

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



■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Infección asociada a catéter peritoneal: prevención, manejo e impacto en los resultados del tratamiento con diálisis peritoneal
- ¿Cómo afecta la diferencia de género a la nefrología?

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ VISUAL ABSTRACT

■ CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

- Diagnóstico precoz de la toxicidad renal por lenvatinib: a propósito de un caso con microangiopatía trombótica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal

■ CASOS CLÍNICOS

- Manejo de la leucopenia posterior a trasplante renal. A propósito de un caso de leishmaniasis visceral
- Autosomal dominant Alport syndrome: Applying the Alport Variant Collaborative guidelines in the real-world scenario
- *De novo* thrombotic microangiopathy after incompatible ABO kidney transplantation with low isoagglutinin titers: two cases
 - Hemorragia renal espontánea o síndrome de Wunderlich asociada al tratamiento con ibrutinib: a propósito de un caso

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- A rare late complication of a hemodialysis catheter, eleven years after its removal

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Nefrotox: una app sobre la nefrotoxicidad de los fármacos neoplásicos

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.

Nefrodiet:

Ya tenemos la nueva versión 2024

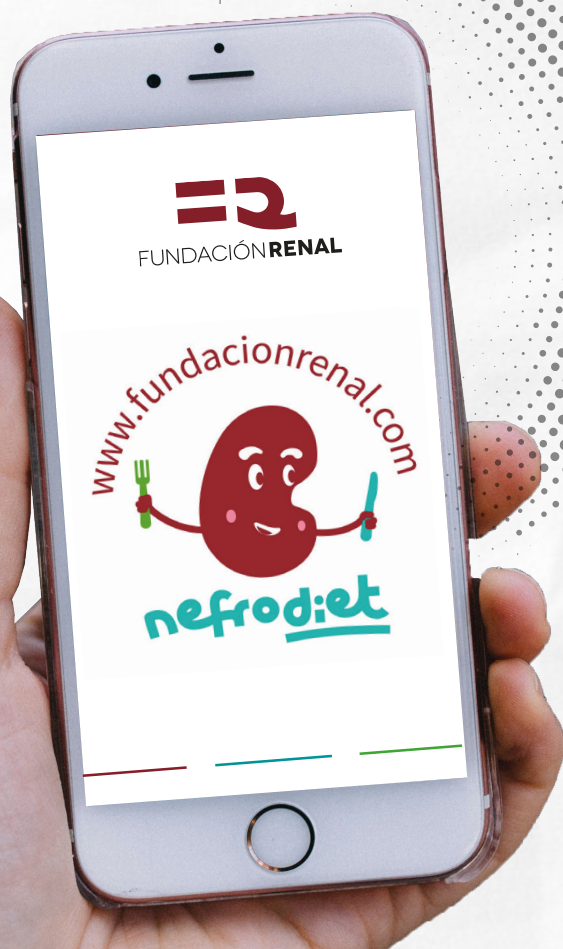


FUNDACIÓN RENAL

Nueva sección de recetas y elaboraciones



Recomiéndasela a los pacientes



◦ Cálculo del:

fósforo

sodio

potasio

proteínas

ratio P/proteínas

hidratos de carbono

carga glucémica

índice glucémico

*en más de 1.000 alimentos!!!

Quinta mejor App
de salud de España
según iSYScore

¡Más de 38.000 descargas!

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

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

Con el patrocinio de:

 Santander Fundación

Avalada por:



Programa de ejercicio en diálisis

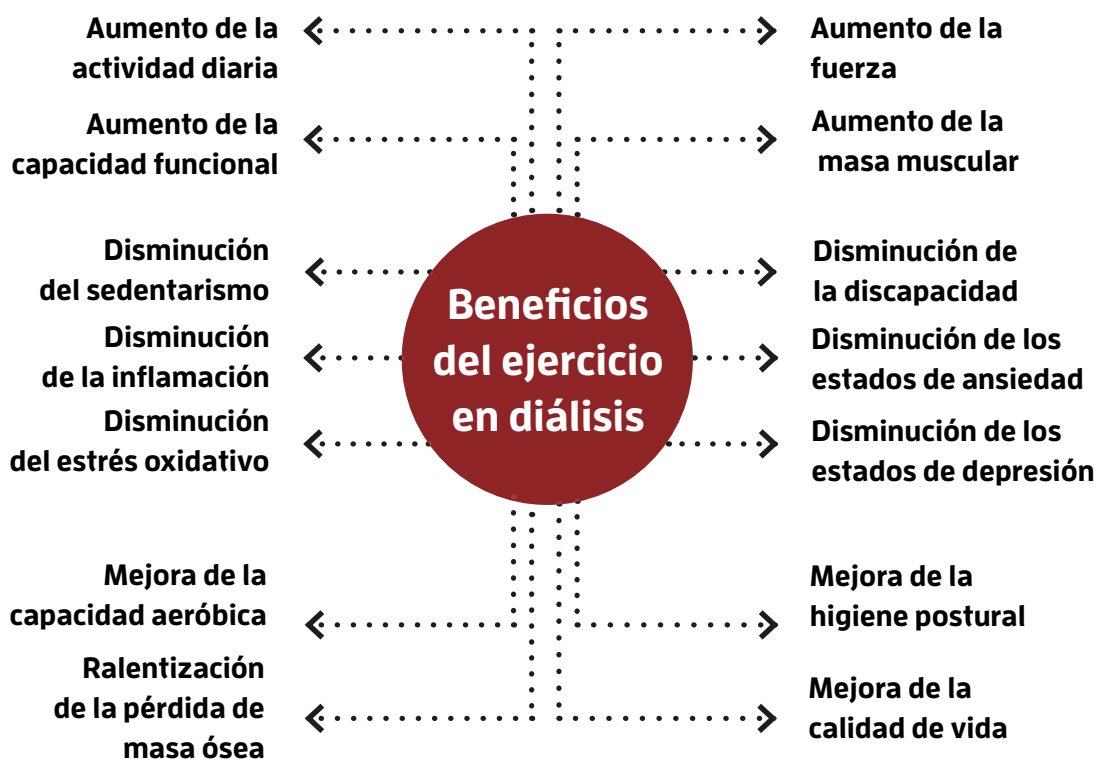


FUNDACIÓN **RENAL**

www.fundacionrenal.com



Desde 2016 · 612 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

REVISIONES MONOGRÁFICAS

- 1 • **Infección asociada a catéter peritoneal: prevención, manejo e impacto en los resultados del tratamiento con diálisis peritoneal**
 Miguel Pérez Fontán, Marta Blanco Pardo, Diego Sierra Castro, Catuxa Rodríguez Magariños, Teresa García Falcón, Ana Rodríguez-Carmona
- 9 • **¿Cómo afecta la diferencia de género a la nefrología?**
 Marta Arias-Guillén, María Dolores del Pino, Mercedes Salgueira, Marco Montomoli, Itziar Castaño, Claudia Yuste, Carolina Gracia Iguacel, Beatriz Fernández-Fernández, Juan Jesús Carrero, M.ª Dolores Arenas, Iara da Silva, en representación del Grupo de Trabajo de Género y Salud Renal de la Sociedad Española de Nefrología

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 23 • **¿Cuál es el beneficio del uso de diuréticos, en mortalidad, eventos cardiovasculares y progresión renal en enfermedad renal crónica (ERC) moderada-avanzada, en comparación con calcioantagonistas, tras el bloqueo del sistema renina-angiotensina (inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA) optimizado?: identificando la segunda línea de tratamiento antihipertensivo**
 Faucon AL, Fu EL, Stengel B, Mazhar F, Evans M, Carrero JJ. A nationwide cohort study comparing the effectiveness of diuretics and calcium channel blockers on top of renin-angiotensin system inhibitors on chronic kidney disease progression and mortality. *Kidney Int.* 2023;104:542-51.
 Análisis crítico: Laura Castañeda-Infante, Daniel Villa Hurtado, Begoña Santos-Sánchez-Rey, Catalina Ulloa, José María Mora-Gutiérrez
- 28 • **¿Cuál es la asociación entre el tratamiento intensivo de la presión arterial elevada de los pacientes hospitalizados y los resultados clínicos?**
 Anderson TS, Herzig SJ, Jing B, Boscardin WJ, Fung K, Marcantonio ER. Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults. *JAMA Intern Med.* 2023;183:715-23.
 Análisis crítico: Aidana Barrera, Ester Doménech, Sara Aladro
- 31 • **¿Las soluciones cristaloides equilibradas reducen el riesgo de función retrasada del injerto en receptores de trasplante renal de donante cadáver?**
 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.
 Análisis crítico: Covadonga López del Moral, Juan Carlos Ruiz San Millán
- 35 • **¿Las bajas concentraciones séricas de testosterona se asocian a mayor riesgo de eventos cardiovasculares o mortalidad en hombres en hemodiálisis?**
 Nilsson E, Stenvinkel P, Liu S, Stedman MR, Chertow GL, Floege J. Serum testosterone concentrations and outcomes in hemodialysis patients enrolled in the EVOLVE trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1519-27.
 Análisis crítico: José C. De La Flor, Francisco Valga, Tania Monzón, Jesús Hernández
- 39 • **¿La suma de la eliminación de sodio urinario y peritoneal en pacientes con insuficiencia cardiaca en diálisis peritoneal impacta sobre la evolución de la enfermedad?**
 Miñana G, González-Rico M, de la Espriella R, González-Sánchez D, Montomoli M, Núñez E, et al. Peritoneal and Urinary Sodium Removal in Refractory Congestive Heart Failure Patients Included in an Ambulatory Peritoneal Dialysis Program: Valuable for Monitoring the Course of the Disease. *Cardiorenal Med.* 2023;13:211-20.
 Análisis crítico: Camila Solano, Marco Montomoli, Miguel González

- 42 • **¿Ofrece la hemodiafiltración en línea beneficios, en términos de supervivencia, sobre la hemodiálisis de alto flujo?**
 Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al. CONVINCE Scientific Committee Investigators. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *N Engl J Med.* 2023;389:700-9.
 Análisis crítico: José Jesús Broseta, Francisco Maduell
- 46 • **¿La intervención de ejercicio mejora la prueba de 60 segundos de sentarse y levantarse (STS60) y otras medidas de rendimiento del ejercicio después de 12 meses, en comparación con la atención habitual?**
 Anding-Rost K, von Gersdorff G, von Korn P, Ihorst G, Josef A, Kaufmann M, et al. Exercise during Hemodialysis in Patients with Chronic Kidney Failure. *NEJM Evidence.* 2023;2:EVIDoA2300057.
 Análisis crítico: Carmen Peinado, Marcos García, Adrián González, M. Luz Sánchez, M. Dolores Arenas
- 52 • **¿Son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) seguros y efectivos en pacientes trasplantados renales?**
 Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E, Vigara Sánchez LA, Valero San Cecilio R, Franco Esteve A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J.* 2023;16:1022-34.
 Análisis crítico: Luis Alberto Vigara Sánchez, Marta Alonso Mozo, Florentino Villanego Fernández
- 58 • **¿Podría servir para investigar nuevas dianas terapéuticas el estudio del genoma implicado en las vías patogénicas responsables de la nefropatía por inmunoglobulina A (NlgA)?**
 Kiryluk K, Sanchez-Rodriguez E, Zhou X-J, Zanoni F, Liu L, Mladkova N, et al. Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2023;55:1091-105.
 Análisis crítico: Pedro Pablo Ortuño, Víctor Martínez, Liliana Galbis

VISUAL ABSTRACT

- 66 • **Presentación de la sección**
- 67 • **Beneficios del ejercicio físico domiciliario en los pacientes con enfermedad renal crónica: Revisión sistemática.** Morera A Junqué A, Pérez-Ventana C, Segura E, Esteve V. *Nefroplus* 2022;14:12-26
 Resumen gráfico: Cristina Castro

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

- 68 • **Diagnóstico precoz de la toxicidad renal por lenvatinib: a propósito de un caso con microangiopatía trombótica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal**
 Elena Ruiz Ferreras, Gloria Marquina, Alejandro Pascual Martín, Marina Alonso Riaño, María Dolores Sánchez de la Nieta García

CASOS CLÍNICOS

- 76 • **Manejo de la leucopenia posterior a trasplante renal. A propósito de un caso de leishmaniasis visceral**
 Jonas El Bachouti, Anna Domínguez, Adria Tinoco, Leonor Fayos de Arizón, Christian Córdoba, Mònica Pérez, Carme Facundo, Lluís Guirado, Nuria Serra
- 79 • **Autosomal dominant Alport syndrome: Applying the Alport Variant Collaborative guidelines in the real-world scenario**
 Ana Catarina Brás, Rita Theias Manso, Mário Gois, Susana Ferreira, Joaquim Calado

- 83 • **De novo thrombotic microangiopathy after incompatible ABO kidney transplantation with low isoagglutinin titers: two cases**
Renata Vieira Carvalho, Manuela Ferreira Almeida, José António Francisco, Joana Freitas, Miguel Trigo Coimbra, Sara Vilela, Marika Antunes, Marco Sampaio, Catarina Ribeiro, José Luís Silvano, Jorge Malheiro, Sofia Pedroso, La Salette Martins
- 88 • **Hemorragia renal espontánea o síndrome de Wunderlich asociada al tratamiento con ibrutinib: a propósito de un caso**
Pablo Luis Sánchez Garrote, María Astrid Rodríguez Gómez, María José Fernández-Reyes Luis

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

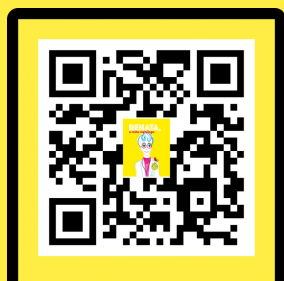
- 90 • **A rare late complication of a hemodialysis catheter, eleven years after its removal**
João Venda, Andreia Henriques, Rita Leal, Rui Alves

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 91 • **Nefrotox: una app sobre la nefrotoxicidad de los fármacos neoplásicos**
Marco Montomoli

RENATA,

mi nefróloga

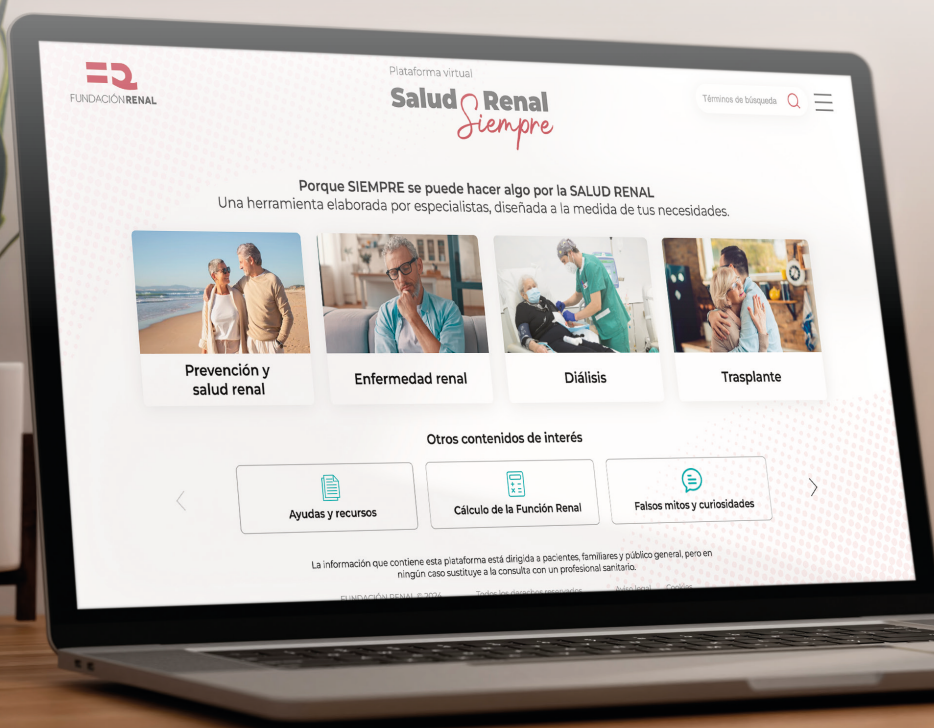


 Círculo Rojo
EDITORIAL

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


FUNDACIÓN RENAL

¿Conoces la nueva plataforma que te ayudará a cuidar tus riñones?



