte del estudio NEPTUNE.

En el contexto del proyecto NEPTUNE y previamente al estudio actual, se había descartado la etiología monogénica de la enfermedad con el análisis genético de los siguientes genes causantes de síndrome nefrótico: *ACTN4, ADCK4, ALG1, ANLN, ARHGAP24, ARHGDIA, AVIL, CD151, CD2AP, CDK20, CFH, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COQ2, COQ6, CRB2, DGKE, DLC1, EMP2, FAT1, HNF1B, IL15RA, INF2, ITGA3, ITGB4, ITSN1, ITSN2, JAG1, KANK1, KANK2, KANK4, LAGE3, LAMB2, LMX1B, MAGI2, MTTL1, MYH9, MYO1E, MYO5B, NEIL1, NPHS1, NPHS2, NUP107, NUP205, NUP93, NXF5, OCRL, OSGEP, PAX2, PDSS2, PLCE1, PMM2, PODXL, PTPRO, SCARB2, SGPL1, SMARCAL1, TNS2, TP53RK, TPRKB, TRPC6, TTC21B, UMOD, WDR73, WT1, XPO5* y *ZMPSTE2*.

Un total de 54 individuos fueron diagnosticados de glomerulopatía membranosa y anticuerpos antirreceptores PLA2 positivos.

■ Intervención

Métodos

Determinación de títulos de autoanticuerpos antinefrina circulante por un método de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) indirecto y mediante inmunopre-

cipitación con la proteína completa de la nefrina obtenida a través de extracto glomerular humano o con un dominio extracelular purificado recombinante de la nefrina humana. Se analizaron muestras precoces en fase de actividad del síndrome nefrótico definida por la aparición de proteinuria grave (relación de proteína y creatinina en orina [UPCR, *urine protein creatinine ratio*] > 3 g/g), y en fase de remisión sin proteinuria importante (UPCR < 0,3 g/g).

En una fase preliminar del estudio, los autores desarrollaron la técnica de detección de autoanticuerpos antinefrina en suero y establecieron el umbral de positividad de la prueba en la población sana. Basándose en ello, definen como positivo el título de autoanticuerpos antinefrina > 187 U/ml, que corresponde al máximo observado en población sana sin enfermedad renal.

- Determinación con microscopía confocal mediante inmunofluorescencia de depósitos puntuales de inmunoglobulina G (IgG) asociados y colocalizados con la nefrina, en tejido procedente de biopsia renal de los pacientes indicada por criterios clínicos.
- Determinación de niveles séricos de los anticuerpos antirreceptor de la fosfolipasa A2 humano (hPLA2R)

mediante una prueba de ELISA comercial y una prueba de inmunofluorescencia indirecta.

- Las muestras del estudio fueron codificadas para preservar el anonimato de los pacientes.

■ Variables de resultados

Variable principal

Determinación de títulos de autoanticuerpos antinefrina circulante:

- En enfermedad activa precoz.
- En remisión.

Variable secundaria

Presencia de depósitos punteados de IgG asociados con podocitos en el tejido de la biopsia renal.

■ Tamaño muestral



Grupo I (n = 30): individuos sanos.

Grupo II (n = 62): individuos con síndrome nefrótico a lesiones mínimas.

Grupo III (n = 54): individuos con glomerulopatía membranosa y anticuerpos antirreceptores PLA2+ (grupo control).

■ Promoción y conflicto de intereses

No aplicable.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos de estudio están bien caracterizados y se distinguen claramente entre sí.

Existe un grupo de estudio integrado por pacientes con SN a LM que son analizados en 2 situaciones definidas y diferenciables entre sí:

- Enfermedad activa: definida por un índice UPCR > 3 g/g.
- Enfermedad en remisión completa (índice UPCR < 0,3 g/g) o remisión parcial (disminución > 50% de la proteinuria).

Las características basales de los pacientes con autoanticuerpos positivos o negativos son similares.

Existe un grupo control integrado por pacientes con glomerulopatía membranosa con anticuerpos anti-hPLA2R positivos.

Variable principal

Autoanticuerpos antinefrina en suero positivos en el 29% de los pacientes con SN a LM y enfermedad activa. En la primera muestra sérica disponible, correspondiente a una fase activa de la enfermedad (UPCR > 3 g/g), en 18 (29%) de los 62 pacientes analizados, tanto niños como adultos, se detectó positividad de los autoanticuerpos antinefrina. Los coeficientes de variabilidad intra- e interensayo para la determinación de ELISA y los anticuerpos antinefrina fueron del 5,56% y del 14,36%, respectivamente.

Autoanticuerpos antinefrina en suero negativos en todos los pacientes con SN a LM en remisión total o parcial. En 11 de los 18 individuos inicialmente positivos a autoanticuerpos antinefrina circulantes en fase de actividad del SN, se realizó otra segunda determinación en situación de remisión completa (UPCR < 0,3 g/g) o remisión parcial (disminución de más del 50% de la proteinuria) y se demostró la negativización de los autoanticuerpos antinefrina en todos los pacientes. Aunque no fue un hallazgo significativo ($p = 0,09$), se observó una menor duración de la remisión del SN en pacientes con autoanticuerpos antinefrina positivos (mediana de 6 meses) en comparación con los pacientes negativos (mediana de 21,57 meses).

Autoanticuerpos antinefrina en suero negativos en el 98% de los pacientes con glomerulopatía membranosa con anticuerpos anti-hPLA2R positivos. En 53 (98%) de 54 pacientes del grupo control (diagnosticados de glomerulopatía membranosa con anticuerpos anti-hPLA2R positivos), los autoanticuerpos antinefrina circulantes en suero fueron negativos.

Variable secundaria

Los autores correlacionaron la detección de autoanticuerpos antinefrina circulantes en los pacientes con SN a LM en actividad con la presencia de depósitos puntiformes de IgG colocalizados con la proteína podocitaria nefrina en un diafragma (*slit diaphragm*) de la biopsia renal de dichos pacientes, hallazgo que no se observó en la biopsia renal de pacientes con SN a LM y autoanticuerpos antinefrina negativos.

Efectos secundarios

No aplicable.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores del estudio concluyen que la detección de autoanticuerpos antinefrina en fase de actividad del SN y en forma de depósitos colocalizados con la nefrina en el *slit diaphragm* del tejido renal confirma la presencia de un mecanismo patogénico autoinmune en algunos pacientes con SN a LM de causa no genética, en que dichos anticuerpos alterarán la integridad del complejo del *slit diaphragm* y provocarán proteinuria.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

Este estudio fundacional describe por primera vez la presencia de autoanticuerpos antinefrina en el suero de un porcentaje de pacientes pediátricos y adultos diagnosticados de SN a LM durante las fases de actividad de la enfermedad. Asimismo, en las biopsias renales de los pacientes con anticuerpos antinefrina positivos se observan depósitos granulares de IgG colocalizados con la nefrina del *slit diaphragm* que indican un mecanismo patogénico potencial de la proteinuria debido a la pérdida de la integridad del complejo de filtración. Los autores demuestran la asociación de dichos anticuerpos con la actividad de la enfermedad y argumentan la evidencia existente tanto en pacientes (basados en la bibliografía médica, como en algún caso individual descrito en el propio original) como en modelos animales bien caracterizados, que apoyan la robustez del mecanismo patogénico propuesto que relaciona la presencia de anticuerpos antinefrina con la aparición de proteinuria.

Los anticuerpos antinefrina no se observan ni en la población control sana ni en pacientes con otras enfermedades glomerulares autoinmunes, como es la glomerulopatía por anticuerpos anti-hPLA2R positivos.

Los autores pertenecen a instituciones internacionales de referencia global y nivel académico e investigador excelente. Los pacientes analizados pertenecen al estudio NEPTUNE, que es un estudio de referencia y de calidad muy elevada. La metodología utilizada es excelente, así como el nivel de evidencia de exclusión de otra enfermedad renal o proteinuria de causa genética.

Las limitaciones fundamentales son el estudio retrospectivo de una población pequeña y seleccionada, y la necesidad de confirmar los hallazgos de modo prospectivo y en otras cohortes. Especialmente es llamativo que los pacientes pediátricos estudiados hubieran precisado biopsia renal, cuando el tratamiento estándar de los pacientes pediátricos con SN primario y buena respuesta terapéutica al tratamiento de primera línea no incluye la realización de una biopsia renal.

A nivel global, este estudio abre la puerta a una nueva era en el diagnóstico, tratamiento y monitorización de los pacientes con SN a LM, lo que hace posible que la determinación de anticuerpos antinefrina permita individualizar el régimen terapéutico administrado a cada paciente, cuantificando la respuesta terapéutica, y quizá incluso anticipar la remisión y prever el riesgo de recaída, permitiendo mayor eficacia y reducir los efectos adversos asociados al tratamiento (v. el apartado «Notas clínicas»).

■ CONCLUSIONES DE LA REVISORA

La detección de anticuerpos antinefrina en el suero y en el tejido renal (biopsia) en un grupo de pacientes bien caracterizados con SN a LM permite describir por primera vez un mecanismo patogénico autoinmune en esta entidad, asociada a las fases de actividad de la enfermedad. El estudio es riguroso y de gran calidad, si bien su carácter retrospectivo y el tamaño muestral limitan la generalización e interpretación de los hallazgos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefropediatría

Tema: Enfermedades glomerulares

Tipo de artículo: Estudio longitudinal de cohorte

Palabras clave: Síndrome nefrótico. Lesiones mínimas. Anticuerpos antinefrina. Proteinuria. Inmunoglobulina G puntiforme. Biopsia renal. *Slit diaphragm*

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: 1A

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

Conflicto de intereses

La Dra. Gema Ariceta Iraola declara que no tiene conflictos de interés.

■ NOTAS CLÍNICAS

El hallazgo novedoso de que en algunos pacientes con SN a LM se detecten autoanticuerpos antinefrina en el suero durante las fases de actividad de la enfermedad y que también se depositen colocalizados con la nefrina del *slit diaphragm* de la biopsia renal demuestra un nuevo mecanismo patogénico en la aparición de la proteinuria, que potencialmente puede modificar el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad.

Concretamente, este estudio abre la puerta a una nueva era en el diagnóstico, tratamiento y monitorización de los pacientes con SN a LM, que hace posible que la determinación de anticuerpos antinefrina en un futuro próximo permita individualizar el régimen terapéutico administrado a cada paciente, cuantificando la respuesta terapéutica y quizá incluso anticipar la remisión (posiblemente minimizando el tratamiento) e incluso el diagnóstico preclínico de la recaída. Con ello, es muy probable que sea posible aminorar también el impacto negativo y los efectos adversos asociados al tratamiento.

Si estos hallazgos se confirman en otras cohortes y aumenta el nivel de evidencia, potencialmente la presencia de autoanticuerpos antinefrina permitirá clasificar a los pacientes con SN en positivos y negativos, lo que redundará en un tratamiento diferente en cada caso.

Asimismo, potencialmente la determinación de anticuerpos antinefrina en el paciente con SN candidato a trasplante renal permitirá adaptar el tratamiento pretrasplante, establecer el riesgo de recurrencia postrasplante, la idoneidad del tipo y tiempo del trasplante, y el tratamiento individualizado posterior de la recaída.

Es preciso, además, extender este estudio a otros pacientes con SN y otros patrones histológicos, como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y quizá también en otras glomerulopatías, para conocer el posible papel patogénico de los anticuerpos antinefrina.

En cuanto a la evaluación del estudio, sus fortalezas están definidas por el estudio de una cohorte de pacientes muy bien caracterizada (que participa en el estudio NEPTUNE), la comparación con un grupo control y, además, con la población general, así como una metodología rigurosa y de alta calidad. La descripción de los resultados es clara y aporta no solo las tablas y figuras, sino que reproduce la imagen de las pruebas diagnósticas utilizadas.

Los resultados se refuerzan por la existencia de hallazgos y evidencias, además de la del estudio en cuestión, que refuerzan el mecanismo patogénico hipotético y las conclusiones de los pacientes, como son:

1. Eficacia del tratamiento anti-CD-20 (antilinfocitos B) en inducir y mantener la remisión en pacientes con síndrome nefrótico.
2. La respuesta al tratamiento con antilinfocitos B y las técnicas de aféresis en pacientes con recurrencia de SN después del trasplante.
3. La aparición de recurrencia de SN en pacientes con síndrome nefrótico finlandés (SNF) causado por mutaciones del gen *NPHS1* que son deficitarios en nefrina y pueden recurrir postrasplante renal. La recurrencia se asocia con la aparición de anticuerpos antinefrina, inducidos por la nefrina expresada en el injerto que no porta la mutación genética.
4. La demostración en modelos animales de que los anticuerpos antinefrina causan proteinuria.

Las limitaciones del estudio se resumen del modo siguiente:

- Estudio retrospectivo en un número limitado de pacientes.
- Cohortes poblaciones de pacientes en EE. UU.

- Es posible que los resultados puedan estar sesgados al menos en la población pediátrica, ya que los niños con SN y buena evolución no precisan la realización de una biopsia renal.
- Con todo ello, es preciso conocer si los resultados son extrapolables a otras poblaciones y si los porcentajes de positividad de anticuerpos antinefrina son similares en pacientes pediátricos con SN idiopático y buena respuesta al tratamiento habitual de primera línea (corticoides).
- Es preciso confirmar los hallazgos y, en su caso, establecer una relación entre presencia y número de anticuerpos antinefrina, y el patrón de evolución de la enfermedad (recaídas infrecuentes, recaídas frecuentes, dependencia de los corticoides y resistencia a los corticoides).

¿Debemos restringir la fluidoterapia en pacientes con *shock* séptico en las Unidades de Cuidados Intensivos?

Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al.; CLASSIC Trial Group. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl Med.* 2022;386:2459-70.

Análisis crítico: **Laura Medina Zahonero, Esther Ortega Junco, Raquel Barba Teba, Verónica Rubio Menéndez**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2023;15(1):47-49

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, estratificado y paralelo.
Realizado del 27 de noviembre de 2018 al 16 de noviembre de 2021.

■ Asignación

- Aleatorizado. No enmascarado y abierto.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado. En la elaboración del documento se ocultaron los datos al comité de redacción.

■ Ámbito

- 31 Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de 8 países europeos: Dinamarca, Noruega, Suecia, Suiza, Italia, República Checa, Reino Unido y Bélgica.

■ Pacientes

- Se incluyeron pacientes de ≥ 18 años, ingresados en UCI con criterios de *shock* séptico con inicio durante las 12 h antes de la selección previa firma de consentimiento informado.
Se definió *shock* séptico como la sospecha o confirmación de infección con un lactato ≥ 2 mmol/l que habían recibido tratamiento con fármacos vasopresores o inotrópicos, así como ≥ 1 l de fluidoterapia intravenosa (i.v.) durante las 24 h previas a la selección.
Se excluyó a pacientes con *shock* séptico > 12 h de inicio, embarazadas, pacientes que habían sufrido una hemorragia potencialmente mortal o una quemadura que afectase a más del 10% de la superficie corporal. Se inscribió a 1.554 pacientes, de los cuales 770 fueron asignados al grupo de restricción de fluidos y 784 al grupo de fluidoterapia estándar.

■ Intervenciones

En el grupo de *restricción de fluidos* solo se administró fluidoterapia i.v. en los siguientes casos:

- Hipoperfusión grave (lactato ≥ 4 mmol/l, presión arterial media < 50 mmHg a pesar de vasopresores o inotrópicos y oligoanuria con $< 0,1$ ml/kg de peso por hora durante las primeras 2 h).
- Pérdidas documentadas de líquidos.
- Corregir la deshidratación o déficit de electrolitos porque la vía enteral estaba contraindicada.
- Asegurar una ingesta diaria de 1 l.
Este grupo recibió una mediana de 1.798 ml de fluido i.v.
En el grupo de *fluidoterapia estándar* podían administrarse fluidos i.v.:
 - Hasta que el paciente hubiese mejorado su hemodinámica según las guías de práctica clínica 2016 Surviving Sepsis Campaign.
 - Si necesitaba reponer pérdidas esperadas u observadas, o para corregir deshidratación o trastornos electrolíticos.
 - Si la UCI tenía un protocolo que lo recomendaba.
Este grupo recibió una mediana de 3.811 ml.
Los pacientes recibieron la intervención asignada desde el momento de la aleatorización hasta que fueron dados de alta de la UCI, durante un máximo de 90 días.
El análisis se realizó por intención de tratar.

■ Variables de resultado

Variable principal

Fue la muerte dentro de los 90 días tras la aleatorización.

Variables secundarias

- Pacientes que tuvieron uno o más eventos adversos graves.
- Pacientes con un nuevo episodio de insuficiencia renal aguda grave.
- Pacientes con efectos adversos graves por la fluidoterapia i.v.
- Días de vida sin soporte vital el día 90.
- Días con vida y fuera del hospital el día 90.

■ Tamaño muestral



Se requerían 1.554 pacientes para que la prueba tuviese el 80% de potencia para mostrar una diferencia absoluta entre grupos del 7% en la mortalidad a 90 días.

■ Promoción y conflicto de intereses

Realizado con el apoyo de una subvención de la Fundación Novo Nordisk y la Fundación Sofus Friis, el Consejo de Investigación de Rigshospitalets y la Sociedad Danesa de Anestesiología y Medicina Intensiva.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos eran muy similares en lo que respecta a características como la edad (71 años en el grupo de intervención respecto a 70 años en el grupo de fluidoterapia estándar), la distribución por sexos (el 59% de hombres frente al 58,2%), comorbilidades (pacientes oncológicos, con insuficiencia cardíaca o en programa de hemodiálisis crónica), la mediana de tiempo desde el ingreso en la UCI hasta la aleatorización (3 h) y la mediana de mortalidad predicha (el 40 frente al 40%).

Se encontraron algunas diferencias en el foco infeccioso. En el grupo de fluidoterapia restrictiva había menos sepsis de origen gastrointestinal (el 36,8 frente al 38,3%), más sepsis de origen respiratorio (el 27,7 frente al 26,5%) y menos de origen urinario (el 15,8 frente al 17,1%).

La mediana de niveles de lactato, de niveles de creatinina pico y de la dosis más alta de noradrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y el empleo de glucocorticoides sistémicos fueron muy similares en ambos grupos. En cambio, el volumen medio de líquidos intravenosos en las 24 h anteriores (l) fue de 3,2 (grupo de intervención) frente a 3,0 (grupo control) y el uso de soporte respiratorio fue algo mayor (el 52,6 frente al 48,6% en el grupo restrictivo).

Variable principal

La variable principal del estudio fue la muerte dentro de los 90 días. En el grupo restrictivo se produjo en un 42,3% de pacientes y en el grupo estándar, en un 42,1% con una diferencia absoluta ajustada de 0,1 puntos (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: de -4,7 a 4,9, $p = 0,96$) y un riesgo relativo ajustado de 1 (IC95%: de 0,89 a 1,13, $p = 0,96$).

Variables secundarias

Respecto a las variables secundarias, se produjo un 29,4% de eventos adversos graves en el grupo restrictivo frente a un 30,8% en el grupo estándar; se produjo insuficiencia renal aguda grave en un 23,1% frente a un 24,5 % respectivamente y, en ambos grupos, el número de días sin soporte vital fue de 77. El número de días vivo y fuera del hospital fue de 21 en el primer grupo y de 33 en el segundo.

En ninguna de estas variables secundarias comentadas hubo diferencias significativas.

Efectos secundarios

Los principales efectos adversos fueron ictus isquémico, cardiopatía isquémica, isquemia intestinal, isquemia periférica y fracaso renal agudo.

Estos fueron similares en los dos grupos de estudio, sin encontrarse diferencias en ninguno de ellos, con un total de efectos adversos en el 29,4% de pacientes del grupo de restricción de fluidos frente al 30,8% de pacientes del grupo de fluidoterapia estándar.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes ingresados en UCI con *shock* séptico que recibieron fluidoterapia restrictiva no tuvieron menor mortalidad en los 90 días tras aleatorización que los pacientes que recibieron fluidoterapia estándar.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de sueroterapia para la reanimación de pacientes con *shock* séptico está recomendado, aunque con un grado de evidencia bajo. Sin embargo, el empleo de elevados volúmenes se ha relacionado con efectos nocivos, como fracaso renal, insuficiencia respiratoria o incluso mayor mortalidad.

Así, hasta ahora, el profesional clínico no tenía una evidencia científica clara en que apoyarse a la hora de pautar fluidoterapia en el paciente crítico con *shock* séptico, ya que los estudios observacionales o con escaso número de pacientes aportaban resultados contradictorios.

El ensayo clínico CLASSIC viene a paliar esta falta de evidencia, al evaluar los efectos de una sueroterapia más restrictiva en estos pacientes en términos de mortalidad, pero no encuentra diferencias significativas respecto a la sueroterapia estándar.

Desde el punto de vista metodológico, el estudio tiene fortalezas importantes que le confieren validez interna y externa: aleatorización, multicéntrico, internacional, plan estadístico prepublicado y análisis por intención de tratar. Además, durante el seguimiento solo se perdieron un 0,6% de pacientes y las características basales de ambos grupos, intervención y control, fueron muy similares.

Como principales debilidades cabe destacar la ausencia de enmascaramiento y que la potencia es del 80% para mostrar una reducción del 7% en mortalidad.

La infección más frecuente (en ambos grupos y un 2% más frecuente en el grupo estándar) fue la de origen gastrointestinal. En este escenario y como consecuencia de las pérdidas digestivas, la depleción de volumen ha podido ser más acusada y el beneficio de la fluidoterapia, mayor.

Asimismo, en las 24 h previas a la aleatorización, se administraron casi 3 l de fluido i.v. en cada grupo. El día 5, la diferencia total en los líquidos administrados fue de solo 2 l (8,8 frente a 10,8 l) y en el balance acumulado la diferencia fue solo de 744 ml entre ambos grupos, lo que indica que se administraron grandes volúmenes de líquido fuera del protocolo, con diferencias en el balance acumulado relativamente pequeñas, lo que podría haber afectado a los resultados.

Con relación a esto, es de destacar el amplio porcentaje de violaciones de protocolo: el 21,5% en el grupo restrictivo frente al 13% en el estándar. En el grupo restrictivo esto condicionó mayor administración de volumen y en el estándar, menor. No obstante, no hubo diferencias en los resultados cuando se analizaron eliminando estas infracciones.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Son las mismas que las de los autores. Dada la pequeña diferencia en el balance acumulado a los 5 y a los 90 días en los dos grupos, el profesional clínico deberá continuar individualizando la sueroterapia y ajustar los volúmenes de fluido que deban administrarse en función de la evolución hemodinámica y de la idiosincrasia de cada paciente en concreto.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica. Paciente crítico

Tema: Fluidoterapia en el paciente con *shock* séptico

Tipo de artículo: Artículo original

Palabras clave: Fluidoterapia. *Shock* séptico. Mortalidad

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

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

Conflicto de intereses

Las autoras del análisis crítico declaramos no tener conflictos de interés.

¿La monitorización postrasplante mediante dd-cfDNA permite identificar el rechazo clínico y subclínico en la práctica clínica habitual?

Bu L, Gupta G, Pai A, Anand S, Stites E, Moinuddin I, et al. Clinical outcomes from the Assessing Donor-derived cell-free DNA Monitoring Insights of kidney Allografts with Longitudinal surveillance (ADMIRAL) study. *Kidney Int.* 2022;101:793-803.

Análisis crítico: **Elena Cuadrado-Payán, David Cucchiari**

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

NefroPlus 2023;15(1):50-54

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional con un seguimiento desde el postrasplante inmediato hasta 3 años (del 1 de junio de 2016 al 31 de enero de 2020).

■ Asignación

- No hubo asignación.

■ Enmascaramiento

- Sin enmascaramiento para el médico responsable ni para el anatomopatólogo local. Enmascarado para el anatomopatólogo central.

■ Ámbito

- EE. UU. (incluye 7 centros).

■ Pacientes

- 1.092 adultos receptores de trasplante renal.

Criterios de exclusión

Embarazo, receptores multiorgánicos, trasplante entre hermanos gemelos univitelinos y trasplante de progenitores hematopoyéticos previo.

■ Intervenciones

Monitorización durante el postrasplante del porcentaje de ADN libre de células derivado del donante (dd-cfDNA), del valor de creatinina, de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) mediante modificación de la dieta en la enfermedad renal y la presencia de anticuerpos específicos del donante (DSA, *donor specific antigen*) de novo en 1.092 pacientes receptores de trasplante renal.

■ Variables de resultado

Variable principal

Correlación de los niveles de dd-cfDNA (porcentaje) con la presencia de rechazo confirmada por biopsia del injerto renal. Se incluyen los valores extraídos hasta 30 días antes de la realización de la biopsia. El diagnóstico de rechazo es según los criterios de Banff de 2019 y las biopsias son revisadas por un anatomopatólogo local en cada centro y posteriormente por un anatomopatólogo central enmascarado en cuanto a los niveles de dd-cfDNA de cada paciente.

Variables secundarias

Correlación de los niveles de dd-cfDNA (porcentaje) con la TFGe, la presencia de DSA *de novo* y la presencia de lesión renal (descrita como toxicidad por anticalcineurínicos, nefropatía por poliomavirus BK, necrosis tubular aguda, infección urinaria, proteinuria o glomeruloesclerosis focal y segmentaria) hasta 3 años postrasplante.

■ Tamaño muestral

- No se explica el cálculo muestral.



■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores han recibido honorarios y/o subvenciones por parte de CareDx, empresa que proporciona los tubos Streck Cell-Free DNA BCT para la recogida del plasma, donde posteriormente se analiza el porcentaje de dd-cfDNA mediante AlloSure.

Los autores hacen declaración de conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Seguimiento de 1.092 adultos receptores de trasplante renal.

La media de edad en el momento del trasplante es de 49,5 [17-84] años. El 60% son hombres y el 48%, blancos. La media de edad de los donantes es de 40,7 [0-72] años. La mayoría de los trasplantes son de donante cadáver (94%). El 8% son de retrasplantes. El porcentaje medio de anticuerpos reactivos contra el panel es del 34 [1-96]%. La media de determinaciones de AlloSure en cada paciente es igual a 6.

Variable principal

Asociación del porcentaje de dd-cfDNA con el rechazo agudo

Se presenta correlación de los resultados de 5.873 determinaciones de dd-cfDNA con 219 biopsias realizadas en 203 pacientes. El 16% de las biopsias fueron reclasificadas por el anatomopatólogo central.

No se observaron diferencias significativas en los niveles medios de creatinina entre los pacientes con y sin rechazo. El área bajo la curva de eficacia diagnóstica (AUROC) de la creatinina fue 0,492. En cambio, los niveles medios de dd-cfDNA fueron significativamente menores en los pacientes sin rechazo, en comparación con los que mostraron rechazo en la biopsia (el 0,23 frente al 1,6%). El AUROC fue 0,798 (fig. 1).

En total, se diagnosticaron 75 rechazos agudos mediados por anticuerpos (ABMR, *antibody mediated rejection*) con un porcentaje medio de dd-cfDNA del 1,8% y 38 rechazos agudos celulares (TCMR, *T cell mediated rejection*) con media de dd-cfDNA del 0,7%. En el rechazo *borderline*, la media de dd-cfDNA fue del 0,20%.

Variables secundarias

Asociación del porcentaje de dd-cfDNA con la tasa de filtrado glomerular

Niveles de dd-cfDNA $\geq 0,5\%$ se asociaron con un descenso significativo de la TFG a los 3 años postrasplante (fig. 2).

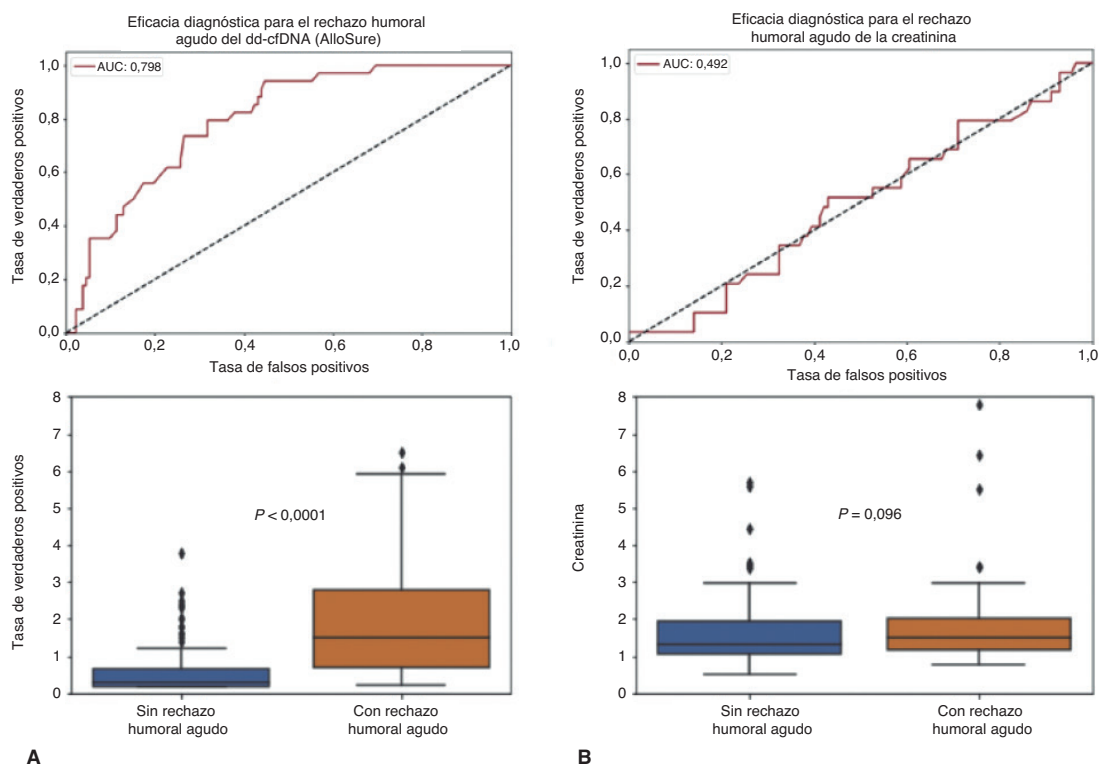


Figura 1. Curvas ROC y diagrama de cajas sobre los valores medios de dd-cfDNA y creatinina observados en pacientes sin rechazo frente a pacientes con rechazo.

A) El análisis ROC para dd-cfDNA: área bajo la curva (AUROC) 0,798, con una mediana de 0,23% observada en pacientes sin rechazo y 1,6% en pacientes con rechazo del aloinjerto; $p < 0,0001$. **B)** Análisis ROC de creatinina (AUROC): 0,492, con una mediana de creatinina de 1,38 mg/dl en pacientes sin rechazo frente a 1,57 mg/dl en pacientes con rechazo del aloinjerto; $p = 0,096$.

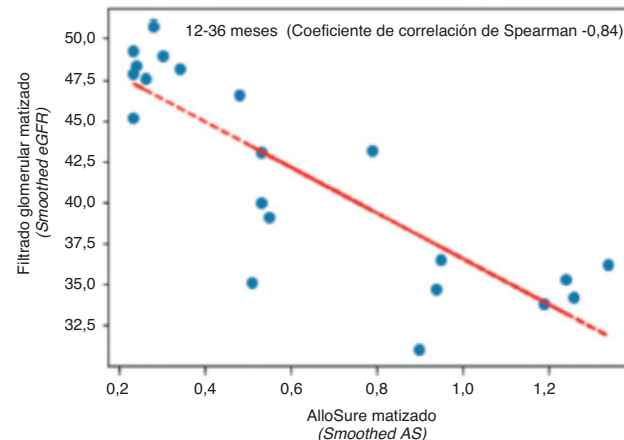


Figura 2. Tendencia de la tasa de filtrado glomerular entre el mes 12 y el mes 36 postrasplante y correlación con el valor de ddcfDNA (AS, AlloSure).

dd-cfDNA: ADN libre de células derivado del donante.

Asociación del porcentaje de dd-cfDNA con la presencia de DSA *de novo*

Niveles de dd-cfDNA >0,5% se asociaron con un riesgo 3 veces mayor de desarrollar DSA *de novo* (*hazard ratio*: 2,71; $p < 0,001$; fig. 3).

Asociación del porcentaje de dd-cfDNA con lesión del injerto renal

Los niveles medios de dd-cfDNA en los pacientes con lesión renal fueron significativamente más elevados que en los pacientes sin ninguna lesión manifiesta (el 0,51 frente al 0,21%; fig. 4).

Efectos secundarios

Sin efectos secundarios.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se realizó validación en una cohorte de práctica clínica habitual del valor diagnóstico del dd-cfDNA del rechazo agudo clínico y subclínico del injerto renal. A mayor porcentaje, hubo mayor probabilidad de rechazo, con cifras superiores en presencia de ABMR. Asimismo, hubo correlación con peor función renal y con el riesgo de desarrollar DSA *de novo* a los 3 años postrasplante.

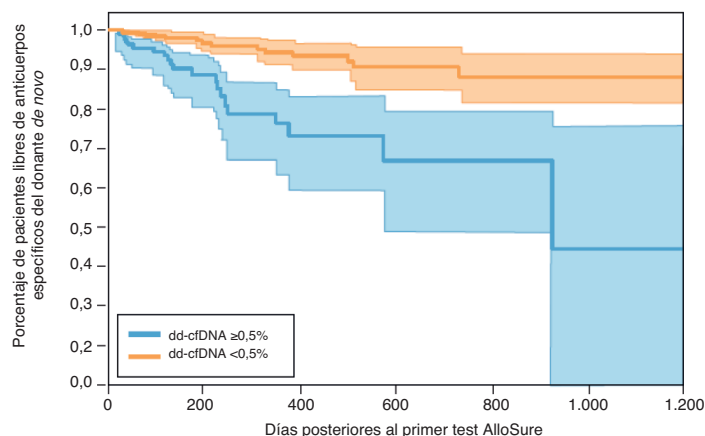


Figura 3. Evolución del porcentaje de pacientes libres de anticuerpos específicos del donante *de novo* según el valor de dd-cfDNA.