Salud Renal Siempre

Porque **SIEMPRE** se puede hacer algo por la salud renal



Con el aval de:



Entra e infórmate
www.saludrenalsiempre.org

Infección asociada a catéter peritoneal: prevención, manejo e impacto en los resultados del tratamiento con diálisis peritoneal

Miguel Pérez Fontán^{1,2}, Marta Blanco Pardo¹, Diego Sierra Castro¹,
Catuxa Rodríguez Magariños¹, Teresa García Falcón¹, Ana Rodríguez-Carmona¹

¹Unidad de Diálisis Domiciliaria. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

²Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña. A Coruña

NefroPlus 2023;15(2):1-8

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

RESUMEN

Las infecciones asociadas al catéter (IAC) constituyen una importante fuente de complicaciones en pacientes tratados con diálisis peritoneal, tanto por sus efectos directos (pérdida de catéteres o fracaso de la técnica) como indirectos, a través de su asociación a infecciones peritoneales. La prevención es la mejor estrategia de abordaje en este problema y se basa en propiciar una adecuada cicatrización tras la inserción del catéter, asegurar la buena salud de la piel en el área periorificial y manejar adecuadamente la condición de portador de *Staphylococcus aureus*. La aplicación correcta de estas medidas permite tasas de IAC regularmente por debajo de 0,40 episodios por paciente y año. Una vez aparecida la infección, el manejo se basa en antibioticoterapia tópica y sistémica, apoyada por medidas quirúrgicas correctoras en caso de mala evolución. A menudo, la sustitución del catéter representa un último recurso inevitable, sobre todo si el paciente desarrolla infección peritoneal secundaria.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Infección de catéter. Infección de orificio de salida. Infección peritoneal. Pronóstico. Tunelitis.

INTRODUCCIÓN

A pesar de su plena integración en el espectro terapéutico del tratamiento renal sustitutivo, existen todavía elementos que lastran la utilización y los resultados de la diálisis peritoneal (DP). Estos factores actúan generando complicaciones clínicas, ingresos hospitalarios y exceso de mortalidad, pero tienen su reflejo más evidente en una supervivencia relativamente baja con esta técnica de diálisis sin que, además, se hayan producido mejoras sustanciales en las últimas décadas^{1,2}. Los mecanismos que conducen al fracaso de la técnica de DP son múltiples (selección inapropiada de pacientes, complicaciones técnicas y abdominales, inadecuación, ultrafiltración insuficiente, etc.) y tienen un

impacto variable en el tiempo²⁻⁴. A pesar de los avances en prevención, las infecciones peritoneales (IP) continúan representando la primera causa a nivel global^{1,2}. Por el contrario, las infecciones asociadas con el catéter peritoneal (IAC) no se suelen resaltar como causa de complicaciones graves o fracaso de la DP, y su papel relativo no ha sido, por ello, adecuadamente documentado. Sin embargo, las IAC pueden complicar el curso clínico de los pacientes en DP, tanto por su impacto directo (infecciones recurrentes, abscesos de la pared abdominal o necesidad de retirada de catéter), como por la generación de IP. En efecto, la denominada vía pericatóter (IP a partir de una IAC inadvertida o de mala evolución) constituye un mecanismo patogénico bien establecido de las IP⁵⁻⁹. La prevención y tratamiento adecuados de las IAC constituye, pues, un objetivo primordial en el manejo de los pacientes en DP.

La presente revisión analiza la problemática de las IAC de DP en sus aspectos principales: patogenia, nomenclatura, epidemiología, presentación clínica y evolutiva y, sobre todo, medidas de prevención y tratamiento, con especial hincapié en aquellas orientadas a impedir su progresión a IP. La reciente publicación de una actualización de la Guía ISPD sobre IAC servirá de referencia principal para esta revisión¹⁰.

Correspondencia: Miguel Pérez Fontán

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de A Coruña.

Xubias, 84. 15006 A Coruña.

miguel.perez.fontan@sergas.es

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

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS AL CATÉTER

Disponemos de poca información controlada sobre los mecanismos que favorecen o generan las IAC. Sin embargo, existe relativo consenso sobre cuatro aspectos con influencia potencial en el origen de esta complicación:

- Se considera fundamental propiciar una correcta cicatrización en el periodo precoz postimplantación del catéter (tabla 1). Los factores que facilitan este objetivo incluyen la necesidad de una inserción meticulosamente aséptica, como siempre que se va a dejar material extraño *in situ*. También se pretende un correcto anclaje de las anillas de dacrón. En particular, es importante el establecimiento de una distancia correcta entre el dacrón superficial y la superficie de la piel, que permita la formación de un trayecto epitelizado entre ambos puntos. Por último, es necesario que el orificio cutáneo tenga una morfología y una dimensión adecuadas, así como evitar las holguras excesivas y los decúbitos que puedan ocasionar discontinuidades en la barrera cutánea en un área tan vulnerable como la pericatéter. Para conseguir estos objetivos, se han establecido recomendaciones^{10,11}, como la profilaxis antibiótica en el momento de la inserción¹², la insistencia en una técnica minuciosa y lo menos agresiva posible, o la inmovilización (evitando decúbitos) durante las primeras semanas, espaciando las curas precoces, demorando en lo posible el inicio de DP y minimizando, en general, la tracción sobre el catéter. Existen medidas de inserción, como la técnica de Moncrief, específicamente pensadas con este fin¹³.
- Incluso en fases más tardías postinserción, cualquier evento que altere la integridad de la zona superficial del catéter puede favorecer la aparición de IAC. Lo más habitual son los

traumas por tracción («tirones»), los decúbitos derivados del hecho de mantener el catéter siempre pegado a la piel y en la misma orientación, y las erosiones o erupciones cutáneas, habitualmente debidas a irritación local o reacciones alérgicas provocadas por desinfectantes o métodos de cura inapropiados. Medidas como la fijación (con cambios periódicos de orientación) de la porción externa del catéter, la profilaxis con antibióticos o antisépticos locales para catéteres traumatizados o un uso juicioso e individualizado de los desinfectantes y curas cutáneas apuntan a contrarrestar esta vía patológica^{10,11}.

- El papel de la colonización bacteriana como paso previo a la IAC ha sido objeto de discusión durante más de tres décadas. Existe evidencia de cierta calidad que apoya la capacidad del *Staphylococcus aureus* (SAu) para acometer esta ruta patológica^{14,15}. Es más controvertida la capacidad de otros microorganismos, especialmente los gramnegativos, para seguir este itinerario¹⁶. Por esta razón, las recomendaciones habituales de manejo de portadores para la prevención de la IAC^{10,11} se centran en SAu. Sin embargo, muchos profesionales de la DP no permanecerían impasibles ante el aislamiento de *Pseudomonas* spp o levaduras en la zona periorificial, aun en ausencia de signos de IAC. En este contexto, la actitud proactiva se sustenta en la lógica precaución ante microorganismos potencialmente agresivos más que en la evidencia científica. La capacidad de diferentes gérmenes para generar biopelículas es particularmente preocupante, ya que la presencia del material plástico y las anillas de dacrón les permiten supervivencias prolongadas, a la espera de circunstancias favorables para progresar a infección¹⁷.
- Presumiblemente, cualquier trastorno que asocie predisposición a infecciones en general o de partes blandas en particular puede favorecer la aparición de IAC en DP. Aunque esta

Tabla 1. Factores que favorecen una correcta cicatrización del catéter peritoneal

Selección adecuada de la zona de inserción (especialmente en personas obesas y pacientes con ostomías o incontinencia). Evitar pliegues
Profilaxis antibiótica para la inserción
Preferencia por técnicas de inserción menos agresivas
Asepsia meticulosa durante la inserción
Creación cuidadosa del túnel subcutáneo profundo, evitando situar la anilla superficial demasiado cercana a la piel
Orientación caudal del orificio cutáneo (catéteres en cuello de cisne)
Favorecer la inmovilidad del catéter, especialmente durante las 2 primeras semanas (cura oclusiva e infrecuente). Técnicas específicas (Moncrief)
Colocar el catéter de manera que se eviten decúbitos y tracciones accidentales
Curas locales con agentes no agresivos, especialmente en el primer mes (evitar povidona yodada o agua oxigenada)
Demorar inicio de la diálisis peritoneal al menos 2 semanas desde la inserción, si es posible
Profilaxis con ciclos antibióticos cortos (tópicos o sistémicos) tras traumatismos o irritaciones del orificio cutáneo

consideración evoca inmediatamente el caso de la diabetes mellitus, no hay evidencia consistente que indique un mayor riesgo de IAC en estos pacientes. Los pacientes inmunodeprimidos (incluyendo los malnutridos o tratados con DP tras el fallo de un trasplante renal) podrían presentar un riesgo de este tipo, aunque la evidencia disponible sobre la cuestión es también muy escasa. En el apartado de Epidemiología de las IAC se comentan estas cuestiones.

NOMENCLATURA

Este es otro aspecto controvertido de las IAC¹⁸. Cualquier profesional clínico experimentado sabe que definir qué es IAC es más complejo de lo que pueda parecer a primera vista. Basar el diagnóstico en la exudación y presencia de aislamiento bacteriano puede adolecer de baja sensibilidad, mientras que incluir todos los casos con signos inflamatorios, incluyendo el mero enrojecimiento periorificial, puede conducir a un sobrediagnóstico, ya que algunos cuadros inflamatorios locales son de naturaleza no infecciosa (irritación por cuerpo extraño o asociada al uso de desinfectantes o a tracción del catéter). Algunos intentos de categorizar de manera detallada estos procesos¹⁹ gozaron en su momento de amplia aceptación, pero han sido progresivamente relegados porque su complejidad no permitía esclarecer el abordaje del problema^{20,21}. La reciente guía ISPD¹⁰ aborda la cuestión desde la perspectiva quizá simplificadora, pero pragmática, que se ha ido imponiendo en los últimos años. Así, se sugiere que el diagnóstico se base solamente en la presencia de exudación purulenta. Por el contrario, la mera presencia de signos inflamatorios no se considera diagnóstica (aunque sí sospechosa). Además, el diagnóstico no requiere la presencia de un aislamiento microbiológico, por lo que se consolida la categoría de IAC con cultivo negativo¹⁰. En la práctica, es inhabitual, aunque no excepcional, que no se disponga de aislamiento microbiano. En nuestro centro, de un total de 354 IAC diagnosticadas (según el criterio ISPD 2023) entre 1990 y 2022, esta circunstancia solo se presentó en 12 casos (3,4%; datos no publicados). Asimismo, el aislamiento microbiano en ausencia de signos inflamatorios o exudación no se debe considerar IAC, sino colonización. Como ya se ha comentado, estudios previos han mostrado que, salvo en el caso concreto de SAu, la mera colonización tiene un valor predictivo limitado de ulterior IAC¹⁶. Es de máxima importancia que se homogenicen los criterios diagnósticos de IAC, para reducir la amplia variabilidad en las incidencias comunicadas sobre esta complicación²². De acuerdo con los criterios planteados por ISPD, se consideran inapropiadas tasas de IAC superiores a 0,40 episodios por paciente y año¹⁰.

El documento ISPD sugiere que el diagnóstico de infección del túnel del catéter peritoneal (tunelitis) se base en la presencia de signos inflamatorios en el trayecto del túnel subcutáneo del catéter, independientemente de la presencia de exudación¹⁰. Esta estrategia tiene sentido clínico, ya que una inflamación del trayecto subcutáneo difícilmente se asociará a una causa no infecciosa.

Se ha sugerido que el espectro etiológico de las IAC que se desarrollan precozmente (< 30 días) tras la inserción del catéter

podría diferir del general de las IAC. Por ello, esta categoría se individualiza en la guía ISPD¹⁰. En nuestra experiencia con 58 casos, el espectro etiológico fue similar en ambos grupos. Solamente se observó una mayor incidencia de IAC con cultivo negativo entre las infecciones precoces (el 12,1 frente al 2,7%; datos no publicados). La guía ISPD considera que no más del 5% de los catéteres deben complicarse con IAC en los 30 primeros días postinserción.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS AL CATÉTER

Resulta llamativa la relativa escasez de información en relación con la epidemiología de la IAC en DP. Limitándonos a estudios que explicitan el diagnóstico de acuerdo con la norma ISPD, un análisis en nuestro centro²³ mostró una incidencia de 0,18 episodios por paciente y año. Las infecciones fueron causadas mayoritariamente por SAu (40%), estafilococos coagulasa-negativos (13%), bacilos gramnegativos no fermentadores (11%) y enterobacterias (13%). El 12,6% de las infecciones fueron polimicrobianas. El análisis del perfil de riesgo mostró una notable incoherencia en cuanto a los factores predictivos basales (del efecto de medidas activas de prevención se tratará posteriormente), limitados a estados de portador de SAu, hipoalbuminemia y DP iniciada tras el fallo de un trasplante renal. Conviene resaltar que a la condición de diabético (un trastorno con clara predisposición a infecciones de partes blandas) no se asoció mayor riesgo de IAC, aunque un subanálisis más detallado detectó riesgo aumentado en diabéticos con mal control habitual²⁴. Un estudio más reciente, procedente de China²⁵, mostró una incidencia global de 0,13 episodios por paciente y año. En este caso, predominaron los estafilococos coagulasa-negativos (34%), con una incidencia relativamente menor de SAu (16%) y gramnegativos no fermentadores (1,4%), y el 15,1% de episodios con cultivo negativo. Nuevamente, el perfil de riesgo basal para IAC mostró resultados esencialmente negativos. Asimismo, un amplio estudio en población pediátrica²⁶ mostró una incidencia de IAC de 0,25 episodios por año. En este caso, SAu (35%) y gramnegativos no fermentadores (18%) predominaron como agentes causales. El análisis de factores de riesgo basales fue nuevamente decepcionante, lo que resalta una vez más la dificultad para modelar basalmente el riesgo de esta complicación en la práctica clínica. Por último, un estudio más reciente²² incluyó resultados locales y una revisión de la bibliografía, y mostró un espectro de incidencia de IAC entre 0,23 y 0,52 episodios por paciente y año, con predominio habitual de gérmenes grampositivos. Aunque en su momento se planteó que a la DP automatizada se le podría asociar mayor riesgo de IAC, debido a la posible tracción sobre el catéter durante las sesiones nocturnas, la experiencia publicada no avala esta suposición^{27,28}.

Aunque la presentación clínica de la IAC abarca un amplio espectro, que incluye comportamientos agresivos con IP y sepsis asociadas, lo más habitual es un inicio solapado, con enrojecimiento pericatóter, exudación progresivamente serosa-seropurulenta-purulenta y grados muy variables de molestia o dolor local. No es infrecuente que la infección se detecte al apreciarse una gasa manchada al realizar las curas locales, sin otras mani-

festaciones. Este comportamiento resalta la necesidad de una actitud vigilante por parte de pacientes y profesionales, ya que el diagnóstico y tratamiento precoces reducirán, presumiblemente, el riesgo de tunelitis e IP. El diagnóstico se confirma mediante anamnesis, inspección cuidadosa del orificio (es esencial la expresión cuidadosa ya que, a veces, la supuración no es aparente de forma espontánea) y toma de muestras para estudio microbiológico. La exploración debe incluir valoración del trayecto subcutáneo y del espacio entre el anillo externo del catéter y la piel, ya que la extrusión inminente o parcial puede influir sobre las actitudes que deben adoptarse. Aunque la tinción de Gram del exudado puede adelantar el diagnóstico etiológico, no suele ser habitual y no se ve tan útil como en el caso de las IP. En general, no se considera necesaria una prueba de imagen, salvo sospecha de tunelitis^{10,11}.

Un rasgo distintivo de las IAC es su tendencia a la recaída, en ocasiones con demoras relativamente prolongadas entre episodios. Las infecciones por gérmenes agresivos y persistentes (SAu o *Pseudomonas* spp) están sobrerrepresentadas y el riesgo de IP asociada y fracaso de la técnica es elevado, en estos casos²⁹.

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS AL CATÉTER

La ISPD dispone de un extenso número de recomendaciones para la prevención y manejo de la IAC en DP^{13,30-32}, actualizado, además, muy recientemente¹⁰. La capacidad de las IAC para generar IP y la asociación demostrada entre ambos tipos de infección⁵⁻⁸ ha dado lugar a que la guía de la SEN de IP dedique un amplio espacio a la prevención de la IAC como forma de prevenir las IP¹¹. Tanto la guía ISPD de IAC como la de la SEN de IP parten de revisiones exhaustivas y críticas de la bibliografía, por lo que, como es lógico, aportan numerosas sugerencias y recomendaciones bastante similares, aunque con algunas diferencias menores. Así, en el documento ISPD:

1. Se recomienda profilaxis antibiótica para la inserción de un catéter. Esta recomendación parte de la reducción del riesgo de IP. En cambio, no hay evidencia directa de que reduzca la IAC.
2. Se recomienda el cribado preinserción de catéter del estado de portador nasal de SAu y el tratamiento tópico de portadores (no se especifica régimen antibiótico).
3. Se indica (sugiere) que no hay datos que apunten a que la técnica de inserción del catéter o el diseño de este influyan en el riesgo ulterior de IAC³³. Se cita un metanálisis que sugiere un menor riesgo de IAC tras inserción percutánea que quirúrgica³⁴ y se comenta que la reducción del riesgo de IP por SAu en caso de usar catéteres con dos anillas indicaría que el riesgo de IAC también podría reducirse, pero sin sugerencia o recomendación al respecto.
4. Se sugiere cura cerrada durante 1 semana tras la inserción del catéter, con el fin principal de generar inmovilización, favorecer la cicatrización y así reducir el riesgo de IAC.
5. Se resalta la conveniencia de seleccionar con atención la zona de inserción del catéter, sobre todo en pacientes obesos, con ostomías o con incontinencia (no se emite sugerencia ni recomendación formal).

6. Se sugiere que el reentrenamiento puede reducir el riesgo de IAC. Esa sugerencia está apoyada por un único ensayo clínico de pequeño tamaño. Se comenta (sin recomendación ni sugerencia) que las estrategias integrales de entrenamiento podrían ser beneficiosas para prevenir las IAC (al igual que en el caso de las IP), pero no se aporta evidencia.
7. Se recomienda la cura diaria del orificio con mupirocina o gentamicina tópica (crema o pomada), sin preferencia aparente entre ambas que esté sustentada por evidencia. Hay que resaltar que la experiencia con mupirocina es mucho más amplia y, a pesar de algunas limitaciones metodológicas, bastante convincente³⁵. Otras alternativas, como el uso de miel medicinal³⁶, polisporina³⁷ o polihexamida³⁸, no se han consolidado hasta la fecha. Los datos del grupo PDO-PPS sugieren amplia variabilidad en las pautas antibióticas usadas con este fin³⁹.
8. Se sugiere que ningún desinfectante para la cura del orificio ha mostrado superioridad sobre otros.
9. Se recomienda una frecuencia mínima de cura del orificio de dos veces por semana, así como después de ejercicio físico intenso o deportes acuáticos. Esta recomendación está en cierta contradicción con la de la cura diaria del orificio con mupirocina/gentamicina.
10. Se sugiere que no es necesaria una cura que cubra el orificio de salida. Este planteamiento se basa en una experiencia limitada, por lo que la cuestión se debe considerar abierta a la presentación de nuevas evidencias.
11. Se recomienda mantener, en la medida de lo posible, la inmovilidad del catéter y evitar las lesiones por tracción.

La guía SEN de IP de 2022¹¹ muestra algunas diferencias menores con la guía ISPD de 2023 en lo relativo a las medidas preventivas. Así, se avala la cura diaria del orificio, apoyada por el 81% del grupo. También se especifica que el tipo de profilaxis antibiótica debe ser decidido en cada centro según el microbioma local. También se discute en extensión el problema de cómo protocolizar las curas locales con mupirocina, cuando ésta se prefiere a la gentamicina. Se debate la rentabilidad de la identificación y seguimiento de los portadores de SAu y, en caso de vigilancia evolutiva, se sugiere la conveniencia de monitorizar la sensibilidad de este microorganismo a la mupirocina.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS AL CATÉTER

La norma ISPD aporta las siguientes recomendaciones:

- *Cura diaria del catéter*, con el objetivo principal de monitorizar la evolución. La formación de granulomas se debe abordar precozmente. La cauterización con nitrato de plata es el procedimiento más habitual, aunque parece que los toques con clorhexidina dan resultados equivalentes y no son tan traumáticos¹⁰.
- Una vez establecido el diagnóstico, no se debe demorar el inicio del *tratamiento antibiótico empírico*. La norma ISPD avala la vía oral como preferente, siempre que sea posible. La cobertura antibiótica inicial debe cubrir SAu por ser, con diferencia, el agente causal más frecuente. Una cefalosporina de

primera generación o una penicilina con actividad antiestafilocócica son buenas opciones, salvo antecedente de colonización o infección por estafilococos resistentes a la meticilina o microorganismos gramnegativos, en cuyo caso se debe considerar la prescripción de vancomicina o antibióticos antipseudomónicos, respectivamente. En estos últimos casos, la vía intraperitoneal o intravenosa es una alternativa obligada. Se han propuesto otros protocolos de tratamiento empírico de las IAC, incluyendo quinolonas, macrólidos, clindamicina, linezolid o cotrimoxazol. Como en el caso de las IP, la adaptación de estos protocolos al microbioma local es fundamental.

- En cuanto al *seguimiento de la terapia*, se recomienda en esencia la individualización, con ciclos antibióticos de apenas 1 semana para las formas más leves, 2 semanas como estándar y, al menos, 3 semanas en caso de tunelitis o IAC por *Pseudomonas* spp. Se considera esencial una adecuada monitorización evolutiva de la infección para planificar el tratamiento. No es necesario, pero sí conveniente, realizar algún control microbiológico evolutivo con el fin de detectar colonizaciones persistentes.
- En caso de cultivo negativo, se debe considerar la posibilidad de infecciones por micobacterias atípicas, poco frecuentes, pero no excepcionales, sobre todo si la infección tiene un curso clínico refractario.
- En lo referente a medidas adicionales y/o invasivas (tabla 2)⁴⁰, la nueva norma ISPD recomienda:
 - Retirada de catéter en caso de IP simultánea o sobrevenida por el mismo microorganismo. La Guía SEN de IP de 2022 da una recomendación similar, aunque menos categórica, dejando la puerta abierta a la posibilidad de un tratamiento conservador individualizado, siempre que el curso de la IP asociada no sea complicado¹¹.

- Retirada y inserción simultáneas, con cambio del orificio de salida, en las infecciones de comportamiento refractario. Constituyen una excepción las infecciones profundas o las asociadas a IP, en cuyo caso se desaconseja esta estrategia.
- Afeitado o eliminación de la anilla superficial del catéter cuando se haya producido extrusión parcial o total, y la infección evolucione de manera tórpida o refractaria.

IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS AL CATÉTER

Las IAC tienen un potencial significativo de gravedad, que no ha sido adecuadamente cuantificado. Es escasa la información sobre mortalidad derivada de esta complicación. En nuestro centro (tabla 3), la mortalidad global fue del 2,5% fruto de causas de naturaleza no infecciosa en la mayoría de los casos. La mayoría de las muertes se asociaron a la presencia concomitante de IP o a eventos asociados a la retirada del catéter peritoneal. En más de 30 años hemos registrado un solo caso de fallecimiento por sepsis asociada a IAC (tunelitis con absceso de pared).

La mejor información sobre el impacto de las IAC en la supervivencia de la técnica procede del Registro Anzdata. De acuerdo con sus datos, las IAC causan entre el 2,9 (<https://www.anzdata.org.au/report/anzdata-45th-annual-report-2022-data-to-2021/>) y el 4% de los fallos de la técnica (transferencia a hemodiálisis)⁴¹. Un estudio multicéntrico más reciente, procedente de Japón, mostró resultados similares, e identificó esta complicación como causa del 5% de los ingresos hospitalarios⁴². Otros artículos destinados a analizar el fracaso

Tabla 2. Eficacia de medidas auxiliares para mejorar el manejo de la infección asociada a catéter de curso complicado

	Total	Pelado/eliminación de dacrón superficial	Cambio de ubicación del orificio de salida/nuevo túnel	Curetaje local
Número de estudios	20	11 6*	8	1
Número de catéteres	445	251 110*	182	12
Retirada del catéter	26,8%	32,9% 11,5%*	19,6%	8,3%
Persistencia o recurrencia de infección asociada al catéter	31,5%	46,2% 34,6%*	12,1%	16,7%
Tasa de complicaciones	2,7%	6,45% -	1,6%	-

*Con medidas adicionales al pelado de la anilla de dacrón [limpieza de tejido (resección en bloque) y/o construcción de nuevo túnel]. Adaptada de *Peritoneal Dialysis International*, Joel Jia Yi Soon, Nick Zhi Peng Ng, Shaun Qing-Wei Lee, and Seck Guan Tan. "Are salvage techniques safe and effective in the treatment of peritoneal dialysis catheter-related exit-site and tunnel infections? A systematic review and description of the authors' preferred technique". *Perit Dial Int.* 2022;42:591-601.

Tabla 3. Evolución de las infecciones de catéter peritoneal

Número de pacientes (seguimiento total)	1.046 (2.064 paciente-años)
Número de episodios de IAC	354
<i>Estado al final del episodio</i>	
Siguió en DP	338 (95,5%)
Transferencia a hemodiálisis	7 (2,0%)
Fallecimiento	9 (2,5%)
Sepsis por absceso de pared abdominal	1
Complicación inmediata tras retirada del catéter	2 (1 sangrado, 1 arritmia letal)
Infección peritoneal asociada a IAC	3
Causa aparentemente no relacionada con IAC	3 (3 eventos cardíacos)
IP asociada a IAC	42 (11,9%)
<i>Ingreso hospitalario</i>	
Total (n = 354)	93 (26,3%)
En presencia de IP (n = 42)	38 (90,5%)
Recaída	41 (11,6%)
<i>Retirada de catéter</i>	
Total (n = 354)	89 (25,1%)
En presencia de IP (n = 42)	33 (78,6%)

DP: diálisis peritoneal; IAC: infección asociada a catéter; IP: infección peritoneal
Tomado de Hospital Universitario de A Coruña, 1990-2022.

de la técnica o la mortalidad en DP no individualizan las IAC como causa del problema^{2,43-45}.

Otros efectos negativos de las IAC sobre los resultados de la DP en nuestro centro se presentan en la tabla 3.

CONCLUSIÓN

Las IAC constituyen una complicación relevante de la DP, por su incidencia relativamente elevada y sus efectos clínicos negativos,

tanto directos como por su capacidad de desembocar en IP. Existe poca información de calidad sobre las IAC en DP, aunque parece que se le está dedicando una atención creciente. Prácticas de prevención minuciosas, diagnóstico precoz y tratamiento eficaz constituyen los pilares para abordar esta complicación de la DP.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses en relación con este artículo.

Conceptos clave

1. Las infecciones asociadas al catéter (IAC) constituyen una causa secundaria, pero relevante, de morbilidad, mortalidad y fracaso de la técnica de diálisis peritoneal. Gran parte de estos efectos negativos se generan por su asociación con infecciones peritoneales.
2. El espectro etiológico de estas infecciones es amplio y está influido por la epidemiología local, pero *Staphylococcus aureus* representa, globalmente, el principal germen causal. Las IAC por *Pseudomonas* spp tienen menos incidencia, pero son temidas por su persistencia y frecuente agresividad clínica.
3. El diagnóstico de las IAC demanda un alto nivel de vigilancia, por su curso a menudo solapado.
4. La aplicación metódica de las medidas de prevención de las IAC contenidas en las guías de práctica clínica de la SEN de 2022 e ISPD 2023 debe dar como resultado tasas de incidencia por debajo de 0,40 episodios por paciente y año.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Nadeau-Fredette AC, Hawley C, et al. Multicenter registry analysis of center characteristics associated with technique failure in patients on incident peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1090-9.
- See EJ, Johnson DW, Hawley CM, Pascoe EM, Badve SV, Boudville N, et al. Risk Predictors and Causes of Technique Failure within the First Year of Peritoneal Dialysis: An Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:188-97.
- Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Time dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int*. 2010;30:170-7.
- Chindambaram M, Bargman JM, Quinn RR, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Patient and physician predictors of peritoneal dialysis technique failure: A population based, retrospective cohort study. *Perit Dial Int*. 2011;31:565-73.
- Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2735-46.
- Lloyd A, Tangri N, Shafer LA, Rigatto C, Perl J, Komenda P, et al. The risk of peritonitis after an exit site infection: a time-matched, case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1915-21.
- Mehrotra R, Singh H. Peritoneal Dialysis-associated peritonitis with simultaneous exit-site infection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:126-30.
- Van Diepen AT, Tomlisson GA, Jassal SV. The association between exit-site infection and subsequent peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1266-71.
- Van Diepen AT, Jassal SV. A qualitative systematic review of the literature supporting a causal relationship between exit-site infection and subsequent peritonitis in patients with end-stage renal disease treated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2013;33:604-10.
- Chow KM, Li PKT, Cho Y, Abu-Alfa A, Bavanandan S, Brown EA, et al. ISPD catheter-related infection recommendations: 2023 Update. *Perit Dial Int*. 2023;43:201-19.
- Pérez Fontan M (coord.), et al. Guía clínica de la Sociedad Española de Nefrología para la prevención y tratamiento de la infección peritoneal en diálisis peritoneal. *Nefrología*. 2022;42:3-58.
- Gadallah MF, Ramdeen G, Mignone J, Patel D, Mitchell L, Tatro S. Role of preoperative antibiotic prophylaxis in preventing postoperative peritonitis in newly placed peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:1014-9.
- Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, Figueiredo AE, Povlsen JV, Wilkie M, et al. Creating and maintaining optimal peritoneal dialysis access in the adult patient. 2019 Update. *Perit Dial Int*. 2019;39:414-36.
- Mupirocin Study Group. Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:2403-8.
- Bernardini J, Bender F, Florio T, Sloand J, Palm L, Montalbano L, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Antibiotic Exit Site Cream for Prevention of Exit Site Infection in Peritoneal Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:539-45.
- Pérez-Fontán M, Rosales M, Rodríguez-Carmona A, García-Falcón T, Valdés F. Incidence and clinical significance of nasal and pericatheter colonization by gramnegative bacteria among patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:118-22.
- Sampaio J, Machado D, Gomes AM, Machado I, Santos C, Lima N. Deciphering the contribution of biofilm to the pathogenesis of peritoneal dialysis infections: Characterization and microbial behaviour on dialysis fluids. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157870. doi: 10.1371/journal.pone.0157870. eCollection 2016.
- Campbell DJ, Brown FG, Craig JC, Gallagher MP, Johnson DW, Kirkland GS, et al. Assessment of current practice and barriers to antimicrobial prophylaxis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:619-27.
- Twardowski ZJ, Prowant BF. Current approach to exit-site infections in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1284-95.
- Sangeetha B, Deepa N, Hemalatha M, Latha CM, Ram B, Kumar VS. Exit-site infection: A comparison of classification systems. *Perit Dial Int*. 2018;38:462-3.
- Rigo M, Pecoito-Filho R, Lambie M, Tuon FF, Barretti P, Proenca de Moraes T. Clinical utility of a traditional score system for the evaluation of the peritoneal dialysis exit-site infection in a national multicentric cohort study. *Perit Dial Int*. 2021;41:292-7.
- Manani SM, Virzi GM, Giuliani A, Crepaldi C, Ronco C. Catheter-related infections in peritoneal dialysis: comparison of a single center results and the literature data. *J Nephrol*. 2019;32:837-41.
- Santos C, Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, Calvo M, López Muñoz A, López Calviño B, et al. Identification of targets for prevention of peritoneal catheter tunnel and exit-site infections in low incidence settings. *Perit Dial Int*. 2016;36:43-51.
- Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M, López Muñoz A, Ferreira T, García Falcon T. Correlation between glycemic control and the incidence of peritoneal and catheter tunnel and exit-site infections in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2014;34:618-26.
- Lin J, Ye H, Li J, Qiu Y, Wu H, Yi C, et al. Prevalence and risk factors for exit site infection in incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2020;40:164-70.
- Swartz S, Neu A, Mason AS, Richardson T, Rodean J, Lawlot J, et al. Exit site and tunnel infections in children on chronic peritoneal dialysis: findings from the Standardizing Care to Improve Outcomes In Pediatric End Stage Renal disease (SCOPE) Collaborative. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:1029-35.
- Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly T, Vale L, McLeod AM. Automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2991-8.
- Cnossen TT, Usvyat L, Kotanko P, van der Sande FM, Kooman JP, Carter M, et al. Comparison of outcomes in CAPD versus automated peritoneal dialysis. Results from a USA database. *Perit Dial Int*. 2011;31:679-84.
- Beckwith H, Clemenger M, McGrory J, Hisole N, Chelapurath T, Newbury S, et al. Repeat peritoneal dialysis exit-site infection: Definition and outcomes. *Perit Dial Int*. 2019;39:344-9.