Se observaron 44 eventos en 961 pacientes, con 153 pacientes que comenzaron con niveles de ADN libre de células derivado del donante (dd-cfDNA) $\geq 0,5\%$ en comparación con 808 pacientes con dd-cfDNA $< 0,5\%$. El análisis de grupos dicotomizados al nivel del 0,5% de dd-cfDNA mostró una *hazard ratio* de 2,71 ($p = 0,001$). No se incluyeron en el análisis los pacientes con rechazo u otros eventos que dieron lugar a censura (muerte, pérdida de seguimiento, etc.).

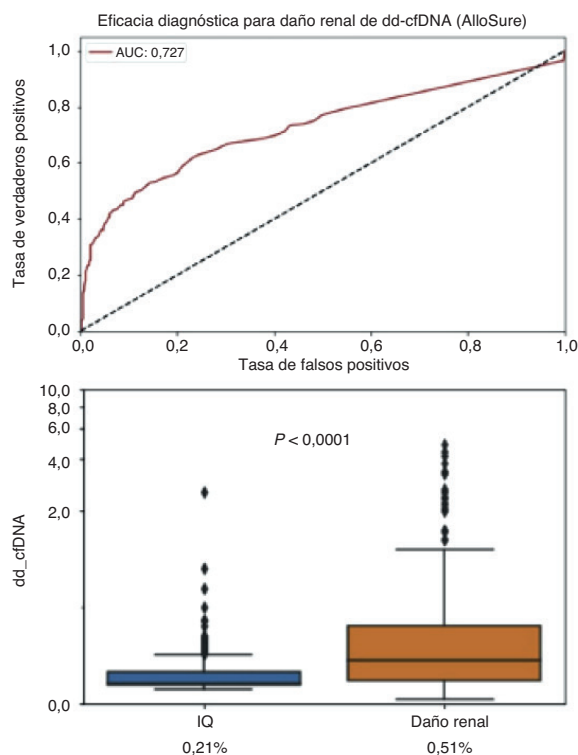


Figura 4. Diagrama de cajas que muestra la mediana de los niveles de creatinina y ADN libre de células derivado del donante (dd-cfDNA) para 647 pacientes, de los cuales 467 pacientes desarrollaron lesión del aloinjerto y 180 pacientes estaban clínicamente estables con inmunosupresión (IQ).

El análisis ROC para dd-cfDNA: área bajo la curva (AUROC) 0,727, con una mediana de 0,21% observada en pacientes sin lesión y 0,51% en pacientes con lesión; $p < 0,0001$.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En este estudio se lleva a cabo la validación en una cohorte de hasta 1.092 pacientes trasplantados renales del ya conocido valor diagnóstico del dd-cfDNA como biomarcador de rechazo agudo. Cabe destacar la elevada n (en los estudios publicados previamente los pacientes analizados habían sido menos) y la inclusión de 7 centros trasplantadores diferentes.

Previamente se había establecido el umbral de sospecha de rechazo en el 1%¹ y este estudio propone disminuir esta cifra hasta el 0,5%. Además, confirma su valor pronóstico ya descrito previamente por Stites et al.² y su valor en conjunto con la presencia de DSA ya evaluado por Jordan et al.³. Para finalizar, también pone en evidencia su elevación en daño del injerto renal diferente al inmunológico.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El dd-cfDNA se afianza como una herramienta diagnóstica y pronóstica útil en la vigilancia de los pacientes trasplantados renales.

CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Biomarcadores

Tema: Trasplante renal

Tipo de artículo: Artículo original

Palabras clave: Biomarcador. Trasplante renal. Rechazo. Rechazo agudo. Pronóstico. Monitorización

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO de RECOMENDACIÓN: Fuerte

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

Conflicto de intereses

La Dra. Elena Cuadrado-Payán declara que no tiene conflictos de interés. El Dr. David Cucchiari declara que no ha recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo y que ha recibido aportaciones de CareDx en concepto de subvención de viaje y honorarios para el ponente, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P, et al.; Circulating Donor-Derived Cell-Free DNA in Blood for Diagnosing Active Rejection in Kidney Transplant Recipients (DART) Study Investigators. Cell-free DNA and active rejection in kidney allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2221-32
2. Stites E, Kumar D, Olaitan O, Swanson SJ, Leca N, Weir M, et al. High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury. *Am J Transplant.* 2020;20:2491-8.
3. Jordan SC, Bunnapradist S, Bromberg JS, Langone AJ, Hiller D, Yee JP, et al. Donor-derived Cell-free DNA Identifies Antibody-mediated Rejection in Donor Specific Antibody Positive Kidney Transplant Recipients. *Transplant. Direct.* 2018;4:e379. doi: 10.1097/TXD.0000000000000821.

¿Mejorará el uso de Plasmalyte frente a la solución salina al 0,9% los resultados del trasplante renal?

Pascoe EM, Chadban SJ, Fahim MA, Hawley CM, Johnson DW, Collins MG; BEST-Fluids Investigators and the Australasian Kidney Trials Network. Statistical analysis plan for Better Evidence for Selecting Transplant Fluids (BEST-Fluids): a randomised controlled trial of the effect of intravenous fluid therapy with balanced crystalloid versus saline on the incidence of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Trials*. 2022;23:52.

Análisis crítico: **Laura Morantes, Diana Rodríguez-Espinosa**

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

NefroPlus 2023;15(1):55-58

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- BEST-Fluids es un ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble, pragmático, basado en registros e iniciado por el investigador.

■ Asignación

- Aleatoria para recibir fluidoterapia intravenosa con Plasmalyte o solución salina al 0,9% en una proporción de 1:1.

■ Enmascaramiento

- Cuádruple (participante, profesional sanitario, investigador y evaluador de resultados). A los colaboradores en el plan de análisis estadístico se les ocultaron las asignaciones de tratamiento y los resultados del estudio relacionados con el tratamiento, y seguirán siéndolo hasta que se bloqueen los datos y se extraigan los datos finales para el análisis. Los análisis previstos se realizarán de acuerdo con el principio de intención de tratar.

■ Ámbito

- Peri- y postoperatorio de 800 receptores de trasplante renal en Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Adulto o niño con enfermedad renal crónica (ERC) de cualquier causa, en programa crónico de diálisis o con ERC de estadio 5.
- Recibir un trasplante renal de donante cadáver ya sea de donante de muerte encefálica como en asistolia en un plazo de 24 h.
- Consentimiento informado por escrito o consentimiento dado por sus padres o tutor (si la edad es inferior a 18 años), u otra persona autorizada.

■ Criterios de exclusión

- Trasplante renal planificado de donante vivo (salvo si se cancela en favor de un trasplante de donante fallecido).
- Trasplante multiorgánico programado (no se excluyen los trasplantes renales dobles o en bloque).
- Niños de peso inferior a 20 kg o aquellos que el médico responsable considere que no deben ser incluidos en un estudio de fluidos enmascarado debido a su pequeño tamaño corporal.
- Hipersensibilidad conocida a los preparados de fluidos del ensayo o a su envase.

■ Intervenciones

■ Intervención

- Infusión intravenosa de *Plasmalyte*. Se utilizará como hidratación de mantenimiento, reposición y reanimación desde la aleatorización hasta 48 h después del trasplante o hasta que la fluidoterapia deje de ser necesaria.

■ Comparador

- La fluidoterapia intravenosa con *solución salina al 0,9%* se utilizará para todos los fines de mantenimiento, reposición y reanimación desde la aleatorización hasta 48 h después del trasplante o hasta que la fluidoterapia deje de ser necesaria, si ello ocurriera antes.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Incidencia de función retardada del injerto (FRI), que se define como la necesidad de hemodiálisis durante los primeros 7 días postrasplante.

■ Variables secundarias

- Duración de la FRI mediante el número de sesiones de diálisis y el tiempo durante el cual sea requerida.

- Tasa de recuperación de función del injerto renal, calculada mediante el cociente de reducción de creatinina sérica en el segundo día postrasplante.
- Reducción de la creatinina sérica igual o mayor al 10% en 3 días consecutivos en los primeros 7 días postrasplante.
- Tendencias de la creatinina sérica medidas a lo largo de 52 semanas.
- Incidencia de potasio sérico mayor o igual a 5,5 mmol/l las primeras 48 h postrasplante.
- Nivel máximo de potasio sérico en las primeras 48 h postrasplante.
- Necesidad de tratamiento para corregir episodios de hiperpotasemia, con diálisis, gluconato de Ca^{2+} , insulina, agonistas beta, bicarbonato sódico o resinas de intercambio iónico en las primeras 48 h postrasplante.
- Incidencia de sobrecarga de líquidos significativa definida como >5% de aumento de peso.
- Diuresis acumulada en las primeras 48 h postrasplante.
- Necesidad de soporte inotrópico intra- y postoperatorio hasta el día 2.
- Número de episodios de rechazo agudo en las primeras 52 semanas registrados en el ANZDATA y según el criterio de los médicos responsables.
- Número de biopsias de trasplante renal realizadas en los primeros 28 días postrasplante.
- Muerte por todas las causas hasta 52 semanas.
- Supervivencia del injerto y supervivencia del injerto censurada por muerte según ANZDATA y evaluada por el médico responsable.
- Función del injerto medida mediante la tasa de filtrado glomerular estimada a las 4, 12, 26 y 52 semanas.
- Calidad de vida relacionada con la salud medida mediante EuroQol EQ-5D-5L para adultos y EQ-5D-Y en niños menores de 18 años.

- Duración de la estancia hospitalaria a lo largo de 12 meses utilizando el registro electrónico de datos sanitarios.
- Uso de recursos sanitarios durante 12 meses utilizando el registro electrónico de datos sanitarios.
- Coste-efectividad a lo largo de 12 meses utilizando el registro electrónico de datos sanitarios.

■ Tamaño muestral



Se determinó un tamaño muestral de 800. El tamaño del efecto o diferencia mínima clínicamente importante se estableció considerando que una reducción del riesgo relativo (RR) del 25% aproximadamente (RR de 0,75) para la incidencia del resultado primario sería clínicamente significativa y estaría dentro del rango de plausibilidad biológica para la asociación entre FRI y Plasmalyte frente a solución salina al 0,9%.

Una muestra de 722 participantes (361 por grupo) tendría una potencia del 80% con un nivel de significación bilateral del 5% para mostrar una diferencia absoluta estimada entre los grupos del 10% (el 41 frente al 31%), con una incidencia global estimada de FRI del 36% y un RR para Plasmalyte frente a solución salina al 0,9% de 0,76.

Teniendo en cuenta un 4,0% de falta de adherencia (estimación de un 2% de abandonos en el grupo Plasmalyte y un 2% de abandonos en el grupo de solución salina al 0,9%) y hasta un 1% de pérdidas durante el seguimiento, se requiere un tamaño muestral ajustado de 792 participantes. Para tener en cuenta las fluctuaciones de estas estimaciones, se decidió seleccionar finalmente a un total de 800 participantes.

■ Promoción y conflicto de intereses

Baxter Healthcare Corporation.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

El artículo del cual se hace el resumen estructurado es una descripción metodológica del ensayo, no los resultados de este.

Variable principal

El estudio se encuentra en fase de análisis. No hay datos publicados todavía.

Variabes secundarias

El estudio se encuentra en fase de análisis. No hay datos publicados todavía.

Efectos secundarios

El estudio se encuentra en fase de análisis. No hay datos publicados todavía.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El ensayo BEST-Fluids determinará si Plasmalyte tiene un efecto beneficioso en los resultados del trasplante renal precoz en relación con la solución salina al 0,9% mediante una reducción de la incidencia de función retardada del injerto y otros resultados impor-

tantes. Estos resultados proporcionarán datos definitivos que modificarán la práctica clínica y las directrices sobre el uso de líquidos intravenosos en el trasplante renal de donante cadáver.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El ensayo clínico pragmático Better Evidence for Selecting Transplant Fluids (BEST-Fluids) busca determinar si los receptores de trasplante renal de donante cadáver se podrían beneficiar de la sueroterapia intravenosa con Plasmalyte, una solución equilibrada, en lugar de solución salina al 0,9% durante el peri- y postrasplante, evaluando si se consigue reducir la incidencia y gravedad de la lesión renal aguda y la aparición de FRI.

Los autores basan su hipótesis en dos afirmaciones. En primer lugar, el hecho de que el uso de solución salina al 0,9% se ha asociado con acidosis metabólica, lo que aumenta el riesgo de hiperpotasemia y genera cambios hemodinámicos que reducirían la velocidad de flujo sanguíneo a nivel renal, lo que podría aumentar el riesgo de FRI en el trasplantado renal¹. En segundo lugar, que la FRI se asocia con mayor mortalidad y peor función del injerto renal a largo plazo^{2,3}.

El protocolo del estudio reconoce que la FRI refleja la lesión renal aguda causada por la lesión por isquemia-reperfusión durante el trasplante y depende de factores relacionados con el donante, el receptor y el trasplante, es decir, es el resultado de la hipoxia y la inflamación inducidas por la hipotensión, el vasoespasmo, la liberación de citocinas y la activación del sistema inmunitario innato, y puede producirse antes y durante la obtención del órgano, durante el almacenamiento y el transporte, y en el receptor tras la reperfusión del injerto⁴.

Sin embargo, se parte de una justificación dudosa. Lamentablemente, hoy día, a pesar de los beneficios teóricos que pueden aportar las soluciones equilibradas, varios ensayos clínicos no han logrado ponerse de acuerdo en si existe verdaderamente tal beneficio, con resultados dispares entre ellos⁵. En cambio, la mayor mortalidad y peor función del injerto renal no se relaciona con la presencia de FRI, sino con la duración de esta. En concreto, se observan peores resultados solo en aquellos pacientes con FRI prolongada por encima de 14 o 28 días^{6,7}.

A pesar de estos puntos en contra, la ventaja del presente estudio es que, a diferencia de los ensayos clínicos previos con una población amplia y variada, BEST-Fluids se centra en pacientes posquirúrgicos trasplantados de riñón, lo que reduce la variabilidad en el estudio y lo hace solo en aquellos receptores de trasplante renal de donante cadáver, los que potencialmente tendrían mayor beneficio en este aspecto.

Adicionalmente, si bien no se llega a encontrar reducción de mortalidad o función renal a largo plazo, existe la posibilidad de encontrar una reducción en la incidencia y duración de la FRI, lo que se traduciría en estancias hospitalarias más cortas y un menor coste. Por ello, los autores han planteado un análisis de coste-efectividad como uno de los objetivos secundarios.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En conclusión, la fluidoterapia intravenosa es un aspecto crítico, aunque poco costoso, de los cuidados perioperatorios del receptor de un trasplante, necesario para mantener el volumen intravascular y optimizar la perfusión y la función del injerto. El ensayo BEST-Fluids podría conseguir aclarar dudas sobre la repercusión de la fluidoterapia en este grupo de pacientes y tener la capacidad de aportar conocimientos que hagan cambiar la práctica médica habitual en este aspecto.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Fluidoterapia postrasplante

Tipo de artículo: Protocolo de ensayo clínico

Palabras clave: Trasplante renal. Solución salina. Plasmalyte. Soluciones equilibradas. Función retardada del injerto (FRI)

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO de RECOMENDACIÓN: A

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

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Ensayo clínico pragmático

Los ensayos clínicos aleatorizados explicativos clásicos (estudios clínicos de eficacia) prueban los efectos, en condiciones ideales y rigurosamente controladas, de tratamientos precisamente caracterizados y especificados en grupos de pacientes individuales estrechamente definidos.

Un ensayo pragmático se realiza en condiciones similares a las de la práctica clínica con el objetivo de valorar el efecto global de una estrategia de tratamiento en el mundo real. Tratan de evaluar los efectos de las intervenciones de la forma en la que estas son utilizadas usualmente, con los actores y escenarios típicos.

Conflicto de intereses

Las Dras. Laura Morantes y Diana Rodríguez-Espinosa declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012;256:18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72.
2. Phillips BL, Ibrahim M, Greenhall GHB, Mumford L, Dorling A, Callaghan CJ. Effect of delayed graft function on longer-term outcomes after kidney transplantation from donation after circulatory death donors in the United Kingdom: A national cohort study. *Am J Transplant.* 2021;21:3346-55. doi: 10.1111/ajt.16574.
3. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1039-47. doi: 10.1093/ndt/gfn667.
4. Weinberg L, Collins N, Mourik VK, Tan C, Bellomo R. Plasma-Lyte 148: A clinical review. *World J Crit Care Med.* 2016;5:235-50. doi: 10.5492/wjccm.v5.i4.235.
5. Shankar M, Trinidad C, Tannor EK, Hiremat, S, Topf JM. Balanced Solutions Versus Saline to Reduce AKI: A #NephJC Editorial on the BaSICS Trial. *Kidney Med.* 2022;4:100472. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100472.
6. Budhiraja P, Reddy KS, Butterfield RJ, Jadlowiec CC, Moss AA, Khamash HA, et al. Duration of delayed graft function and its impact on graft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2022;23:154. doi: 10.1186/s12882-022-02777-9.
7. Helfer MS, Pompeo JC, Costa ORS, Vicari AR, Ribeiro AR, Manfro RC. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. *J Bras Nefrol.* 2019;41:231-41. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0065.

¿Es maribavir un tratamiento eficaz en las infecciones por citomegalovirus refractarias al tratamiento antiviral convencional?

Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al.; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections with or without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75:690-701.

Análisis crítico: Paula Mora López, Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo, David Beltrán Mallén, Verónica Alexandra Villa Ayala, Luzía Sescún López Royo, Cristina Medrano Villaroya, Alex Gutiérrez Dalmau
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

NefroPlus 2023;15(1):59-64

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto.

■ Asignación

- Aleatorizado 2:1.

■ Enmascaramiento

- No; es un ensayo abierto.

■ Ámbito

- Multicéntrico, 135 centros en EE. UU., Australia, Europa y Singapur. El estudio se llevó a cabo entre diciembre de 2016 y agosto de 2020.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Receptores de órgano sólido o trasplante hematopoyético mayores de 12 años con infección refractaria por citomegalovirus (CMV). La infección fue definida por una carga viral en plasma mediante reacción en cadena de la polimerasa con un valor superior a 910 UI/ml en dos determinaciones separadas por más de 1 día. El criterio de refractariedad se estableció por la imposibilidad de lograr una reducción de más de 1-log_{10} en la carga viral del CMV después de, al menos, 14 días en tratamiento con ganciclovir (GC)/valganciclovir (VGC), foscarnet o cidofovir, independientemente de si existía o no una infección por CMV resistente, definida por la presencia de una o más mutaciones genéticas que confieren resistencia a los antivirales convencionales.

■ Criterios de exclusión

Se excluían aquellas infecciones resistentes o refractarias debido a una adherencia inadecuada, infección del sistema nervioso central o retinitis por CMV, y aquellas con necesidad de uso concomitante de leflunomida, letermovir o artesunato.

■ Intervenciones

■ Grupo de intervención

Maribavir 400 mg cada 12 h durante 8 semanas.

■ Grupo control

- Terapia asignada por el investigador (IAT) durante 8 semanas que podía ser VGC oral, GC i.v., foscarnet i.v. o cidofovir i.v. Se permitió un intercambio entre VGC y GC. Los pacientes del grupo de IAT que cumplieron al menos 3 semanas de tratamiento y que presentaron criterios preespecificados de falta de respuesta y/o gravedad pudieron ser transferidos a un grupo de rescate con maribavir 400 mg cada 12 h durante 8 semanas.
- El seguimiento posterior fue de 12 semanas más. El análisis se realizó por intención de tratar.

■ Variables del resultado

■ Variable principal

Confirmar aclaramiento de viremia de CMV al final de la semana 8 de tratamiento (independientemente de la interrupción prematura del tratamiento). La eliminación confirmada se definió como una concentración de ADN del CMV <137 UI/ml en 2 muestras consecutivas separadas al menos 5 días.

■ Variables secundarias

La variable secundaria principal fue una combinación del aclaramiento viral y control de síntomas en la semana 8 y mantenido en la semana 16 después de recibir exclusivamente el tratamiento asignado al estudio.

■ Variables de seguridad

Se evaluaron los eventos adversos asociados al tratamiento (EAT) y los EAT graves (EATG).

■ Tamaño muestral



Se estimó una muestra de 351 individuos aleatorizados en una proporción 2:1 (234 individuos en el grupo de maribavir y 117 en el grupo IAT) para proporcionar un

poder del 90% para probar la hipótesis planteada, considerando un 10% de abandonos.

Tanto para el objetivo primario como para el secundario se utilizó una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel entre los estratos de carga viral del CMV (baja <9.100 UI/ml; intermedio/alta >9.100 UI/ml) y tipo de trasplante (órgano sólido/hematopoyético). El objetivo primario también se analizó por subgrupos, como edad, sexo, región, tipo de IAT, presencia de mutación que confiera resistencia, uso de globulina antilinfocita-

ria y CMV sintomático. El tiempo hasta que se aclaró la viremia se analizó mediante prueba de Kaplan-Meier. Los fallecimientos se analizaron mediante un modelo de regresión de Cox estratificado.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores hacen una declaración de intereses detalladamente en el artículo, principalmente de Takeda Development Center Americas, que financia el ensayo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En el estudio se analizaron los datos de 352 pacientes (maribavir: n = 235; IAT: n = 117). Las características basales entre los dos grupos fueron muy similares. La media de edad de los pacientes era de 55 años y un 70% era de raza blanca. Respecto al tipo de trasplante en ambos grupos fue de características parecidas: alrededor del 60% de los receptores de órganos sólidos (50% renal) frente a un 40% de trasplante hematopoyético. La media de la carga viral de CMV en el grupo de maribavir fue de 3.377 UI/ml frente a un 2.869 UI/ml en el grupo de IAT. En ambos grupos, solo el 8% de los pacientes presentaban síntomas asociados a la infección. Respecto a las mutaciones que conferían resistencia frente a VGC/GC, foscarnet y/o cidofovir estaban presentes en el 51,5% de los pacientes del grupo maribavir y en el 59% de los pacientes en el grupo IAT.

El tiempo de seguimiento fue de 20 semanas (las 8 primeras en fase de tratamiento). Hubo diferencias notables entre ambos grupos en el número de pacientes que completaron las 8 semanas de tratamiento: 183 pacientes en el grupo maribavir (77,9%) frente a 37 pacientes en el grupo IAT (31,6%), teniendo en cuenta que 22 pacientes de este último grupo fueron transferidos al grupo de rescate con maribavir; y en el número de pacientes que completaron el estudio: 199 en el grupo maribavir (84,7%) frente a 58 en el grupo IAT (49,6%).

Variable principal (tabla 1)

Aclaramiento de viremia de CMV a las 8 semanas de tratamiento

Una mayor proporción de pacientes en el grupo de maribavir consiguió un aclaramiento en la viremia de CMV en la semana 8 frente al grupo IAT (el 55,7% [131/235] frente al 23,9% [28/117], con una diferencia ajustada del 32,8% [intervalo de confianza del 95% (IC95%), 22,80-42,74%]; p < 0,001). Esta diferencia se mantuvo en los distintos subgrupos, incluyendo el de los pacientes con trasplante de órgano sólido.

Respecto al aclaramiento de la viremia de CMV en cepas resistentes debido a diferentes mutaciones a GC, VGC, cidofovir y/o foscarnet, los resultados fueron también más favorables hacia el grupo de maribavir (el 62,8 frente al 20,3%, diferencia ajustada del 44,1%; IC95%, 31,33-56,94%), mientras que las diferencias fueron solo numéricas en los casos de CMV refractarios no resistentes (el 43,8 frente al 32,4%, diferencia ajustada del 12%; IC95%, -6,24-31,43%).

Se analizó también el tiempo de tratamiento hasta conseguirse el aclaramiento de CMV (dentro de las 8 semanas), que fue menor en el grupo de maribavir que en el de IAT (22 días [21-23] frente a 27 días [22-30]; p = 0,04).

VARIABLES SECUNDARIAS

Respuesta mantenida hasta la semana 16, independientemente de que el tratamiento se suspendiera antes de la semana 8

El porcentaje de participantes que lograron la eliminación confirmada de la viremia de CMV y el control de síntomas al final de la semana 8 y mantuvieron el efecto del tratamiento hasta la semana 16 fue del 18,7% en el grupo maribavir frente al 10,3% en el grupo IAT, una diferencia del 9,5% (IC95%, 2,02-16,88%) p = 0,01).

Respuesta mantenida hasta la semana 20, independientemente de que el tratamiento se suspendiera antes de la semana 8

Este efecto también se mantuvo en la semana 20, con un 18,3% en el grupo maribavir frente al 9,4% en el grupo IAT; p = 0,008.

Grupo de rescate con maribavir

Veintidós pacientes que inicialmente recibieron IAT fueron transferidos a terapia de rescate con maribavir. Once de ellos (11/22, 50%) alcanzaron el aclaramiento de la viremia de CMV. El 27,3% mantuvo la respuesta a la semana 20.

Tabla 1. Análisis del objetivo primario de eficacia¹

Resultado en la semana 8	Maribavir n = 235 n (%)	Terapia asignada por el investigador o IAT n = 117 n (%)
Respondedores		
Alcaramiento de citomegalovirus (CMV)*	131 (56)	28 (24)
Diferencia ajustada (intervalo de confianza del 95%, 33 [23-43]); p <0,001		
No respondedores	104 (44)	89 (76)
Debido a fallo virológico	80 (34)	42 (36)
– CMV ADN nunca <LIC	48 (20)	35 (30)
– Reparación de CMV	32 (14)	7 (6)
Debido a la interrupción del fármaco	21 (9)	44 (38)
– Efectos adversos asociados al tratamiento	8 (3)	26 (22)
– Muerte	10 (4)	3 (3)
– Retirada del consentimiento	1 (<1)	9 (8)
– Otras causas	2 (1)	6 (5)
Debido a otras causas sin interrupción del fármaco	3 (1)	3 (3)

*CMV ADN confirmado <límite inferior de cuantificación (LIC).

Recurrencias

Los autores refieren una recurrencia clínicamente relevante del 26% en el grupo de maribavir frente al 35,7% en el de IAT. Considerada de forma global, la recurrencia de la viremia por CMV en el periodo de seguimiento entre la semana 8 y la semana 20 fue del 21,5% en el grupo IAT frente al 38,6% en el grupo maribavir. En el subgrupo de pacientes que completaron el tratamiento de 8 semanas, en las siguientes 12 semanas de seguimiento, hubo una recurrencia del 40,9% en el grupo de maribavir frente al 35,5% en el grupo de IAT.

Fallecimientos

El número de fallecimientos por todas las causas fue del 11,5% en el grupo de maribavir frente al 11,1% en el de IAT (IC95%, 0,549-2,357; p = 0,64). El fallecimiento debido a CMV fue del 1,7% en el grupo de maribavir frente al 3,4% en el grupo de IAT.

Reacciones adversas

Los pacientes que interrumpieron la terapia debido a los eventos adversos fueron menos en el grupo de maribavir (13%) que en el grupo de IAT (31,9%).

La disgeusia fue el evento más notificado en el grupo maribavir (el 37,2%, frente al 3,4% en IAT), categorizada como leve y que se resolvía normalmente al finalizar el tratamiento. Este síntoma no obligó a interrumpir el tratamiento (solo 1 paciente; 0,9%).

La neutropenia fue el evento adverso más frecuente en pacientes que recibieron VGC/GC, mientras que estuvo menos presente en el grupo de maribavir (el 33,9% frente al 9,4%, respectivamente). También la leucopenia fue inferior en el grupo de maribavir que en VGC/GC (el 3 frente al 12%, respectivamente). Las náuseas (21,5%), vómitos (15%) o diarreas (19%) fueron similares en ambos grupos. La hipopotasemia y el fracaso renal agudo fueron inferiores en el grupo de maribavir frente a foscarnet (el 3,4 frente al 19,1%, y el 8,5 frente al 21,3%, respectivamente).

En relación con estas complicaciones, maribavir no presentó casos de neutropenia o fracaso renal agudo (FRA) que hayan obligado a la interrupción del tratamiento, como ocurrió en el 19,6% de los pacientes con VGC/GC debido a la neutropenia y en el 12,8% de los pacientes con foscarnet debido al FRA.

En el grupo de maribavir se describió un caso de muerte súbita en el día 7 del estudio, debido posiblemente a arritmia cardíaca y resultado de interacciones farmacológicas no relacionadas con maribavir. El paciente recibió medicaciones concomitantes que prolongan el intervalo QT (domperidona y posaconazol). En el grupo de VGC hubo un evento con desenlace mortal en el día 73 con neutropenia febril, neumonía y tuberculosis.

El aumento de niveles de inmunosupresión fue notificado como EAT en el 9% de pacientes en el grupo de maribavir frente al 0,9% en el grupo de IAT.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Maribavir fue superior a los fármacos antivirales clásicos (GC/VGC, foscarnet y cidofovir) respecto al aclaramiento de la viremia en trasplantados con CMV refractario. Este efecto se mantuvo, independientemente de si hubo una interrupción temprana del tratamiento o la necesidad de un tratamiento alternativo. Maribavir demostró un mejor perfil de seguridad frente a VGC/GC respecto a la neutropenia y frente a foscarnet respecto al fracaso renal agudo, toxicidades limitantes del tratamiento y frecuentemente asociadas a dichos antivirales. Maribavir representa un tratamiento prometedor para las infecciones por CMV refractario.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

El tratamiento del CMV refractario en trasplante de órgano sólido es uno de los retos pendientes de los actuales tratamientos anti-CMV, cuya eficacia está comprometida por las diferentes toxicidades de estos fármacos y la existencia frecuente de resistencia viral.

Maribavir inhibe la actividad enzimática de la cinasa UL97 del CMV humano e interfiere en su replicación. Esta proteína está implicada en la fosforilación de las proteínas virales que posibilitan la entrada del virus en la célula huésped, la replicación del genoma viral y la formación de la cápside viral². Maribavir no requiere para ejercer su acción del procesamiento intracelular por la proteína-cinasa UL97 e inhibe a UL97 en puntos diferentes a VGC/GC. Por ello, maribavir permanece activo frente a cepas de CMV resistente a GC, foscarnet o cidofovir debido a mutaciones de las cinasas virales UL54 o UL97.

Con estas características, maribavir abre la puerta a tratar a pacientes cuya respuesta a los tratamientos con antivirales convencionales no ha sido favorable, muchos de los cuales son resistentes desde un principio debido a mutaciones genéticas del CMV que les confiere dicha característica. El estudio analizado confirma esta posibilidad y muestra en un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico, en pacientes trasplantados de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos con infección de CMV refractario, una mayor eficacia de maribavir frente al tratamiento con otros antivirales (VGC/GC, foscarnet y cidofovir) para conseguir el aclaramiento de CMV en un periodo de 8 semanas (el 55,7 frente al 23,9%). Incluso en aquellos pacientes que fueron transferidos a maribavir como terapia de rescate tras el fracaso del tratamiento convencional, el 50% de ellos mostró aclaramiento del virus. La población incluida en el ensayo, pese a una definición poco detallada del concepto de CMV refractario, refleja adecuadamente la complejidad de los pacientes que presentan esta situación clínica. Los pacientes con infección invasiva del SNC no fueron incluidos en el ensayo dado que maribavir no atraviesa la barrera hematoencefálica³.

La terapia convencional mostró una tasa muy elevada de interrupciones de tratamiento, el 67,5%, sobre todo debido a EAT y falta de eficacia. Maribavir, sin embargo, presentó menos eventos adversos potencialmente graves, como son la neutropenia y el fracaso renal, que fueron la causa más frecuente de interrupción del tratamiento con VGC/GC o foscarnet, respectivamente. La disgeusia fue un EAT frecuente con maribavir, aunque no un motivo de interrupción del tratamiento. Las causas más frecuentes de interrupción de maribavir fueron la falta de eficacia (8,9%) y otros EAT (6,4%). El 9% de los pacientes expuestos a maribavir presentó un aumento de los niveles de inmunosupresión evaluado como EAT a juicio del investigador, aunque el ensayo ya preveía la vigilancia estrecha de los niveles de fármacos inmunosupresores y los ajustes necesarios de dosis para compensar la interacción ya descrita de maribavir con diferentes inmunosupresores.

Las ventajas de maribavir se mantuvieron de forma constante en las diferentes subpoblaciones del estudio, incluyendo mayor tasa de aclaramiento de CMV en los pacientes con resistencia genotípica demostrada. Maribavir consiguió también una tasa superior de pacientes con respuesta mantenida tras suspender el tratamiento.

En contrapartida, la recidiva del CMV tras la suspensión del tratamiento fue, aproximadamente, del 40% en el grupo maribavir, de modo que un número bajo de pacientes, solo el 18,3%, mantuvo la respuesta a lo largo de las 20 semanas de tratamiento. Aun así, esta cifra fue superior al 9,4% de pacientes que mantuvieron la respuesta en el grupo tratado con otros antivirales. Quizá podría considerarse que una menor probabilidad de EA con maribavir podría facilitar periodos de tratamiento más prolongados y de este modo reducir el elevado porcentaje de pacientes que presentan recidiva de la infección al finalizar el periodo de tratamiento.

Es importante considerar que, pese a los resultados favorables obtenidos en este ensayo con maribavir, la aparición de mutaciones que confieren resistencia frente a este fármaco ha sido descrita hasta en el 25% de los pacientes en los estudios de fase II⁴. La publicación revisada no analiza la presencia de mutaciones que confieren resistencia al maribavir. Sin embargo, en la publicación de resultados en ClinicalTrials.gov se describe la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a maribavir en 49 de 231 (21,2%) pacientes expuestos a maribavir durante el ensayo⁵.

Entre las limitaciones en el ensayo encontramos los posibles sesgos que pueden existir al tratarse de un ensayo abierto, no enmascarado, aunque esta limitación es inherente al contexto clínico y la naturaleza de los tratamientos empleados. El ensayo adolece de una descripción detallada del concepto de CMV refractario, aunque esto posiblemente refleje la compleja realidad clínica de estos pacientes y sea compensado por la naturaleza aleatoria de la asignación del tratamiento.

El número de fallecimientos durante el ensayo es elevado en el grupo de maribavir ($n = 7$), lo que no es sorprendente dado que se trata de pacientes graves, polimedicados y cuyo sistema inmunitario está muy comprometido.