30. Figueiredo A, Goh BL, Jenkins S, Johnson DW, Mactier R, Ramalakshmi S, et al. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis access. *Perit Dial Int.* 2010;30:424-9.
31. Piraino B, Bernardini J, Brown EA, Figueiredo A, Johnson DW, Lye WC, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int.* 2011;31:614-30.
32. Szeto CC, Li PKT, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, et al. ISPD catheter-related infection recommendations: 2017 Update. *Perit Dial Int.* 2017;37:141-54.
33. Htay H, Johnson DW, Craig JC, Schena FP, Strippoli GFM, Tong A, et al. Catheter type, placement and insertion techniques for preventing catheter-related infections in chronic peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD004680.
34. Agarwal A, Whitlock RH, Bamforth RJ, Ferguson TW, Sabourin JM, Hu Q, et al. Percutaneous versus surgical insertion of peritoneal dialysis catheters: a systematic review and metaanalysis. *Can J Kidney Health Dis.* 2021;8:20543581211052731.
35. Tsai CC, Yang PS, Liu CL, Wu CJ, Hsu YC, Cheng SP. Comparison of topical mupirocin and gentamicin in the prevention of peritoneal dialysis-related infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2018;215:179-85.
36. Johnson DW, Badve SV, Pascoe EM, Beller E, Cass A, Clark C. Antibacterial honey for the prevention of peritoneal-dialysis-related infections (HONEYPOT): A randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:23-30.
37. McQuillan RF, Chiu E, Nessim S, Lok CE, Roscoe JM, Tam P, et al. A randomized controlled trial comparing mupirocin and polysporin triple ointments in peritoneal dialysis patients: the MP3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:297-303
38. Núñez-Moral M, Sánchez-Álvarez E, González-Díaz I, Peláez-Requejo B, Fernández-Viña A, Quintana-Fernández A, et al. Exit-site infection of peritoneal catheter is reduced by the use of polyhexanide. results of a prospective randomized trial. *Perit Dial Int.* 2014;34:271-7.
39. Boudville N, Johnson DW, Zhao J, Bieber BA, Pisoni RL, Piraino B. Regional variation in the treatment and prevention of peritoneal dialysis-related infections in the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:2118-26.
40. Soon JJY, Ng NZP, Lee SQW, Tan SG. Are salvage techniques safe and effective in the treatment of peritoneal dialysis catheter-related exit site and tunnel infections? A systematic review and description of the authors' preferred technique. *Perit Dial Int.* 2022;42:591-601.
41. Lan PG, Clayton PA, Saunders J, Polkinghorne KR, Snelling PL. Predictors and outcomes of transfers from peritoneal dialysis to hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2015;35:306-15.
42. Kawanishi H, Marshall MR, Zhao J, McCullough K, Robinson B, Pisoni RL, et al. Mortality, hospitalization and transfer to hemodialysis and hybrid therapy in Japanese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2022;42:305-13.
43. Remón-Rodríguez C, Quirós-Ganga P, Portolés-Pérez J, Gómez-Roldán C, Miguel-Carrasco A, Borràs-Sans M, et al. Resultados del trabajo cooperativo de los registros españoles de diálisis peritoneal: análisis de 12 años de seguimiento. *Nefrología.* 2014;34:18-33.
44. Trinh E, Hnley JA, Nadeau-Fredette AC, Perl J, Chan CT. A comparison of technique survival in Canadian peritoneal dialysis and home hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1941-9.
45. Perl J, Fuller DS, Bieber BA, Boudville N, Kanjanabuch T, Ito Y, et al. Peritoneal Dialysis-related infection rates and outcomes: Results from the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2020;76:42-53.

¿Cómo afecta la diferencia de género a la nefrología?

Marta Arias-Guillén¹, María Dolores del Pino², Mercedes Salgueira³, Marco Montomoli⁴, Itziar Castaño⁵, Claudia Yuste⁶, Carolina Gracia Iguacel⁷, Beatriz Fernández-Fernández⁷, Juan Jesús Carrero⁸, M.^a Dolores Arenas⁹, Iara da Silva¹⁰, en representación del Grupo de Trabajo de Género y Salud Renal de la Sociedad Española de Nefrología

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

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁴Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínico Universitario. Valencia

⁵Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

⁶Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁷Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

⁸Servicio de Nefrología. Hospital de Danderyd. Departamento de Epidemiología Médica y Bioestadística. Karolinska Institutet. Solna. Suecia

⁹Fundación Renal. Madrid

¹⁰Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

NefroPlus 2023;15(2):9-21

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

RESUMEN

En línea con el creciente interés a nivel internacional que despiertan las diferencias basadas en el sexo y el género en la atención y la investigación nefrológica, y siguiendo las recomendaciones de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, desde el recientemente creado Grupo de Trabajo de Género en Salud en Nefrología hemos querido realizar esta revisión sistemática. En ella ahondamos en aspectos diversos, pero relevantes en la actualidad, respecto a las diferencias existentes en sexo y género, como son el riesgo cardiovascular, la diabetes y la preeclampsia, así como el acceso a las distintas opciones de tratamiento renal sustitutivo y el acceso vascular. No podemos olvidar cómo estas diferencias de género y salud inciden en el desarrollo de la propia especialidad de nefrología y en los retos futuros a los cuales nos enfrentamos. Por tanto, es imprescindible disponer de herramientas que nos ayuden a conocer y entender estas diferencias, para incorporarlas posteriormente a nuestra asistencia, docencia e investigación. El resultado final será lograr un tratamiento más efectivo y personalizado para nuestros pacientes con enfermedad renal.

Palabras clave: Género. Sexo. Embarazo. Cardiorrenal. Tratamiento renal sustitutivo. Enfermedad renal crónica.

How does gender difference affect nephrology?

In line with the growing international interest in sex and gender-based differences in nephrological care and research and following the recommendations of the 2030 Agenda for Sustainable Development, the recently created working group on Gender and Health in Nephrology wanted to carry out this systematic review. In it, we delve into various aspects that are currently relevant to the differences in sex and gender, such as cardiovascular risk, diabetes and preeclampsia, as well as access to different

Correspondencia: Marta Arias-Guillén

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
marias@clinic.cat

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

renal replacement treatment options and vascular access. We cannot forget how these differences in gender and health affect the development of the specialty of Nephrology itself, and the future challenges we face. Therefore, it is essential to have tools that help us to know and understand these differences, so that we can later incorporate them into our care, teaching and research. The final result should be a more effective and personalized treatment for our patients with kidney disease.

Key words: Gender. Sex. Pregnancy. Cardiorenal. Renal replacement therapy. Chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

A pesar del creciente interés en los distintos ámbitos de la nefrología desde hace ya algunos años en que inciden las diferencias de sexo y género¹⁻⁵, todavía queda mucho camino que recorrer en este importante tema, que abarca no solo las diferencias de género en salud sino también el desarrollo de la propia especialidad de nefrología⁶.

Aunque cada vez hay un mayor número de artículos científicos que detallan las diferencias basadas en el sexo y el género en la atención y la investigación nefrológica, no es infrecuente la generalización al otro sexo de estudios realizados en un solo sexo (generalmente masculino) y muy pocos estudios realizan análisis de subgrupos que ajusten los efectos del tratamiento según el sexo o el género⁷. Desde el Grupo de Trabajo de Género en Salud en Nefrología y, siguiendo las recomendaciones de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible⁸, hemos realizado esta revisión sistemática para ahondar en la influencia del sexo y el género en aspectos tan heterogéneos y relevantes en la nefrología como el riesgo cardiovascular, el acceso al tratamien-

to renal sustitutivo (TRS), el acceso vascular o el embarazo, concienciando a la comunidad nefrológica de la importancia de realizar una investigación adecuada para lograr tratamientos más efectivos y personalizados.

METODOLOGÍA

Como fuentes de datos y estrategia de búsqueda se han buscado artículos en PubMed que incluyan los términos «sexo», «género» con «tratamiento renal sustitutivo», «acceso vascular», «enfermedad renal crónica», «factores de riesgo cardiovascular», «embarazo», «preeclampsia» publicados en inglés y en castellano desde enero de 2000.

¿QUÉ SON DIFERENCIAS SEGÚN EL SEXO Y SEGÚN EL GÉNERO?

La perspectiva de género en el ámbito de la salud implica reconocer que hay diferencias en el estado de salud de mujeres y hombres que trascienden las diferencias biológicas y que puede ser también atribuibles a factores de tipo social. Las razones que

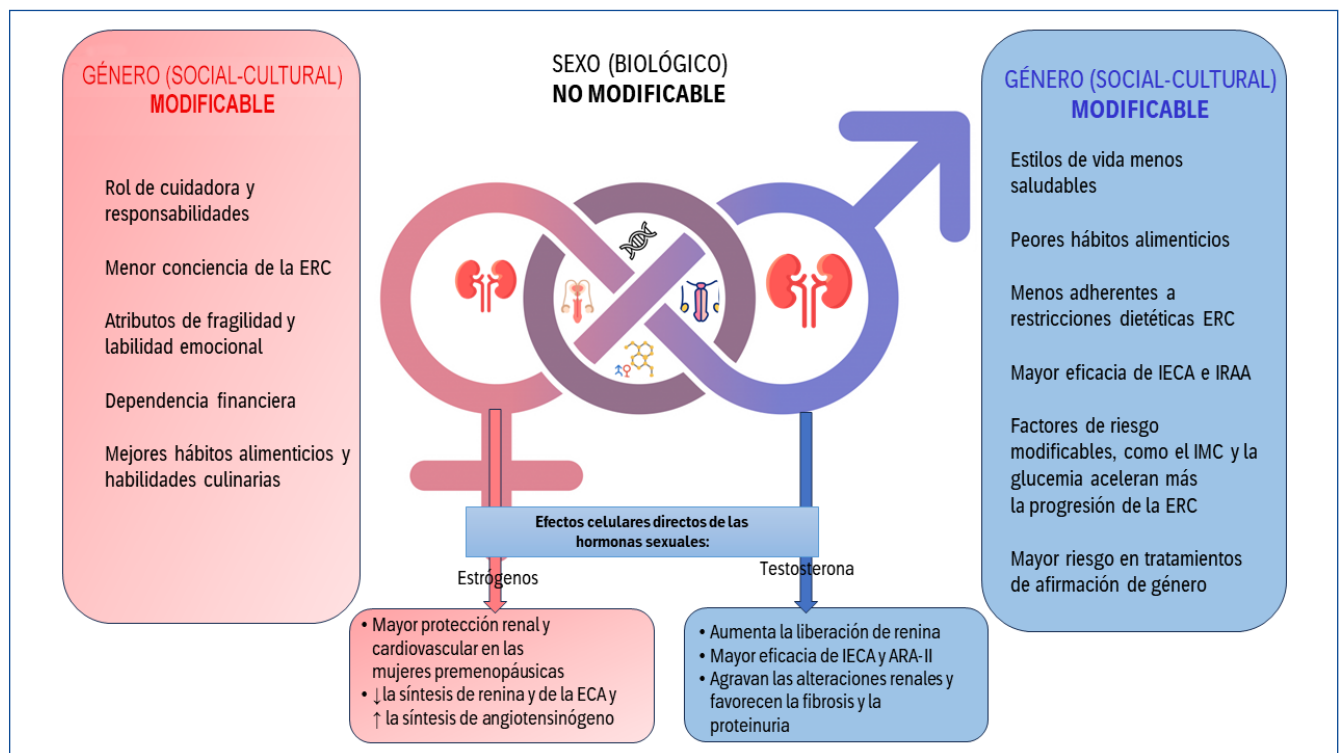


Figura 1. Diferencia conceptual entre sexo y género en la enfermedad renal. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; IRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

justifican todas estas diferencias pueden derivar de causas biológicas, no evitables (sesgo de sexo), pero estas diferencias biológicas según el sexo pueden amparar desigualdades de género en la toma de decisión sanitaria, fruto de un conocimiento sesgado. Por diferencias de sexo se entienden aquellas diferencias biológicas a nivel cromosómico, expresión génica específica y hormonas sexuales, y que estas no sean evitables.

Las diferencias de género hacen referencia al sentido de uno mismo como hombre o mujer en la sociedad, incluyendo factores como el estilo de vida, influencias medioambientales y nutricionales, según los cuales los hombres y las mujeres pueden ser tratados o podrían hacer frente a su enfermedad de una manera diferente (fig. 1).

Conocer las diferencias según el sexo en diferentes aspectos de la enfermedad renal (ER), como la prevalencia, la presentación clínica, la evolución y el tratamiento, puede ofrecer oportunidades de mejora en la atención sanitaria⁹. Las hormonas sexuales influyen directamente en la patogenia de la progresión de la ER. Después de la menopausia, las mujeres son más propensas a desarrollar hipertensión debido a la disminución de los niveles de estrógenos. Asimismo, son más proclives a reacciones adversas a los medicamentos, probablemente debido a cómo afectan las diferencias de sexo a la farmacocinética y la farmacodinámica¹⁰ (fig. 2).

¿QUÉ CONEXIÓN TIENE LA AGENDA 2030 PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE CON EL GÉNERO EN SALUD EN NEFROLOGÍA?

La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible es un programa impulsado por las Naciones Unidas cuyo objetivo principal es velar por la protección de las personas, el planeta y la prosperidad. Cuenta con 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) y con 169 metas, y abarca las esferas económica, social y ambiental. Su lema es «No dejar a nadie atrás». Esta Agenda 2030 muestra el compromiso de la comunidad internacional por la igualdad de género, que se refleja en el ODS 5, específicamente dedicado a

«Lograr la igualdad entre los géneros y empoderar a todas las mujeres y las niñas», y de forma transversal en el resto de los ODS.

En julio de 2018, España presentó ante las Naciones Unidas un Informe Nacional Voluntario sobre el avance de la Agenda, que incluía el Plan de Acción (2018-2020) para la implementación de la Agenda 2030, en el cual se incluye la igualdad de género como una política palanca, aceleradora del proceso para conseguir el logro de todos los ODS. Sin embargo ¿cómo puede planificarse un proyecto desde la perspectiva de género? Para planear con perspectiva de género, hay que:

- Identificar las principales desigualdades de género.
- Definir el problema central, pero también las causas en la igualdad de género y las actuaciones.
- Buscar la participación equitativa de hombres y mujeres en todos los momentos del proyecto.

Los problemas a los cuales nos enfrentamos son de índole global y no admiten solución si no es a través de la cooperación y con la participación de todos los actores, incluyendo la sociedad civil, por lo que será fundamental contar con datos, estadísticas y análisis de género de mayor calidad para este proyecto.

El ODS 3 está dedicado a «Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades». Su meta para 2030 es reducir una tercera parte de la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles y un pilar fundamental son la prevención y el tratamiento, y la ER es una de ellas.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Existen diferencias en la expresión génica de los cromosomas sexuales que tienen implicaciones directas en las enfermedades cardiovasculares. Como consecuencia, existen diferencias entre sexos en cuanto a la regulación autónoma, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la remodelación vascular y cardíaca¹¹, que se manifiestan en cambios en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Dada la relación existente entre los facto-

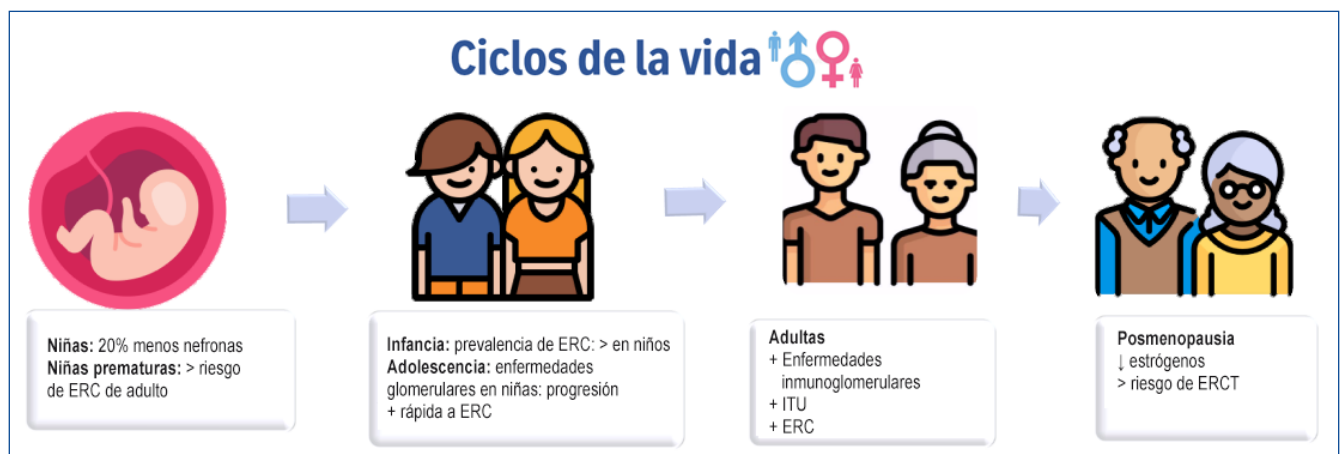


Figura 2. Vulnerabilidades únicas y específicas en función del sexo en diferentes etapas de la vida que condicionan la aparición de enfermedad renal crónica. ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; ITU: infección del tracto urinario.

res de riesgo cardiovascular y la ER, nos vamos a detener en algunos de ellos y en aquellos factores que son únicos en la mujer. Con este mayor conocimiento podremos incrementar el cuidado clínico de esta población

Diabetes

La nefropatía diabética (ND) es la causa más frecuente de ERC. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan un abordaje personalizado para reducir la carga de diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones, por lo que explorar el impacto del sexo y el género en la progresión de la ND puede proporcionar información para abordar el problema¹². Los diferentes metanálisis de sexo y género en la ND aportan datos contradictorios, probablemente debido a las diferencias hormonales o genéticas, así como a las diferencias en la prevalencia o el impacto de los principales factores de riesgo, estilos de vida diferentes entre países o la dificultad para acceder al sistema sanitario¹³. Recientemente, un estudio realizado en la población española con ND (con DM tipos 1 y 2) concluyó que¹⁴:

- Las mujeres tienen una albuminuria basal más baja y responden mejor al tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- En las mujeres con ND (en su mayoría posmenopáusicas), la pérdida de filtrado glomerular es más lenta y los factores predictivos de progresión rápida difieren del hombre, y en estas pueden influir los factores del estilo de vida (menos fumadoras e ingieren menos sodio, menos fosfato y menos potasio).

Las hormonas sexuales circulantes son variables a la hora de entender su desarrollo y progresión, así como las diferencias de expresión de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1) y tipo 2 (SGLT2)¹⁵. Los ensayos clínicos sobre prevención y tratamiento de la enfermedad diabética con agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 e inhibidores de SGLT2 se han realizado con un número desproporcionado de hombres. Si realmente queremos realizar una medicina más individualizada, urge llevar a cabo estudios específicos sobre los posibles mecanismos del desarrollo y la progresión de la ND tanto en modelos animales como en pacientes proporcionados por sexo¹⁶.

Mención especial merece la *diabetes gestacional*. Esta enfermedad se define como aquella DM diagnosticada más allá del primer trimestre del embarazo. La epidemia actual de obesidad y DM ha llevado a un aumento de la DM2 en mujeres en edad fértil, lo que ha dado lugar a un aumento del número de mujeres con DM2 no diagnosticada en el embarazo. Estas mujeres, en comparación con aquellas sin diabetes gestacional, tienen un riesgo considerablemente más elevado de padecer enfermedades cardio- y cerebrovasculares¹⁷, por lo que es imprescindible una intervención temprana, así como un seguimiento posterior.

Síndrome cardiorenal

La importancia del síndrome cardiorenal se destaca una vez más gracias a los recientes resultados del Registro CARDIOREN que

reveló una prevalencia sustancial del 70% de ER entre los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y puso de manifiesto diferencias de género significativas: las mujeres presentaban más casos de IC con fracción de eyección conservada (IC-FEC), valvulopatías, anemia, enfermedad renal avanzada y congestión¹⁸.

Asimismo, los hombres mostraban una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FER), miocardiopatía isquémica, hipertensión, fibrilación auricular e hiperpotasemia. Estos hallazgos se confirmaron en otras cohortes en que también las mujeres de comorbilidades como la diabetes, obesidad e hipertensión presentaron una mayor prevalencia¹⁹.

Existen diferencias de sexo en la fisiopatología de la IC, que dependen de los estrógenos, la expresión génica, la inflamación y las comorbilidades. Las técnicas de diagnóstico cardiológico, como electrocardiogramas y ecocardiogramas muestran variaciones influidas por factores relacionados con el sexo, como es el caso de la fracción de eyección ventricular izquierda. Estas diferencias pueden estar relacionadas con mecanismos endógenos mediados por estrógenos cuyos efectos beneficiosos protegen el ventrículo izquierdo de la remodelación y mantienen la función diastólica.

Los biomarcadores, como la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y el antígeno de cáncer 125 (CA125), también muestran diferencias de género. Los niveles de NT-proBNP suelen ser más elevados en las mujeres que en los hombres, pero estas disparidades disminuyen en los pacientes con IC, especialmente en aquellos con IC-FEp. La obesidad también influye de manera diferente en los niveles de NT-proBNP entre los géneros, con un efecto más pronunciado en las mujeres que en los hombres. En cuanto al CA125, un biomarcador que indica IC aguda, puede aumentar en ambos sexos, pero su concentración puede verse influida por factores fisiológicos, como la menstruación, o patologías ginecológicas, como la endometriosis²⁰.

La diferente respuesta al tratamiento entre hombres y mujeres es atribuida a la diferente regulación de la presión arterial y del sistema renina-angiotensina por las hormonas sexuales²¹. Las mujeres suelen necesitar dosis más bajas de antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona para obtener los mismos beneficios que los hombres^{22,23}.

Además, se ha sugerido que las mujeres pueden ser más susceptibles que los hombres a las alteraciones electrolíticas inducidas por los diuréticos del asa²⁴. Por último, el bloqueo de la acción de la aldosterona parece más eficaz en las mujeres con problemas cardiovasculares, especialmente obesidad e hipertensión²⁵.

Embarazo y enfermedad renal crónica

En cada etapa de la vida, desde el nacimiento hasta la vejez, las mujeres presentan vulnerabilidades únicas y específicas ante la ERC y sus complicaciones²⁶ (v. fig. 2). Existen numerosos factores de género, económicos y socioculturales que marcan estas diferencias respecto a los hombres. No obstante, existe una condición

exclusivamente propia de las mujeres: el embarazo²⁷ (fig. 3). La ERC afecta aproximadamente al 3% de las mujeres en edad fértil en los países desarrollados²⁸. Este porcentaje tiende a aumentar de manera significativa debido al retraso de la maternidad y al aumento constante de los casos de obesidad y diabetes.

La ER puede ser causa de complicaciones en el embarazo, y a su vez, el propio embarazo puede acelerar la progresión de la ERC²⁹. Todas las embarazadas con ERC tienen un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales²⁸, lo que plantea dudas y cuestiones éticas potencialmente desafiantes al equipo médico responsable en torno a la concepción y el mantenimiento de los embarazos. En las dos últimas décadas hemos aprendido que, una planificación previa al embarazo, así como una vigilancia estrecha durante el periodo gestacional, minimiza los riesgos asociados y somos capaces de reducir la tasa de complicaciones³⁰.

Preeclampsia y enfermedad renal crónica

El mayor conocimiento fisiológico del embarazo, el descubrimiento de los factores angiogénicos placentarios (factor de crecimiento placentario humano o PlGF y receptor del factor de crecimiento vascular 1 o sFLT-1), y la mayor evidencia del riesgo cardiológico asociado al embarazo ha introducido cambios tanto en la nomenclatura de la preeclampsia como en las complicaciones cardiovasculares asociadas al embarazo. En las nuevas guías de práctica clínica del American College of Obstetricians and Gynecologists, el término preeclampsia fue sustituido por trastornos hipertensivos del embarazo (THE), donde se incluyen los antiguos conceptos de hipertensión gestacio-

nal, preeclampsia, eclampsia y la hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta (tabla 1)³¹. La existencia de THE es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares³².

Desde una perspectiva nefrológica, la preeclampsia era considerada clásicamente como una ER transitoria y reversible que se solucionaba 1-3 meses tras el parto y, por ello, lo más habitual es que, una vez restablecida la función renal pospuerperio, ese grupo de pacientes no tenga seguimiento por parte de un nefrólogo. Sin embargo, hay evidencias de que la preeclampsia aumenta los riesgos de ERC G5D a largo plazo y, por tanto, refuerzan la necesidad de un seguimiento renal (que incluya el filtrado glomerular calculado, la medición de albuminuria y la presión arterial) de las pacientes que presentaron preeclampsia^{33,34}.

Finalmente, el embarazo de mujeres con ERC debe ser considerado una situación de alto riesgo tanto para la mujer como para el feto. Debe ser controlado por un equipo multidisciplinario de nefrólogos y obstetras, con la disponibilidad de un estrecho seguimiento durante el periodo prenatal.

TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

Diferencias en acceso y evolución al tratamiento renal sustitutivo

Globalmente hay más mujeres que hombres con ERC, pero las mujeres representan el 40% de los pacientes que reciben TRS³⁵. Los hombres tienen mayor riesgo de progresión a ER y más

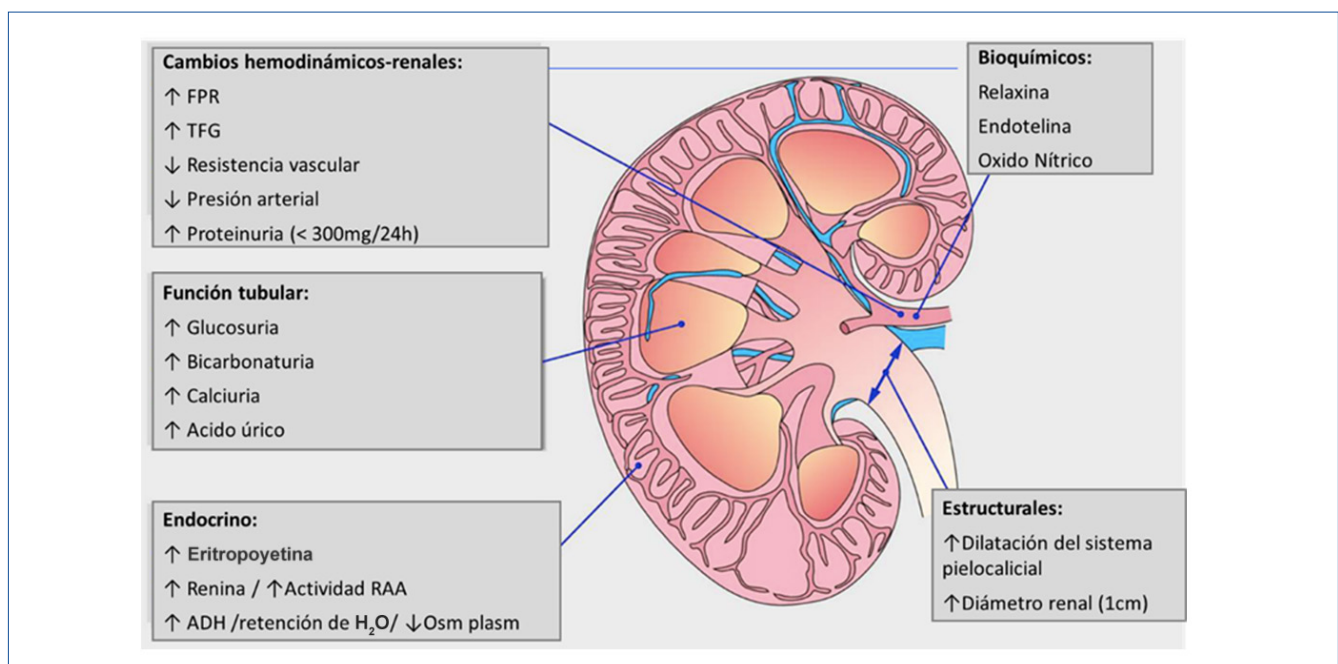


Figura 3. Cambios bioquímicos, estructurales, hemodinámicos-renales, tubulares y endocrinos que se producen durante el embarazo. Adaptada de Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:165-84.

ADH: hormona antidiurética; FPR: flujo plasmático renal; RAA: renina-angiotensina-aldosterona; TFG: tasa de filtrado glomerular. Esta figura no forma parte de la licencia de AA vigente y se reproduce con permiso de Springer Nature.