Previamente a los estudios de tratamiento, maribavir había sido ensayado como estrategia de profilaxis a una dosis de 100 mg, 2 veces al día, sin demostrar eficacia a estas dosis. A la vista de los resultados actuales, serían necesarios nuevos ensayos clínicos que analicen la dosis de 400 mg en profilaxis de la infección por CMV^{6,7}.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este artículo describe los resultados de un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico que investigó la eficacia de maribavir, un inhibidor de la proteína-cinasa UL97, en pacientes trasplantados de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos con infección CMV refractaria. El tratamiento con maribavir se compara al tratamiento con antivirales convencionales (VGC/GC, foscarnet y cidofovir), utilizados en monoterapia o en combinación, a criterio del investigador. En este contexto, maribavir demostró mayor eficacia en conseguir el aclaramiento de CMV (el 55,7% frente al 23,9%), resultado que se mantuvo de forma constante en las diferentes subpoblaciones del estudio, incluyendo mayor tasa de aclaramiento de CMV en los pacientes con resistencia genotípica demostrada. Maribavir consiguió también una tasa superior de pacientes con respuesta mantenida a las 12 semanas tras suspender el tratamiento (el 18,3 frente al 9,4%), aunque la recidiva del CMV, que fue aproximadamente del 40%, y la aparición de resistencias frente a maribavir, en aproximadamente el 20% de los pacientes, podrían ser algunas de las limitaciones de la eficacia de este fármaco.

Maribavir mostro también mayor seguridad en cuanto a eventos adversos graves, como son la mielotoxicidad y el fracaso renal agudo, lo que se tradujo en menor número de interrupciones del tratamiento y permitió completar el periodo de tratamiento programado de un mayor porcentaje de pacientes. Maribavir incrementa la exposición a diversos inmunosupresores (tacrolímús, ciclosporina, sirolímús y everolímús), por lo que precisa un seguimiento estrecho de los niveles de dichos fármacos, especialmente al inicio y la finalización del tratamiento.

Por todo ello, los resultados de este ensayo son esperanzadores y sugieren que maribavir es un tratamiento eficaz y mejor tolerado que los tratamientos actualmente disponibles para el CMV refractario.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Infección por CMV

Tipo de artículo: Tratamiento. Ensayo clínico

Palabras clave: Infección por citomegalovirus. Trasplante renal. Maribavir

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: B

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Livtency (maribavir) Label - Accessdata.fda.gov. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215596lbl.pdf. Acceso el 1-4-2023.

2. Prichard MN. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. *Rev Med Virol.* 2009;19:215-29.
3. Maribavir Sponsor Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee. <https://www.fda.gov/media/152715/download>.
4. Fung M, DeVoe C, Spottiswoode N, Doernberg SB. Maribavir for Cytomegalovirus Treatment in the Real World-Not a Silver Bullet. *Open Forum Infect Dis.* 2022;10:ofac686.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02931539?view=results>. Acceso el 21-3-2023.
6. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:284-92.
7. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz JB, Goss JA, et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am J Transplant.* 2012;12:3021-30.

¿Desempeñan un papel relevante los micro-ARN en el desarrollo de la poliquistosis renal del adulto?

Lakhia R, Ramalingam H, Chang CM, Cobo-Stark P, Biggers L, Flaten A, et al. PKD1 and PKD2 mRNA cis-inhibition drives polycystic kidney disease progression. *Nat Commun.* 2022;13:4765.

Análisis crítico: **Eliecer Coto, Helena Gil-Peña**

Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

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

Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud de Enfermedad Renal (RICORS2040)

NefroPlus 2023;15(1):65-67

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de ratones transgénicos (*knock-out*) con una copia mutada del gen *pkd1*, a los que se les eliminaron nucleótidos de la región 3' no traducida (3'UTR) del gen mediante tecnología CRISPR/cas9. Estas bases forman una secuencia diana para el micro-ARN miR-17. Los tejidos y las células de estos ratones se analizaron en diferentes fases del desarrollo embrionario y adulto mediante inmunohistoquímica, cuantificación de los niveles de ARN y de proteínas. Los hallazgos en los modelos murinos se replicaron sobre células derivadas de 4 pacientes con poliquistosis renal del adulto (ADPKD) portadores de una mutación en el gen *PKD1* o *PKD2*, a las cuales se les eliminó la secuencia para miR-17 en la región 3'UTR.

■ Objetivos

Analizar el papel de los micro-ARN y, en concreto, de miR-17 en la regulación de los niveles de ARN mensajero (ARNm) de los genes *PKD1* y *PKD2*. Demostrar que miR-17 desempeña un papel en el desarrollo de los

quistes al regular los niveles de las proteínas policistina 1 y 2 en el riñón adulto.

■ Variables de resultado

- Niveles de expresión de ARNm y proteínas en riñones y líneas celulares de ratones modificados para el gen *pkd1*.
- Efecto sobre la cistogénesis renal de la manipulación del gen *pkd1* en los ratones transgénicos.
- Reversión del fenotipo poliúístico mediante inhibidores de miR-17.
- Medición del efecto sobre la cistogénesis de la eliminación del sitio miR-17 en líneas celulares humanas con mutación en *PKD1* o *PKD2*.

■ Análisis estadístico

Se verificó la reproducibilidad de todos los experimentos y los datos se obtuvieron de, al menos, tres replicados. Se emplearon la prueba de la *t* de Student y la prueba de ANOVA para comparar los grupos, con la prueba *post-hoc* de Tukey para las comparaciones múltiples. Nivel de significación estadística: $p < 0,05$.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

- En los modelos con una copia mutada del gen *PKD1*, la segunda copia (no mutada) del ARNm del gen puede ser eliminada mediante unión de miR-17 a su región 3'UTR. Esta unión «señala» al ARNm para su degradación y reduce los niveles de la proteína codificada.
- En los ratones transgénicos, al eliminar el sitio para miR-17 se incrementa la estabilidad de la copia no mutada del ARN de *PKD1*, lo que incrementa los niveles de la policistina 1 y disminuye la capacidad para formar quistes tanto en los animales como en las células derivadas de estos.
- El gen *PKD2* presenta el mismo patrón de regulación por miR-17 y la eliminación del sitio para este micro-ARN incrementa los niveles de policistina 2 con reducción de la capacidad cistogénica.
- El tratamiento con inhibidores de miR-17 reduce la capacidad cistogénica de las mutaciones en *PKD1* y *PKD2*.
- Los resultados de los modelos de ratón se confirmaron sobre líneas celulares de pacientes con ADPKD y portadores de mutaciones en *PKD1* o *PKD2*.

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

- La eliminación de miR-17 o su inhibición farmacológica provocó una menor proliferación celular con quistes más pequeños.
- Estos resultados abren nuevas líneas de investigación para tratar la enfermedad poliquística mediante el empleo de inhibidores de micro-ARN.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio apunta a un mecanismo para explicar cómo se reduce la cantidad de policistinas en las células de los pacientes poliquísticos. En concreto, a través de la unión de miR-17 a los ARNm se promueve la degradación de estos y menores niveles de ARNm se traducen en menos proteína. Por debajo de un nivel crítico de estas policistinas, la célula entra en una fase proliferativa con evolución hacia el fenotipo quístico. Este mecanismo regulador mediante micro-ARN hallado en ratones se confirmó en células humanas. El efecto proquístico de miR-17 se revirtió mediante inhibidores de este micro-ARN, lo que apunta a un posible uso terapéutico. Este estudio abre la puerta a investigaciones para definir el papel de otros micro-ARN en las enfermedades quísticas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los micro-ARN son una clase de ARN cortos (unas 20 bases) no codificantes, cuya función principal es la regulación de los niveles de ARNm y, por extensión, los de las proteínas que codifican. Estos micro-ARN reconocen secuencias complementarias en las regiones 3' no traducidas (3'UTR) de los ARNm, marcándolos para su degradación. Por tanto, la sobreexpresión de los micro-ARN que reconocen un ARN concreto en una célula conllevaría menor expresión de la proteína codificada. Por el contrario, una menor expresión de los micro-ARN podría provocar mayor cantidad del ARNm y de la proteína codificada. En el genoma humano se han identificado varios centenares de micro-ARN, codificados por secuencias en el ADN sujetas a mecanismos de regulación de la expresión similares a los de cualquier gen. Por tanto, los niveles de un micro-ARN en un tejido pueden ser característicos de este y su expresión estar sometida a los correspondientes cambios fisiológicos. En este sentido, los niveles del micro-ARN serían marcadores tanto de un estado normal como de uno patológico, bien por estar sobre- o infraexpresados. Desde su descubrimiento se han estudiado los niveles de micro-ARN en tejidos normales y procedentes de órganos enfermos, como los riñones. Estos niveles pueden cambiar con la progresión de la enfermedad y, por tanto, son marcadores biológicos característicos de estadios concretos. Una característica importante es que pueden detectarse en los fluidos biológicos. Estos micro-ARN circulantes procederían del tejido correspondiente y los niveles en fluidos como la sangre o la orina se han correlacionado con fases concretas de la enfermedad. Podrían, por tanto, utilizarse como posibles biomarcadores de diagnóstico y pronóstico.

En el artículo objeto de este comentario, Lakhia et al. presentan evidencias de que un micro-ARN designado como miR-17 puede unirse a los ARNm de los genes *PKD1* y *PKD2*, mutados en los pacientes con ADPKD. La formación de los quistes a partir de una célula tiene lugar cuando los niveles de las proteínas policistinas caen por debajo de un umbral crítico (fig. 1). Los pacientes que heredan una mutación tendrían mayor probabilidad de que una célula alcanzase esa reducción, lo que explicaría su predisposición a manifestar múltiples quistes en ambos riñones comparados con las personas que no han heredado una mutación. Desde el descubrimiento de los genes *PKD* varios autores identificaron una segunda mutación en la copia no mutada del gen en las células epiteliales de los quistes. Estas mutaciones eran diferentes entre los quistes del mismo individuo, lo que indicaba un segundo evento mutacional adquirido para inactivar las dos copias del gen en una célula concreta, que entraría así en una expansión clonal para dar lugar al quiste. Este modelo se conoce como el de los *two hits* y es similar al que explica el origen de los cánceres hereditarios, en los que el paciente hereda una mutación de uno de los progenitores y una célula se vuelve tumoral tras adquirir una segunda mutación en la otra copia del gen.

El trabajo que se comenta amplía el mecanismo de la cistogénesis al incorporar a los micro-ARN como elementos reguladores de la expresión de las policistinas. Este hallazgo abre la posibilidad de emplear inhibidores de los micro-ARN para incrementar la estabilidad de los ARNm y los niveles de las proteínas, reduciendo el potencial cistogénico de las células portadoras de mutaciones en los genes *ADPKD*. Más allá de lo que representan en investigación básica, los micro-ARN han alcanzado aplicación terapéutica en algunos cánceres y uno (inclirán) con capacidad para unirse y reducir los niveles de una proteína reguladora de los niveles del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) está actualmente pendiente de aprobación para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La investigación comentada sienta las bases para definir un mecanismo regulador de la cistogénesis en los pacientes con ADPKD y, quizás, otras enfermedades quísticas. Más allá de su valoración como investigación básica de gran relevancia, se abren vías para investigar el potencial terapéutico de los inhibidores de micro-ARN para reducir la capacidad de las células de los pacientes con mutaciones en las policistinas para formar quistes renales. El potencial terapéutico de los micro-ARN es conocido para otras enfermedades, fundamentalmente oncológicas.

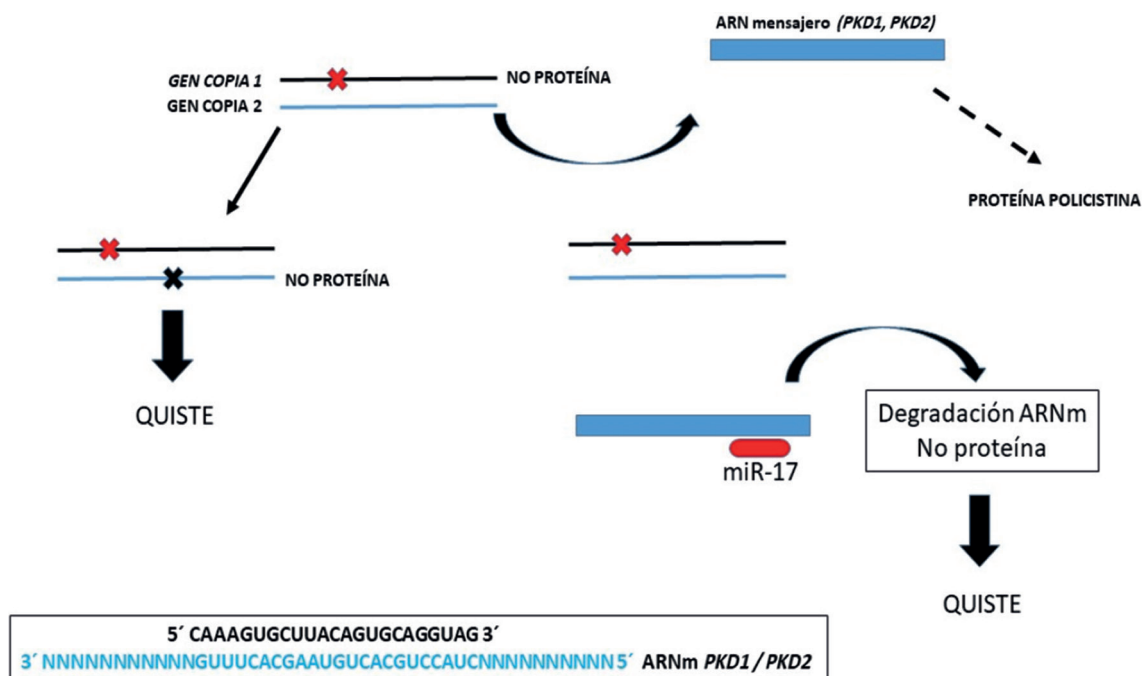


Figura 1. La formación de un quiste renal empieza cuando en una célula los niveles de la proteína policistina bajan de un nivel «crítico». En una célula de una persona que ha heredado una mutación en una de las copias de *PKD1* o *PKD2*, la segunda copia del gen codificará una cantidad de proteína suficiente hasta que algún mecanismo que reduzca la expresión de esta copia inicie la proliferación celular y formación del quiste. Hasta ahora se consideraba que el segundo evento sería una mutación en la copia «buena» del gen. El estudio que se comenta presenta evidencias de que la unión de un micro-ARN al ARN mensajero codificado por esta copia podría reducir la expresión de la policistina por debajo del nivel crítico. La unión del micro-ARN (en este caso, miR-17) de forma complementaria al ARN mensajero de *PKD1* o *PKD2* «señalaría» a estos para su degradación. La disminución de los niveles del ARNm se traducirá en menor cantidad de proteína y desarrollo del quiste.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Micro-ARN y enfermedad renal

Tema: Poliquistosis renal autosómica dominante o del adulto

Tipo de artículo: Mecanismos genéticos de la enfermedad

Palabras clave: Poliquistosis renal del adulto. Gen *PKD1*. Gen *PKD2*. Micro-ARN

NIVEL DE EVIDENCIA: Medio (prueba de concepto)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Alto

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Leonhard WN, Happe H, Peters DJ. Variable Cyst Development in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The Biologic Context. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3530-8. doi: 10.1681/ASN.2016040425. PMID: 27493259.

Motshwari DD, Matshazi DM, Erasmus RT, Kengne AP, Matsha TE, George C. MicroRNAs Associated with Chronic Kidney Disease in the General Population and High-Risk Subgroups-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1792. doi: 10.3390/ijms24021792. PMID: 36675311.

¿Puede un régimen optimizado de diálisis peritoneal automatizada que combine soluciones con altas y muy bajas concentraciones de glucosa conseguir una menor absorción de glucosa y mejor ultrafiltración y depuración de pequeñas moléculas respecto a un régimen de diálisis peritoneal automatizada estándar?

Bergling K, de Arteaga J, Ledesma F, Öberg CM. Optimised versus standard automated peritoneal dialysis regimens pilot study (OptiStAR): A randomised controlled crossover trial. *Perit Dial Int.* 2022;42:615-21.

Análisis crítico: **Juan Carlos Quevedo Reina, Cristo Adonay Santana Quintana**

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

NefroPlus 2023;15(1):68-70

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo aleatorizado, prospectivo y cruzado de un solo centro con seguimiento entre junio y diciembre de 2019.

■ Asignación

- Aleatorizada.

■ Enmascaramiento

- Sin enmascaramiento.

■ Ámbito

- Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina, entre junio y diciembre de 2019.

■ Pacientes

- Pacientes prevalentes en diálisis peritoneal incluidos con, al menos, 4 semanas en régimen de diálisis peritoneal automatizada (DPA) entre 18 y 75 años. Entre los criterios de exclusión previos a la intervención destacan: episodio de peritonitis (<3 meses), disfunción de catéter, fracción de eyección del ventrículo izquierdo <30% y embarazo (n = 21). Sin embargo, la muestra analizada final fue de 15 pacientes tras exclusión pos-

tratamiento en contexto de falta de datos, errores metodológicos y registro previo incorrecto.

■ Intervenciones

Todos los pacientes recibieron una terapia, estándar u optimizada, y posteriormente se les administró la otra en un periodo inferior a 30 días.

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue la absorción de glucosa durante una terapia estándar de DPA frente a otra optimizada. Las variables de resultados secundarios analizadas fueron: diferencias en ultrafiltración, balance de sodio, Kt/V semanal de urea y creatinina.

■ Tamaño muestral

- Se estimó el tamaño muestral necesario para probar la hipótesis planteada mediante un análisis preexperimental de Monte Carlo.

■ Promoción

Los autores declararon una serie de potenciales conflictos de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se estableció un grupo final de 21 pacientes en diálisis peritoneal que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión, aunque finalmente se incluiría a 15 en el análisis estadístico. La mediana de edad fue de 57 años y el 66% de los pacientes eran hombres. La mediana de la prueba de balance peritoneal (PET, *peritoneal equilibration test*) fue de 0,77. No se registraron grandes eventos adversos durante la realización del estudio.

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

Se aplicó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para analizar los resultados de la variable principal y de las variables secundarias utilizando la versión Rstudio 1.2.1335.

Los valores de p por debajo de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los resultados se presentan como mediana y rango intercuartílico (RIC), o como frecuencia.

Variable principal

Como variable principal se estableció la diferencia en la absorción de glucosa durante una terapia estándar de DPA frente a otra optimizada.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la absorción de glucosa entre ambas terapias, pues la absorción de glucosa en la terapia estándar fue de 43 g (RIC: 41-54 g) y en la optimizada de 44 g (RIC: 40-55).

Variables secundarias

Como variables secundarias se analizaron la diferencia en la ultrafiltración (UF), el balance de sodio y el Kt/V semanal de creatinina y urea. Destaca que de forma estadísticamente significativa se observó una mejor UF y Kt/V semanal de urea y creatinina en la terapia optimizada. No se observaron diferencias en el balance de sodio.

Efectos secundarios

No se observó una mayor presencia de efectos adversos con un régimen respecto al otro.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes en diálisis peritoneal que reciban una terapia optimizada de DPA, que consiste en una combinación de soluciones con concentración media de glucosa (2,27%) y de muy baja concentración de glucosa (0,1%), podrían tener mejor tasa de UF y aclaramiento de solutos de pequeño tamaño sin una mayor exposición/absorción de glucosa.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Estamos ante un ensayo aleatorizado, prospectivo y abierto de un grupo de pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal y se obtiene un tamaño muestral final de 15 pacientes.

A este grupo de pacientes se les realizan dos esquemas diferentes de DPA: uno estándar, que consiste en 6 ciclos de bolsas de 2 l de concentración de glucosa al 1,36% un tiempo total de 9 h, y otro optimizado, que consiste en combinar 7 ciclos de bolsas de 2 l de concentración de glucosa al 2,27% y 5 ciclos al 0,1% un tiempo total de 8 h.

Desde el punto de vista metodológico, su principal fortaleza reside en que se trata de un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y cruzado donde cada caso es su propio control. Entre sus limitaciones, podríamos destacar el pequeño tamaño muestral. Asimismo, tras criterios de exclusión postratamiento no se llegó al tamaño muestral estimado para objetivar diferencias. Otras reflejadas por los propios autores son que se trata de un único centro y que no se individualiza la prescripción de los pacientes en función del tipo de transporte peritoneal.

Desde el punto de vista clínico, el estudio hace hincapié en lo interesante de combinar soluciones con concentraciones medias/altas de glucosa con concentraciones bajas de tal forma que al final el total de glucosa absorbida no varía de forma relevante entre un esquema y otro, obteniendo con la terapia optimizada una mayor UF y mejor Kt/V de urea y creatinina.

Sin embargo, aunque no era el objetivo principal del estudio, el artículo no refleja dos aspectos fundamentales a la hora de abordar la UF y dosis de diálisis de un paciente en diálisis peritoneal: la función renal residual (FRR) y el día húmedo. Es bien sabido lo que aporta la FRR a la hora del manejo de volumen y para el aclaramiento de solutos. Además, el papel del día húmedo con una permanencia más larga también se ha relacionado con un mejor balance de sodio¹.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La combinación de bolsas de diferente concentración de glucosa puede conllevar la optimización de la ultrafiltración, así como la dosis de diálisis con unos perfiles de glucosa similares a esquemas de DPA estándar. Esto no debe hacernos olvidar el papel que tiene preservar la FRR, así como el uso de soluciones libres de glucosa con permanencias largas para un mejor balance de sodio.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal, nefrología clínica

Tema: Esquema optimizado de DPA que combina diferentes concentraciones de glucosa

Subtema: Exposición a la glucosa y ultrafiltración

Tipo de artículo: Ensayo aleatorizado, prospectivo y abierto

Palabras clave: Enfermedad renal crónica terminal. Diálisis peritoneal. Terapia optimizada. Glucosa. Ultrafiltración

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 intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies SJ, Lopez EG, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, et al. Longitudinal relationships between fluid status, inflammation, urine volume and plasma metabolites of icodextrin in patients randomized to glucose or icodextrin for the long exchange. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2982-8.

Fracaso renal agudo y síndrome nefrótico en paciente oncológico

Irene Mínguez Toral¹, Ana Saiz González², Francisco Javier Díaz Crespo³,
Milagros Fernández-Lucas¹, Vanessa Lopes Martín¹

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

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2023;15(1):71-78

© 2023 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-14>

INTRODUCCIÓN

Los pacientes oncológicos pueden presentar fracaso renal agudo (FRA) por una gran variedad de causas (tabla 1), pero cuando este se presenta en asociación con proteinuria o síndrome nefrótico debe hacer sospechar una etiología glomerular como causa más probable.

El fracaso renal agudo en pacientes oncológicos puede tener graves consecuencias, como la necesidad de diálisis, la interrupción del tratamiento oncológico y, en casos extremos, el fallecimiento del paciente. Dado el enorme avance en la terapéutica oncológica, la afectación renal paraneoplásica cada vez es menos frecuente; sin embargo, se está detectando un incremento en las glomerulopatías asociadas a algunos tipos de terapias dirigidas.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 65 años con antecedentes de carcinoma seroso de ovario diagnosticado en 2018, tratada con cirugía citorreductora y terapia adyuvante con carboplatino-paclitaxel. Debido a progresión tumoral, la paciente recibió

varias líneas de tratamiento secuenciales: nivarib, cobimetinib y atezolizumab; después, carboplatino, doxorubicina y bevacizumab; finalmente, la última línea fue carboplatino, gemcitabina y bevacizumab, para continuar con bevacizumab de mantenimiento, que se suspendió por deterioro progresivo de la función renal.

Dos meses después, la paciente ingresó en Oncología por empeoramiento de la función renal, hipertensión arterial mal controlada con necesidad de hasta 5 fármacos antihipertensivos, proteinuria nefrótica y lesiones cutáneas. La paciente se encontraba eupneica y negaba fiebre, manifestaciones clínicas gastrointestinales, artralgias o síntomas a otros niveles. Se interconsultó a Nefrología.

Constantes al ingreso

- Tensión arterial: 180/110 mmHg.
- Frecuencia cardiaca: 70 lpm.
- Saturación de oxígeno: 96.
- Temperatura: 36,5 °C.

Exploración física

Alopecia. Auscultación cardiopulmonar normal. Lesiones petequiales en miembros inferiores. Sin edema en miembros inferiores. Exploración neurológica normal.

Hallazgos analíticos

- Bioquímica: creatinina, 2,6 mg/dl; CKD-EPI, 20,4 ml/min; albúmina, 2,8 g/dl; lactato-deshidrogenasa, 460 UI/l. Perfil hepático normal. Electrolitos en rango.

Correspondencia: Vanessa Lopes Martín

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Ramón y Cajal.

M-607, 9, 100, 28034 Madrid.

vanessa.lopes@salud.madrid.org

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

Tabla 1. Causas de fracaso renal agudo en el paciente oncológico

Factores funcionales	Vómitos, diarrea, hipotensión o fiebre
Exposición a contrastes yodados	
Nefritis por radiación	
Uso concomitante de fármacos con potencial toxicidad renal	<ul style="list-style-type: none"> – AINE – Antibióticos – Inhibidores de la bomba de protones – Diuréticos
FRA en contexto de infecciones	<ul style="list-style-type: none"> – Prerenal – Nefritis intersticial – NTA séptica – Glomerulonefritis post- o parainfecciosa
Pérdida de parénquima renal	– Nefrectomía por cáncer renal
FRA obstructivo	<ul style="list-style-type: none"> – Tumores uroteliales que invaden y obstruyen la vía urinaria – Tumores que comprimen de forma extrínseca
Exposición a quimioterápicos	<ul style="list-style-type: none"> – Cisplatino, gemcitabina, pemetrexed, isofosfamida, etc. – Inhibidores de la tirosina-cinasa – Inmunoterapia
Glomerulopatías paraneoplásicas	<ul style="list-style-type: none"> – Riñón de mieloma – Glomerulonefritis membranosa – Glomerulonefritis membranoproliferativa – Crioglobulinemia – Podocitopatías – Glomerulonefritis C3 – Microangiopatía

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FRA: fracaso renal agudo; NTA: necrosis tubular aguda.

- Hemoglobina, 8 g/dl; leucocitos, $4,40 \times 10^3/\mu\text{l}$; linfocitos, $1,15 \times 10^3/\mu\text{l}$; plaquetas, $40,80 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- Orina: ProtU/CrU 5.152 mg/g. Sedimento urinario: sin alteraciones.
- Estudio de factores de la coagulación dentro de la normalidad.
- Frotis sanguíneo: 1-2 esquistocitos por campo.
- Ferritina: 2.820 ng/ml, ácido fólico y vitamina B₁₂ normales.
- Haptoglobina indetectable; prueba de Coombs directa negativa.
- Actividad ADAMTS-13: 65%, Plasmic Score: 4.
- Inmunidad: ANA: 1/160, antiADN (-), anti-SM (+), anti-Ro (+), anti-La (-). Complemento normal. Factor reumatoide negativo. pANCA, cANCA, anti-MBG y crioglobulinas, negativos. Anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos negativos. AntiPLA2R, negativos. Reactividad débil frente a THSD7A. Inmunofijación en sangre y orina negativas. Índice kappa/lambda normal.
- Serologías del VIH, VHB, VHC y sífilis negativas. Carga viral de citomegalovirus indetectable.

Reevaluación de la tomografía computarizada de todo el cuerpo

Progresión tumoral con implantes y adenopatías abdominales.

Interconsulta a Dermatología

Dermatosis purpúrica pigmentada tipo Schamberg (capilaritis).

Durante el ingreso se realizó biopsia renal y se inició tratamiento empírico con prednisona oral (1 mg/kg/día), con lo cual presentó mejoría parcial de función renal, proteinuria y alteraciones hematológicas, y fue dada de alta con un valor de creatinina de 1,7 mg/dl y ProtU/CrU de 2,7 mg/g e iniciando seguimiento en consultas, donde se recibió el resultado definitivo de la biopsia renal.

Biopsia renal

Véanse las figuras 1-3.

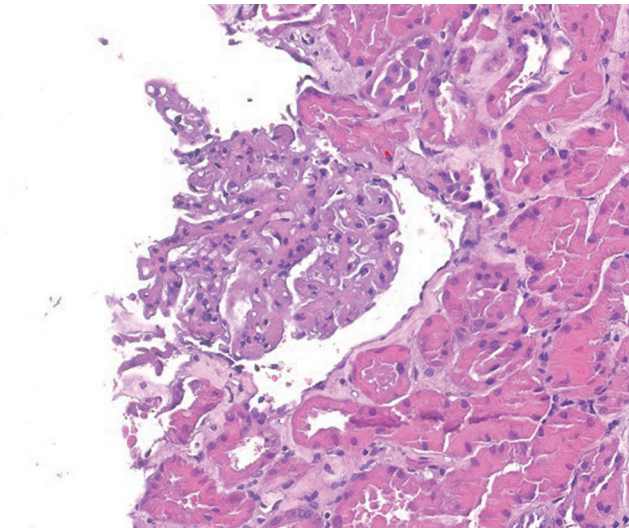
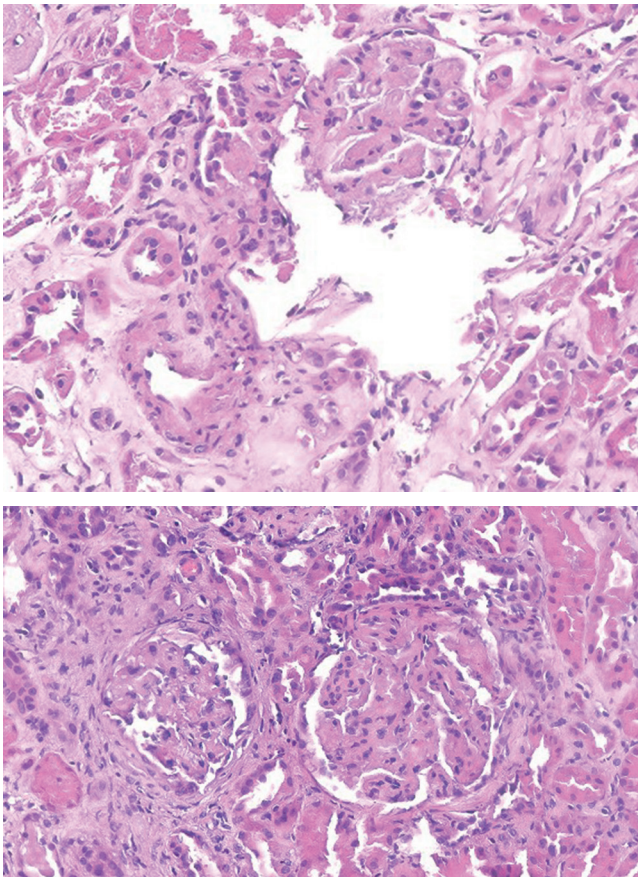


Figura 1. Microscopio óptico: 2 cilindros, 40% de cortical, 7 glomérulos, 0 esclerosados. Se objetivan zonas de proliferación mesangial con colapso de luces capilares y engrosamiento de membranas basales, con zonas de doble contorno y depósitos en «asas de alambre». Infiltrado inflamatorio intersticial agudo, sin tubulitis ni necrosis tubular aguda. El componente vascular no presenta alteraciones relevantes.

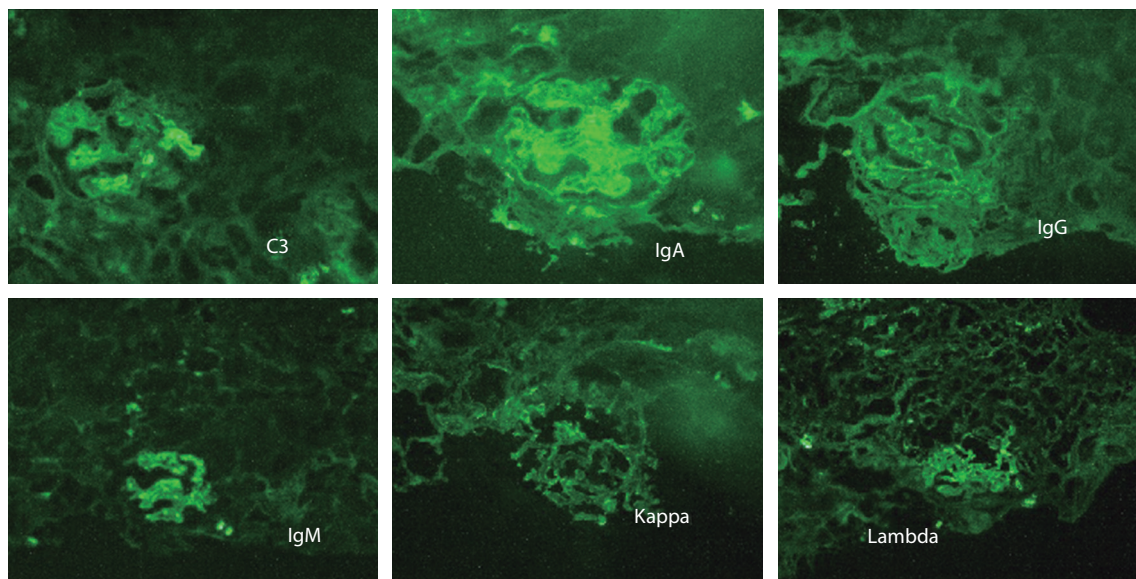


Figura 2. Inmunofluorescencia: IgG (++), IgA (++), IgM (++), C3 (++), kappa (++), lambda (++).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico sindrómico planteado antes de la biopsia fue el de fracaso renal agudo no oligúrico, proteinuria en rango nefrótico, hipertensión resistente y anemia microangiopática. En el diagnós-

tico diferencial inicial se incluyó patología renal paraneoplásica (glomerulonefritis membranosa THSD7A y microangiopatía paraneoplásica) frente al efecto adverso de inmunoterapia previa y tratamiento antiangiogénico (glomerulopatía inmunomediada y microangiopatía trombótica [MAT] secundaria a bevacizumab).