Tabla 1. Criterios diagnósticos generales para trastornos hipertensivos de Phipps, 2016 (modificado) y basados en el diagrama del American College of Obstetricians and Gynecologists de 2012

Diagnóstico clínico	Criterios
Hipertensión crónica/hipertensión esencial	PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg conocido hasta la semana 20 de embarazo (incluido antes de la concepción)
HTA gestacional	HTA de nueva aparición después de 20 semanas de gestación sin criterios de PE clásicos ni extendidos
Preeclampsia/eclampsia	HTA gestacional asociada con: *Criterios clásicos: proteinuria (\geq 300 mg en orina de 24 h), diagnosticada después de 20 semanas de gestación sin complicaciones hasta 2 semanas después del parto *Criterios ampliados (en ausencia de clásicos): Trombocitopenia: $<$ 100.000/ml Creatinina sérica $>$ 1,1 mg/dl o duplicación de concentración en ausencia de otra enfermedad renal Transaminitis al doble de la concentración normal Edema pulmonar Síntomas cerebrales/visuales
Preeclampsia/eclampsia superpuesta a la HTA crónica	Características de la preeclampsia/eclampsia observadas en la HTA crónica/HTA esencial después de 20 semanas de embarazo
Otros efectos de la HTA	HTA de bata blanca Efecto hipertensivo transitorio Efecto hipertensivo enmascarado HTA secundaria (enfermedad renal) Trastornos endocrinos Coartación de la aorta

HTA: hipertensión; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PE: preeclampsia

*Eclampsia: se entiende como un estado avanzado de preeclampsia que consiste en convulsiones en contexto y se asocia con el diagnóstico de PE.

probabilidad que las mujeres de acceder al TRS³⁶, mientras que estas tienen mayor comorbilidad, riesgo de hospitalización y peor calidad de vida tras iniciarlo. Estas diferencias en los resultados de progresión y el tratamiento de la ERC^{37,38} persisten incluso tras ajustar por comorbilidades y función renal, lo que sugiere que factores no biológicos pueden ser determinantes al explicar estas disparidades existentes entre sexos.

Diálisis

Las mujeres tienen más riesgo de iniciar diálisis tardíamente en minorías raciales y de bajo nivel económico o peor acceso a diálisis por diferencias geográficas³⁹, así como mayor riesgo de morir por un retraso en el inicio de la diálisis⁴⁰. Otra causa puede ser la mayor preferencia de las mujeres de mayor edad por un tratamiento conservador frente al inicio de la diálisis⁴¹. Estas diferencias se perpetúan en la atención nefrológica una vez iniciada la diálisis:

- En relación con el acceso vascular, las mujeres tienen más probabilidad que los hombres de iniciar hemodiálisis con catéter⁴²⁻⁴⁴,

de necesitar la creación de un segundo acceso vascular⁴⁵, de una menor probabilidad de transición a fístula arteriovenosa (FAV)⁴⁶ y de mayor tiempo de exposición a catéter. Este mayor uso de catéter en las mujeres podría justificar la pérdida de la ventaja de supervivencia respecto a la población general³⁵. La localización de la FAV también muestra diferencias entre sexos, pues los hombres tienen más probabilidad de realización a nivel distal⁴⁷ y menos de prótesis⁴⁸.

Las principales razones biológicas a las cuales se atribuye el mayor uso de catéteres en mujeres es la creencia de que el diámetro de sus vasos es más pequeño, aunque varios estudios no lo demuestran, ni establecen que sea determinante para el funcionamiento AV⁴⁷⁻⁴⁹. Aunque las FAV radiocefálicas han mostrado menor funcionalidad en mujeres que en hombres, esto no se observa en FAV braquiocefálicas⁴⁸. Algunos estudios no encuentran diferencias por sexo en el fracaso de la FAV quizás atribuible a una mejora en la técnica o a la experiencia del cirujano⁵⁰. Sin embargo, el hecho de que estos resultados se observen en diferentes países debe hacer replantearnos otros factores más allá de la biología⁵¹.

Una peor atención prediálisis a mujeres de bajos recursos en algunos países⁴⁴ o la existencia de una menor preferencia de las mujeres por las FAV en relación con los hombres (el 58 frente al 69%), que se atribuyen a miedo y razones estéticas⁵², pueden ser factores que influyan en el resultado final del acceso vascular y que habrá que abordar.

- *Las mujeres pueden recibir menos dosis de diálisis que los hombres.* Alcanzar una dosis mínima de diálisis es responsabilidad de los nefrólogos y representa un área abierta a la mejora. Puesto que la edad, el sexo y la comorbilidad no se pueden cambiar, los parámetros de diálisis deben ajustarse para garantizar que el paciente reciba un tratamiento óptimo. Un análisis secundario del estudio HEMO demostró que la dosis de diálisis medida por Kt/V es infraestimada en mujeres y hombres de bajo peso⁵³. Por esta razón, algunos autores han propuesto utilizar el Kt/V estándar ajustado al área de superficie corporal⁵⁴. Las mujeres en general se dializan menos tiempo que los hombres (< 12 h/sem), pero necesitan alcanzar dosis de diálisis superiores a los hombres (Kt/V > 1,6) para disminuir su mortalidad⁵⁵.

Trasplante

Las disparidades de género también pueden ser observadas en el acceso y los resultados del trasplante renal⁵⁶.

- *Entrada y situación en lista de espera:* las mujeres entran menos en lista de espera de trasplante renal y este desequilibrio entre los sexos existe en todas las listas de órganos sólidos, a excepción del trasplante pulmonar⁵⁷ y tienen menos probabilidades de recibir un trasplante tanto de donante fallecido como de donante vivo. Se ha descrito que las mujeres tienen 1,45 veces más probabilidades de no haber recibido información sobre el trasplante renal como opción terapéutica⁵⁸. Una de las razones es que los profesionales históricamente han considerado a las mujeres más frágiles. En la mayoría de los países, los donantes vivos son fundamentalmente mujeres y la mayoría de las donaciones fueron de madres a hijos (32,1%) y de esposas a sus maridos (el 90,7 frente al 9,3%)⁵⁶. Estas diferencias se atribuyen a factores socioculturales, dado el rol de cuidadoras dentro de la familia, la mayor capacidad de autosacrificio y sentido de la responsabilidad. Estudios recientes han demostrado que la decisión de una mujer de donar un riñón está impulsada principalmente por su deseo de mejorar la vida y la salud del receptor, así como la sensación de empoderamiento más que al hecho de que los hombres perciban mayores ingresos⁵⁹.
- Respecto a los *resultados de supervivencia del injerto*, se encuentran diferencias en cuanto a la supervivencia del trasplante, relacionadas con el género del receptor. Los hombres tienen peor pronóstico y se atribuye a su peor adherencia al tratamiento, a su menor preocupación por proteger el injerto⁶⁰, a la protección renal de las hormonas femeninas y a la mayor tasa de progresión de la ERC. La influencia del género del donante en la supervivencia del injerto es más discutida y muestra resultados discordantes, pues unos estudios no encuentran diferencias, mientras que otros muestran una peor supervivencia de los riñones

de mujeres donantes, lo que se atribuye al menor número de nefronas y mayor antigenicidad por expresar más antígenos leucocitarios humanos⁵⁶ o mayor susceptibilidad a los nefrotóxicos.

Embarazo y tratamiento renal sustitutivo

Es bien conocido que la enfermedad renal en etapa avanzada se asocia con una disminución de la fertilidad. Sin embargo, debido a la mejora en la atención materno-fetal y el avance en las técnicas de diálisis, el embarazo en diálisis es cada vez más frecuente⁶¹.

La frecuencia real de embarazos en pacientes en diálisis es desconocida, ya que solo algunos registros valoran la tasa de embarazo en diálisis. Registros antiguos de 1996 establecían una tasa de embarazos en diálisis en tono al 0,3-0,4%^{62,63}. Registros posteriores, como el ANZDATA, establecen una tasa de embarazo del 3,3 por 1.000 personas-año en 1996-2008. Se sugiere que este aumento podría ser debido a la utilización de dializadores de alto flujo y esquemas de diálisis más intensiva⁵ (con más de 36 h de tratamiento a la semana) que se asocian con mayores tasas de supervivencia fetal y menor riesgo de prematuridad en comparación con esquemas de diálisis menos intensivos^{64,65}.

Pese al mantenimiento de la función renal residual en las pacientes en diálisis peritoneal, las tasas de embarazo son menores en comparación con las de las pacientes en hemodiálisis⁶⁶. Se sugieren como razones el daño que sufre el óvulo por las soluciones hipertónicas y la interferencia mecánica en el tránsito del óvulo por la existencia de un espacio peritoneal lleno de líquido⁶⁷.

Las recomendaciones más recientemente publicadas sobre la prescripción de diálisis en el embarazo se recogen en la tabla 2⁶⁸.

A pesar de la mejora de los resultados, el embarazo en pacientes en diálisis a largo plazo conlleva muchas complicaciones durante y después del embarazo, continúa siendo un escenario clínico desafiante y de alto riesgo, que se beneficia de la experiencia multidisciplinaria e interprofesional. Nefrólogos, obstetras de alto riesgo, neonatólogos, dietistas y enfermeras deben unirse para brindar esta atención altamente especializada.

REPRESENTACIÓN DE LA MUJER EN NEFROLOGÍA

El problema del sesgo de género trasciende incluso el mundo de la nefrología al igual que ocurre en otras especialidades. Resulta sorprendente la desproporcionada infrarrepresentación de mujeres en puestos de responsabilidad, a pesar de que en nuestro país hay más mujeres estudiantes y licenciadas en medicina, lo que dibuja el conocido gráfico de tijera (fig. 4). Aunque los hombres son minoría entre los socios de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) (42%), representan el 62% de las jefaturas de servicio de España, suponen el 53,2% de la junta directiva de la SEN, ostentan el 100% de las cátedras de nefro-

Tabla 2. Prescripción de diálisis en pacientes embarazadas

Diálisis intensiva

- Aumentar la duración de la diálisis a 36 h por semana (5-7 sesiones/semana)
- Qb 300 ml/min y Qd de 400 ml/min
- La anticoagulación con heparina es segura

Composición del dializado

Sodio 137-140 mmol/l

Potasio 2-3 mmol/l

Calcio Aumentar a 1,5-1,75 mmol/l

Bicarbonato 25 mmol/l

Presión arterial y ultrafiltración

- La ultrafiltración debe individualizarse para evitar inestabilidad hemodinámica. El peso seco puede aumentar de 300 a 500 mg/semana en el segundo y el tercer trimestres
- Objetivo de presión arterial: 120/70-140/90 mmHg. Debe vigilarse la aparición de preeclampsia
- Suspender IECA y ARA-II. Los diuréticos deben prescribirse con precaución debido al riesgo de hipoperfusión placentaria
- Prescribir aspirina a dosis bajas entre las semanas 10 y 12 de gestación

Calcio y fósforo

- Dada la mayor frecuencia de la diálisis, fomentar el aumento de fosfato en la dieta. Incluso la suplementación en el líquido de diálisis puede ser necesaria
- Se deben suspender los quelantes de fosfato no cálcicos
- Se recomienda 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) si se constata deficiencia

Adaptada de Hladunewich MA, Tangirala N. Hemodialysis Prescription in Pregnant Women. *Kidney News*. 2023;15(8):17.

Reproducida con permiso de la ASN Alliance for Kidney Health.

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina;

Qb: flujo de sangre; Qd: flujo de baño de diálisis.

logía y son el 87,5% de los profesores titulares. Los hombres conforman el 81% de los miembros del comité editorial de la revista *Nefrología* y son la mayoría de los ponentes tanto del programa oficial de la SEN de 2022 (57,4%) como del programa de la industria (68,2%)⁶.

Curiosamente, en las especialidades con menor porcentaje de mujeres, la proporción de mujeres ponentes frente a mujeres especialistas es mayor. De igual modo, existe una fuerte asociación entre la proporción de mujeres en el comité organizador de las conferencias y la proporción de mujeres ponentes en estas⁶⁹.

Con los datos expuestos, la pregunta está clara: ¿por qué existe esta disparidad en el porcentaje de especialistas y mujeres en los puestos de responsabilidad en nefrología? Es un problema multifactorial, pero es una realidad que está universalmente relacionada con el hecho de tener hijos y la disparidad entre el tiempo invertido en los cuidados entre ambos progenitores⁷⁰. Ni el relevo generacional ni el trabajo a tiempo parcial, la antigüedad o las interrupciones en la carrera al parecer influyen en este tema⁷¹. El desinterés por el poder que se gesta en las mujeres

desde la infancia y las pocas referentes mujeres científicas que se muestran durante la formación básica, hace que las mujeres no sean capaces de visualizarse en dichos puestos y, por tanto, no aspiran a ellos. La esperanza para el cambio la traen iniciativas para promover el desarrollo de las mujeres como Women in Nephrology⁷² o Women in Transplantation⁷³ o el recientemente fundado grupo de trabajo de la SEN GenderEn, que firma este trabajo.

RETOS FUTUROS

A pesar de que en las últimas 2 décadas se han producido avances importantes en la comprensión de las diferencias de sexo y género en el ámbito de la nefrología, así como en los riesgos asociados al embarazo entre mujeres con ERC, en la fisiopatología y los biomarcadores de la preeclampsia, y en la atención a mujeres embarazadas en diálisis, hoy día quedan *muchas preguntas sin respuesta*. No está claro si existen diferencias de sexo en las respuestas terapéuticas a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina, tampoco se conoce el impacto de diversos tratamientos por nivel o pro-

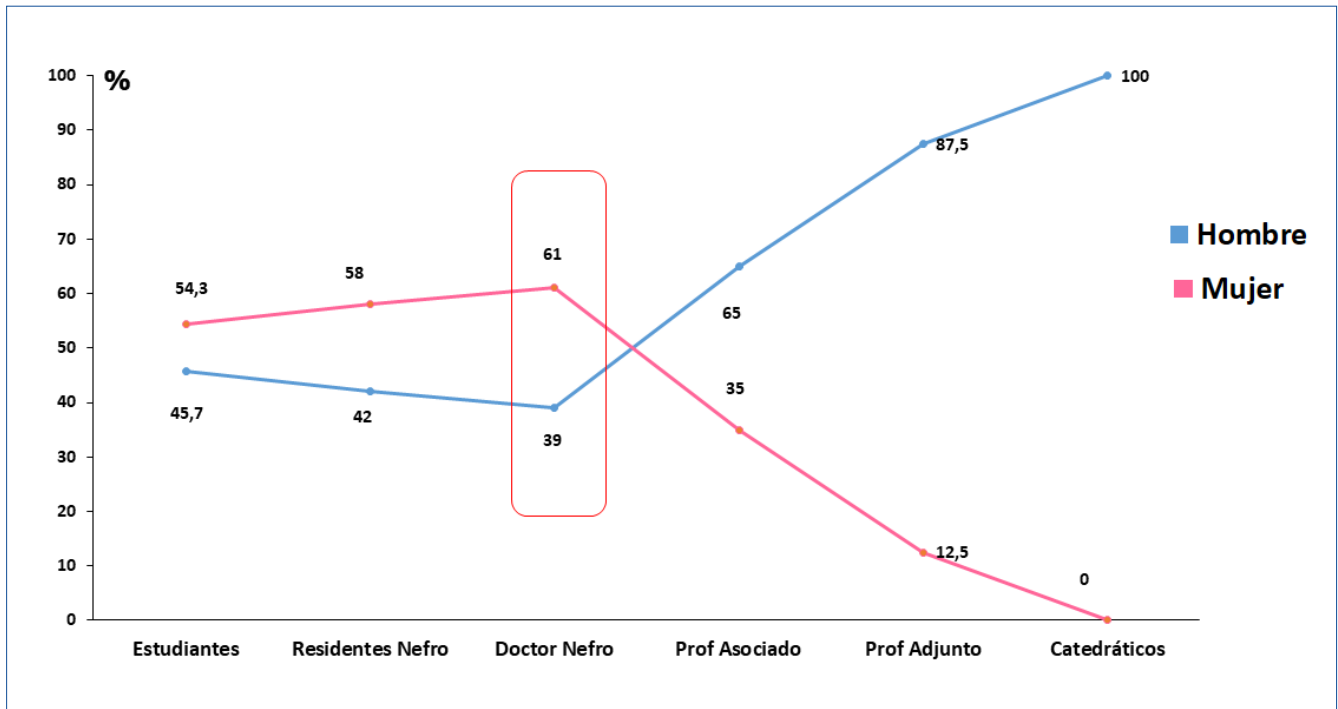


Figura 4. Situación actual de la mujer en la docencia en nefrología.

porción de hormonas sexuales. En los países subdesarrollados, ¿cómo impactan las diferentes circunstancias económicas y sociales en la salud de las mujeres, y cuál es el impacto en la ERC del creciente predominio de la obesidad, la diabetes y la hipertensión con relación a la diferencia de género?

La salud reproductiva es también un desafío para las mujeres con enfermedades renales. Es necesario, en primer lugar, una mayor concienciación en la necesidad de abordar estos temas en nuestra práctica clínica diaria y establecer programas eficaces que garanticen el seguimiento multidisciplinario y adecuado de la paciente renal embarazada.

A su vez, el embarazo es una ocasión valiosa para el diagnóstico precoz de la ERC y el posterior desarrollo de programas tanto de prevención de la progresión como de prevención de las complicaciones. No podemos dejar escapar del foco de atención nefrológico situaciones como el seguimiento de los embarazos de riesgo que incluya todos los niveles de daño y enfermedad renal, el tratamiento multidisciplinario de la preeclampsia o el seguimiento por nefrología pediátrica de los recién nacidos prematuros o con bajo peso. Solo de esta manera se podrá optimizar la salud y el bienestar futuro de madres e hijos.

También es importante aplicar la perspectiva de género y sexo en la investigación médica. Para ello ha surgido recientemente el Decálogo PROGÉNEROS⁷⁴, una herramienta útil para que tanto autores como revisores de revistas científicas dispongan de pautas específicas y relevantes en cada paso del proceso científico,

desde la formulación de la pregunta científica hasta la interpretación y difusión de los resultados (tabla 3).

Como mínimo, la población del estudio deberá ser proporcional y reflejar la distribución por género de la población objetivo con la afección, para mantener la generalización de los resultados del estudio. También se deberán tener en cuenta las barreras a la atención médica y los resultados adversos a los cuales se enfrentan las personas transgénero, no binarias o de género diverso⁷⁵, por lo que será importante la inclusión de estos colectivos. También debe aplicarse un enfoque basado en el riesgo para los criterios de admisibilidad basados en el sexo o el género (p. ej., las mujeres en edad fértil no deben excluirse por defecto).

Respecto a los ODS, el reloj sigue su curso imparable y el año 2030 está próximo. Disponemos de 6 años para cumplir al máximo posible estos objetivos que buscan hacer un mundo más justo y lograr un futuro mejor y más sostenible para todos. Para ello, la agenda futura de salud renal debería incluir programas destinados a promover el acceso equitativo a la educación sanitaria para lograr así la equidad en salud. A este respecto, se deben tener en cuenta las barreras a la atención médica y el desconocimiento a que se enfrentan las personas transgénero, no binarias o de género diverso⁷⁵.

El momento actual se ofrece como una gran oportunidad para que, desde las distintas sociedades nefrológicas, se apoyen estos planes de atención médica, se desarrollen y definan mejores prácticas y agendas de investigación futuras y, en

Tabla 3. Decálogo PROGÉNEROS. Consideraciones respecto al uso de la variable sexo/género en investigación

1	P	Ser PRECISO en el uso de los términos sexo y género. No son sinónimos
2	R	REFLEXIONAR sobre el abordaje de sexo/género en investigaciones anteriores y sobre el interés en su estudio
3	O	OBJETIVAR el sexo/género en el diseño del estudio y recogida de datos
4	G	GARANTIZAR proporciones adecuadas para cada categoría de sexo/género
5	E	ESTIMAR el tamaño muestral para el análisis de sexo/género
6	N	NOTIFICAR los datos crudos por sexo/género en Resultados y Material suplementario o en un acopio de datos accesible
7	E	EXPONER los tamaños de efecto y distribuciones en gráficas de dispersión y no solamente medias, desviaciones estándar o valores de p
8	R	REPORTAR tanto los resultados positivos como negativos en análisis diferenciados por sexo/género
9	O	OBVIAR interpretaciones erróneas en análisis <i>a posteriori</i>
10	S	SUBRAYAR si los resultados son generalizables en las diferentes categorías de sexo/género en la Discusión

Adaptada de Sugranyes G, Sebastià MC, García-Delgar B, Forcadell E, Coll-Vinent B. Considerations regarding the use of the sex/gender variable in research: moving towards good practice. *Progenders decalogue*. *Emergencias*. 2023;35(4):303-305⁷⁴, con permiso del propietario del copyright.

última instancia, se optimicen los resultados de las generaciones presentes y futuras que viven con enfermedad renal o están en riesgo de padecerla. En este sentido, en febrero de 2023 se celebró en Atenas la Conferencia de Controversias de KDIGO en mujer y salud renal, con profesionales de diferentes especialidades (nefrología, obstetricia, salud reproductiva, pediatría/neonatología, etc.) para identificar cuestiones

clave de género y sexo en la salud renal, lo que es un importante paso para crear conciencia y fomentar programas específicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Conceptos clave

1. Las diferencias de sexo y género no deben suponer barreras para acceder a la atención nefrológica.
2. La perspectiva de género desempeña un papel fundamental en el tratamiento de diferentes enfermedades renales con origen en factores de riesgo cardiovascular. Considerar estas diferencias de sexo es crucial para lograr un tratamiento más efectivo y personalizado.
3. La salud reproductiva es un desafío para las mujeres con enfermedades renales y las complicaciones del embarazo pueden ejercer un impacto negativo en la salud renal tanto de las mujeres como de sus hijos.
4. Una planificación AV adaptada a las necesidades especiales de las mujeres podría mejorar los resultados y darles la mejor opción AV.
5. Una mejor comprensión de las diferencias y disparidades específicas de sexo y género justifica más investigación. Esto nos permite mejorar los resultados y avanzar hacia la equidad para los pacientes de todo el espectro de la enfermedad renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arenas Jiménez MD, Martín-Gómez MA, Carrero JJ, Ruiz Cantero MT. Nephrology from a gender perspective. *Nefrología*. 2018;38:463-5. doi: 10.1016/J.NEPRO.2018.04.001.
2. Hödlmoser S, Carrero JJ, Kurnikowski A, et al. Kidney Function, Kidney Replacement Therapy, and Mortality in Men and Women. *Kidney Int Rep*. 2021;7:444-54. doi: 10.1016/J.EKIR.2021.12.024.
3. Natale P, Hecking M, Kurnikowski A, et al. Perspectives of Nephrologists on Gender Disparities in Access to Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(10). doi: 10.2215/CJN.000000000000238.
4. Tong A, Evangelidis N, Kurnikowski A, et al. Nephrologists' Perspectives on Gender Disparities in CKD and Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2021;7:424-35. doi: 10.1016/J.EKIR.2021.10.022.
5. Hecking M, Hödlmoser S, Ahmed SB, Carrero JJ. The Other Way Around: Living With Chronic Kidney Disease From the Perspective of Men. *Semin Nephrol*. 2022;42:122-8. doi: 10.1016/J.SEM-NEPHROL.2022.04.003.
6. García de Vinuesa MS, García-Prieto AM a, Yuste Lozano C. Mujeres pioneras en la nefrología española. *Nefrología*. doi: 10.1016/j.nefro.2023.04.007.
7. Collister D, Pyne L, Bhasin AA, et al. Sex and Gender in Randomized Controlled Trials of Adults Receiving Maintenance Dialysis: A Meta-epidemiologic Study. *Am J Kidney Dis*. 2023;81:575-82.e1. doi: 10.1053/J.AJKD.2022.10.015.
8. Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030. Objetivos de Desarrollo Sostenible/ODS. <https://www.mdsocialesa2030.gob.es/agenda2030/index.htm>.
9. Carrero JJ. Gender differences in chronic kidney disease: underpinnings and therapeutic implications. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33:383-92. doi: 10.1159/000320389.
10. Nwia SM, Leite APO, Li XC, Zhuo JL. Sex differences in the renin-angiotensin-aldosterone system and its roles in hypertension, cardiovascular, and kidney diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10. doi: 10.3389/FCVM.2023.1198090.
11. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JAE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res*. 2016;118:1273-93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307547.
12. Giandalia A, Giuffrida AE, Gembillo G, et al. Gender differences in diabetic kidney disease: Focus on hormonal, genetic and clinical factors. *Int J Mol Sci*. 2021;22. doi: 10.3390/ijms22115808.
13. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem*. 2014;60:44-52. doi: 10.1373/CLINCHEM.2013.202549.
14. Fernandez-Fernandez B, Mahillo I, Sanchez-Rodriguez J, et al. Gender, Albuminuria and Chronic Kidney Disease Progression in Treated Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2020;9. doi: 10.3390/JCM9061611.
15. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317:F456-F462. doi: 10.1152/AJPRENAL.00249.2019.
16. Loeffler I, Ziller N. Sex-Related Aspects in Diabetic Kidney Disease—An Update. *J Clin Med*. 2023;12. doi: 10.3390/jcm12082834.
17. Xie W, Wang Y, Xiao S, Qiu L, Yu Y, Zhang Z. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378. doi: 10.1136/BMJ-2022-070244.
18. Cobo Marcos M, de la Espriella R, Gayán Ordás J, et al. Sex differences in Cardiorenal Syndrome: Insights from CARDIOREN Registry. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20:157-67. doi: 10.1007/S11897-023-00598-X.
19. Conde-Martel A, Arkuch ME, Formiga F, et al. Gender related differences in clinical profile and outcome of patients with heart failure. Results of the RICA Registry. *Rev Clin Esp*. 2015;215:363-70. doi: 10.1016/J.RCE.2015.02.010.
20. Maidana D, Bonanad C, Ortiz-Cortés C, et al. Sex-Related Differences in Heart Failure Diagnosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20:254-62. doi: 10.1007/S11897-023-00609-X.
21. Hilliard LM, Sampson AK, Brown RD, Denton KM. The "his and hers" of the renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:71-9. doi: 10.1007/S11906-012-0319-Y.
22. Miller JA, Cherney DZ, Duncan JA, et al. Gender differences in the renal response to renin-angiotensin system blockade. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2554-60. doi: 10.1681/ASN.2005101095.
23. Agarwal A, Peters SAE, Chandramouli C, Lam CSP, Figtree GA, Arnott C. Guideline-Directed Medical Therapy in Females with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18:284-9. doi: 10.1007/S11897-021-00524-Z.
24. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:328-36. doi: 10.1002/EJHF.462.
25. Davel AP, Jaffe IZ, Tostes RC, Jaissier F, Belin de Chantemèle EJ. New roles of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease: translational and sex-specific effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315:H989-H999. doi: 10.1152/AJPHEART.00073.2018.
26. Lali R, Mannon RB. From the Cradle to the Grave: The Life Cycle of Gender Disparities in Kidney Care. *Kidney Int Rep*. 2022;7:363-5. doi: 10.1016/J.EKIR.2022.01.1051.
27. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):165-184. doi: 10.1038/NRNEPH.2017.187.
28. Piccoli GB, Attini R, Vasario E, et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:844-55. doi: 10.2215/CJN.07911109.
29. Wiles K, Webster P, Seed PT, et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3-5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:2008-17. doi: 10.1093/NDT/GFAA247.
30. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1964-78. doi: 10.2215/CJN.09250914.
31. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99:159-67. doi: 10.1016/S0029-7844(01)01747-1.
32. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: A guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243-62. doi: 10.1161/CIR.0B013E31820FAAF8.
33. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359:800-9. doi: 10.1056/NEJM0A0706790.