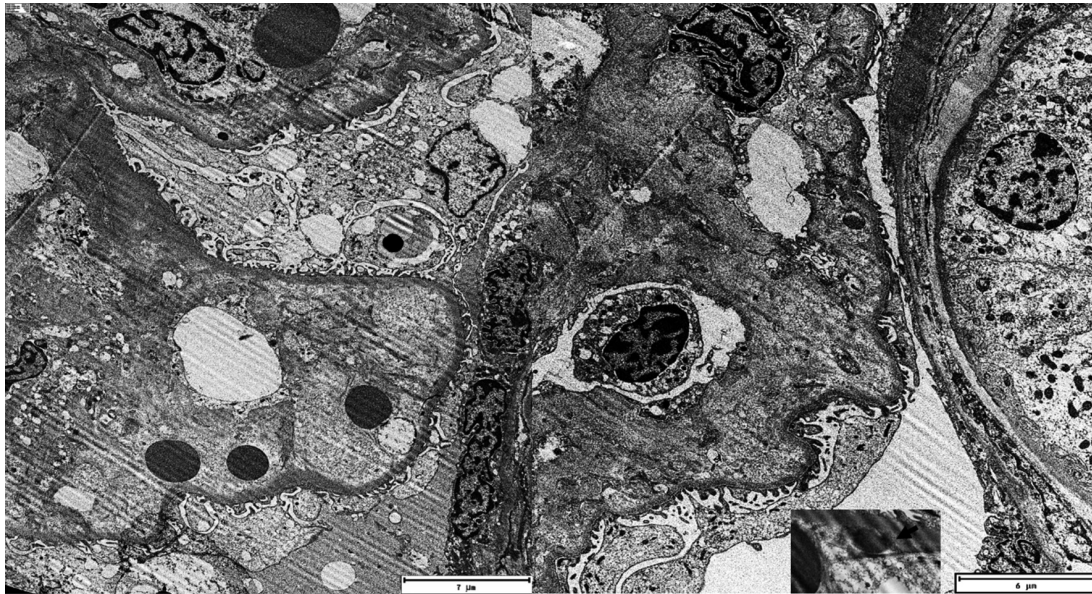


Figura 3. Microscopio electrónico: 2 glomérulos con cambios vellositarios de su citoplasma. Los pedicelos están preservados. Las membranas basales presentan engrosamiento irregular y desdoblamiento por interposición mesangial, con ocasionales depósitos subendoteliales electrodensos. La lámina rara interna está ampliada por edema subendotelial masivo. No se observan depósitos subepiteliales ni intramembranosos. Los endotelios están tumefactos y las fenestraciones se encuentran borradas. Los mesangios están ampliados con presencia de áreas de mesangiólisis y de manera ocasional se observan depósitos electrodensos de forma amorfa. Las luces capilares están disminuidas por el edema subendotelial. Diagnóstico: glomérulos con signos de microangiopatía trombótica crónica, con patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa. Se aprecian aislados depósitos subendoteliales (flecha en imagen inferior) y mesangiales.

Consideramos que el caso expuesto describe una glomerulopatía compleja en la que coexisten distintos tipos de daño renal originados por la exposición a tratamiento previo con inhibidores *check-point* (ICP) y antiangiogénicos (aVEGF). Hemos atribuido el daño renal a un efecto secundario a fármacos porque la paciente presentó una favorable evolución renal tras la retirada de los fármacos implicados e instauración de tratamiento inmunosupresor.

Aunque se planteó la posibilidad remota de una nefropatía membranosa paraneoplásica por la reactividad débil frente a THSD7A, se descartó este diagnóstico al conocerse el resto de las lesiones histológicas.

La presencia de anemia hemolítica no autoinmune, deterioro de la función renal, hipertensión arterial mal controlada y proteinuria nefrótica hicieron sospechar desde el inicio como opción más probable una MAT con afectación renal, secundaria al cáncer o al tratamiento con aVEGF. Se descartaron la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome antifosfolípido e infecciones como otras causas de MAT. Sin embargo, en este caso la microscopía óptica supuso una dificultad diagnóstica al ser más llamativo el daño intersticial y la inmunofluorescencia, y no existir hallazgos de MAT aguda (compartimento vascular sin alteraciones, ausencia de necrosis fibrinoide, trombos o edema endotelial). Las lesiones de mesangiólisis eran muy sutiles y pasaron inadvertidas en la valoración inicial, por lo que la confirmación histológica solo se pudo obtener al recibir la microscopía electrónica varias semanas después.

Por ello, el diagnóstico inicial que se planteó fue el de una nefritis intersticial aguda asociada a glomerulopatíaseudolupus dado que la paciente había presentado positivización de ANA, anti-Sm, anti-Ro y lesiones cutáneas de capilaritis, si bien los anti-ADN fueron negativos y no existió hipocomplementemia. No se realizó determinación de anticuerpos antihistona al no estar disponibles en nuestro centro. Los hallazgos histológicos de glomerulonefritis membranoproliferativa con tinción inmune con patrón *full-house* apoyaban este diagnóstico. Nos gustaría reseñar que la paciente nunca presentó microhematuria.

Tras recibir el informe de microscopía electrónica, se confirmó la presencia de daño histológico propio de microangiopatía trombótica crónica glomerular, lo cual concordaba con el curso clínico «de tipo preeclampsia», que es uno de los efectos secundarios más característicos de los fármacos aVEGF. La inmunofluorescencia y la presencia de ocasionales depósitos subendoteliales y mesangiales, no obstante, seguía apoyando el diagnóstico de reacción inmunomediadaseudolupus.

Por tanto, nos decantamos a pensar que en esta paciente la biopsia renal representa la confluencia de dos tipos de reacción histológica: nefritis y glomerulopatía inmunomediada (posiblemente secundaria al inhibidor *check-point*) asociada a la microangiopatía trombótica crónica con afectación principalmente glomerular (posiblemente secundaria al fármaco anti-VEGF).

El diagnóstico final planteado fue:

1. Nefritis intersticial y glomerulopatía mesangial pseudolupus asociada a inhibidores *check-point* (atezolizumab).
2. Microangiopatía trombótica crónica glomerular secundaria a tratamiento anti-VEGF (bevacizumab).

DISCUSIÓN

Fracaso renal agudo en el paciente oncológico

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo muy aumentado de presentar fracaso renal agudo de diversas etiologías. En la tabla 1 se resumen las más frecuentes.

La nefrotoxicidad por quimioterápicos clásicos (cisplatino, paclitaxel, isofosfamida, pemetrexed, etc.) es conocida. La toxicidad por cisplatino ocurre hasta en el 32% de los adultos que solo reciben una dosis. Es dependiente de la dosis y generalmente se presenta en forma de necrosis tubular aguda y puede quedar como secuela una nefropatía intersticial, en ocasiones asociada a tubulopatías. Existen casos de microangiopatía secundaria a cisplatino, aunque generalmente suele ser de presentación aguda y cronológicamente próxima a la administración del fármaco.

Conviene conocer que algunos inhibidores de la poli-[ADP-ribosa]-polimerasa (PARP), como el olaparib o el niraparib, ampliamente utilizados en el tratamiento de tumores ginecológicos, pueden ocasionar elevación reversible de la creatinina sérica a través de inhibición de transportadores tubulares MATE-1 y MATE-2.

Efectos renales de los inhibidores *check-point*

Hasta el 93% de los casos de FRA asociado a inmunoterapia se atribuyen a la presencia de nefritis tubulointersticial aguda (NTIA)^{1,2}. La latencia entre el inicio de la inmunoterapia y el diagnóstico de la NTIA suele ser de 12-14 semanas si bien puede aparecer incluso meses después de la suspensión del fármaco, con una posible fase subclínica previa. Las NTIA habitualmente cursan sin proteinuria o proteinuria tubular leve y leucocituria^{3,4}. La presencia de proteinuria en rango nefrótico o microhematuria no urológica debe hacer sospechar otras etiologías.

La prevalencia de patología glomerular asociada a inmunoterapia es mucho menor, aunque existen emergentes publicaciones³⁻⁷. La revisión sistemática y metaanálisis de Kitchlu et al.⁴ analiza 45 pacientes que recibieron tratamiento con iCP, a los cuales se les realizó una biopsia renal con hallazgo de enfermedad glomerular. La glomerulopatía más frecuente fue la vasculitis pauciinmune positiva o negativa para ANCA (26,7%) seguida de podocitopatía (20%). Dos pacientes (4,4%) presentaron hallazgos histológicos de MAT, 1 paciente (2,2%) de nefritis pseudolupus y otro paciente (2,2%) de nefropatía membranosa. La mayoría presentaban lesiones coexistentes de nefritis intersticial aguda. El tiempo de latencia entre el inicio de la inmunoterapia y el diagnóstico de la glomerulopatía fue

muy variable con una mediana de 93 días (intervalo de confianza: 44-212 días).

Se supone que la activación aberrante de células T genera una pérdida de tolerancia a antígenos propios y favorece la respuesta directa de células T frente a antígenos glomerulares y tubulares. Asimismo, se favorece la generación de anticuerpos auto-reactivos que pueden formar complejos antígeno-anticuerpo y depositarse a nivel renal o que pueden ir dirigidos frente a factores del complemento (se han descrito anticuerpos anti-C3b en sangre periférica). La inmunoterapia también promueve la interacción linfocito T-linfocito B, que aumenta la expresión de citocinas como el interferón γ y la interleucina 21 que se han asociado con vasculitis ANCA⁷. Finalmente, la reactivación de células T sensibilizadas frente a algunos fármacos como inhibidores de bomba de protones, antibióticos o antiinflamatorios no esteroides (AINE) puede generar a su vez una respuesta autoinmune directa o indirecta mediante haptenos⁵. La ausencia de hipocomplementemia y la negatividad para anti-ADN se ha descrito en los fenómenos pseudolupus, particularmente en aquellos inducidos por fármacos⁸.

Microangiopatía trombótica en el paciente oncológico

En un estudio retrospectivo que incluyó a 564 pacientes con un primer episodio de MAT de una cohorte francesa⁹ se observó que el 94% eran secundarias y de estas, el 19% se asociaron a malignidad, en particular tumores de órgano sólido tipo adenocarcinoma. El 60% de pacientes estuvieron expuestos a fármacos asociados al desarrollo de MAT. Se supone que la adhesión de las células tumorales al endotelio vascular activa la cascada de la coagulación, induce la formación de trombina y promueve la trombosis¹⁰. Se ha descrito MAT secundaria en el contexto de exposición a diversos antineoplásicos (tabla 2).

Es ampliamente conocido que los aVEGF como el bevacizumab producen manifestaciones renales como hipertensión, proteinuria y síndrome nefrótico mediados por aumento del tono vascular, disminución de la síntesis de óxido nítrico y de prostaglandinas que promueve la formación de microaneurismas capilares a nivel glomerular. Este daño endotelial actuaría como desencadenante del cuadro de MAT¹⁰⁻¹³.

Existe amplia literatura en experimentación animal en la que se describen de forma repetida lesiones histológicas de MAT o daño podocitario tras la exposición a fármacos aVEGF, incluso con los de administración intraocular. Además, la MAT puede presentarse con expresión exclusivamente renal (proteinuria e hipertensión) sin asociarse necesariamente a anemia microangiopática.

La frecuencia de MAT inmunomediada se desconoce. En la revisión sistemática de Kitchlu et al., la incidencia de MAT fue del 4,4% (2 pacientes de 45 incluidos). La formación de autoanticuerpos frente a factores de la cascada del complemento podría explicar la fisiopatología de este proceso, existiendo actualmente evidencias sobre la eficacia de eculizumab en el tratamiento de la MAT asociada a bevacizumab¹⁴.

Tabla 2. Causas de microangiopatía trombótica

Microangiopatías trombóticas primarias

Púrpura trombocitopénica trombótica

- Idiopática (anticuerpos inhibidores de ADAMTS-13)
- Congénita (alteraciones genéticas por ADAMTS-13)

SHU atípico por desregulación del complemento

- Genética
- Anticuerpos frente a factores del complemento

SHU típico (toxina Shiga)

Microangiopatías trombóticas secundarias

MAT asociada a tumores

- Linfoma
- Síndrome mielodisplásico
- Estómago
- Páncreas
- Pulmón

MAT asociada a trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos

Fármacos

- Quinina
- Interferón
- Valaciclovir
- Anticonceptivos orales
- Inhibidores de la calcineurina
- Mitomicina C
- Gemcitabina
- Cisplatino
- Bleomicina
- 5-fluorouracilo
- Inhibidores de la tirosina-cinasa
- Inhibidores de VEGF

Hipertensión arterial maligna

Gestación

- Preeclampsia
- HELLP

MAT mediada metabólicamente

- Aciduria metilmalónica con homocistinuria
- Deficiencia de cobalamina (seudo-MAT o síndrome de Moskowitz)

MAT secundaria a infecciones

VIH, VVZ, CMV, HTLV-1, VHC, VHA, Dengue, SARS-CoV-2, influenza A, adenovirus, parvovirus B₁₉

MAT secundaria a enfermedades autoinmunes

- LES
- Esclerodermia
- Dermatomiositis
- Artritis reumatoide
- Síndrome antifosfolípido
- Vasculitis
- Glomerulonefritis por IgA, C3

CMV: citomegalovirus; HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia; HTLV-1: virus linfotrópico humano de células T tipo 1; IgA: inmunoglobulina A; LES: lupus eritematoso sistémico; MAT: microangiopatía trombótica; SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2; SHU: síndrome hemolítico urémico; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*); VHA: virus de la hepatitis A; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus de la varicela-zóster.

Papel del THSD7A

Hasta el 1-3% de los pacientes con nefropatía membranosa primaria en Occidente presenta reactividad frente a la proteína podocitaria THSD7A. En un metaanálisis reciente de una cohorte de 4.121 pacientes con nefropatía membranosa primaria, 72 de ellos (3%) presentaron reactividad frente a THSD7A y de estos últimos, el 30% fue diagnosticado de un proceso oncológico concomitante, por lo que al parecer existe una asociación entre dicho marcador y la existencia de tumores, por lo que las guías recomiendan cribado de neoplasias en todos los pacientes con nefropatía membranosa¹⁵.

Li Xian et al.¹⁶ analizaron la expresión tisular de THSD7A en una serie de 101 pacientes con cáncer, que fue positiva hasta en el 97-100% de casos de cáncer colorrectal o de mama¹⁷. De ellos, el 11% presentaba proteinuria.

Dermatosis purpúricas

La púrpura tipo Schamberg¹⁸ es un subtipo de dermatosis purpúrica pigmentada, caracterizada por la aparición de púrpura no palpable sobre máculas hiperpigmentadas pardo-amarillentas. Su etiología es desconocida, aunque se ha relacionado con el ejercicio, la hipertensión venosa, la diabetes mellitus, algunas infecciones o fármacos, neoplasias hematológicas y sólidas, y enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, lupus sistémico, crioglobulinemia o síndrome antifosfolípido. La extravasación hemática, fragilidad capilar y respuesta inmunológica celular están involucradas en su fisiopatología. No hemos encontrado descrita asociación entre esta reacción cutánea y el uso de iCP o antiangiogénicos, y tampoco hemos encontrado descrita asociación con microangiopatías trombóticas, si bien creemos que esta manifestación clínica podría estar relacionada con la coexistencia del daño endotelial y la activación inmuno-mediada de los iCP¹⁹.

Tratamiento

El tratamiento empleado en la mayoría de las glomerulopatías asociadas a iCP descritas en la literatura se fundamenta en la suspensión del fármaco causante y en el empleo de corticoides e inmunosupresores en función de la afectación renal predominante, y rituximab y ciclofosfamida son los más comúnmente empleados, si bien no existe consenso ni protocolos unificados. Algunos autores recomiendan mantener la inmunoterapia particularmente en pacientes con afectación leve⁵⁻⁷.

Nuestra paciente recibió tratamiento empírico con corticoides desde el inicio y presentó disminución de la proteinuria y mejoría parcial de la función renal (tabla 3). Tras el informe histológico inicial, se decidió asociar micofenolato de mofetilo como si se tratase de una nefritis lúpica clásica, reduciendo precozmente los esteroides hasta su retirada. La paciente presentó mejoría progresiva de la función renal y de la proteinuria. También mejoraron las cifras de presión arterial y se pudieron retirar los fármacos antihipertensivos de manera gradual. Los parámetros de hemólisis se recuperaron, con normalización de haptoglobi-

Tabla 3. Evolución analítica y tratamiento

	Cr (mg/dl)	P/CU (mg/g)	Hb (g/dl)	Plaquetas	LDH (U/l)	Número anti-HTA	Tratamiento IS
17-10-22	2,1	5.125	8,3	58.800	490	4	Prednisona, 1 mg/kg/día vía oral
24-10-22	2,03	3.750	7,7	119.000	334	4	Prednisona, 1 mg/kg/día vía oral
10-11-22	1,72	2.783	10,8	114.000	261	4	Prednisona Pauta descendente
29-11-22	1,73	NR	10,1	123.000	247	4	Prednisona, 0,5 mg/kg/día + MMF, 1.000 mg/12 h
09-12-22	1,47	1.196	8,6	139.000	214	3	Retirada de la prednisona + MMF, 1.000 mg/12 h
03-01-23	1,3	SO: neg	8,6	258.000	369	0	MMF 6 meses

Cr: creatinina; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IS: inmunosupresor; LDH: lactato-deshidrogenasa; MMF: micofenolato de mofetilo; NR: no registrada; P/CU: ratio proteínas/creatinina en orina; SO: sistemático de orina.

na y plaquetas, si bien persistió anemia que fue atribuida a la progresión tumoral. Se planteó la retirada del micofenolato a los 6 meses. Desgraciadamente, la paciente continuó con progresión de su enfermedad tumoral y ante fallo terapéutico e imposibilidad de ofrecer nuevas líneas de tratamiento oncológico, pasó a seguimiento por cuidados paliativos. Dada la buena evolución renal y ante progresión tumoral, se desestimó la opción de tratamiento con eculizumab en esta paciente.

CONCLUSIONES

El fracaso renal agudo en pacientes oncológicos puede deberse a múltiples etiologías coincidentes en cortos espacios de tiempo, lo que dificulta el proceso diagnóstico. Es muy común la existencia de nefrotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos, pero, a su vez, existen múltiples formas de daño renal

paraneoplásico, lo cual complica aún más la toma de decisiones de tratamiento, ya que por lo general la actitud terapéutica es diametralmente opuesta.

Este caso clínico sirve como ejemplo para ilustrar la importancia de la biopsia renal en la filiación del fracaso renal en un paciente oncológico de alta complejidad y para ayudar a comprender mejor los efectos adversos de las terapias oncológicas emergentes. En muchas ocasiones se desestima la biopsia renal en este perfil de pacientes, lo cual supone el infradiagnóstico de un amplio espectro de nefropatías complejas y posiblemente solapadas.

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al.; ICPI-AKI Consortium Investigators. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e003467. doi: 10.1136/jitc-2021-003467.
- Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, Leaf DE, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney* 360. 2020;1:130-40.
- Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:435-446. doi: 10.1681/ASN.2019070676. Epub 2020 Jan 2.
- Palamaris K, Alexandris D, Stylianou K, Giatras I, Stofas A, Kaitatzoglou C, et al. Immune Checkpoint Inhibitors' Associated Renal Toxicity: A Series of 12 Cases. *J Clin Med*. 2022;11:4786. doi: 10.3390/jcm11164786.
- Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep*. 2020;6:66-77.
- Sprangers B, Leaf DE, Porta C, Soler MJ, Perazella MA, et al. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:794-805.
- He X, Liu F, Jin Y, Fu H, Mao J, et al. Glomerular diseases after immune checkpoint inhibitors use: What do We know so far? *Ren Fail*. 2022;44:2046-2055. doi: 10.1080/0886022X.2022.2147439.
- Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggeri GM, et al. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmun Rev*. 2018;17:912-8.
- Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2019;14:557-66.

10. Weitz IC. Thrombotic Microangiopathy in Cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45:348-53.
11. Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:187-200. doi: 10.1681/ASN.2018080853. Epub 2019 Jan 14.
12. Person F, Rinschen MM, Brix SR, Wulf S, Noriega MLM, Fehrle W, et al. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Mod Pathol.* 2019;32:684-700. doi: 10.1038/s41379-018-0186-4. Epub 2018 Dec 14.
13. Badra S, Ruchi R, Zeng X, Gordan L, Shah CV. Immune checkpoint inhibitor associated renally limited thrombotic microangiopathy – a clinical dilemma. *Eur J Cancer.* 2022;169:126-30.
14. Hilburg R, Geara AS, Qiu MK, Palmer MB, Chiang EY, Burger RA, et al. Bevacizumab-associated thrombotic microangiopathy treated with eculizumab: A case series and systematic review of the literature. *Clin Nephrol.* 2021;96:51-59. doi: 10.5414/CN110443.
15. Ren S, Wu C, Zhang Y, Wang AY, Li G, Wang L, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail.* 2018;40:306-313. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456457.
16. Xian L, Dong D, Luo J, Zhuo L, Li K, Zhang P, et al. Expression of THSD7A in neoplasm tissues and its relationship with proteinuria. *BMC Nephrol.* 2019;20:332. doi: 10.1186/s12882-019-1489-5.
17. Stahl PR, Hoxha E, Wiech T, Schröder C, Simon R, Stahl RA. THSD7A expression in human cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017;56:314-327. doi: 10.1002/gcc.22440. Epub 2017 Feb 6.
18. Martínez Pallás I, Conejero Del Mazo R, Lezcano Biosca V. Pigmented Purpuric Dermatitis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111:196-204. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.013.
19. Pach J, Leventhal JS. Cutaneous Immune-Related Adverse Events Secondary to Immune Checkpoint Inhibitors and Their Management. *Crit Rev Immunol.* 2022;42:1-20. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2023046895.

Respuesta tardía a rituximab y antivirales de acción directa en crioglobulinemia asociada a virus de la hepatitis C

Laura Paniagua¹, Silvia Goñi², Ignacio Lorenzo³, Clara Boneta¹, Ángel Panizo⁴

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

³Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

NefroPlus 2023;15(1):79-82

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La crioglobulinemia es una enfermedad sistémica caracterizada por la presencia de crioglobulinas en el suero. Estas se pueden detectar en el 25-30% de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. La mayoría de los pacientes con crioglobulinas circulantes permanecen asintomáticos y no requieren tratamiento inmediato. No obstante, el 10-15% de los pacientes presentan vasculitis crioglobulinémica, con un amplio espectro de síntomas que incluyen desde manifestaciones leves o en una pequeña proporción de pacientes hasta presentaciones potencialmente mortales. Presentamos el caso de una paciente con vasculitis crioglobulinémica con afectación sistémica y renal grave, en la cual se consiguió una respuesta viral sostenida y remisión de las manifestaciones clínicas sistémicas de forma segura y eficaz con inmunosupresores y antivirales de acción directa, algo inusual en pacientes con esta presentación clínica.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C. Vasculitis crioglobulinémica. Antivirales de acción directa. Rituximab.

INTRODUCCIÓN

La crioglobulinemia mixta (CM) se trata de una vasculitis sistémica caracterizada por afectación de múltiples órganos secundaria al depósito de inmunocomplejos, principalmente complejos mixtos de inmunoglobulina (Ig) G-IgM y complemento, en vasos de pequeño tamaño¹. Estos inmunocomplejos crioprecipitables son el resultado de una proliferación clonal de células B, habitualmente desencadenada por el estímulo producido por el virus de la hepatitis C (VHC), que se deposita en los órganos afectados².

Hasta el 70-90% de los pacientes con CM presentan VHC³. El tratamiento está centrado en la eliminación del estímulo viral mediante los antivirales de acción directa (AAD) junto con terapias que evitan la proliferación clonal de linfocitos B⁴. La supresión sostenida de la replicación del virus se asocia con una tasa significativamente mayor de remisión clínica completa³. Sin embargo, en los pacientes con afectación renal se desconoce su eficacia y seguridad, posiblemente debido a la imposibilidad de los AAD de suprimir el proceso inmunológico una vez desencadenado⁴. Se ha sugerido que la combinación de antivirales y rituximab ejerce un efecto sinérgico⁵. El rituximab ha demostrado acortar la remisión clínica en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas graves³.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 53 años, sin antecedentes médicos de interés. Acude a Urgencias por disnea de mínimos esfuerzos y anuria. Refiere un cuadro de 4 meses de evolución consistente en astenia, artralgias, disnea de medianos-mínimos esfuerzos junto con anuria de 24-48 h. Asocia inicialmente hipertensión arterial grave, taquicardia, taquipnea, palidez muco-

Correspondencia: Laura Paniagua

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Navarra.

C. de Irunlarrea, 3, 31008 Pamplona.

l.paniagua.garcia@cfn Navarra.es

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

cutánea, ascitis y edemas en miembros inferiores. Cabe destacar un infiltrado alveolointersticial bilateral en la radiografía de tórax, interpretado como edema agudo de pulmón (fig. 1), anemia, aumento de lactato-deshidrogenasa (LDH) con presencia de esquistocitos, creatinina plasmática de 9,5 mg/dl, K⁺ de 5,2 mEq/l, elevación de bilirrubina a expensas de la directa y transaminasas en el límite alto de la normalidad. La ecografía abdominal revela derrame pleural bilateral e hígado de contornos regulares y ecogenicidad homogénea. Requiere ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria y *shock* con necesidad de soporte hemodinámico, transfusional, respiratorio y renal. En la intubación orotraqueal, se pone de manifiesto hemorragia pulmonar activa, que precisa ventilación mecánica prolongada. Se objetiva un complemento C4 suprimido con complemento C3 bajo, factor reumatoideo elevado y crioglobulinas positivas con componente IgM monoclonal. Los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y los anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) son negativos. La biopsia renal muestra glomerulonefritis proliferativa mesangial focal con escaso componente exudativo, paucimmune y con depósitos glomerulares (fig. 2); aunque inespecífico, se interpreta como nefropatía crioglobulinémica. Con el diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GnRP) y hemorragia pulmonar, se comienza con plasmaféresis con reposición de plasma y tratamiento con bolo de metilprednisolona (MP). Presenta anticuerpos positivos y carga viral frente al VHC con genotipo 4. Se realiza una biopsia hepática con hallazgos compatibles con hepatitis crónica con signos de actividad por infiltrado inflamatorio mixto de neutrófilos y linfocitos, por lo que recibe AAD durante 12 semanas (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +

ribavirina). Se asocia rituximab en dos dosis de 1 g con un intervalo de 14 días entre cada una, como tratamiento etiológico del proceso glomerular. Tras 17 sesiones de plasmaféresis presenta mejoría clínica y es dada de alta de la UCI a planta de Nefrología en anuria dependiente de hemodiálisis y con respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas del inicio del tratamiento. La evolución clínica en los meses posteriores es muy buena con buen control tensional, negativización de crioglobulinas y normalización de C3, y queda incluida en programa crónico de hemodiálisis hospitalaria a través de catéter yugular derecho. A los 12 meses, recupera diuresis y, paralelamente, la función renal mejora de manera progresiva, lo que permite interrumpir el tratamiento de diálisis 16 meses después (fig. 3). Actualmente, la paciente se encuentra en seguimiento ambulatorio por enfermedad renal crónica (ERC) en estadio G3b-A3 (filtrado glomerular [FG]: 36 ml/min/1,73 m²; albuminuria: 316 mg/g), sin necesidad de hemodiálisis, con respuesta viral sostenida y ausencia de datos clínicos compatibles con CM.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La crioglobulinemia se define como la presencia persistente en suero de inmunoglobulinas anormales, que precipitan a bajas temperaturas y con el calor se disuelven³. Según la clasificación de Brouet, las podemos clasificar en crioglobulinemias simples o tipo I, y mixtas o tipo II y III, y estas últimas son las más frecuentes⁶.

Muchos trastornos linfoproliferativos, infecciosos y autoinmunes se han asociado a la crioglobulinemia mixta, pero el agente etiológico más frecuente de las crioglobulinas ha sido la hepa-



Figura 1. Radiografía de tórax en el momento del ingreso. Infiltrado alveolointersticial bilateral compatible con edema alveolar.

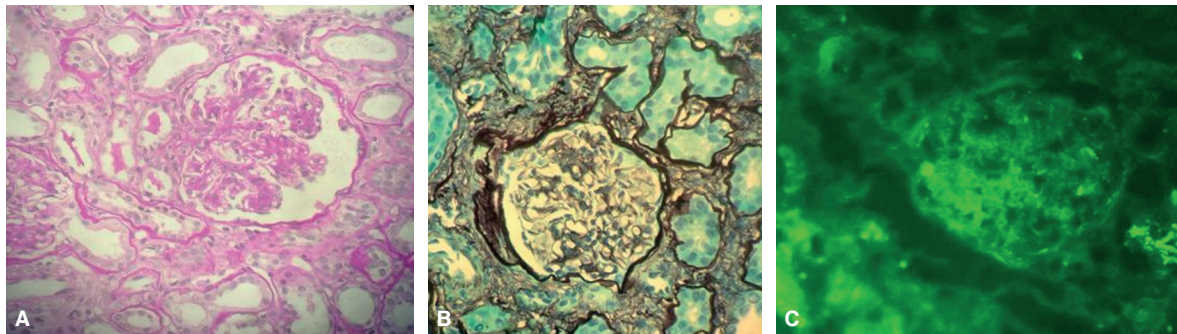


Figura 2. **A)** Biopsia renal con hematoxilina-eosina. Se observan lesiones proliferativas mesangiales con acúmulos focales. **B)** Biopsia renal con tricrómico de Masson. Arquitectura global conservada. Lesiones compatibles con proliferación de matriz mesangial y celular, leve infiltrado inflamatorio y fibrosis a nivel intersticial. **C)** Inmunofluorescencia directa negativa.

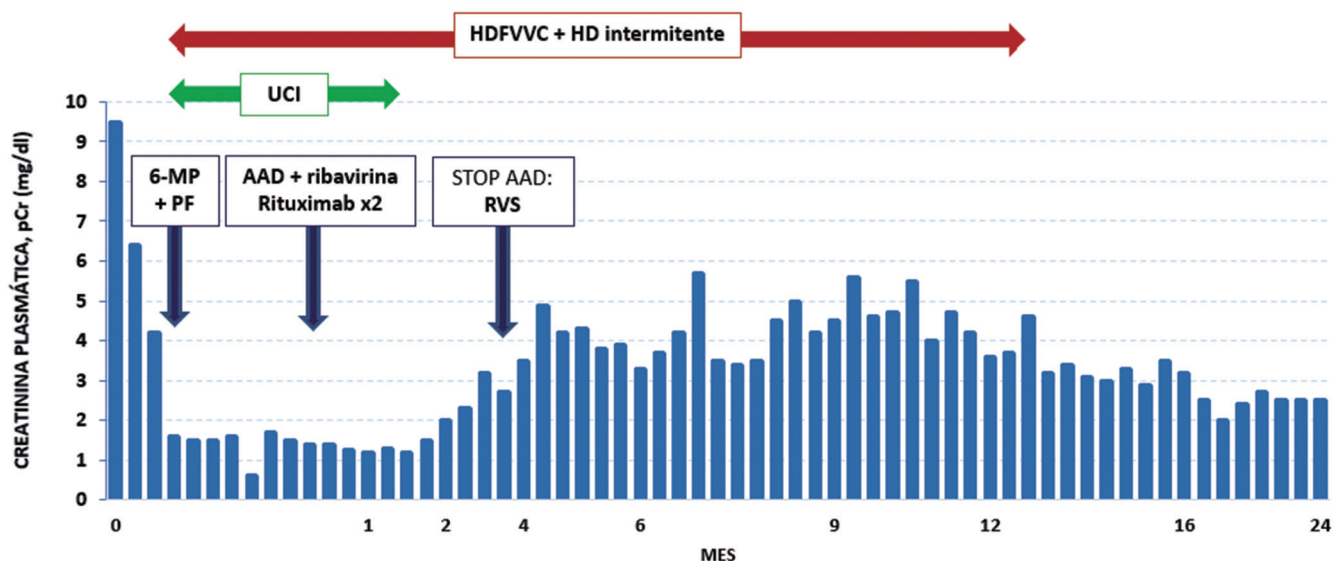


Figura 3. Evolución de la función renal medida por creatinina plasmática; se reflejan los eventos más importantes en lo relativo a la medicación y tratamientos recibidos.

AAD: antivirales de acción directa; HD: hemodiálisis; HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; MP: metilprednisolona; PF: plasmaféresis; RVS: respuesta viral sostenida; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

titis C. El mecanismo subyacente del trastorno es la proliferación no regulada de células B y la producción de autoanticuerpos que puede conducir a una vasculitis sistémica, con manifestaciones que van desde lesiones, artralgias y debilidad hasta lesiones más graves, como úlceras cutáneas, afectación neurológica o renal⁷. Entre el 40 y el 60% de los pacientes infectados por el VHC desarrollan crioglobulinemias mixtas, mientras que solo el 5% desarrollan una vasculitis sistémica⁸. Los pacientes con infección crónica por hepatitis C y crioglobulinemia presentan una mayor incidencia de cirrosis que los pacientes que no tienen crioglobulinemia, y se describe una relación entre la gravedad de la crioglobulinemia y la duración de la infección por el VHC³.

El diagnóstico de vasculitis crioglobulinémica se basa en la asociación clínica de púrpura, artralgias y debilidad, con afectación orgánica (GnRP, neuropatía periférica, alteraciones he-

matológicas, endocrinas o hepáticas) junto con crioglobulinas en suero y consumo de complementos C3 y C4. El diagnóstico diferencial debería incluir patología autoinmune y neoplásica, como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la tiroiditis o los linfomas de células B.

El tratamiento de la CM asociada al VHC está basado en terapia combinada de AAD y tratamiento inmunosupresor. La terapia con AAD entre 8 y 24 semanas tiene una eficacia contra el VHC cercana al 100% y con mínimos efectos secundarios⁹. Esto permite en pacientes con ERC avanzada evitar el tratamiento con interferón y minimizar el uso de ribavirina, lo que reduce la aparición de efectos no deseados¹⁰. Se recomienda tratar inicialmente solo con AAD a aquellos pacientes con función renal estable y/o proteinuria en rango no nefrótico¹⁰. La mayoría de

estos pacientes presentan mejoría en la función renal tras la eliminación de carga viral del VHC, lo que confirma el papel del virus en la patogenia de la enfermedad renal¹⁰. Sin embargo, en algunos estudios se ha objetivado que las crioglobulinas pueden persistir hasta en el 50% de los casos a las 36 semanas de los AAD, lo que sugiere que la proliferación no regulada de células B persiste incluso tras la eliminación del VHC¹¹.

Los agentes inmunosupresores se indican, además de la terapia antiviral, en CM asociadas al VHC con manifestaciones graves como en GnRP. Los inmunosupresores convencionales, que se dirigen a la inflamación a nivel glomerular, como los corticoides, rituximab o ciclofosfamida, pretenden conseguir una regulación en la proliferación de células B^{12,13}. Rituximab ha mostrado resultados alentadores al interferir en la síntesis de crioglobulinas, IgM monoclonal y el depósito renal de inmunocomplejos¹⁰. La plasmaféresis permite eliminar las crioglobulinas circulantes del

plasma y, en consecuencia, reducir la deposición de inmunocomplejos a los riñones¹⁰. Otras alternativas, como micofenolato, se han asociado a mantenimiento de la respuesta al tratamiento a largo plazo¹⁰.

En nuestro caso, a pesar de presentar un inicio grave con afectación multisistémica y renal, se observa una respuesta tardía a rituximab en relación con el uso combinado de AAD, rituximab y plasmaféresis, como opción curativa de la GnRP en CM asociada a VHC sin necesidad de tratamiento de mantenimiento, lo que permite una respuesta parcial con independencia de terapia renal sustitutiva al año del tratamiento.

Conflicto de intereses

La Dra. Paniagua y el resto de autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129:289-98.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41-52.
- Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Jt Bone Spine*. 2019;86:707-13. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.016>.
- Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Solfiatti L, Fenoglio R, Menegatti E, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget*. 2017;8:41764-77.
- Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi S, Alpa M, Naretto C, et al. Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study. *Am J Nephrol*. 2016;43:251-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161362/>.
- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligman SM. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*. 1974;57(5):775-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4216269/>.
- Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:11.
- Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology*. 1994;106:1291-300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513667/>.
- D Banerjee, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:674-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787287/>.
- Jadoul M, Martin P. KDIGO 2018 Prevention, evaluation and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2018;8:97. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2018-Hep-C-GL.pdf>.
- Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;153:49-52.e5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288791/>.
- Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood*. 1994;84:3336-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7524736/>.
- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Genaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3054-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494358/>.

Kidney Paired Donation with HLA Desensitization – expanding the boundaries of sensitized patients

Gonçalo Calheiros Cruz¹, Manuela Almeida², Círia Sousa³, Cátia Figueiredo⁴, Sofia Ventura⁵, Sandra Tafulo⁶, Jorge Malheiro², Sofia Pedroso², Susana Sampaio⁷, Leonídio Dias², La Salette Martins²

¹Nephrology Department. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal

²Nephrology and Kidney Transplantation Department. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal

³Nephrology Department. Hospital de Vila Real. Centro Hospitalar De Trás-Os-Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal

⁴Nephrology Department. Hospital Rainha Santa Isabel. Centro Hospitalar do Médio Tejo. Torres Novas. Portugal

⁵Nephrology Department. Hospital do Divino Espírito Santo. Ponta Delgada. Açores. Portugal

⁶Blood and Transplantation Center of Porto. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Porto. Portugal

⁷Nephrology and Kidney Transplantation Department. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal

NefroPlus 2023;15(1):83-87

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

The increasing incidence of chronic kidney disease along with the increasing rates of sensitized patients have led to an increasing, yet unmet, demand for kidney allografts. Several strategies have been employed to reduce this shortage, such as kidney paired donation, desensitization protocols and specific allocation systems for the highly sensitized. Despite the efforts, these patients remain on deceased and paired donation lists for extended periods of time, while some will never receive a kidney graft. Advances in desensitization and immunosuppression must be used to strengthen already existing programs and favor “more compatible” matches to desensitize over non-existing compatible pairs. We present a successful case of two kidney paired transplants with desensitization of both highly sensitized candidates.

Keywords: Kidney transplantation. HLA-incompatible transplantation. HLA-desensitization. Kidney paired donation.

Donación pareada de riñón con desensibilización por complejo principal de histocompatibilidad (HLA): ampliar los límites de los pacientes sensibilizados

La creciente incidencia de la enfermedad renal crónica junto con el aumento de las tasas de pacientes sensibilizados han llevado a una demanda continua, aunque no satisfecha, de aloinjertos de riñón. Se han empleado varias estrategias para reducir este déficit, como la donación pareada de riñón, los protocolos de desensibilización y los sistemas de asignación específicos para personas altamente sensibilizadas. A pesar de los esfuerzos, estos pacientes permanecen en las listas de donantes fallecidos y pareados durante largos periodos de tiempo, mientras que algunos nunca recibirán un trasplante de riñón. Los avances en desensibilización e inmunosupresión deben utilizarse para fortalecer los programas ya existentes y favorecer las coincidencias «más compatibles» para desensibilizar frente a parejas compatibles inexistentes. Presentamos un caso exitoso de dos trasplantes renales pareados con desensibilización de ambos candidatos altamente sensibilizados.

Palabras clave: Trasplante renal. Trasplante incompatible con HLA. Desensibilización por HLA. Donación renal pareada.

Corresponding author: Gonçalo Calheiros Cruz

Nephrology Department.

Hospital Garcia de Orta.

Av. Torrado da Silva, 2805-267. Almada. Portugal.

goncalocruz92@gmail.com

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

INTRODUCTION

Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage chronic kidney disease (CKD), improving the quality and quantity of life for most patients when compared with maintenance dialysis^{1,2}.

The increasing incidence of CKD and the resulting shortage of donor kidneys led to the introduction of several strategies to expand deceased kidney donation, such as expanded criteria for deceased donors^{3,4} and donation after circulatory death⁵⁻⁷. However, this modality is ever limited by the number of deceased donors.

Living kidney donation—the best modality when compared with equally-matched deceased donation—offers longer patient and graft survival rates^{8,9}, but has been hindered by an increasingly sensitized population in such a way that threatens kidney donation itself, as the grafts cannot be offered to their pairs. Beyond pregnancies and blood transfusions, the increasing number of dialysis patients with previous allografts has been adding to this problem. These potential recipients have thus been relegated to the ever-expanding deceased-donor waiting list. To overcome this immunological barrier and further expand living kidney transplantation, the concept of paired donation was introduced¹⁰⁻¹⁵ and desensitization protocols have emerged to allow transplantation of previously incompatible grafts^{16,17}. Another strategy lies in the implementation of specific allocation programs for the highly sensitized (HS), such as the Spanish *Plan Nacional de Acceso al Trasplante a Pacientes Hiperinmunizados* (PATHI) and the North American *Kidney Allocation System* (KAS)¹⁸⁻²⁰.

These strategies must be viewed as complementary, so that sensitized patients are offered the best chances of receiving a kidney transplant.

CASE REPORT

Pair 1: A 67-year-old female with autosomal dominant polycystic kidney disease on hemodialysis was a candidate for a first kidney transplant from her son-in-law. Known sensitizing events were limited to 1 pregnancy. ABO Rh typing was O+ and the calculated panel of reactive antibodies (cPRA) considering human leukocyte antigen-ABCD1 (HLA) and the Eurotransplant reference population²¹ was 91.1%. She presented an anti-HLA-B35 donor-specific antibody (DSA) with mean fluorescence intensity (MFI) of 13231 against her potential donor, a 44-year-old male, also O+. Complement-dependent cytotoxicity crossmatch (CDC-XM) was negative, but flow cytometry crossmatch (FC-XM) was positive for B and T-cells. The pair was enrolled in the Portuguese kidney exchange program (KEP).

Pair 2: A 43-year-old female with primary membranous nephropathy received a pre-emptive kidney allograft from her mother at the age of 21. She had 2 non-biopsy proven rejection episodes treated with methylprednisolone. After 9 years, a biopsy was performed for graft dysfunction and proteinuria, re-

vealing membranous nephropathy recurrence. Slow, progressive dysfunction ensued under renin-angiotensin-aldosterone blockade, and the patient started peritoneal dialysis 20 years after transplantation. There were no additional sensitizing events nor immunologic or infectious complications recorded. ABO Rh typing was O+, cPRA 90.2%, with anti-HLA Cw antibodies against all Cw antigens except her own Cw7.

The patient presented with a C1q-binding anti-HLA-Cw5 DSA with MFI 18536 against her potential donor, who shared the same blood type. CDC-XM was negative, but FC-XM was positive for both B and T-cells. The pair was enrolled in the Portuguese KEP.

Crossmatch between candidate from pair 1 (R1) and potential donor from pair 2 (D2) was remarkable for an anti-HLA-B44 DSA with MFI 5514, negative CDC-XM, positive FC-XM for T-cells with a median channel shift (MCS) of 150 (positive >50) and negative FC-XM for B-cells.

Crossmatch between candidate from pair 2 (R2) and potential donor from pair 1 (D1) was remarkable for an anti-HLA-Cw4 DSA with MFI 8669, negative CDC-XM, positive FC-XM for T-cells with a MCS of 242 (positive >50) and negative FC-XM for B-cells.

Given the better immunological profile of the paired crossmatch, both candidates underwent desensitization as per each hospital's protocol with plasmapheresis, rituximab, and high dose 2 g/kg IV immunoglobulin. The repeat crossmatch of R1-D2 after desensitization revealed a substantially reduced MFI count of 2203 for the anti-HLA-B44 DSA, with a FC-XM MCS of 133 for T-cells and 52 for B-cells (FC-XM for B-cells was a false negative).

Repeat crossmatch of R2-D1 revealed a decreased MFI of 5659 for the anti-HLA-Cw4 DSA (the FC-XM MCS was not performed at this point).

We decided to proceed with the paired transplantation. Candidates underwent induction immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin, methylprednisolone, tacrolimus, and mycophenolate mofetil, with successfully paired transplantation and immediate function of both grafts.

Maintenance immunosuppressive therapy was the same for both receptors, comprising tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisolone.

At hospital discharge, R1 had a serum creatinine (Cr) of 0.59 mg/dL and R2 had Cr 0.9 mg/dL, both with bland urinalysis.

Infectious complications of R1 included a successfully treated pulmonary aspergillosis 1 year after transplantation and a BK *polyomavirus* viremia treated with suspension of the antimetabolite. R1 also had a curative nephrectomy for a localized renal cell carcinoma of the left native kidney, 5 years post transplantation. Everolimus was not tolerated due to gastrointestinal symptoms, so the patient maintained low-dose tacrolimus whilst keeping the antimetabolite suspended.

R2 has had no evidence of oncologic diseases. Infectious complications involved a successfully treated acute pyelonephritis and a BK *polyomavirus* viremia resolved with conversion from tacrolimus to everolimus.

After 6 years of follow-up, both receptors have functional grafts: R1 has Cr 0.67 mg/dL, CKD-EPI estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 92 mL/min/1.73 m²,²² and no proteinuria; R2 has Cr 1.09 mg/dL, CKD-EPI eGFR of 65 mL/min/1.73 m², and no proteinuria. Both receptors have had no evidence of antibody-mediated rejection or other immunologic complications. There have been not *de novo* DSAs nor increasing MFI for the preformed ones.

DISCUSSION

The definition of “highly sensitized” is unclear, as the PRA cut-off value and its method of calculation vary among different countries. Generally, this term is applied to candidates with a cPRA >80%^{23,24}, but the Spanish PATHI considers cPRA values >98%¹⁸ and Portugal mostly relies on cytotoxic assays, with cut-off values of CDC-PRA >50-80%²⁵. Despite the method, we have a very high percentage of HS patients, with 25.7% of the wait-listed presenting with a cPRA ≥98%²⁶. This high allosensitization rate –explained in part by the 2007 allocation system that overly awards “time on dialysis” points over “HLA compatible” points– along with an O blood type imbalance, result in lower transplantability among these patients, even within the KEP²⁷⁻²⁹. A paired exchange program’s potency depends critically on the size of the match pool³⁰ and, in this regard, there is an unmet need to widen the size of our national KEP. More pairs must enroll in these programs to improve matching, and the inclusion of HLA mismatched compatible pairs has shown to be a promising strategy, not only by enabling transplantation of HLA-incompatible (HLAi) pairs, but also by providing better-matched allografts for the compatible ones^{29,31-33}. Beyond ABO and HLA matching, compatibility extends to age, gender, size and viral status (of *Cytomegalovirus* and *Epstein-Barr virus*), as they also impact patient and graft survival³⁴⁻³⁸. As such, better matching of these factors may bring additional benefits for the ABO and HLA-compatible (HLAc) pairs enrolled in the paired donation programs. Portuguese legislation has only recently encompassed the inclusion of such HLAc pairs in the exchange program, which may prove to be a step towards increasing the strength of our KEP. Additionally, our center’s inclusion in the international *South Alliance for Transplants* program in 2018 has already granted international kidney paired exchanges and is certain to represent an important reinforcement strategy for a country that lacks a national program for the HS. These programs for the “hyperm sensitized” have undoubtedly been successful, with Spain reporting an impressive 30% of PATHI patients transplanted from 2015 to 2019^{18,39} and the US reporting a decrease in the transplant waiting time from 19 to 3,2 years in candidates with a cPRA 98-100%⁴⁰.

Despite HLA-compatibility being associated with better outcomes than HLAI transplantation^{17,41-42}, a survival benefit from

transplanting HLA desensitized patients has been reported over remaining on the transplant waiting list on maintenance dialysis^{30,43-44}. By contrast, UK data from Manook et al. opposed that of North American reports, stating that desensitization has no detrimental effect on patient survival but doesn’t offer a survival benefit over remaining on the UK kidney transplant waiting list.⁴⁵ Be that as it may, desensitization therapies are not risk-free, but can be the only option for well-studied and selected patients. Prospective studies to identify such populations are lacking, as are randomized controlled trials comparing existing desensitization protocols. In fact, not only do PRA cut-off values lack standardization, but the definitions of successful desensitization – namely the need to have both CDC and FC negative crossmatch versus only CDC negative crossmatch, and the cut-off MFI counts – vary among different centers.³⁹ In our report, the decision to proceed with the paired exchange had to be thoroughly addressed, since the candidates presented with a post-desensitization positive FC crossmatch with significant MFI >1000, which would render them non-desensitized and effectively untransplantable according to some centers’ criteria³⁹. Ultimately, the risks and benefits of incompatible living donor transplantation must be weighed against waiting for compatible deceased or paired donation, emphasizing that, in most studies, transplantation provides a survival benefit and improved quality of life^{43,44} and that longer pre-transplant dialysis is associated with poorer outcomes following transplantation^{46,47}.

Despite the lack of randomized controlled trials comparing desensitization protocols, its effectiveness is clear and should be perceived as part of a kidney exchange program to allow transplantation of the HS for whom a compatible donor might not be available, in favor of a “more compatible” match to desensitize^{30,48}. Since these therapies may not bring additional benefits to some populations⁴⁵, we need a careful and individualized selection of a very comorbid population, often on dialysis for a long time. This highlights the vital need for additional studies to identify patients that will benefit the most from desensitization strategies and those that would not.

We report a case of two O blood type, HLA sensitized candidates with very high antibody titers against their potential donors’ “unacceptable antigens”⁴⁹. Given the scarce probabilities of receiving a kidney graft from the deceased-donor list, these patients’ realistic chances of being transplanted laid on a kidney paired donation. The paired crossmatch exhibited a lower immunologic risk profile, albeit still under considerable risk that did not preclude desensitization, as DSAs with high MFI counts were present for both candidates⁵⁰. However, since desensitizing these kidney exchange pairs may have represented the single transplantation opportunity for these patients, we decided to proceed with the paired exchange, which has proven to be a successful long-term strategy. Indeed, after 6 years, both receptors retain good graft function, no proteinuria, and no immunologic complications. Moreover, the risk of renal cell carcinomas in end-stage CKD and kidney transplant recipients is up to 15-fold increased, such that we cannot definitively relate the complication exhibited by R1 with the immunosuppression⁵¹.

CONCLUSION

No patient should be labeled “untransplantable” based on ABO and HLA incompatibility but be provided with individualized and realistic counseling regarding their expectable waiting times, so that informed, rational approaches –like paired exchange with desensitization– can be made. While newer and promising desensitization drugs arrive⁵², the “basics” of transplantation must not be neglected. The authors acknowledge the urgent need to review the Portuguese allocation system, create specific programs for allocation of the HS –like the Spanish PATHI– and

strengthen the already existing exchange programs with desensitization protocols.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- Schnuelle P, Lorenz D, Tredde M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*. JASN. 1988;9: 2135-41. <https://doi.org/10.1681/ASN.V9112135>.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine*, 1999;341(23), 1725–1730. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>.
- Kling CE, Perkins JD, Johnson CK, Blosser CD, Leca N, Sibulesky L. Utilization of Standard Criteria Donor and Expanded Criteria Donor Kidneys After Kidney Allocation System Implementation. *Ann Transplant*. 2018;23:691-703. <https://doi.org/10.12659/AOT.910504>.
- Stallone G, Grandaliano G. To discard or not to discard: transplantation and the art of scoring. *Clin Kidney J*. 2019;12:564-8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz032>.
- Manyalich M, Nelson H, Delmonico FL. The need and opportunity for donation after circulatory death worldwide. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23:136-41. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000486>.
- O'Connor KJ, Delmonico FL. Increasing the supply of kidneys for transplantation. *Semin Dial*. 2005;18:460-2. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.00089.x>.
- Barnieh L, Collister D, Manns B, Lam NN, Shojai S, Lorenzetti D, et al. A Scoping Review for Strategies to Increase Living Kidney Donation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1518-27. <https://doi.org/10.2215/CJN.01470217>.
- Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005;294:2726-33. <https://doi.org/10.1001/jama.294.21.2726>.
- Sánchez-Escuredo A, Alsina A, Diekmann F, Revuelta I, Esforzado N, Ricart MJ, et al. Economic analysis of the treatment of end-stage renal disease treatment: living-donor kidney transplantation versus hemodialysis. *Transplant Proc*. 2015;47:30-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.12.005>.
- Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc*. 1986;18 (Suppl. 2):5-9.
- de Klerk M, Zuidema WC, Ijzermans JN, Weimar W. Strategies to expand the living donor pool for kidney transplantation. *Front Biosci*. 2008;13:3373-80. <https://doi.org/10.2741/2932>.
- Ferrari P, Woodroffe C, Christiansen FT. Paired kidney donations to expand the living donor pool: the Western Australian experience. *Med J Aust*. 2009;190:700-3. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02642.x>.
- Glorie K, Haase-Kromwijk B, van de Klundert J, Wagelmans A, Weimar W. Allocation and matching in kidney exchange programs. *Transpl Int*. 2014;27:333-43. <https://doi.org/10.1111/tri.12202>.
- Kute VB, Patel HV, Shah PR, Modi PR, Shah VR, Rizvi SJ, et al. Seventy-seven kidney paired donation transplantations at a single transplant centre in India led to an increase in living donor kidney transplantations in 2015. *Clin Kidney J*. 2017;10:709-14. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx032>.
- Sethi S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan SC. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:6804678. <https://doi.org/10.1155/2017/6804678>.
- Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant*. 2014;14:1573-80. <https://doi.org/10.1111/ajt.12786>.
- Fernández C, Calvo M, Leite N, López A, Ferreiro T, Ribera R, et al. Kidney transplantation from HLA-incompatible live donors: Efficiency and outcome of 32 patients after desensitisation. *Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: Eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización*. *Nefrología*. 2017;37:638-45. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.06.006>.
- Tambur AR, Campbell P, Chong AS, Feng S, Ford ML, Gebel H, et al. Sensitization in transplantation: Assessment of risk (STAR) 2019 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant*. 2020;20:2652-68. <https://doi.org/10.1111/ajt.15937>.
- Formica RN, Jr. A critical assessment on kidney allocation systems. *Transplant Rev*. 2017;31:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.10.002>.
- Eurotransplant virtual PRA calculator reference. <https://www.etrl.org/vPRA.aspx>.
- Delgado C, Baweja M, Burrows NR, Crews DC, Eneanya ND, Gadegebeku CA, et al. Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Diseases: An Interim Report From the NKF-ASN Task Force. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:1305-17. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2021.03.008>.
- Sethi S, Najjar R, Peng A, Mirocha J, Vo A, Bunnapradist S, et al. Allocation of the Highest Quality Kidneys and Transplant Outcomes Under the New Kidney Allocation System. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:605-614. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2018.12.036>.

23. Cecka JM. Calculated PRA (cPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant.* 2010;10:26-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02927.x>.
24. Magriço R, Malheiro J, Tafulo S, Pedroso S, Almeida M, Martins L, et al. Implications for patients waiting for a kidney transplant of using the calculated panel reactive antibody (cPRA). *Port J Nephrol Hypert.* 2010;30:185-93.
25. Blood and Transplantation Center of Porto. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Unpublished results from March 2022.
26. Glander P, Budde K, Schmidt D, Fuller TF, Giessing M, Neumayer HH, et al. The 'blood group O problem' in kidney transplantation--time to change? *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1998-2004. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp779>.
27. Tafulo S, Malheiro J, Dias L, Mendes C, Osório E, Martins LS, et al. Low transplantability of O blood group and highly sensitized candidates in the Portuguese kidney allocation algorithm: quantifying an old problem in search of new solutions. *HLA.* 2010;88:232-8. <https://doi.org/10.1111/tan.12895>.
28. Tafulo S, Malheiro J, Dias L, Lobato L, Ramalheite L, Martinho A, et al. Improving HLA matching in living donor kidney transplantation using kidney paired exchange program. *Transpl Immunol.* 2020;62:101317. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101317>.
29. Holscher CM, Jackson KR, Segev DL. Transplanting the Untransplantable. *Am J Kidney Dis.* 2020;75:114-23. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.025>.
30. Basu A, Prieto M, Kosberg C, Mai ML, Khamash HA, Jadowiec CC, et al. Ten Years of Kidney Paired Donation at Mayo Clinic: The Benefits of Incorporating ABO/HLA Compatible Pairs. *Transplantation.* 2020;104:1229-38. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002947>.
31. Gill JS, Tinckam K, Fortin MC, Rose C, Shick-Makaroff K, Young K, et al. Reciprocity to Increase Participation of Compatible Living Donor and Recipient Pairs in Kidney Paired Donation. *Am J Transplant.* 2017;17:1723-1728. <https://doi.org/10.1111/ajt.14275>.
32. Ferrari P, Cantwell L, Ta J, Woodroffe C, D'Orsogna L, Holdsworth R. Providing Better-Matched Donors for HLA Mismatched Compatible Pairs Through Kidney Paired Donation. *Transplantation.* 2017;101:642-8. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001196>.
33. Kostakis ID, Moris DN, Barlas A, Bokos I, Darema M, Theodoropoulou E, et al. Impact of donor and recipient age difference on long-term allograft survival after living donor renal transplantation: analysis of 478 cases. *Clin Transplant.* 2013;27:838-43. <https://doi.org/10.1111/ctr.12219>.
34. Miller AJ, Kiberd BA, Alwayn IP, Oduyayo A, Tennankore KK. Donor-Recipient Weight and Sex Mismatch and the Risk of Graft Loss in Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:669-76. <https://doi.org/10.2215/CJN.07660716>.
35. McGee J, Magnus JH, Islam TM, Jaffe BM, Zhang R, Florman SS, et al. Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010;210:718-725. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.032>.
36. Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV. Impact of Epstein-Barr virus donor and recipient serostatus on the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2971-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr769>.
37. Leeaphorn N, Garg N, Thamcharoen N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Cytomegalovirus mismatch still negatively affects patient and graft survival in the era of routine prophylactic and preemptive therapy: A paired kidney analysis. *Am J Transplant.* 2019;19:573-84. <https://doi.org/10.1111/ajt.15183>.
38. Fernández Rivera C, Calvo Rodríguez M, Ferreiro Hermida T, Astudillo Jarrín D, Rodríguez Magariños C, López Muñoz A, et al. Trasplante renal con antígenos leucocitarios humanos (HLA) incompatibles. *Revisión. Nefrología (English Edition).* 2021;13:10-29.
39. Formica RN Jr, Kulkarni S. Being Thoughtful about Desensitization. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1878-80. <https://doi.org/10.2215/CJN.09000817>.
40. Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JD, Martinez F, et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Patients with High Levels of Preformed DSA: The Necker High-Risk Transplant Program. *Transplantation.* 2017;101:2440-8. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001650>.
41. Orandi BJ, Luo X, King EA, Garonzik-Wang JM, Bae S, Montgomery RA, et al. Hospital readmissions following HLA-incompatible live donor kidney transplantation: A multi-center study. *Am J Transplant.* 2018;18:650-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.14472>.
42. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011;365:318-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012376>.
43. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 2016;374:940-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508380>.
44. Manook M, Koeser L, Ahmed Z, Robb M, Johnson R, Shaw O, et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *Lancet.* 2017;389:727-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31595-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31595-1).
45. Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial.* 2005;18:499-504. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.00096.x>.
46. Aufhauser DD Jr, Peng AW, Murken DR, Concors SJ, Abt PL, Sawinski D, et al. Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation. *Clin Transplant.* 2018;32:e13260. <https://doi.org/10.1111/ctr.13260>.
47. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant.* 2010;10:449-57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03001.x>.
48. Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, Fix LA, DeGoey SR, Knauer RM, et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:582-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02985.x>.
49. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins S, Fonseca I, Beirão I, et al. Impact on mid-term kidney graft outcomes of pretransplant anti-HLA antibodies detected by solid-phase assays: Do donor-specific antibodies tell the whole story? *Hum Immunol.* 2017;78:526-33. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.07.011>.
50. Goujon A, Verhoest G, Sallusto F, Branchereau J, Boutin JM, Bessede T, et al. Renal cell carcinoma in candidates for renal transplantation and recipients of a kidney transplant: The French guidelines from CTAUFU. *Prog Urol.* 2021;31:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.04.030>.
51. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE, et al. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation.* 2021;105:1808-1817. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003496>.

Sacubitril/valsartan in a patient with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease on Haemodialysis: a case report

Maria Rita Lima¹, Bruno M. Rocha^{1,2}, André Weigert^{3,4}, Carlos MT Aguiar^{1,2}

¹Cardiology Department. Hospital de Santa Cruz. Lisbon. Portugal

²Advanced Heart Failure and Heart Transplantation Department. Cardiology. Hospital de Santa Cruz. Lisbon. Portugal

³Nephrology Department. Hospital de Santa Cruz. Lisbon. Portugal

⁴Kidney Transplant Unit. Hospital de Santa Cruz. Lisbon. Portugal

NefroPlus 2023;15(1):88-93

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

The current recommended treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is based on four (drug) pillars: angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI – sacubitril/valsartan), beta blockers, mineralocorticoids receptors antagonists and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. Drugs acting by means of renin-angiotensin aldosterone system inhibition (RAASi) are, however, off-label when used in patients with an estimated glomerular filtration rate less than 20-30 mL/min/1.73 m². Indeed, most trials in HFrEF excluded patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) and those on haemodialysis. Some evidence has suggested a potential benefit of RAASi in similar cases, nonetheless the evidence is limited to a few case reports and observational data, and it is particularly scarce with the most recent drug classes. Safety poses an additional concern, given that adverse events further constrain its use in CKD (namely worsening renal function and/or hyperkalaemia). We report the safety and potential effectiveness of ARNI in a middle-aged man with HFrEF and CKD on haemodialysis. At 2 years follow-up with ARNI treatment, there was clinical improvement and left ventricular ejection fraction has fully normalized. Our case suggests that ARNI might be an option in this subgroup of patients. We hope that these findings may encourage future randomized controlled trials in this population.

Keywords: End-stage chronic kidney disease. Heart failure with reduced ejection fraction. Sacubitril/valsartan. Haemodialysis. HFrEF. ARNI.

INTRODUCTION

Heart Failure (HF) is a major cause of morbi-mortality worldwide, leading to a significant burden to the health care system. Additional comorbidities are often found and further complicate management strategies, as is the case of advanced chronic kidney disease (CKD). This scenario is particularly challenging in patients with both heart failure with reduced ejection fraction

(HFrEF) and end-stage CKD, in whom evidence-based drugs are largely off-label. Observational data has suggested a relative safety and benefit with renin-angiotensin-aldosterone inhibitors (RAASi)¹⁻³. Nonetheless, no large randomized controlled trials are available.

Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI) improved major outcomes in patients with HFrEF⁴. However, an estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≤ 30 mL/min/1.73 m² and an eGFR reduction of more than 35% between screening and randomization were considered exclusion criteria⁴. Thus, whether ARNI benefits also extend to those with advanced CKD is unknown and its use is, therefore, off-label. Indeed, data on the tolerability, safety, and effectiveness of ARNI in end-stage CKD is scarce, limited to observational data of relatively small cohorts or case series reporting on patients with CKD stage 4-5, with or without ongoing renal replacement therapy (RRT)^{1-3,5}.

Corresponding author: Maria Rita Lima

Cardiology Department.

Hospital de Santa Cruz.

Av. Prof. Dr. Reinaldo dos Santos 2790-134. Carnaxide.

Lisbon. Portugal.

mlima@chlo.min-saude.pt

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

CASE REPORT

Clinical presentation and past medical history

A 51-year-old male with end-stage CKD was undergoing investigation for a possible second kidney transplant (KT) when he was diagnosed with HFrEF. He had a presumed hypertensive CKD since the age of 23 and had been on haemodialysis since 1995. In 2004, he received a first KT, yet latter resumed to haemodialysis in 2016 due to renal graft failure. In addition, he had immunosuppression-related arterial hypertension, dyslipidaemia, and overweight. He denied any drug abuse or cardiovascular family history. He complained of fatigue and dyspnoea (NYHA class II). In the office, he had a blood pressure of 152/99 mmHg and a heart rate of 73 bpm. At that time, he was being treated with bisoprolol 5 mg BID, enalapril 20 mg ID, spironolactone 12.5 mg ID, clonidine 0.5 mg TID, amlodipine 10 mg ID and sevelamer 800 mg 2 pills TID.

Investigation and management

ECG showed sinus rhythm and a narrow QRS. The first transthoracic echocardiogram (TTE) (January 2020) was remarkable for a dilated LV with severe hypertrophy, moderate-to-severely reduced LV function [Simpson biplane LV ejection fraction (LVEF) of 35%] due to global hypokinesis, moderate functional mitral regurgitation and moderate pulmonary hypertension.

Cardiac magnetic resonance (supplementary material 1), performed without gadolinium contrast agent (as per centre protocol at that time), suggested non-ischaemic HF. Additional causes of HFrEF were excluded: coronary angiogram was unremarkable; there were no metabolic abnormalities – haemodialysis was adequate with normal blood urea nitrogen levels and there were no recorded episodes of significant uraemia or metabolic acidosis; normal thyroid function; no known episodes of tachyarrhythmias and bone scintigraphy was negative for amyloid.

Meanwhile, after multidisciplinary discussion involving Cardiology and Nephrology, it was decided to go for an off-label trial of sacubitril/valsartan to improve HFrEF. Thus, ARNI was started in December 2020 at initially low-dose, after suspension of enalapril. Due to ensuing hyperkalaemia, spironolactone was stopped. Thereafter, ARNI was up-titrated until the maximum dose at 7 months post-initiation. The slow up-titration scheme was due to labile blood pressure at first, albeit no symptomatic hypotensive episodes were noted. There was analytic and clinical improvement (NYHA I) with no hospitalizations due to acute HF, and imaging re-evaluation showed significant signs of left ventricle (LV) reverse remodelling, namely a decrease in LV volumes, marked improvement of systolic function (left ventricle ejection fraction [LVEF] increased from 35% to 58%) and reduction of the severity degree of mitral regurgitation (fig. 1). Table 1 shows serial imaging evaluation and figure 2 (central illustration) displays timeline of events.

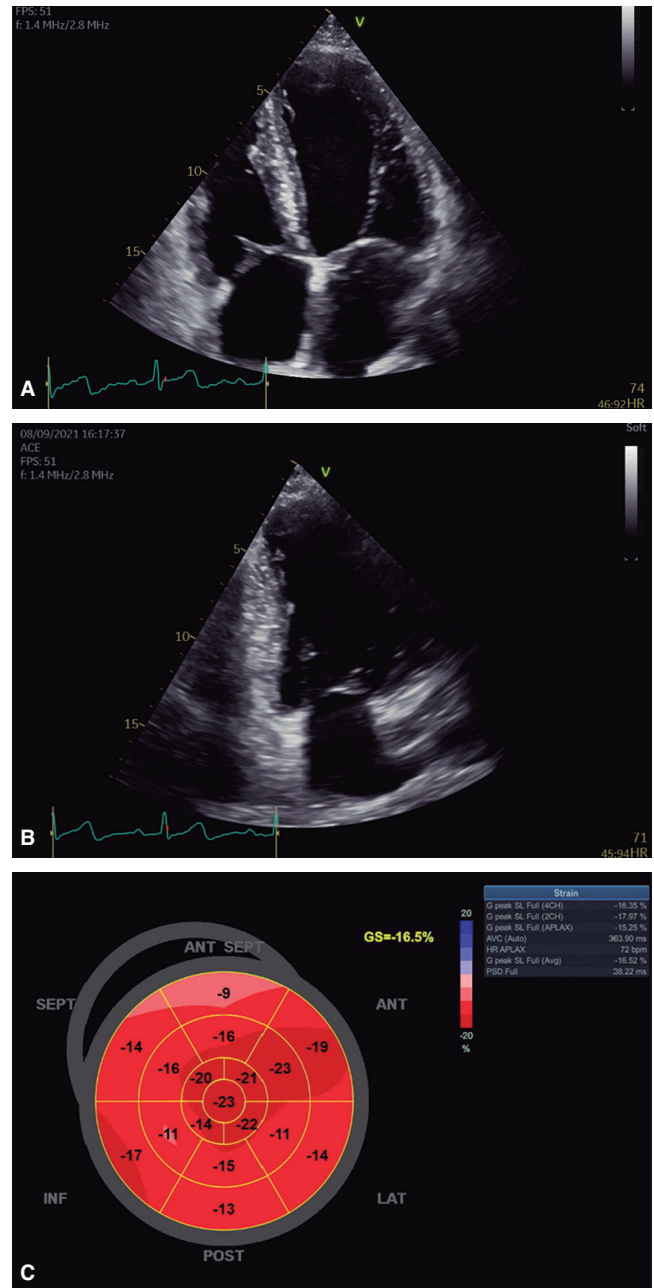


Figure 1. Transthoracic echocardiogram of September 2021. A) Apical 4 chambers view post-ARNI (end-diastole); **B)** Apical 2 chambers view post-ARNI (end-diastole); **C)** Strain bull's-eye post-ARNI. Signs of LV reverse remodelling – LV volumes decrease (LVED volume 178 mL), marked improvement of systolic function (LVEF increased from 35% to 58% and global longitudinal strain from -11.8% to -16.5%) and reduction of the severity degree of mitral regurgitation.

DISCUSSION

Our case describes a middle-aged man with non-ischemic HFrEF and end-stage CKD on haemodialysis with both clinical and echocardiographic improvement, normal functional capacity (NYHA I) and LVEF at 9 months post-ARNI; with no major car-

Table 1. Serial imaging evaluation by means of transthoracic echocardiography. Time to ARNI initiation is indicated

Echocardiographic variables	01/2020 – 11 months before initiation of ARNI	09/2021 – 9 months after starting ARNI
LVEF (%)	35	58
GLS (%)	-11.8	-16.5
LVED volume (mL)	198	178
LV mass index (g/m ²)	170	178
Cardiac index (mL/min/m ²)	2.4	3.3
LA (mL/m ²)	33	38
RV systolic function – s' (cm/s)	10	10
RV systolic function – TAPSE (mm)	20	23
SPAP (mmHg)	67	58

ARNI: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; GLS: global longitudinal strain (GE E95); LA: left atrium; LVED: left ventricle end-diastolic volume; LVEF: left ventricle ejection fraction by Simpson’s Biplane; RV: right ventricle; SPAP: systolic pulmonary arterial pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

diovascular events at follow-up nor major adverse effects. This case adds important information regarding the use of ARNI in patients with HFrEF and end-stage CKD, emphasizing its possible role in this subgroup of patients.

Patients with CKD are at increased risk of cardiovascular disease and often present with HF^{2,5,6}. Both syndromes share classical risk factors and are often intertwined, as HF increases the likelihood of rapid eGFR declining over time and CKD often associ-

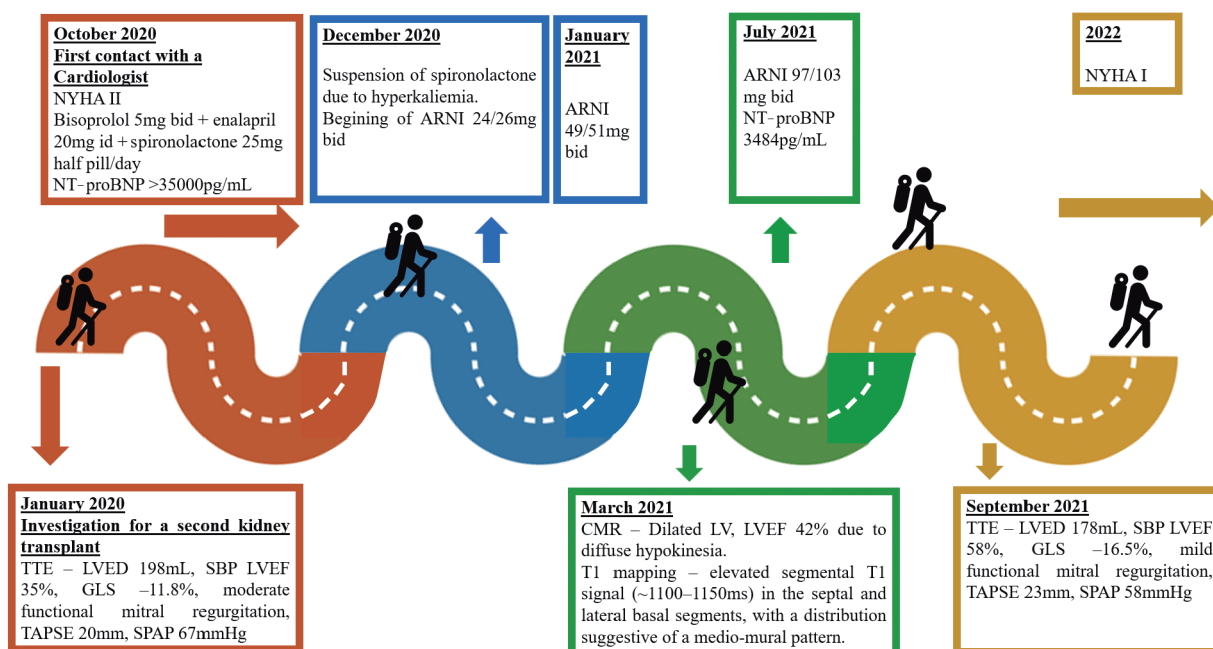


Figure 2. Timeline of events. ARNI: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; bid: twice a day; CMR: cardiac magnetic resonance; GLS: global longitudinal strain (GE E95); id: once a day; LVED: left ventricle end-diastolic volume; LVEF: left ventricle ejection fraction by Simpson’s Biplane; NT-proBNP: N-terminus of the B-type natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; SPAP: systolic pulmonary arterial pressure; TTE: transthoracic echocardiogram.

ates with structural heart disease^{5,7}: the cardio-renal syndrome⁷. Indeed, the prognosis of patients with HFrEF and CKD stage 4-5 is often poor⁵.

Guideline-directed medical treatment (GDMT) of HFrEF frequently affects renal function^{8,9}. RAASi are associated with an increased risk of hypotension and hyperkalaemia, constraining its use in CKD. Symptomatic hypotension (particularly post-haemodialysis) may reduce the tolerability of these drugs, with the need to de-escalate dose or even stop treatment. In parallel, the likelihood of hyperkalaemia (particularly, severe, and life-threatening) is also increased, as the ability of the kidneys to excrete potassium is severely impaired¹⁰. ARNI may not be tolerated in those with a lower blood pressure profile; however, it has a lower risk of hyperkalaemia compared to other RAASi, which may be advantageous in this population⁴.

Data regarding the most recent ARNI is scarce compared with other RAASi⁹, with only three studies providing real-world data on the efficacy and safety of ARNI in patients with HFrEF and stage 4 and 5 CKD¹⁻³.

A retrospective observational study including 932 patients (half on GDMT including ARNI) with HFrEF, and eGFR across all ranges, showed that, in patients with eGFR <30 mL/min/1.73 m² (10.9%), those treated with sacubitril/valsartan had 28% fewer cardiovascular deaths or HF hospitalizations than those treated with standard HF (74% of patients on ACEi/ARB in both groups) treatment (HR 0.72, 95% CI 0.52-0.99; $p = 0.041$)¹. In summary, this study suggested beneficial effect of ARNI in various kidney disease stages and HFrEF¹.

Another retrospective study including 501 patients with HFrEF (58% non-ischaemic HF; mean LVEF $30 \pm 4\%$), with 23 patients having end-stage CKD on dialysis, found that ARNI significantly reduced troponin levels ($p = 0.002$) and provided a significant improvement in LVEF (from 30 ± 4 to $41 \pm 10\%$; $p = 0.002$)², regardless HF aetiology. ARNI was well-tolerated in most patients, with a few cases of down-titration reported due to symptomatic hypotension ($n = 4$), with no cases of discontinuation².

A recent retrospective study³ including 25 patients with HFrEF and CKD stage 3b-4 (15 patients with stage 4 CKD and 4 with KT) whom had been treated with sacubitril/valsartan was reported. The authors found that eGFR significantly improved after the initiation of treatment, as did LVEF at 1-year follow-up. Moreover, the authors report a reduction of admissions due to acute HF, no cases requiring RRT and only one patient required treatment withdrawal due to hypotension, concluding that sacubitril/valsartan may play a beneficial role in HFrEF patients who have advanced CKD³.

To date, there are some cases reports regarding the use of ARNI in patients with HFrEF and ongoing RRT (Supplementary material 2), emphasizing the safety and possible effectiveness of ARNI in these patients, and highlighting the need for more large-scale studies in this population.

Notwithstanding, there are additional limitations regarding the use of ARNI in end-stage CKD beyond hypotension and hyperkalaemia. Indeed, CKD patients who are potential candidates for KT experience yet another challenge: following KT, RAASi might not be tolerated having a single functioning kidney – this is problematic during the index KT admission and acute graft rejection episodes, with increased risk of acute kidney injury in association to vascular anastomosis oedema. The off-label use of ARNI in this setting is, therefore, controversial, due to potential kidney outcomes compromise, nonetheless offset by increased likelihood of aggravating HFrEF prognosis.

CONCLUSION

We report the case of a patient with HFrEF and end-stage CKD in whom ARNI was successfully used, adding to the scarce literature reporting safety and possible efficacy of ARNI in such patients. Nonetheless, randomized controlled trials are eagerly awaited to improve the evidence-based management of this subgroup of patients.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Availability of data and materials

All data exposed in this case report was acquired from our institution, after obtaining informed consent from the patient.

Funding

No funding was received for this work.

Author's contributions

MRL analyzed and interpreted the patient data regarding the cardiac disease and its etiology and wrote the first draft. BR had a major contribution in writing the manuscript and was essential to ameliorate the initial draft. AW and CA had an important contribution in reviewing the draft. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest

None.

Acknowledgements

None to disclose.

Supplementary material

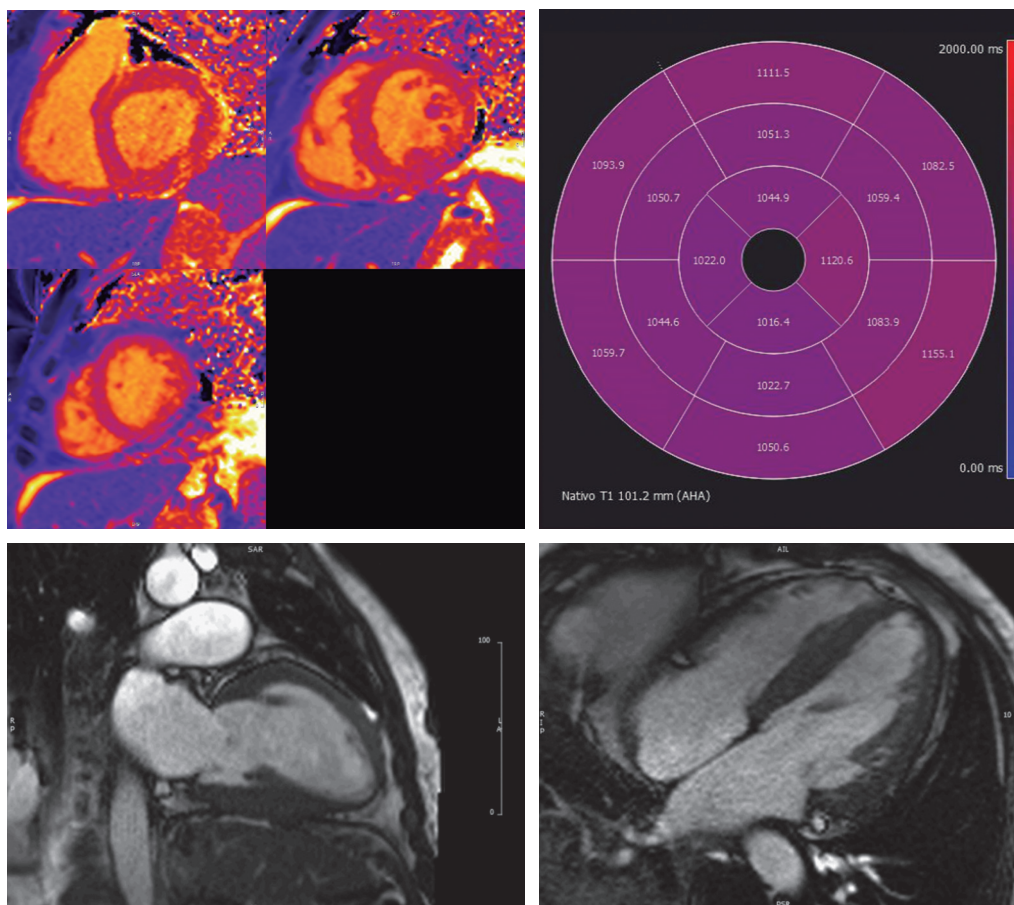


Figure S1. Cardiac Magnetic Resonance of March 2021.

Dilated LV (indexed end-diastolic volume 116 mL/m², indexed LV mass of 94 g/m²) with a reduced systolic function (LVEF 42%) due to diffuse hypokinesia, more evident in the medial-basal segments of the interventricular septum (maximum thickness of 11 mm). In T1 mapping, there was an elevated segmental T1 signal (~1,100-1,150 ms) in the septal and lateral basal segments, with a distribution suggestive of a medio-mural pattern. The right ventricle had normal dimensions and systolic function. Pericardium was normal.

Table S1. Principal characteristics of similar reported cases

	Case 1 [5]	Case 2 [5]	Case 3 [9]	Current Case
Sex	Male	Male	Male	Male
Age (years)	59	52	67	51
Renal replacement therapy	Peritoneal dialysis	Haemodialysis	Haemodialysis	Haemodialysis
Aetiology	Ischemic	Ischemic	Ischemic	Non-ischemic
Beta blocker	Carvedilol 10 mg twice a day	Carvedilol 20 mg twice a day	Bisoprolol 5 mg once a day	Bisoprolol 5 mg twice a day

Table S1. Principal characteristics of similar reported cases (cont.)

RAASi			Ramipril 5 mg once a day	Enalapril 20 mg once a day
MRA			Spironolactone (dose not reported)	Spironolactone 12.5 mg
Maximum ARNI dose	97/103 mg twice a day	97/103 mg twice a day	49/51 mg twice a day	97/103 mg twice a day
Clinical outcomes	NYHA IV → II No additional HF hospitalizations	NYHA III → I	NYHA III → II	NYHA II → I
LVEF (%) pre-ARNI → post-ARNI	30 → 33	40 → 42	34 → Stable (not reported)	35 → 58
NT-proBNP (pg/mL) pre-ARNI → post-ARNI	>25,000 → >15,000	>25,000 → >15,000	11,400 → 5,960	>35,000 → 3,484

ARNI: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CMR: cardiac magnetic resonance; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; LVEF: left ventricle ejection fraction; MRA: mineralocorticoid receptors antagonists; NT-proBNP: N-terminus of the B-type natriuretic peptide; RAASi: renin-angiotensin aldosterone system inhibitors.

REFERENCES

- Chang HY, Feng AN, Fong MC, Hsueh CW, Lai WT, Huang KC, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: Real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation. *J Cardiol.* 2019;74:372-380. doi.org/10.1016/j.jcc.2019.03.010.
- Lee S, Oh J, Kim H, Ha J, Chun KH, Lee CJ, et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1125-9. doi: 10.1002/ehf2.12659.
- Martínez-Esteban MD, Vázquez-Sánchez T, Pozo-Álvarez R, Moreno-Ortiz A, Alonso-Titos J, Martín-Reyes G, et al. Cardio-renal benefits of sacubitril/valsartan in patients with advanced chronic kidney disease: experience in daily clinical practice. *BMC Nephrol.* 2022;23:293. doi: 10.1186/s12882-022-02919-z.
- McMurray J, Packer M, Desai A. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- Jha R, Mukku K, Rakesh A, Sinha S. Successful Treatment of Severe Heart Failure in Advanced Diabetic Kidney Disease Using Angiotensin-neprilysin Inhibitors (Sacubitril/Valsartan) - Report of Two Cases with Review of Options in Literature. *Indian J Nephrol.* 2021;31:587-91. doi: 10.4103/ijn.IJN_298_20.
- Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6:489-98. doi: org/ 10.1016/j.jchf.2018.02.004
- Quiroga B, Santos A, Sapiencia D, et al. Experiencia clínica con sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia renal: la visión del nefrólogo. *Nefrología.* 2019;39:646-52. doi.org/10.1016/j.nfro.2019.01.005.
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;00:1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Heyse A, Manhaeghe L, Mahieu E, Vanfraechem C, Van Durme F. Sacubitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency. *ESC Heart Fail.* 2019;6:1331-3. doi: 10.1002/ehf2.12544.
- Haynes R, Zhu D, Judge PK, Herrington WG, Kalra PA, Baigent C. Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:558-64. doi: 10.1093/ndt/gfz058.

Glomerulonefritis posinfecciosa IgA dominante: a propósito de dos casos

María Dolores Salmerón-Rodríguez¹, Isabel María Villegas-Pérez¹,
María Paloma Flores-Paloma¹, María del Carmen Prados-Soler¹,
Mercedes Caba-Molina², Francisco Javier González-Martínez¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

NefroPlus 2023;15(1):94-101

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La afectación renal secundaria a glomerulonefritis posinfecciosa (GNPI) IgA dominante está cobrando relevancia en los últimos años. En la mayoría de los casos, esta entidad aparece secundariamente a infecciones de la piel, siendo *Staphylococcus aureus* el agente implicado con mayor frecuencia, aunque también se han descrito casos relacionados con infecciones por bacilos gramnegativos y virus. Los hallazgos clínicos y analíticos más relevantes de la GNPI-IgA dominante son la insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva acompañada de proteinuria y hematuria. En más del 80% de los casos persiste el deterioro de la función renal tras la resolución del cuadro infeccioso. El diagnóstico en gran medida es anatomopatológico y los hallazgos de la biopsia renal se caracterizan por presentar a nivel glomerular desde leve proliferación mesangial hasta inflamación aguda marcada con formación de semilunas con depósitos en el estudio mediante inmunofluorescencia directa de IgA de forma dominante o codominante, siempre acompañados de C3. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con la GNPI posestreptocócica y con la nefropatía por IgA. En cuanto al tratamiento, se basa en la erradicación de la infección y en medidas generales de soporte. En caso de ausencia de respuesta, ocasionalmente se plantea tratamiento inmunosupresor. Presentamos dos casos clínicos de pacientes que desarrollan fracaso renal agudo tras infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina en los que se realiza biopsia renal y se objetiva el diagnóstico de GNPI-IgA dominante; también se presenta su evolución y tratamiento.

Palabras clave: Glomerulonefritis posinfecciosa. IgA dominante. Insuficiencia renal aguda. Proteinuria. Hematuria. Biopsia renal.

INTRODUCCIÓN

La GNPI-IgA dominante es una variante morfológica de la GNPI que está cobrando relevancia en el adulto en los últimos años¹. En esta entidad, parece que la patogenia involucra a alteraciones en la galactosidación de la IgA y se han descrito casos de elevación de IgA sérica y de púrpura de Schönlein-Henoch^{2,3}, pero, a diferencia de la GNPI posestreptocócica clásica, en la cual hay depósito de IgG y C3, o de C3 únicamente, se caracteriza por el depósito dominante o codominante de IgA a nivel glomerular acompañado siempre de C3, que con frecuencia es de mayor intensidad que IgA^{4,5}. Se puede advertir también de

manera variable depósito de IgG, IgM, C1q, junto con cadenas ligeras y el patrón morfológico que puede presentar es variable, desde leve hiper celularidad mesangial hasta inflamación aguda con proliferación extracapilar en forma de semilunas.

La mayoría aparecen de forma concurrente a una infección por *Staphylococcus aureus* frecuentemente resistentes a meticilina, aunque también se asocian a estafilococos coagulasa-negativos y raras veces a bacilos gramnegativos y virus^{6,7}. Afecta principalmente a hombres de edad avanzada con distintas comorbilidades, sobre todo diabetes mellitus, alcoholismo, hepatopatía, procesos tumorales o infección por el VIH⁷.

La GNPI-IgA dominante suele manifestarse en forma de insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva que se acompaña de proteinuria, a menudo en rango nefrótico, hematuria, hipocomplementemia y, en más del 80% de los casos, persiste el deterioro de la función renal tras la resolución del cuadro infeccioso⁴. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con la GNPI posestreptocócica y con la nefropatía IgA⁸. El hallazgo de la positividad de IgA en glomérulos completamente esclerosados

Correspondencia: María Dolores Salmerón Rodríguez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Torrecárdenas.

Calle Hermandad de donantes de sangre, s/n. 04009 Almería.

emedesalmeron@gmail.com

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

favorece el diagnóstico de la nefropatía por IgA de base, mientras que la GNPI-IgA dominante suele tener un patrón más inflamatorio^{9,10}.

En cuanto al tratamiento, se basa en la erradicación de la infección y en medidas generales de soporte. En caso de ausencia de respuesta, ocasionalmente se plantea tratamiento inmunosupresor^{11,12}.

La mayoría de los casos notificados son de EE. UU., Japón y Taiwán. En este artículo presentamos dos casos de GNPI-IgA dominante, comprobada mediante biopsia renal.

CASO CLÍNICO 1

Hombre de 77 años exfumador con hipertensión arterial, fibrilación auricular anticoagulada y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ingreso previo en Cardiología por insuficiencia cardíaca *de novo* con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada con adecuada respuesta al tratamiento diurético intravenoso, que presenta, como complicación, flebitis en miembro superior derecho. A los 3 días del alta, el paciente reingresó por malestar general, astenia y fiebre de 38 °C. Se extrajeron hemocultivos en los que se aisló *S. aureus* sensible a meticilina y, tras descartar endocarditis, se completó tratamiento con cefazolina.

Al ingreso, respecto a la función renal, los niveles de creatinina alcanzaban 3,11 mg/dl (basal en torno a 1 mg/dl); la urea, 133 mg/dl, y los iones se encontraban en rango de normalidad. Se realizó interconsulta a Nefrología por empeoramiento progresivo de la función renal con creatinina pico de 4,47 mg/dl, pero mantuvo la diuresis en torno a 2.000 ml/24 h. Persistió con febrícula a pesar de haber completado el tratamiento antibiótico. En el estudio analítico: autoinmunidad negativa (anticuerpos antinucleares [ANA] y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo [ANCA]) con inmunoglobulinas, complemento, proteinograma y cadenas ligeras en sangre y orina en rango de normalidad. Anemia ferropénica sin signos de hemólisis con necesidad de transfusión de hemoderivados. En el urianálisis: proteinuria subnefrótica (1,89 g/24 h) y hematuria (50 hematíes/campo). La ecografía renal mostró riñones de localización, tamaño y morfología normales, con adecuada diferenciación corticomedular y sin dilatación de la vía excretora. Ante el fracaso renal agudo no oligúrico con sedimento activo se realizó biopsia renal ecoguiada por sospecha de patología glomerular. En el momento de la biopsia, el paciente presentaba creatinina de 3,85 mg/dl. El resultado preliminar de Anatomía Patológica confirmó la sospecha de GNPI-IgA dominante. En este momento, dado que el paciente había finalizado el tratamiento antibiótico hacía 1 mes y no presentaba signos de infección activa, se administraron 3 bolos de metilprednisolona de 500 mg. A pesar del tratamiento instaurado, persistió con deterioro de la función renal y oliguria, por lo que se canalizó catéter transitorio femoral y se inició hemodiálisis.

La muestra remitida a microscopía óptica (MO) contaba con 13 glomérulos de los que ninguno se encontraba esclerosado. En

general, todos los glomérulos mostraban aumento de la celularidad mesangial e hiper celularidad endocapilar. A nivel intersticial se objetivó fibrosis leve-moderada y atrofia tubular leve. Se identificaron semilunas epiteliales en 3 glomérulos. En inmunofluorescencia (IF) se demostró positividad glomerular granular para C3 predominantemente mesangial, así como para IgA. Se observó positividad para cadenas ligeras kappa y lambda. IgG, C4, C4d y C1q fueron negativos. En microscopía electrónica (ME) se encontraron depósitos amorfos electrodensos en el mesangio y, de forma localizada, en la membrana basal glomerular. No se advirtieron depósitos con las características de la enfermedad por depósitos densos ni tampoco depósitos organizados en forma de fibrillas. El diagnóstico anatomopatológico fue glomerulonefritis proliferativa mesangial y endocapilar con semilunas con depósito de IgA y C3 (fig. 1).

Tras la administración de bolos de corticoides aumentó progresivamente la diuresis y mejoró la función renal, y se suspendieron las sesiones de hemodiálisis (4 sesiones). Al alta, el paciente tenía creatinina de 1,78 mg/dl y continuó con prednisona oral a dosis de 1 mg/kg en pauta descendente. Tras 1 mes y medio de tratamiento con corticoides, se observó mejoría de función renal con creatinina de 1,43 mg/dl, por lo que se suspendió la prednisona.

CASO CLÍNICO 2

Hombre de 61 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia y hepatopatía crónica enólica con esplenomegalia, hipertensión portal, varices esofágicas y trombopenia. Ingresó en Medicina Interna por celulitis en miembro inferior derecho con evolución tórpida con aparición de úlceras, por lo que recibió varias tandas de tratamiento antibiótico oral. En el estudio microbiológico de las ulceraciones se aisló *S. aureus* sensible a meticilina, con buena evolución tras desbridamiento quirúrgico y tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam.

A pesar de la evolución favorable del cuadro infeccioso, se realizó interconsulta a Nefrología por deterioro del filtrado glomerular con creatinina de 1,9 mg/dl (la función renal previa era normal) y orinas oscuras. En el estudio analítico: inmunoglobulinas, complemento, proteinograma y cadenas ligeras sin alteraciones. La autoinmunidad únicamente mostró ANCA débilmente positivos (título 1/40) que no fueron confirmados en controles posteriores. Anemia y trombopenia crónicas reagudizadas, sin otros datos de hemólisis. En el urianálisis: sedimento urinario activo con más de 100 hematíes/campo (8% dismórficos) y 0,2 g de proteínas en 24 h. La ecografía mostró riñones de localización, tamaño y morfología normal, con adecuada diferenciación corticomedular y sin dilatación de vía excretora. Ante la sospecha de nefropatía por IgA frente a glomerulonefritis posinfecciosa, se realizó biopsia renal y, tras descartar infección activa, se administraron 3 pulsos de metilprednisolona (125 mg) y se continuó con pauta descendente de prednisona oral.

El diagnóstico anatomopatológico fue glomerulonefritis proliferativa mesangial y endocapilar con depósitos de IgA y C3. Se

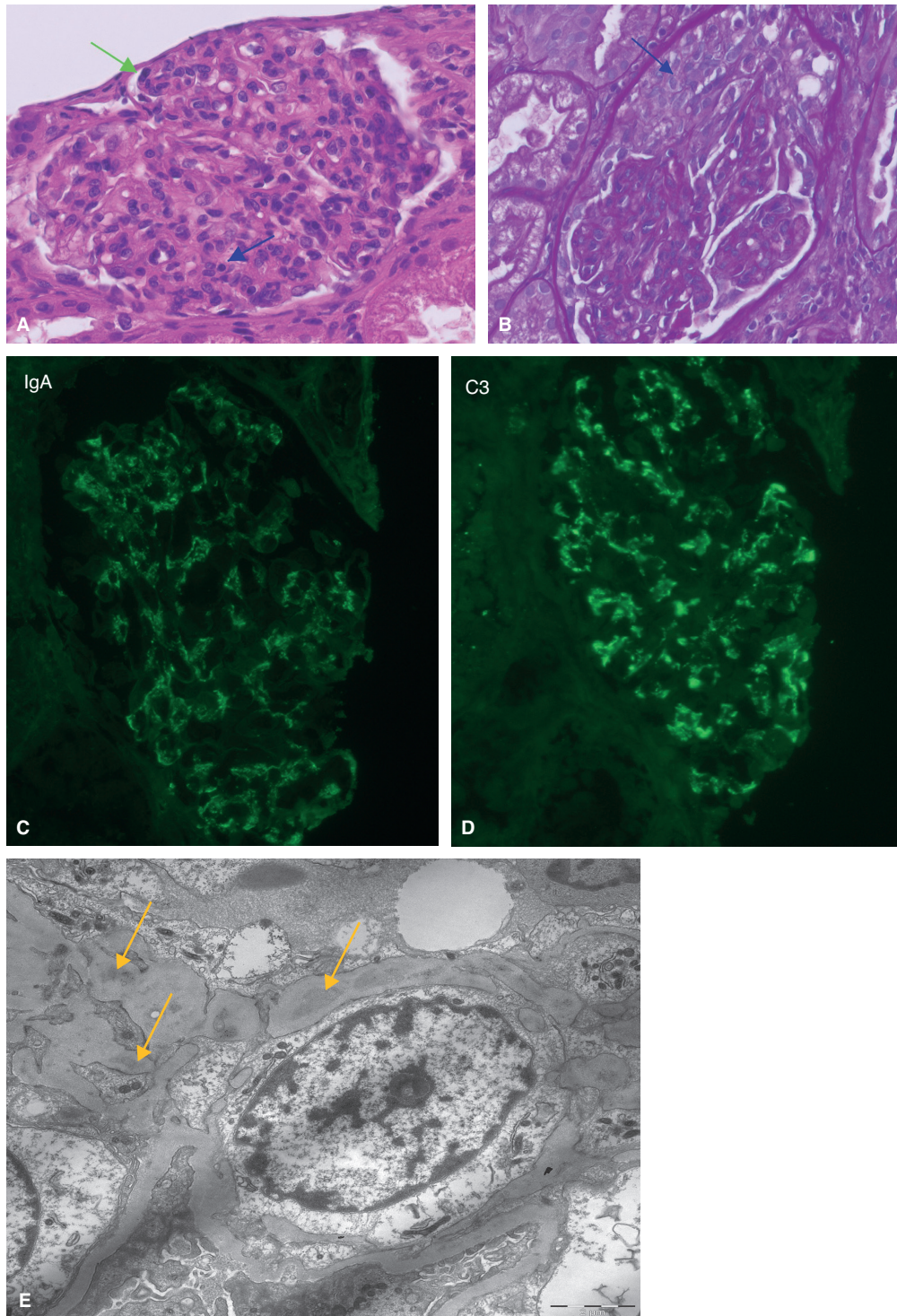


Figura 1. Caso clínico 1. MO: hiper celularidad endocapilar $\times 40$. Hematoxilina-eosina $\times 40$ (A). MO: semiluna epitelial. PAS $\times 40$ (B). IF: depósitos glomerulares para IgA (C) y para C3 con mayor intensidad (D). ME: estudio ultraestructural. Depósitos glomerulares en área mesangial (E).

observaron 11 glomerulos mediante MO con marcado incremento de celularidad mesangial y proliferación endocapilar, de los que solo uno estaba esclerosado. Fibrosis intersticial leve-moderada y atrofia tubular leve. La IF contaba con 10 glomerulos, ninguno esclerosado, en los que se demostró positi-

dad glomerular para C3 predominantemente mesangial, así como para IgA. También se observó positividad para cadena ligera lambda y kappa, así como para C1q, C4 y C4d mesangial. La muestra seleccionada para el estudio de ME mostraba un gran artefacto, por lo que su resultado no pudo ser valorable.

Estos hallazgos fueron compatibles con GNPI-IgA dominante secundaria a infección de partes blandas por *S. aureus* (fig. 2).

Tras resolución del cuadro infeccioso, el paciente fue dado de alta con creatinina de 2,2 mg/dl y pauta descendente de prednisona oral. A las 3 semanas, acudió a revisión y refirió debilidad, astenia y dificultad respiratoria. En la analítica se objetivó deterioro de la función renal con creatinina de 4,43 mg/dl, urea de 230 mg/dl y anemización con hemoglobina de 8,3 g/dl, y

precisó ingreso para estabilización. La tomografía computarizada de tórax mostró infiltrados pulmonares bilaterales en vidrio deslustrado de predominio derecho y derrame pleural bilateral de probable origen infeccioso, sin poder descartar hemorragia alveolar. Se inició tratamiento antibiótico y se solicitó de forma urgente una nueva determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos que resultó negativa. El cultivo de esputo fue positivo para *Haemophilus influenzae*. Ante la evolución de insuficiencia renal rápidamente progresiva con ausencia de datos

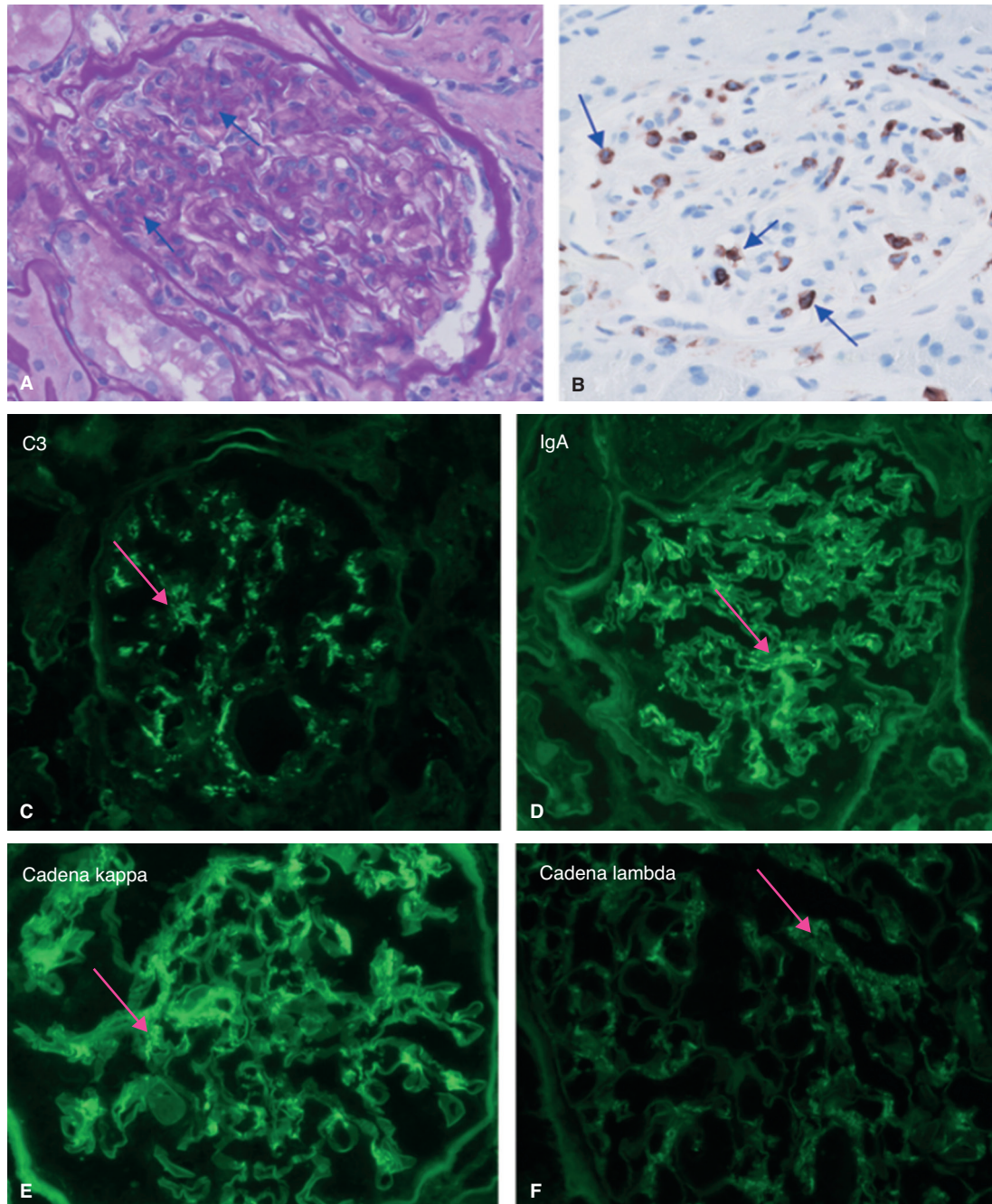


Figura 2. Caso clínico 2. Primera biopsia. MO: PAS × 40. Hipercelularidad mesangial (A). MO: la tinción para CD45 pone de manifiesto la existencia de hipercelularidad endocapilar (inmunoperoxidasa × 40). (B). IF: depósitos predominantemente en área mesangial para C3 (C) y en menor medida para IgA (D). IF: depósitos para ambas cadenas ligeras kappa (E) y lambda (F).

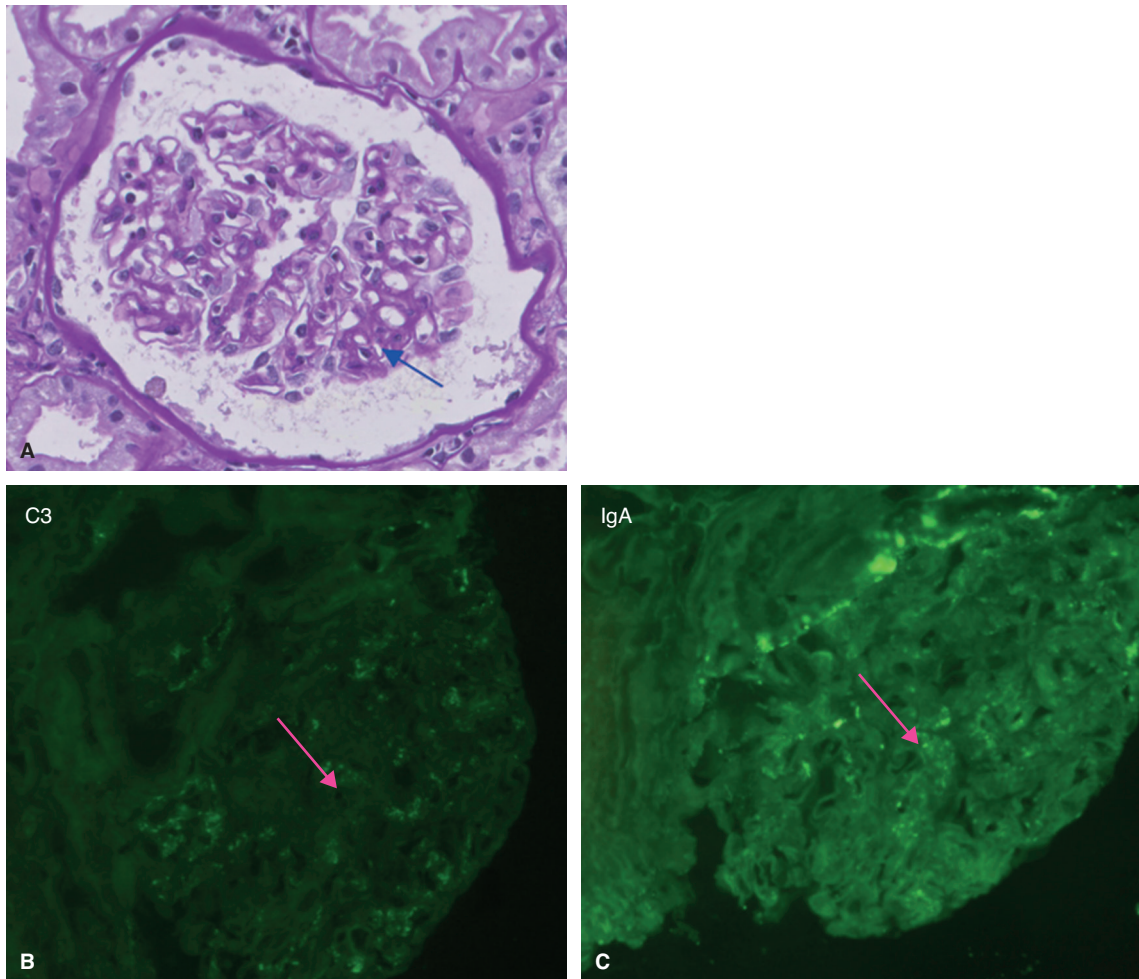


Figura 3. Caso clínico 2. Segunda biopsia. MO: PAS \times 40. Leves cambios en área mesangial (A). IF: disminución de los depósitos para C3 (B) e IgA (C) respecto a la biopsia inicial.

de cronicidad y discordancia clínico-anatomopatológica, se realizó una segunda biopsia para descartar glomerulonefritis C3 (dada la inmunofluorescencia previa). Los hallazgos fueron similares: los depósitos de C3 resultaron poco llamativos e incluso habían disminuido en comparación con el estudio previo (no se realizó ME por muestra limitada) (fig. 3). El paciente inició hemodiálisis 9 meses más tarde por deterioro progresivo del filtrado glomerular.

DISCUSIÓN

La GNPI-IgA dominante fue descrita por primera vez por Nasr en 2003 en 5 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la que la infección por *S. aureus* se asoció con insuficiencia renal aguda que histológicamente mostraba un patrón compatible con proliferación endocapilar con características exudativas y depósitos predominantes de IgA a nivel mesangial¹³. En la mayoría de los casos, esta entidad aparece secundariamente a infecciones de piel y, a menudo, el agente implicado es *S. aureus*; hay casos asociados con infecciones por otros gérmenes, como *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae* y virus de la hepatitis A, entre otros^{5,7,14-18}. Se han documentado otras localizaciones de la infección, como tracto urinario, hueso, corazón, abscesos profundos y vías respiratorias superiores e inferiores⁴. La diabetes mellitus y la edad avanzada son factores de riesgo^{5,14,16}.

Los hallazgos clínicos y analíticos más relevantes en la GNPI-IgA dominante son la insuficiencia renal aguda (84,6%), proteinuria (96,2%) y hematuria (97,4%). Puede existir hipocomplementemia en el 57,3%¹⁹. El diagnóstico es anatomopatológico y se caracteriza por aparición de glomerulonefritis proliferativa endocapilar y mesangial en MO. En IF, destacan los depósitos inmunes de IgA dominante o codominante acompañados siempre de C3, y este con frecuencia es de mayor intensidad que IgA. De manera variable puede coexistir positividad de menor intensidad para IgG, IgM y C1q. Se han descrito patrones histológicos de hiper celularidad mesangial, hiper celularidad endocapilar y proliferación extracapilar. Suele acompañarse de cilindros tubulares hemáticos y de nefritis intersticial focal. Satoskar et al.²⁰ describen la positividad ocasional de ANCA en 9 de los 78 pa-

cientes con biopsia compatible con GNPI-IgA dominante. Por tanto, la glomerulonefritis asociada a ANCA debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la GNPI-IgA dominante, junto con la nefropatía por IgA y la púrpura de Schönlein-Henoch. Respecto a las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, en la nefropatía por IgA suele haber una mayor tinción mesangial para cadena ligera lambda que para kappa⁴. Sin embargo, en la GNPI-IgA suele haber una tinción similar para ambas cadenas ligeras o incluso ligero predominio de kappa, lo que puede ser otra característica útil en la distinción de la nefropatía por IgA^{4,21}.

En ME, destaca la presencia de depósitos electrodensos en área mesangial y paramesangial en la mayoría de los casos y, con menor frecuencia, en región subendotelial, intramembranosos o subepiteliales (estos últimos en forma de joroba o *humps*). En las series, la frecuencia de depósitos es variable, y alguna de ellas describe el 87,3% en área mesangial, el 63,5% subepiteliales y el 38,1% subendoteliales^{9,13,14,19,22,23}. Los depósitos en forma de joroba a veces tienen picos o copas en la membrana basal, en contraste con la GNPI posestreptocócica. Hay distintas teorías sobre la patogenia de la GNPI-IgA dominante, entre las cuales se incluye que la enterotoxina estafilocócica actúa como un superantígeno, activa el sistema inmunitario y produce síntesis de citocinas que activan a las células B y aumentan la síntesis de IgA e IgG que se depositan en los glomérulos^{24,25}.

En los últimos años se ha observado un aumento del diagnóstico anatomopatológico de GNPI-IgA dominante en la biopsia renal. Esta patología, en muchos casos tiene una presentación atípica, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la nefropatía por IgA primaria, en la que el pronóstico difiere considerablemente. La mayoría de la bibliografía publicada suelen ser casos clínicos, revisiones retrospectivas o series de casos de un solo centro con un tamaño de muestra pequeño. Faltan datos sobre la epidemiología y los resultados, especialmente en Europa.

Relación con otras infecciones

En 2020, Shirai et al.⁶ publican el primer caso notificado de GNPI-IgA dominante asociada a infección por parvovirus B19. En los últimos años se ha documentado la afectación renal secundaria a la infección por SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2). La etiología de la lesión renal al parecer es tubular, pero se han notificado casos con afectación glomerular¹⁹.

Tratamiento

El tratamiento con corticoides en la glomerulonefritis posinfecciosa sigue siendo un tema controvertido debido al riesgo de recaída de la infección asociado a la terapia esteroidea. Para algunos autores^{5,11,26}, el empleo de corticoides está justificado en pacientes sin mejoría de la función renal tras tratamiento

antibiótico o que presentan proliferación extracapilar en la biopsia; para otros^{8,27}, en cambio, su uso puede ser perjudicial en esta glomerulonefritis en la que la infección, a menudo, sigue activa. Se necesitan más estudios aleatorizados para definir mejor el papel de los esteroides y comparar el riesgo/beneficio del tratamiento. Estos estudios son difíciles de realizar dado el pequeño número de casos notificados.

Pronóstico y factores influyentes

Según los datos notificados en la bibliografía, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la fibrosis intersticial en la biopsia renal se asocian con peores resultados²⁸. El riesgo de insuficiencia renal terminal en los pacientes con GNPI-IgA dominante varía del 20 al 80% y el riesgo de muerte alcanza el 30%^{21,29,30}.

Trabajos previos, como el estudio comparativo retrospectivo de Handa et al.⁹, en el que se comparan 13 pacientes con GNPI-IgA dominante con 122 pacientes con nefropatía por IgA han mostrado que la GNPI-IgA dominante tiene peor pronóstico posiblemente porque presenta una mayor inflamación tanto sistémica como local en la pared capilar glomerular. Un estudio europeo publicado en 2020 concluye que la GNPI-IgA dominante se asocia a mal pronóstico que se correlaciona con la gravedad de la fibrosis intersticial y la atrofia tubular³¹. En 2021, Huang et al.³² publican un estudio con 50 casos de GNPI-IgA dominante con grupo control de 150 pacientes con nefropatía por IgA. Los autores concluyen que el pronóstico de la GNPI-IgA dominante es peor que el de la nefropatía por IgA, lo que puede estar relacionado con una reacción inflamatoria más fuerte causada por el depósito de IgA secundario a la infección.

CONCLUSIONES

La GNPI-IgA dominante está cobrando relevancia en los últimos años. Generalmente se asocia a infección por *S. aureus*, aunque pueden estar implicados otros patógenos y cursa generalmente con proteinuria en rango nefrótico, hematuria y/o insuficiencia renal aguda. La GNPI-IgA dominante tiene algunas características histopatológicas que incluyen depósitos inmunes intensos de IgA y C3, en área mesangial y también en región subepitelial y subendotelial, acompañados de inflamación y lesión tubulointersticial aguda, por lo que es difícil a veces su distinción de la nefropatía por IgA. El pronóstico de la GNPI-IgA dominante es peor que el de la nefropatía por IgA primaria, lo cual podría relacionarse con una mayor reacción inflamatoria en la GNPI-IgA dominante. Son necesarios estudios prospectivos que incluyan a una mayor cantidad de pacientes para estudiar a fondo las características clínico-patológicas, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados de GNPI-IgA dominante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Meehan SM, Lee JSJ. Increasing frequency of IgA GN related to infection. *Nefrología (Engl Ed)*. 2019;39:438-9. doi: 10.1016/j.nefro.2018.11.003.
- Mahmood T, Puckrin R, Sugar L, Naimark D. Educational Case Report Staphylococcus- Associated Glomerulonephritis Mimicking Henoch-Schönlein Purpura and Cryoglobulinemic Vasculitis in a Patient with an Epidural Abscess: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Can J Kidney Health Dis*. 2018;31;5:2054358118776325. doi:10.1177/2054358118776325.
- Han W, Suzuki T, Watanabe S, Nakata M, Ichikawa D, Koike J, et al. Galactose-deficient IgA1 and nephritis-associated plasmin receptors as markers for IgA-dominant infection-related glomerulonephritis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24460. doi:10.1097/MD.00000000000024460.
- Nasr SH, D'Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;119:c18-25. doi:10.1159/000324180.
- Bu R, Li Q, Duan Z-yu, Wu J, Chen P, Chen X-mei, et al. Clinicopathologic features of IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis: a pooled analysis of 78 cases. *Am J Nephrol*. 2015;41:98-106. doi:10.1159/000377684.
- Shirai Y, Miura K, Yabuuchi T, Nagasawa T, Ishizuka K, Takahashi K, et al. Rapid progression to end-stage renal disease in a child with IgA-dominant infection-related glomerulonephritis associated with parvovirus B19. *CEN Case Rep*. 2020;9:423-30. doi:10.1007/s13730-020-00501-w.
- Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int*. 2013;83:792-803. doi:10.1038/KI.2012.407.
- Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, et al. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1179-86. doi:10.2215/CJN.01030306.
- Handa T, Kakita H, Tateishi Y, Endo T, Suzuki H, Katayama T, et al. The features in IgA-dominant infection-related glomerulonephritis distinct from IgA nephropathy: a single-center study. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:1116-27. doi:10.1007/s10157-018-1564-4.
- Brodsky S v., Nadasdy T, Cassol C, Satoskar A. IgA Staining Patterns Differentiate Between IgA Nephropathy and IgA-Dominant Infection-Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. 2020;5:909. doi:10.1016/J.EKIR.2020.03.029.
- Okuyama S, Wakui H, Maki N, Kuroki J, Nishinari T, Asakura K, et al. Successful treatment of post-MRSA infection glomerulonephritis with steroid therapy. *Clin Nephrol*. 2008;70:344-7. doi:10.5414/CNP70344.
- Carbayo J, Rodriguez-Benitez P, Diaz-Crespo F, Muñoz de Morales A. IgA dominant postinfectious glomerulonephritis secondary to cutaneous infection by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nefrología*. 2019;39:447-9. doi:10.1016/J.NEPROE.2018.10.015.
- Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, Albanese JJ, Rosen RM, Fein DA, et al. IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Hum Pathol*. 2003;34:1235-41. doi:10.1016/s0046-8177(03)00424-6.
- Wallace E, Maillard N, Ueda H, Hall S, Fatima H, Novak J, et al. Immune profile of IgA-dominant diffuse proliferative glomerulonephritis. *Clin Kidney J*. 2014;7:479-83. doi:10.1093/ckj/sfu090.
- Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:231-9. doi:10.2215/CJN.08640811.
- Wen YK, Chen ML. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: not peculiar to staphylococcal infection and diabetic patients. *Ren Fail*. 2011;33:480-5. doi:10.3109/0886022X.2011.573895.
- Guillén AOO, Silva RIV, González BM, Guell YA, Garcíadiego Fossas P, Custodio Gómez IG, et al. Acute IgA-Dominant Glomerulonephritis Associated with Syphilis Infection in a Pregnant Teenager: A New Disease Association. *J Clin Med*. 2019;8:114. doi:10.3390/JCM8010114.
- Koo TY, Kim GH, Park MH. Clinicopathologic Features of IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis. *J Pathol Transl Med*. 2012;46:105-14. doi:10.4132/koreanjpathol.2012.46.2.105.
- Pérez A, Torregrosa I, D'Marco L, Juan I, Terradez L, Solís MÁ, et al. IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis following SARS-CoV-2 infection. *Viruses*. 2021;13:587. doi:10.3390/v13040587.
- Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, Hemminger J, Parikh S, Brodsky SV, et al. Staphylococcus infection-associated GN – spectrum of IgA staining and prevalence of ANCA in a single-center cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:39-49. doi:10.2215/CJN.05070516.
- Haas M, Racusen LC, Bagnasco SM. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol*. 2008;39:1309-16. doi:10.1016/j.humpath.2008.02.015.
- Shimamura Y, Maeda T, Gocho Y, Ogawa Y, Takizawa H. IgA-dominant infection-related glomerulonephritis. *Nefrología*. 2018;38(6):669-670. doi:10.1016/j.nefro.2018.02.002.
- Kawashima M, Horita S, Nakayama H, Honda K, Uchida K, Nitta K, et al. Immunoelectron microscopic analysis of intraglomerular deposits in IgA-dominant immunotactoid glomerulopathy. *Rinsho Byori*. 2002;50:1085-9.
- Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol*. 2016;29:463-468. doi:10.1007/s40620-016-0265-X.
- Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, Shimizu Y, Hirayama K, Usui J, et al. Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66:121-32. doi:10.1111/J.1523-1755.2004.00714.X.
- Kapadia AS, Panda M, Fogo AB. Postinfectious glomerulonephritis: Is there a role for steroids? *Indian J Nephrol*. 2011;21:116-9. doi:10.4103/0971-4065.82141.
- Glasscock RJ, Alvarado A, Prosek J, Hebert C, Parikh S, Satoskar A, et al. Staphylococcus-related glomerulonephritis and post-streptococcal glomerulonephritis: Why defining "post" is important in understanding and treating infection-related glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:826-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.023.
- Wehbe E, Salem C, Simon JF, Navaneethan SD, Pohl M. IgA-dominant Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis: Case reports and review of the literature. *NDT Plus*. 2011;4:181-5. doi:10.1093/ndtplus/sfr017.
- Wen YK, Chen ML. Discrimination between postinfectious IgA-dominant glomerulonephritis and idiopathic IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2010;32:572-7. doi:10.3109/08860221003753331.

30. Wang SY, Bu R, Zhang Q, Liang S, Wu J, Zhang Shu-Wen Liu X-G, et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection. *Medicine (United States)*. 2016;95:e3386. doi:10.1097/MD.0000000000003386.
31. Miquelestorena-Standley E, Jaulerry C, MacHet MC, Rabot N, Barbet C, Hummel A, et al. Clinicopathologic features of infection-related glomerulonephritis with IgA deposits: A French Nationwide study. *Diagn Pathol*. 2020;15:62. doi:10.1186/s13000-020-00980-6.
32. Huang Z, Chen B, Zhou Y, Liang Y, Qiu W, Lv Y, et al. Clinico-pathological and prognostic study of IgA- dominant postinfectious glomerulonephritis. *BMC Nephrol*. 2021;22:248. doi:10.1186/s12882-021-02462-3.

Anticoagulant-related nephropathy: An atypical case with two episodes

Ana Piedade¹, Patrícia Domingues¹, António Inácio¹, Beatriz Mendes¹, Liliana Cunha¹, Mário Gois², Lúcia Parreira¹, Patrícia Valério¹

¹Nephrology Department. Setubal Hospital Center. Setúbal. Portugal

²Nephrology Department. Curry Cabral Hospital. Lisbon. Portugal

NefroPlus 2023;15(1):102-106

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

Anticoagulant-related nephropathy (ARN) is a cause of acute kidney injury (AKI) that may occur due to excessive anticoagulation with warfarin or other anticoagulants, such as direct oral anticoagulants (DOACs). ARN is under recognized as a cause of AKI and the mechanism of ARN is not well understood. Glomerular hemorrhage, tubular epithelial cell injury and tubular obstruction by red blood cell casts are characteristic pathological findings. ARN is associated with a poor renal prognosis, with a greater likelihood of chronic kidney disease and a high risk of mortality. We describe a case with a 70-year-old man who presented with 2 episodes of ARN: the first associated with rivaroxaban and the second with warfarin. On the first admission, he presented with AKI KDIGO stage 3 and consequent need for dialysis induction. Despite chronicity features present in the kidney biopsy, our patient recovered kidney function. In the second episode, he suffered a progressive worsening of renal dysfunction after warfarin initiation. The rapid recognition of the pathology and warfarin suspension allowed improvement in kidney function. Anticoagulants are increasingly being used by patients with renal disease. This case report emphasizes the need to monitor kidney function, as well as urine sediment in patients that initiate anticoagulant medication, and the importance of early recognition of clinical signs of this entity.

Keywords: Anticoagulant-related nephropathy. Acute kidney injury. Anticoagulants. Warfarin. Rivaroxaban.

Nefropatía por anticoagulantes: un caso atípico con dos episodios

La nefropatía por anticoagulantes es una causa de insuficiencia renal aguda (IRA) que puede ocurrir debido a anticoagulación excesiva con warfarina u otros anticoagulantes, como los anticoagulantes orales directos (ACOD). La nefropatía por anticoagulantes está poco reconocida como causa de IRA y su mecanismo no está claro. La hemorragia glomerular, la lesión de las células epiteliales tubulares y la obstrucción tubular por cilindros de glóbulos rojos son hallazgos patológicos característicos. La nefropatía por anticoagulantes se asocia a un mal pronóstico renal, con mayor probabilidad de enfermedad renal crónica y alto riesgo de mortalidad. Describimos el caso de un hombre de 70 años que presentó 2 episodios de nefropatía por anticoagulantes: el primero asociado a rivaroxabán y el segundo a warfarina. En el primer ingreso presentó IRA KDIGO estadio 3 y consecuente necesidad de diálisis. A pesar de las características de cronicidad presentes en la biopsia renal, nuestro paciente recuperó la función renal. En el segundo episodio, sufrió un empeoramiento progresivo de la disfunción renal tras el inicio de la warfarina. El rápido reconocimiento de la patología y la suspensión de warfarina permitieron mejorar la función renal. Los pacientes con enfermedad renal utilizan cada vez más anticoagulantes. Este caso hace hincapié en la necesidad de controlar la función renal, así como el sedimento urinario en pacientes que inician medicación anticoagulante, y la importancia del reconocimiento temprano de los signos clínicos de esta entidad.

Palabras clave: Nefropatía por anticoagulantes. Insuficiencia renal aguda. Anticoagulantes. Warfarina. Rivaroxabán.

Corresponding author: Ana Piedade

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

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

INTRODUCTION

Anticoagulant-related nephropathy (ARN) is a cause of acute kidney injury (AKI) that may occur due to excessive anticoagulation with warfarin or other anticoagulants, such as direct oral anticoagulants (DOACs)¹. ARN was first described by Brodsky et al. in 9 patients with AKI, hematuria, and warfarin overdose, so the primary name of this entity was warfarin-related nephropathy².

ARN is under recognized as a cause of AKI and the true incidence is difficult to determine in the absence of kidney biopsy. It is estimated that 20-30% of patients taking warfarin have ARN, but the frequency varies significantly between studies¹⁻⁴. Data about DOACs is still scarce, although emerging in recent years due to massive use of these medications^{3,5}.

ARN mechanism is poorly understood^{3,5}. In addition to obstruction of the renal tubules by red blood cells, other mechanisms seem to be involved, such as oxidative stress to renal tubules, inhibition of mesangial cells growth through blockage of growth arrest-specific gene 6, PAR-1 inhibition with increased susceptibility to endothelial injury, reduction in protein C concentration and impaired endothelial protein C receptor signaling^{3,6}.

Age, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, heart failure, and pre-existing kidney disease, including glomerular diseases, were all found as independent risk factors for ARN^{2,3,7,8}.

The characteristic pathologic findings are glomerular hemorrhage, tubular epithelial cell injury and tubular obstruction by red blood cell casts.

Data associated with warfarin-related nephropathy reveal a worse kidney prognosis, with a greater likelihood of chronic kidney disease (CKD) and a high mortality risk^{3,7}.

Clinical reports of ARN caused by two different classes of anticoagulants are scant. In this case the authors describe two episodes of ARN, caused by rivaroxaban and warfarin, which occurred several years apart.

CASE REPORT

We present the case of a 70-year-old Caucasian man, with a past history of hypertension, bilateral hip prosthesis, pulmonary thromboembolism (PTE) during the postoperative period of the second hip surgery, and recurrence of PTE 4 months after oral anticoagulation suspension. His daily medication included perindopril 4 mg id and rivaroxaban 20 mg id since the second PTE episode. He had normal kidney function in the previous month, with a serum creatinine (SCr) of 0.8 mg/dL (95 mL/min/1.73 m² - CKD EPI Creatinine).

He was admitted in the Nephrology Department due to fatigue, anorexia, vomiting, decreased urinary output and macroscopic hematuria. On admission, he presented with an arterial blood pressure of 140/80 mmHg and an otherwise normal physical

examination. The laboratory admission results (Table 1) showed alteration in kidney function, with AKI stage 3 according to the KDIGO classification (SCr 21.6 mg/dL, urea 343 mg/dL), metabolic acidosis (with a normal anion gap), hyperkalemia and elevation of inflammatory parameters. Urinalysis revealed erythrocyturia and a proteinuria-creatinuria ratio (PCR) of 3.1 g/g. Kidney ultrasound showed enlarged kidneys (140 mm), with preserved corticomedullary differentiation, without hydronephrosis. He started hemodialysis due to oliguria and uremic syndrome. The analytical study for kidney disease was inconclusive (Table 1) and other causes of AKI have been ruled out as pre-renal or nephrotoxic causes. A kidney biopsy was performed: the sample had 12 glomeruli, 9 with global sclerosis, 2 with cellular crescents with intraglomerular hemorrhage and segmental endocapillary hypercellularity; 80% of interstitial fibrosis and tubular atrophy, associated with interstitial hemorrhage and red blood cells' casts; the arteries showed no changes; immunofluorescence examination showed C3 parietal granular deposition and electronic microscopy revealed subepithelial "humps". These histologic changes suggest ARN and infection-related glomerulonephritis (IRGN) (fig. 1).

Based on the histological findings, anticoagulation was suspended, and the patient started targeted antibiotic therapy, according with antibiotic sensitivity test, for *Klebsiella pneumoniae* isolated on a urine culture. The patient evolved with progressive improvement of kidney function. Three months later, hemodialysis was suspended, maintaining a SCr of 2.5 mg/dL. Given the high thrombotic risk, he was medicated with enoxaparin, which the patient did not comply with.

Five years later, he was readmitted due to bilateral PTE. He started enoxaparin on therapeutic dose, that was switched to warfarin a week later. On admission, he presented a SCr of 1.59 mg/dL. Three days after warfarin initiation, kidney function progressively worsened (maximum SCr of 4.8 mg/dL), with erythrocyturia and PCR 1.7 g/g. At his point, the patient had supra-therapeutic levels of warfarin (INR 5). Kidney ultrasound showed signs of CKD, with no other alterations. Warfarin was discontinued, and enoxaparin was initiated, with a progressive improvement in kidney function (*nadir* of Cr 3.4 mg/dL). He maintained preserved diuresis and stable kidney function under enoxaparin.

The etiological study for thrombotic events revealed a genetic mutation (MTHR 677C>T and 1298A>C in heterozygosity, PAI-1 5G/4G in heterozygosity), and an antithrombin III of 64%. Therefore, due to a high thrombotic risk, enoxaparin was maintained at a dose of 1.5 mg/kg/day.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Vitamin K antagonists (VKA), such as warfarin and acenocoumarol, have been widely used in long-term anticoagulation. However, VKA have some disadvantages such as numerous drug interactions and require regular laboratory monitoring, which could be associated with decreased therapeutic compliance^{8,9}.

Table 1. Laboratory results

Laboratory analysis	Results
Admission	
Hemoglobin	11.0 g/dL
White blood cell and platelet count	Normal
Serum creatinine	21.6 mg/dL
Serum urea	343 mg/dL
Serum potassium	8.6 mmol/L
INR and activated partial thromboplastin time (aPTT)	Normal (0.9 and 24.4 seconds respectively)
C-reactive protein	10 mg/dL
Random urine analysis	Proteinuria (+); sediment with pyuria and red blood cells (++) , with dysmorphic red blood cells
Arterial blood gas	Metabolic acidemia - pH 7.09, pCO ₂ 17.9 mm Hg, pO ₂ 108 mm Hg, HCO ₃ ⁻ 8.5 mmol/L, lactate 0.9 mmol/L
Investigation	
Random urine analysis (second sample)	Minor proteinuria (50 mg/dL); sediment with dysmorphic red blood cells (65 cells/ low power field)
Blood and urine cultures	Negatives
Antistreptolysin-O test	Negative
Peripheral blood smear	Normal
Immunoglobulins and light chains dosing; free light-chain ratio	Normal
Serum immunofixation	No monoclonal component
Antinuclear antibody	Negative
Extractable nuclear antigen antibodies	Negative
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody	Negative
Anti-glomerular basement membrane antibody	Negative
Anticardiolipin antibodies	Negative
Cryoglobulins	Negative
Anti-dsDNA antibody	Negative
C3 complement level	Decreased (82 mg/dL)
C4 complement level	Normal (39 mg/dl)
Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) serologic tests	Negative

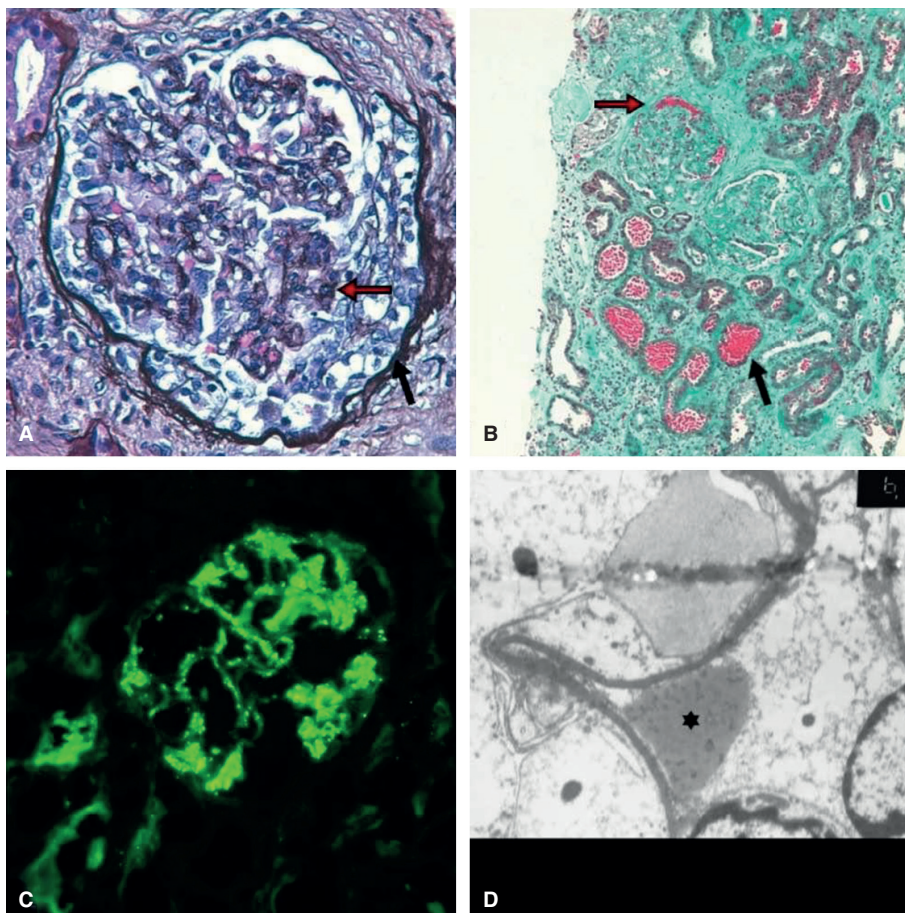


Figure 1. **A)** Silver stain (magnification $\times 400$), on light microscopy (LM): cellular crescent (black arrow) and endocapillary hypercellularity (red arrow); **B)** Masson Trichrome stain (magnification $\times 100$), on LM: extensive interstitial fibrosis and tubular atrophy, red blood cells' casts (black arrow) and glomerular hemorrhage (red arrow); **C)** Immunofluorescence: glomerular C3 granular deposition; **D)** Electronic microscopy (magnification $\times 6000$): subepithelial "hump" (*).

DOACs changed this reality: they don't require regular monitoring of coagulation and their pharmacokinetic profile is more predictable, which may be associated with a greater therapeutic adherence by patients^{7,9}. Several clinical trials have shown non-inferiority of DOACs as compared to VKA, and no significant differences regarding major bleeding^{9,10}. Currently, we have four drugs approved: a thrombin inhibitor (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban and edoxaban).

ARN is a cause of AKI in patients receiving anticoagulants, even without any signs of coagulopathy and active bleeding^{3,11}. This has primarily been reported after the use of warfarin, however cases have also been described associated with acenocoumarol and with the use of DOACs^{3,7,8}. In a recent review, VKAs were responsible for approximately 37% of ARN cases, whereas DOACs for about 5-14% of them. Within the DOACs, dabigatran was associated with more renal side effects (4.6%), compared to rivaroxaban (3.5%), apixaban (2%) and edoxaban (1.7%)^{3,7,12}.

The pathophysiology of ARN is still poorly understood, but is related to glomerular hemorrhage and occlusive red blood cells

casts, with acute glomerular and tubular injuries^{13,14}. On kidney biopsy, the presence of occlusive RBC casts, acute tubular necrosis and interstitial hemorrhage are typical histological features of ARN^{1,15}.

Most ARN cases evolve as severe forms of AKI, with most patients requiring hemodialysis on admission⁷. Kidney prognosis is worse in patients with previous CKD, especially those with higher degrees of glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis¹⁶.

There are no prospective studies that indicate the best treatment for ARN⁷. Corticosteroids may potentially suppress the inflammatory response following glomerular hemorrhage and tubular obstruction in the kidney^{7,12}. The beneficial effects of N-acetylcysteine and prednisone in improving kidney function have been observed in experimental models and in some case reports^{3,7,17}.

Our patient was at a high risk of development of ARN, considering his advanced age, medical history of arterial hypertension and absence of regular evaluation of kidney function.

He had 2 episodes of ARN. The first episode, associated with rivaroxaban, presenting at the same time an IRGN; the patient evolved with transitory need of dialysis, but, despite biopsy features of chronicity, he recovered kidney function; also, urinary sediment and C3 level returned to normal range, reflecting the resolution of the "nephritic process". The second episode was associated with warfarin, with supratherapeutic levels of warfarin (INR 5), with a maximum SCr of 4.8 mg/dL. Kidney biopsy was not performed at this time; the rapid recognition of the pathology and the consequent suspension of warfarin led to an improvement in kidney function, without the need for renal replacement therapy.

In conclusion, due to confounding factors and the risk of performing a kidney biopsy in these patients, ARN is probably un-

derdiagnosed. The number of patients taking anticoagulants with AKI is increasing, especially with DOACs. This case report highlights the necessity for monitoring kidney function, as well as urine sediment in patients who begin oral anti-coagulation medication, especially those with pre-existing kidney disease. An early recognition is crucial, with drug suspension being the best hypothesis for kidney recovery.

Funding

None to declare.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost*. 2016;14:461-7. <https://doi.org/10.1111/jth.13229>.
2. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: A report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:1121-6.
3. Zakrocka I, Zaluska W. Anticoagulant-related nephropathy: Focus on novel agents. A review. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31:165-73. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.024>.
4. De Aquino Moura KB, Behrens PMP, Pirolli R, Sauer A, Melamed D, Veronese FV, et al. Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2019;12:400-7. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy133>.
5. Belčič Mikič T, Kojc N, Frelj M, Aleš-Rigler A, Večerić-Haler Ž. Management of Anticoagulant-Related Nephropathy: A Single Center Experience. *J Clin Med*. 2021;10:796. <https://doi.org/10.3390/jcm10040796>.
6. Madhusudhan T, Wang H, Straub BK, Gröne E, Zhou Q, Shahzad K, et al. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes. *Blood*. 2012;119:874-83. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-365973>.
7. Chalkia A, Kourniotis D, Aggelis G, Gakiopoulou H, Petras D. Acenocoumarol-Induced Anticoagulant-Related Nephropathy with Newly Diagnosed IgA Nephropathy: A Repeat Biopsy Case Report. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2022;4. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1034083/v1>.
8. Oliveira M, Lima C, Góis M, Viana H, Carvalho F, Lemos S. Rivaroxaban-related nephropathy. *Port J Nephrol Hypert*. 2017;31:212-6.
9. Van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7:9538-57. <https://doi.org/10.3390/nu7115479>.
10. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investi-
11. Yang Y, Liu T, Zhao J, Li G. Warfarin-related nephropathy: prevalence, risk factors and prognosis. *Int J Cardiol*. 2014;176:1297-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.166>.
12. Marcelino G, Hemett OM, Descombes E. Acute Renal Failure in a Patient with Rivaroxaban-Induced Hypersensitivity Syndrome: A Case Report with a Review of the Literature and of Pharmacovigilance Registries. *Case Rep Nephrol*. 2020;2020:6940183. <https://doi.org/10.1155/2020/6940183>.
13. Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, Balafa O, Xiromeriti S, Rapsomanikis PK, et al. Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:1401-7. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1527-9>.
14. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2787-93. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018070741>.
15. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. *Case Rep Nephrol*. 2015;2015:298261. <https://doi.org/10.1155/2015/298261>.
16. Góis M, Azevedo A, Carvalho F, Nolasco F. Anticoagulant-related nephropathy in a patient with IgA nephropathy. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2016218748. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218748>.
17. Di Maso V, Carraro M, Bevilacqua E, Buccioni S, Artero ML, Boscutti G. Warfarin-related nephropathy: possible role for the warfarin pharmacogenetic profile. *Clin Kidney J*. 2014;7:605-8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu112>.

[¹⁸F]FDG PET/TC en la evaluación de la fibrosis retroperitoneal asociada a enfermedad de IgG4

Yiraldine Herrera-Martínez, Irene Acevedo-Báñez, Álvaro Bonilla de Damiá, José Manuel Jiménez-Hoyuela García

Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2023;15(1):107-108

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Hombre de 52 años, sin antecedentes médicos de interés. Consultó a Urgencias por dolor lumbar de 3 meses de evolución que asocia fiebre. Es diagnosticado de insuficiencia renal subaguda. La tomografía computarizada (TC) sin contraste mostró hidronefrosis bilateral secundaria a una masa retroperitoneal, que precisó nefrostomía derecha. Los análisis clínicos solo revelaron niveles séricos elevados de IgG4 (294 mg/dl). Hay hallazgos compatibles con la existencia de fibrosis retroperitoneal (FR) asociada a enfermedad por IgG4.

Se realizó tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa ([¹⁸F]FDG) que puso de manifiesto una masa retroperitoneal hipermetabólica compatible con el diagnóstico de sospecha (fig. 1). Posteriormente, el paciente inició tratamiento con pulsos de esteroides y ciclofosfamida, con excelente mejoría metabólica en una PET/TC de control (realizada 3 meses después del inicio del tratamiento).

Un año después, la PET/TC detectó recidiva metabólica de FR, por lo que se inició tratamiento con rituximab. Durante el seguimiento se realizó [¹⁸F]FDG PET/TC para evaluar la respuesta al tratamiento, orientar la intervención terapéutica y descartar afectación multiorgánica. Actualmente, el paciente se encuentra asintomático sin manifestación de enfermedad extrarretroperitoneal.

La FR es una enfermedad fibroinflamatoria proliferativa rara que afecta a los tejidos blandos del retroperitoneo y los órganos abdominales, incluyendo los riñones¹. Generalmente se clasifica como enfermedad idiopática, que representa dos terceras partes de los casos, y como fibrosis retroperitoneal secundaria, que se debe a varios desencadenantes, como infecciones, exposición

radiográfica, medicamentos, enfermedad autoinmune, enfermedad relacionada con IgG4 y malignidad¹.

La FR asociada a la enfermedad por IgG4 es un proceso patológico emergente sensible a los esteroides. Es más común en hombres con una proporción de 3:1 y una media de edad de 66 años en el momento del diagnóstico¹. Entre los órganos que pueden verse afectados pueden citarse los riñones, los uréteres, la próstata, la aorta torácica y abdominal, el páncreas y el espacio retroperitoneal. Los criterios sugeridos para el diagnóstico incluyen afectación local o difusa de uno o más órganos, niveles séricos de IgG4 elevados de más de 135 mg/dl y, en la histopatología, más del 40% de células plasmáticas positivas para IgG4/IgG con más de 10 células positivas para IgG4 por campo de alta potencia. La IgG4 sérica elevada apoya el diagnóstico en los casos en que no se puede realizar la biopsia².

Al igual que la enfermedad relacionada con IgG4, es un proceso patológico sensible a los esteroides². El diagnóstico precoz puede evitar la exposición de los pacientes con fibrosis retroperitoneal a intervenciones diagnósticas y terapéuticas innecesarias.

La [¹⁸F]FDG PET/TC podría contribuir al diagnóstico de la FR y evaluar la respuesta al tratamiento. Morín et al. describieron que la captación persistente de FDG en la PET/TC se asocia con el riesgo de recaída, lo que puede estratificar el tratamiento, así como también permitir la interrupción temprana de esteroides³. Hasta donde sabemos, pocos casos han sido publicados de enfermedad relacionada con IgG4 sin afectación de otros órganos.

Conflicto de intereses

Los Dres. Yiraldine Herrera-Martínez, Irene Acevedo-Báñez, Álvaro Bonilla de Damiá y José Manuel Jiménez-Hoyuela García declaran que no tienen conflictos de interés.

Correspondencia: Yiraldine Herrera-Martínez

Departamento de Medicina Nuclear.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Av. Manuel Siurot, s/n, 41013 Sevilla.
gerah1011@gmail.com

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

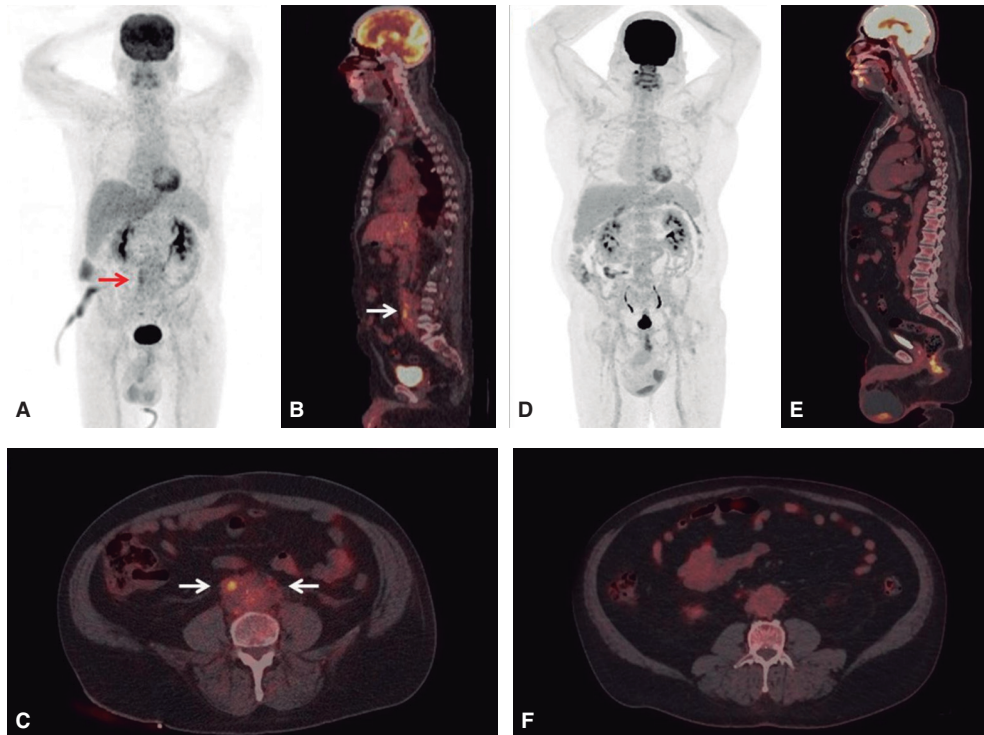


Figura 1. La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F FDG PET/TC) mostró una masa retroperitoneal con gran avidéz por la FDG (valor de captación máximo estandarizado [SUVmáx]: 8,5), compatible con el diagnóstico de fibrosis retroperitoneal: A) proyección de máxima intensidad [MIP]; B y C) vistas sagitales y axiales, flechas. La ^{18}F FDG PET/TC control mostró una respuesta metabólica completa al tratamiento con rituximab; D) MIP; E y F) vistas sagitales y axiales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koo BS, Koh YW, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, et al. Clinicopathologic characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis among patients initially diagnosed as having idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Mod. Rheumatol.* 2015; 25:194-8. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.931908>.
2. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone, JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:14-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.
3. Morin G, Mageau A, Benali K, Bertinchamp R, Piekarski E, Raimbourg Q, et al. Persistent FDG/PET CT uptake in idiopathic retroperitoneal fibrosis helps identifying patients at a higher risk for relapse. *Eur J Int Med.* 2019;62:67-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.019>.

Tratamiento quirúrgico de aneurisma micótico con preservación de injerto renal

Gabriel Manuel González Suárez¹, Jackson Ocho Moncada², Laura Boix Soler¹, Jehimy Jean Álvarez Saltos¹, Leyre García Cantalejo¹, Yanel Adriana Acosta Baptista¹, Ana Merino-Ribas¹, Nadia Martín Alemany¹, Claudia Marcela Castillo Devia¹, Cristina Noboa Páez¹, Pere Torguet Escuder¹, Jordi Calabia Martínez¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

²Nefrólogo. Consorci Sanitari de l'Anoia. Barcelona

NefroPlus 2023;15(1):109-111

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Presentamos el caso de un hombre de 66 años, con antecedente de enfermedad renal crónica no filiada, con primer trasplante renal (TR) en 2002 y segundo TR en octubre de 2021 sin incidencias en el posoperatorio. En el momento del alta se mantiene la función renal correcta con creatinina de 80 $\mu\text{mol/l}$ y filtrado glomerular (FG) de 88 ml/min/1,73 m^2 , sin proteinuria.

Tras el alta presenta varios episodios de pielonefritis del injerto con aislamiento en tres cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* multisensible (PAE-MS) a quinolonas y cefalosporinas de tercera generación.

Al quinto mes presenta, como manifestaciones clínicas postrasplante renal, malestar general y síndrome del tracto urinario inferior (STUI); se realizan cultivos y se inicia cobertura empírica con ceftazidima. Se realiza ecografía abdominal (fig. 1) con hallazgo de imagen anecoica con señal Doppler sospechosa de aneurisma, por lo que posteriormente se realiza angio-TC (fig. 2).

Es valorado por Cirugía Vascul y Urología, y se decide proceder a tratamiento quirúrgico con derivación de vena femoral superficial derecha a arteria iliaca externa izquierda con anastomosis terminolateral de arteria del injerto renal y exclusión del pseudoaneurisma. Posteriormente presenta shock séptico con necesidad de fármacos vasoactivos y hemodiafiltración. En los cultivos de orina se aísla *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y se inicia tratamiento con ceftazidima/avibactam.

En el momento del alta presenta función renal estable con creatinina de 160 $\mu\text{mol/l}$, FG de 38 ml/min/1,73 m^2 y sedimento de orina negativo.

Las complicaciones vasculares, aunque son poco frecuentes, son una causa importante de pérdida del injerto renal y ocurren en el 3-15% de los riñones trasplantados. Los aneurismas infecciosos o micóticos son infrecuentes en el trasplante renal, pues se presentan en menos del 1% de los casos y pueden desarrollarse en arterias normales o patológicas tras intervención o manipulación¹.

La experiencia de aneurismas micóticos en relación con el trasplante renal es limitada, debido a su escasa prevalencia, por lo que suponen un desafío para el diagnóstico.

Un diagnóstico precoz es crucial para minimizar complicaciones y debe basarse en la sospecha clínica, ya que un alto porcentaje de los hallazgos son inespecíficos y dependen de la localización de la arteria afectada.

La ecografía en modo B asociada al uso del Doppler permite la visualización del aneurisma. No obstante, la bibliografía recomienda la realización de pruebas complementarias como la angio-TC o la angiografía, que se consideran los métodos diagnósticos más precisos para realizar la aproximación temprana y decidir el mejor tratamiento^{1,2}.

Entre las opciones terapéuticas están el tratamiento endovascular percutáneo con aislamiento por *stent* o con trombina guiada por ecografía, cirugía con retirada del injerto y el desbridamiento radical de los tejidos infectados con reconstrucción de la arteria iliaca externa (si es el caso) y preservación del injerto.

Estudios recientes recomiendan como indicaciones de intervención: presencia de síntomas persistente, inestabilidad clínica, fiebre persistente, expansión progresiva y diámetro superior a 2,5 cm^2 .

Correspondencia: Gabriel Manuel González Suárez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari Doctor Josep Trueta.

Avinguda de França s/n, 17007 Girona.

gmgonzalez.girona.ics@gencat.cat

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

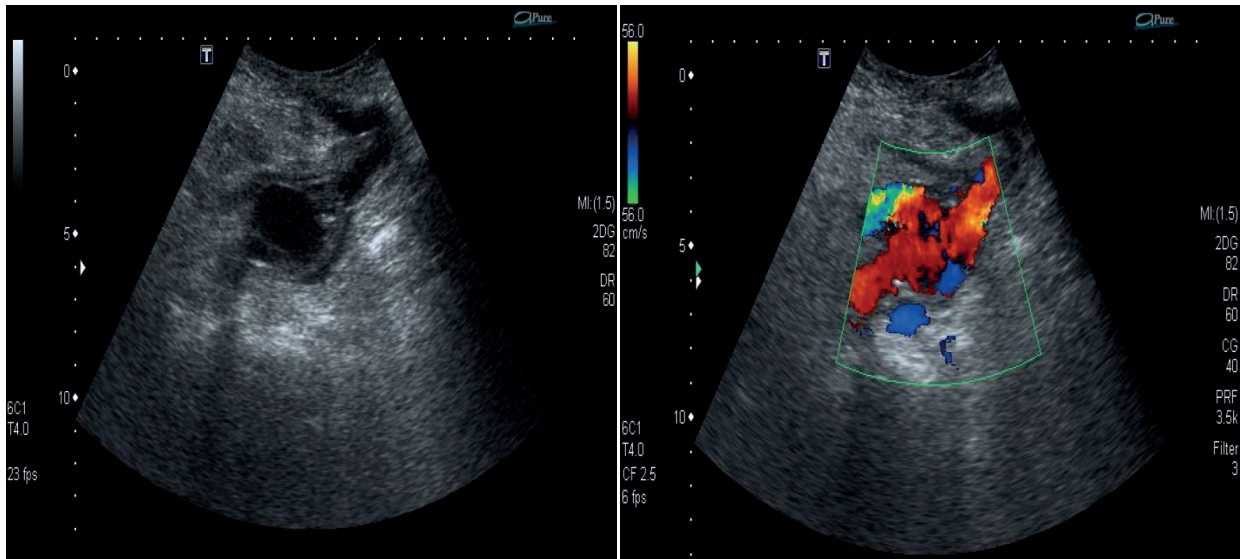


Figura 1. Imagen nodular anecoica entre vasos iliacos externos izquierdos de aproximadamente 22 × 29 mm de tamaño, que parece presentar en su interior flujo vascular arterial, dimensiones prostáticas inferiores a 30 mm en diámetros anteroposterior, transversal y longitudinal.

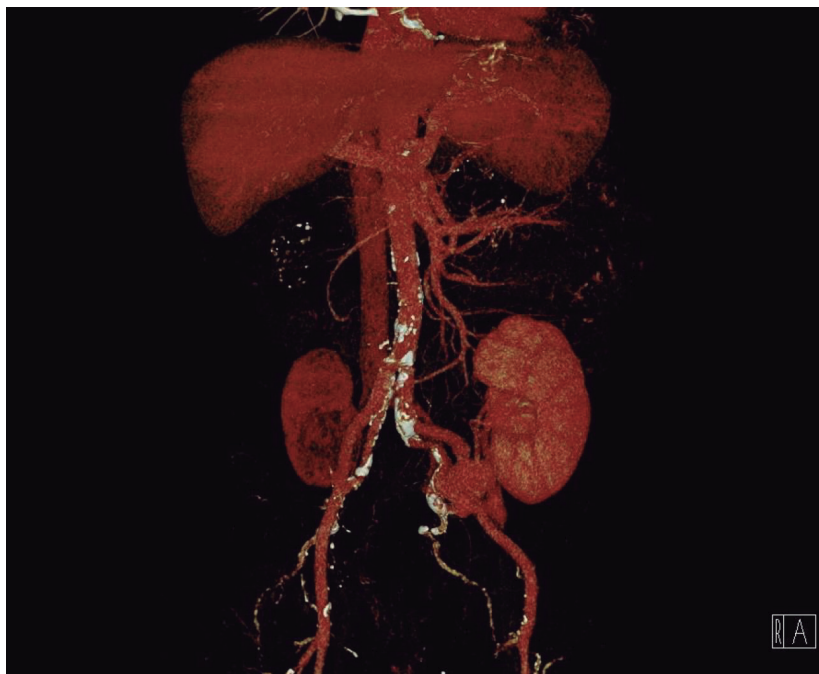


Figura 2. Angio-TC tras trasplante renal en fosa iliaca izquierda de tamaño y grosor conservados, que pone de manifiesto aneurisma en arteria iliaca externa izquierda a 4 cm de su origen y con longitud y diámetro máximo de 4 × 4,1 cm. Este aneurisma incluye la anastomosis de la arteria del injerto con la iliaca externa con morfología polilobulada e irregular, compatible con aneurisma micótico o aneurisma infeccioso.

Conflicto de intereses

Los Dres. Gabriel Manuel González Suárez, Jackson Ocho Moncada, Laura Boix Soler, Jehimy Jean Álvarez Saltos, Leyre García

Cantalejo, Yanel Adriana Acosta Baptista, Ana Merino-Ribas, Nadia Martín Alemany, Claudia Marcela Castillo Devia, Cristina Noboa Páez, Pere Torguet Escuder y Jordi Calabia Martínez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministro A, Ferreira T, Batista L, Santana A, Alves N, Guerra J, et al. Mycotic Pseudoaneurysm After Kidney Transplantation: Two Case Reports. *Transplant Proc.* 2017;49:906-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.01.052>.
2. Perez Burkhardt JL. Aneurismas micóticos: particularidades diagnósticas y de tratamiento. *Angiología.* 2015;68:46-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2015.06.003>.

Un cambio de era: cómo la inteligencia artificial está revolucionando la publicación científica

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2023;15(1):112-114

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

La aparición de la inteligencia artificial (IA) ha ofrecido nuevas oportunidades para mejorar la precisión y la calidad de los artículos científicos. La IA ofrece varias formas de garantizar los más altos niveles de rigor y precisión en la redacción, al tiempo que agiliza el proceso de escritura¹.

Uno de los métodos con los cuales la IA puede ayudar a redactar un artículo son las herramientas de procesamiento del lenguaje natural (PLN).

Con el uso de algoritmos de PLN, la IA puede identificar y evaluar grandes cantidades de literatura académica, y así facilitar a los investigadores el reconocimiento de fuentes relevantes y la obtención de conclusiones significativas a partir de la literatura.

Además, puede generar nuevas ideas y puntos de vista para mejorar un artículo científico. Los modelos lingüísticos, como ChatGPT, pueden crear texto a partir de un tema o una pregunta. Los investigadores pueden plantear una pregunta de investigación o un tema concreto a la IA, que puede generar ideas únicas e innovadoras que pueden incorporarse al artículo². Esta función resulta especialmente útil a la hora de desarrollar nuevas perspectivas o superar el bloqueo del escritor.

Asimismo, analizan el contenido escrito y detectan errores o incoherencias gramaticales, sintácticas y de vocabulario, lo que mejora la claridad y la precisión del documento. También facilitan el proceso de revisión bibliográfica, detectan problemas de plagio, manipulación de imágenes y cuestiones éticas, y garantizan que el contenido cumple las normas de presentación de informes.

De este modo se mejora la precisión y fiabilidad de los resultados de la investigación, lo que hace que el artículo sea más riguroso y creíble³.

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.

El uso de la IA en las publicaciones científicas puede suscitar inquietud, por ejemplo, por el hecho de que los contenidos generados por IA no sean tan fiables o precisos como los generados por autores humanos. Además, existe el riesgo de que las herramientas de la IA se utilicen para crear contenidos fraudulentos o poco escrupulosos.

Para hacer frente a estas preocupaciones, algunas revistas solicitan que se apliquen procesos de selección de los contenidos generados por IA. Sin embargo, también se señala que, con grandes inversiones en desarrollo, las herramientas de IA podrían ser capaces de eludir estos controles. No obstante, se espera que los avances innovadores en las tecnologías de IA compensen cualquier peligro y sigan mejorando la calidad y la integridad de las publicaciones científicas⁴.

Para un buen uso de estas herramientas, es fundamental dominar la técnica del estímulo incremental. El estímulo incremental es una técnica utilizada en terapia conductual para moldear y reforzar gradualmente las conductas deseadas. La técnica consiste en dividir un comportamiento o una tarea compleja en pasos más pequeños y manejables, y luego proporcionar indicaciones o señales para ayudar a la persona a realizar cada paso con éxito⁵.

En el contexto de un *chatbot* de inteligencia artificial, las indicaciones incrementales pueden utilizarse para ayudar a los usuarios a alcanzar sus objetivos o completar tareas. El *chatbot* puede guiar al usuario a través de un proceso paso a paso, proporcionando indicaciones o sugerencias a lo largo del camino para ayudar al usuario a acercarse a su resultado deseado.

Por ejemplo, si un usuario quiere reservar una habitación de hotel a través de un *chatbot*, este puede utilizar indicaciones incrementales para guiar al usuario a través del proceso, haciéndole preguntas y ofreciéndole opciones en cada paso, como la ubicación deseada, las fechas, el tipo de habitación y las comodidades.

ChatGPT es la herramienta basada en IA más famosa. Es un programa informático que puede escribir texto con lenguaje natural en respuesta a una solicitud. Es capaz de hacerlo porque ha sido entrenado con muchos ejemplos de textos. Utiliza una técnica conocida como red neuronal profunda para predecir la siguiente palabra en una oración basada en palabras anteriores.



Figura 1. DALL-E es un programa de inteligencia artificial basado en redes neuronales desarrollado por OpenAI que genera imágenes a partir de descripciones textuales. Ejemplo de imagen realizada con el siguiente texto: *Create a painting oil where a physician and a humanoid robot together edit a scientific manuscript* (<https://labs.openai.com/>).

ChatGPT se puede utilizar en la redacción científica al generar nuevas ideas y perspectivas. Los investigadores pueden hacer una pregunta o proporcionar un tema de investigación al programa y este puede generar ideas novedosas basadas en su entrenamiento con grandes cantidades de datos textuales. Esto puede ser especialmente útil para desarrollar nuevas preguntas de investigación o superar el bloqueo del escritor².

ChatGPT es solo una de las muchas aplicaciones basadas en IA que puede utilizarse para la escritura académica o para imitar conversaciones con académicos de renombre.

Consensus⁶

Consensus es un motor de búsqueda que utiliza la IA para descubrir rápidamente soluciones a los problemas planteados por la investigación científica. La IA escanea las investigaciones revisadas por expertos y extrae las principales conclusiones de cada estudio.

En comparación con la búsqueda manual, permite acceder más rápidamente al material de la comunidad científica. Los resultados no tienen ninguna publicidad y están respaldados por datos de estudios revisados por expertos, no por publicidad sesgada.

De momento solo puede responder a seis temas: economía, sueño, política social, medicina, salud mental y complementos de salud.

Elicit.org⁷

Elicit también utiliza modelos de lenguaje para responder preguntas, pero su conocimiento se basa únicamente en la investigación, lo que permite «conversaciones inteligentes», lluvias de ideas, resúmenes y categorización de textos, así como resumir los puntos clave del documento que son relevantes para la consulta del usuario con una fuente muy bien informada y verificada.

Esto ayuda al usuario a simplificar su proceso de investigación al tiempo que le ayuda a utilizar la investigación para descubrir soluciones a sus inquietudes.

El *software* también puede encontrar documentos relevantes sin coincidencias perfectas de palabras clave, resumirlos y extraer información clave.

Scite.ai⁸

Assistant by Scite, una herramienta de investigación impulsada por IA, permite a los usuarios colaborar en ensayos y trabajos de investigación, descubrir pruebas que apoyen sus afirmaciones y encontrar pruebas que las refuten. Los usuarios pueden introducir consultas sencillas para obtener respuestas basadas en los textos completos de publicaciones de investigación. Los usuarios pueden utilizar la aplicación para obtener información fidedigna y crear propuestas de subvención o borradores de ensayos buscando entre millones de artículos de investigación.

Tras introducir la pregunta, pueden utilizar la ayuda de la herramienta para elaborar ensayos, subvenciones o párrafos. El asistente de Scite también permite a los usuarios utilizar eficazmente los datos de las publicaciones de investigación para apoyar su trabajo académico. Los usuarios pueden buscar pruebas opuestas o resúmenes de fuentes relevantes para avanzar en su investigación.

Research Rabbit⁹

Research Rabbit está diseñado para ayudar a investigadores e instituciones académicas a automatizar su proceso de revisión bibliográfica. Según su sitio web, Research Rabbit utiliza algoritmos de procesamiento del lenguaje natural y aprendizaje automático para analizar y extraer información relevante de artículos de investigación, reduciendo así el tiempo y el esfuerzo necesarios para la revisión bibliográfica.

Research Rabbit afirma ofrecer varias funciones, como resumen de artículos, extracción de palabras clave, análisis de citas y detección de plagios. La herramienta también se integra con programas de gestión de referencias populares, como Zotero y Mendeley, lo que permite a los usuarios organizar y citar fácilmente sus fuentes.

ChatPDF¹⁰

ChatPDF utiliza un modelo de IA de generación de texto similar a ChatGPT para comprender el contenido de los archivos PDF y

ofrecer respuestas pertinentes. Antes de responder a las consultas del usuario, este programa elabora un índice semántico para cada párrafo del archivo PDF, lo que puede facilitar y acelerar la lectura y el análisis de artículos de revistas.

Con la ayuda de ChatPDF, los usuarios pueden extraer rápidamente información de grandes archivos PDF, ahorrándose tiempo al tomar notas o escribir resúmenes. Con esta tecnología de IA, se pueden mantener conversaciones naturales con documentos PDF. Sin embargo, ChatPDF puede necesitar ayuda para descifrar los gráficos de los PDF, así como para responder a consultas que requieran la comprensión de más de unas pocas palabras a la vez.

Trinka¹¹

El corrector gramatical y lingüístico en línea Trinka AI se creó para la escritura técnica y académica. Está diseñado para detectar errores que otros correctores gramaticales pasan por alto, como problemas de concordancia entre sujeto y verbo, de sintaxis, de elección de palabras, de uso de pronombres y artículos, y de ortografía técnica. Además, incorpora elementos como manuales de estilo, tono profesional, uso de palabras técnicas y concisión que van más allá de la gramática y la ortografía. Trinka ha estudiado las principales publicaciones académicas de cada campo para ofrecer a los consumidores las mejores recomendaciones. Es apropiado para varias disciplinas, como biología, física, economía, ingeniería, química, geología, ciencias sociales y medicina.

Aunque algunos pueden cuestionar la validez de incluir un algoritmo de aprendizaje automático como coautor, es esencial reconocer la importante contribución que estos modelos pueden hacer al proceso científico. Esto puede ser especialmente valioso en campos como el procesamiento del lenguaje natural, donde la capacidad de procesar y comprender el lenguaje humano es fundamental.

Incluir a ChatGPT como coautor en artículos de investigación también tiene el potencial de mejorar la transparencia y la re-

producibilidad de la investigación científica. Al reconocer explícitamente el papel que desempeñan los modelos lingüísticos en el proceso de investigación, los investigadores pueden ofrecer una imagen más completa de los métodos y herramientas utilizados para llegar a sus conclusiones. Esto, a su vez, puede facilitar una investigación científica más abierta y colaborativa, así como ayudar a identificar áreas en que es necesario seguir investigando.

Cabe señalar, no obstante, que el uso de modelos lingüísticos como coautores también plantea importantes cuestiones éticas y filosóficas, y sobre el plagio, la mala conducta y la autoría de grandes modelos lingüísticos¹².

A medida que estos modelos se vuelvan más avanzados y capaces, es posible que algún día se les considere agentes autónomos con personalidad jurídica y moral propia.

Mientras tanto, es importante que los investigadores sigan considerando cuidadosamente el papel que ChatGPT y otros modelos lingüísticos desempeñan en su trabajo y se esfuercen por utilizarlos de forma responsable y ética.

En resumen, el desarrollo de la IA será tan fundamental «como la creación del microprocesador, el ordenador personal, internet y el teléfono móvil», escribió Bill Gates en la última publicación de su blog personal, titulada *La era de la IA ha comenzado*¹³.

«Los ordenadores no han tenido el efecto en la educación que muchos de nosotros en la industria esperábamos, pero creo que en los próximos 5-10 años, el *software* impulsado por IA finalmente cumplirá la promesa de revolucionar la forma en que las personas enseñan y aprenden» y parafraseándolo, la forma en que las personas investigan y difunden sus trabajos.

Conflicto de intereses

El Dr. Marco Montomoli declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://scholarlykitchen.sspnet.org/2023/01/18/guest-post-ai-and-scholarly-publishing-a-view-from-three-experts/>.
2. <https://openai.com/blog/chatgpt/>.
3. Hutson M. Could AI help you to write your next paper? Nature. 2022;611:192-3. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03479-w>.
4. Flanagan A, Bibbins-Domingo K, Berkwits M, Christiansen SL. Non-human "Authors" and Implications for the Integrity of Scientific Publication and Medical Knowledge. JAMA. 2023;329:637-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.1344>.
5. <https://www.euronews.com/next/2023/06/20/best-ai-tools-academic-research-chatgpt-consensus-chatpdf-elicite-research-rabbit-scite>
6. <https://consensus.app/home/blog/>.
7. <https://elicit.org/faq>.
8. <https://scite.ai/blog>.
9. <https://www.researchrabbit.ai/mission>.
10. <https://www.chatpdf.com/>.
11. <https://www.trinka.ai/es/enterprise/grammar-checker-api>.
12. Stokel-Walker C. ChatGPT listed as author on research papers: many scientists disapprove. Nature. 2023;613:620-1.
13. <https://www.gatesnotes.com/The-Age-of-AI-Has-Begun>.