34. Covella B, Vinturache AE, Cabiddu G, et al. A systematic review and meta-analysis indicates long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. *Kidney Int.* 2019;96:711-27. doi: 10.1016/J.KINT.2019.03.033.
35. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:151-64. doi: 10.1038/NR-NEPH.2017.181.
36. Antlanger M, Noordzij M, Luijngaarden M van de, et al. Sex Differences in Kidney Replacement Therapy Initiation and Maintenance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1616-25. doi: 10.2215/CJN.04400419.
37. Hödlmoser S, Carrero JJ, Kurnikowski A, et al. Kidney Function, Kidney Replacement Therapy, and Mortality in Men and Women. *Kidney Int Rep.* 2021;7:444-54. doi: 10.1016/j.ekir.2021.12.024.
38. Carrero JJ, Hecking M, Ulasi I, Sola L, Thomas B. Chronic Kidney Disease, Gender, and Access to Care: A Global Perspective. *Semin Nephrol.* 2017;37:296-308. doi: 10.1016/J.SEMNEPHROL.2017.02.009.
39. Streja E, Nicholas SB, Norris KC. Controversies in timing of dialysis initiation and the role of race and demographics. *Semin Dial.* 2013;26:658-66. doi: 10.1111/SDI.12130.
40. Lim WH, Chen JHC, Minas K, et al. Sex Disparity in Cause-Specific and All-Cause Mortality Among Incident Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2023;81:156-67.e1. doi: 10.1053/J.AJKD.2022.07.007.
41. Morton RL, Turner RM, Howard K, Snelling P, Webster AC. Patients who plan for conservative care rather than dialysis: a national observational study in Australia. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:419-27. doi: 10.1053/J.AJKD.2011.08.024.
42. Arya S, Melanson TA, George EL, et al. Racial and Sex Disparities in Catheter Use and Dialysis Access in the United States Medicare Population. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:625-36. doi: 10.1681/ASN.2019030274.
43. Angelici L, Marino C, Umbro I, et al. Gender Disparities in Vascular Access and One-Year Mortality among Incident Hemodialysis Patients: An Epidemiological Study in Lazio Region, Italy. *J Clin Med.* 2021;10. doi: 10.3390/JCM10215116.
44. Beaumier M, Ficheux M, Couchoud C, et al. Is there sex disparity in vascular access at dialysis initiation in France? A mediation analysis using data from the Renal Epidemiology and Information Network registry. *Clin Kidney J.* 2022;15:2144-53. doi: 10.1093/CKJ/SFAC179.
45. Copeland TP, Hye RJ, Lawrence PF, Woo K. Association of Race and Ethnicity with Vascular Access Type Selection and Outcomes. *Ann Vasc Surg.* 2020;62:142-7. doi: 10.1016/J.AVSG.2019.08.068.
46. MacRae JM, Clarke A, Ahmed SB, et al. Sex differences in the vascular access of hemodialysis patients: a cohort study. *Clin Kidney J.* 2020;14:1412-8. doi: 10.1093/CKJ/SFAA132.
47. Hoffstaetter T, Silpe J, Delijani D, Landis GS, Etkin Y. Sex Disparities in Arteriovenous Fistula Maturation Outcomes. *Ann Vasc Surg.* 2023;95:197-202. doi: 10.1016/J.AVSG.2023.05.032.
48. Wilmink T, Corte-Real Houlihan M. Diameter Criteria Have Limited Value for Prediction of Functional Dialysis Use of Arteriovenous Fistulas. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:572-81. doi: 10.1016/J.EJVS.2018.06.066.
49. Caplin N, Sedlacek M, Teodorescu V, Falk A, Urbarri J. Venous access: Women are equal. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:429-32. doi: 10.1053/ajkd.2003.50052.
50. Saran R, Elder SJ, Goodkin DA, et al. Enhanced training in vascular access creation predicts arteriovenous fistula placement and patency in hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Ann Surg.* 2008;247:885-91. doi: 10.1097/SLA.0B013E31816C4044.
51. Hecking M, Bieber BA, Ethier J, et al. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med.* 2014;11. doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1001750.
52. Pisoni RL, Zepel L, Port FK, Robinson BM. Trends in US Vascular Access Use, Patient Preferences, and Related Practices: An Update from the US DOPPS Practice Monitor With International Comparisons. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:905-15. doi: 10.1053/J.AJKD.2014.12.014.
53. Depner T, Daugirdas J, Greene T, et al. Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65:1386-94. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00519.x.
54. Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, et al. Surface-area-normalized kt/v: A method of rescaling dialysis dose to body surface area - Implications for different-size patients by gender. *Semin Dial.* 2008;21:415-21. doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00482.x.
55. Miller JE, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al. Association of hemodialysis treatment time and dose with mortality and the role of race and sex. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:100-12. doi: 10.1053/J.AJKD.2009.08.007.
56. Katz-Greenberg G, Shah S. Sex and Gender Differences in Kidney Transplantation. *Semin Nephrol.* 2022;42:219-29. doi: 10.1016/J.SEMNEPHROL.2022.04.011.
57. Melk A, Babitsch B, Borchert-Mörlins B, et al. Equally Interchangeable? How Sex and Gender Affect Transplantation. *Transplantation.* 2019;103:1094-110. doi: 10.1097/TP.0000000000002655.
58. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, et al. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:843-9. doi: 10.1111/JGS.12801.
59. Rota-Musoll L, Brigidi S, Molina-Robles E, Oriol-Vila E, Perez-Oller L, Subirana-Casacuberta M. An intersectional gender analysis in kidney transplantation: women who donate a kidney. *BMC Nephrol.* 2021;22. doi: 10.1186/S12882-021-02262-9.
60. Rosenberger J, Geckova AM, Van Dijk JP, et al. Prevalence and characteristics of noncompliant behaviour and its risk factors in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2005;18:1072-8. doi: 10.1111/J.1432-2277.2005.00183.X.
61. Bolognani D, Coppolino G, Craschi E, Campo S, Aloisi C, Buemi M. Pregnancy in uremic patients: An eventful journey. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:137-43. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00751.X.
62. Bagon JA, Vernaev H, De Muylder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:756-65. doi: 10.1016/S0272-6386(98)70060-5.
63. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Kobayashi C, Yagisawa T. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1511-6. doi: 10.1093/NDT/14.6.1511.
64. Manisco G, Poti M, Maggiulli G, Di Tullio M, Losappio V, Vernagliono L. Pregnancy in end-stage renal disease patients on dialysis: how to achieve a successful delivery. *Clin Kidney J.* 2015;8:293-9. doi: 10.1093/CKJ/SFV016.
65. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and

- United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1103-9. doi: 10.1681/ASN.2013080825.
66. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18:276-84. doi: 10.1111/NEP.12044.
 67. Guglielmi KE. Women and ESRD: modalities, survival, unique considerations. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20:411-8. doi: 10.1053/J.ACKD.2013.05.003.
 68. Tangirala N, & HMA. Hemodialysis Prescription in Pregnant Women. *Kidney News*.
 69. Arora A, Kaur Y, Dossa F, Nisenbaum R, Little D, Baxter NN. Proportion of Female Speakers at Academic Medical Conferences Across Multiple Specialties and Regions. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2018127. doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.18127.
 70. Conciliación trabajo y familia. 5.1 Personas con empleo, tiempo medio diario dedicado a las distintas actividades.
 71. Shannon G, Jansen M, Williams K, et al. Review Gender equality in science, medicine, and global health: where are we at and why does it matter? *Lancet*. 2019;393:560-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33135-0.
 72. Women in Nephrology. American Society of Nephrology.
 73. Women in Transplantation. Canadian Society of Transplantation.
 74. Sugranyes G, Sebastià MC, García-Delgar B, Forcadell E, Coll-Vinent B. Considerations regarding the use of the sex/gender variable in research: moving towards good practice. *Progeners decalogue. Emergencias*. 2023;35:303-5. Accessed October 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37439425/>
 75. Collister D, Krakowsky Y, Potter E, Millar AC. Chronic Kidney Disease in the Transgender, Nonbinary, or Gender Diverse Person. *Semin Nephrol*. 2022;42:129-41. doi: 10.1016/j.semnephrol.2022.04.004

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

¿Cuál es el beneficio del uso de diuréticos, en mortalidad, eventos cardiovasculares y progresión renal en enfermedad renal crónica (ERC) moderada-avanzada, en comparación con calcioantagonistas, tras el bloqueo del sistema renina-angiotensina (inhibidores del sistema renina-angiotensina [iSRA]) optimizado?: identificando la segunda línea de tratamiento antihipertensivo

Faucon AL, Fu EL, Stengel B, Mazhar F, Evans M, Carrero JJ. A nationwide cohort study comparing the effectiveness of diuretics and calcium channel blockers on top of renin-angiotensin system inhibitors on chronic kidney disease progression and mortality. *Kidney Int.* 2023;104:542-51.

Análisis crítico: Laura Castañeda-Infante¹, Daniel Villa Hurtado², Begoña Santos-Sánchez-Rey², Catalina Ulloa¹, José María Mora-Gutiérrez¹

¹Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

²Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

NefroPlus 2023;15(2):23-27

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional retrospectivo utilizando datos de los registros suecos (Registro Renal Sueco, Registro Sueco de Medicamentos Prescritos, Registro Nacional de Pacientes y Registro Nacional de Defunciones) entre el 1 de enero de 2007 y el 1 de mayo de 2022.

Se generó un ensayo clínico pragmático con análisis por intención de tratar *simulado* que compara el efecto de iniciar diuréticos (tiazidas y similares, y diuréticos del asa) frente a antagonistas de los canales del calcio en pacientes con ERC G3-G5 e hipertensión. Se analizó la efectividad y la seguridad.

■ Asignación



La aleatorización es *simulada* y ajustada por factores de confusión:

- Sexo y edad.
- Comorbilidades: etiología de la ERC, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, arritmia.
- Medicación: diuréticos ahorradores de potasio, antidiabéticos, hipolipemiantes y antiinflamatorios no esteroideos.
- Variables clínicas: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), índice de masa corporal (IMC), filtrado glomerular estimado, cociente albúmina/creatinina urinaria, hemoglobina, albúmina y potasio sérico.

- Uso de servicios sanitarios: número de hospitalizaciones por cualquier causa, por hipercalemia o por fracaso renal agudo.

■ Enmascaramiento



Sin enmascaramiento.

■ Ámbito



Multicéntrico, nacional que se realiza en toda Suecia, con 5.875 pacientes con ERC G3-G5 incluidos en el Registro Renal Sueco entre enero de 2007 y mayo de 2022.

El registro sueco recoge información longitudinal, a nivel nacional, de pacientes con ERC por cualquier causa que acuden a consulta de nefrología. Según el protocolo, los pacientes deben inscribirse cuando alcanzan un filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min/1,73 m². Sin embargo, se fomenta la inscripción en fases más tempranas de la ERC.

■ Pacientes



Criterios de inclusión:

- Pacientes de ≥ 18 años con ERC moderada-grave (G3-G5), definida como FGe < 60 ml/min/1,73 m², que:
 - No han utilizado diuréticos en los últimos 6 meses (180 días).
 - No han utilizado antagonistas de los canales del calcio en los últimos 6 meses (180 días).
 - Buena adherencia a iSRA, definida como la proporción de días cubiertos > 75% (días que el

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

paciente tiene la medicación disponible entre días del periodo de estudio. Dato extraído del Registro Sueco de Medicamentos Prescritos).

- Incluidos 5.875 pacientes:
 - 3.165 en el grupo que inició tratamiento diurético.
 - 2.710 en el grupo que inició antagonistas de los canales del calcio.

■ Criterios de exclusión:

- Pacientes con tratamiento renal sustitutivo previo (trasplante renal o diálisis crónica).
- Diagnóstico de enfermedad cardiovascular en los últimos 6 meses (180 días).
- De los 48.807 pacientes en el registro se excluyeron:
 - 2.790 por no utilizar diuréticos o antagonistas de los canales del calcio.
 - 24.620 por ser usuarios prevalentes de ambos fármacos.
 - 4.206 por utilizar ambos fármacos.
 - 4.710 por tratamiento renal sustitutivo previo.
 - 1.795 por no utilizar iSRA.
 - 3.756 por uso de iSRA < 1.
 - 2.344 por mala adherencia a iSRA.
 - 401 por no contar con FGe.
 - 452 por FGe > 60 ml/min/1,73m².
 - 1.082 por diagnóstico de enfermedad cardiovascular en los últimos 6 meses.

■ Intervenciones

Simulación de intervención ajustada por factores de confusión:

- Inicio de tratamiento diurético frente a inicio de antagonistas de los canales del calcio.
 - *Inicio de novo* definido como la primera dispensación del fármaco objetivo sin dispensación previa de cualquiera de los dos fármacos en los últimos 6 meses.
 - La fecha de dispensación constituye la fecha inicial y el inicio del seguimiento.
- Análisis por intención de tratar.
- Análisis comparativo del riesgo asociado a la *exposición acumulada del fármaco*: definida como la sumatoria de dosis diaria definida (DDD) de cada dispensación durante el seguimiento: DDD dispensada = (n.º de píldoras por paquete x gramos de principio activo)/DDD.

■ Variables de resultado

La **variable principal** de efectividad fue la existencia de eventos adversos renales mayores (MAKE, por sus siglas en inglés): constituido por inicio de tratamiento sustitutivo renal (definido como inicio de diálisis de crónica o trasplante renal preventivo), presentar un descenso superior al 40% en el FGe respecto al valor basal o experimentar una caída del FGe < 15 ml/min/1,73 m². Cada componente del MAKE se analizó también por separado.

Las **variables secundarias** de efectividad fueron:

- Mortalidad por todas las causas (cardiovascular y no cardiovascular).
- Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE: muerte cardiovascular, hospitalización por infarto de miocardio o ictus).

Se realizaron, adicionalmente, mediciones repetidas de presión arterial en consulta de forma estandarizada durante el periodo de estudio en una población ponderada.

Variables de seguridad: eventos adversos conocidos como asociados al tratamiento diurético: hospitalizaciones y atención ambulatoria especializada debido a fracaso renal agudo, hiperpotasemia, hipopotasemia e hiponatremia.

Como **variables controladas** para corregir factores de confusión residuales fueron incluidas: diagnósticos de cáncer de mama, próstata, pulmón y colorrectal, gastritis/duodenitis con o sin úlcera, colecistitis y sigmoiditis.

Los pacientes tuvieron un seguimiento desde su inclusión en el estudio hasta la aparición del evento, la muerte o el final del seguimiento (1 de mayo de 2022).

■ Tamaño muestral y estadística



No se realizó *a priori* cálculo del tamaño muestral. El diseño del estudio permitió analizar 48.807 individuos incluidos en el Registro Renal Sueco. Tras descartar a 28.826 pacientes con uso prevalente/combinado de los fármacos en estudio, se depuró la cohorte para uso optimizado de iSRA, existencia de ERC G3-G5 (no prevalentes en tratamiento renal sustitutivo) y sin eventos cardiovasculares (ECV) en los 6 meses previos al inicio del estudio. Quedaron 5.875 individuos con las características descritas (3.165 incidentes en uso de diuréticos y 2.710 incidentes en uso de antagonistas del calcio). Se empleó una puntuación de propensión y un modelo de regresión logística multivariable para reducir el sesgo de variables de confusión en la probabilidad condicional de recibir tratamiento con diuréticos o con calcioantagonistas. Los factores de confusión se seleccionaron *a priori* en función de conocimientos clínicos y por consenso entre los investigadores. Se consideró un equilibrio apropiado si la diferencia de medias estandarizada entre los grupos de tratamiento era menor de 0,1 (10%) tras la ponderación de la puntuación de propensión.

Las curvas de incidencia acumulada ponderada se estimaron mediante el método de Aalen-Johansen. Modelos de riesgos proporcionales de Cox ponderados por causa específica fueron analizados para estimar los coeficientes de riesgo (HR) para la asociación entre el inicio de diuréticos o antagonistas del calcio y los resultados, así como para riesgos competitivos entre MAKE y muerte y entre MACE y muerte. El supuesto de riesgos proporcionales se comprobó mediante grá-

ficos $\log(-\log[S])$ y residuos de Schoenfeld en función del tiempo.

Se realizaron análisis de subgrupos para confirmar la coherencia de los resultados: interacciones entre el tratamiento y la edad (≥ 75 años frente a < 75 años), el sexo, DM, PAS (< 120 , [120-140], [140-160], ≥ 160 mmHg), FGe (≥ 30 ml/min/1,73 m² frente a < 30 ml/min/1,73 m²) y cociente albúmina/creatinina urinaria (> 30 mg/mmol frente a ≤ 30 mg/mmol).

Se evaluó el tiempo total de exposición al fármaco modelando el uso acumulativo de cada medicación para evitar sesgos por interrupción/modificación de los fármacos a lo largo del tiempo. El riesgo-beneficio relativo se comparó calculando el cociente de los HR ($HR_{\text{diuréticos}}/HR_{\text{calcioantagonistas}}$) por 1.000 dosis diarias dispensadas.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático R 3.6.3.

■ Promoción y conflicto de intereses

Apoyo financiero recibido a través de becas competitivas gubernamentales independientes de la industria. El estudio fue financiado por el Consejo Sueco de Investigación y la Fundación Sueca Heart and Lung.

La primera autora (A-LF) recibió apoyo del Instituto Nacional de Investigación en Salud y Medicina de Francia (INSERM) a través de la Universidad de París-Saclay, Francia.

Un autor (ELF) recibió apoyo a través de la beca Rubicon del Consejo Nacional de Investigación de los Países Bajos (NWO).

Otra autora (ME) recibió financiación de la Región de Estocolmo, a través del Centro para Medicina Innovadora (CIMED) y la beca ALF Medicine, concedida entre el gobierno sueco y determinados consejos comarcales para cooperación en educación y formación de médicos, investigación clínica y desarrollo del sistema sanitario.

Dos de los autores (ME y J-JC) declararon conflictos de interés relacionados con la industria, en forma de honorarios personales por conferencias y por ser miembros de consejos asesores (Abbott, Astellas, AstraZeneca, Baxter, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline, Vifor Pharma). El Instituto Karolinska recibe financiación por parte de AstraZeneca, Astellas Pharma, Amgen, Vifor Pharma y Novo Nordisk; se presupone que no está relacionada con el estudio comentado. Los demás autores no declararon conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos con una media de edad de 72,5 años. No se muestra proporción según etnias. Se incluye el 42% de pacientes con diabetes, el 22,5% con enfermedad renal diabética, el 100% de los pacientes eran hipertensos con un FGe medio de 26 ml/min/1,73 m², el 13% presentaban antecedentes de infarto agudo de miocardio; el 22,5%, arteriopatía coronaria; el 19%, insuficiencia cardiaca, y el 62% tenía tratamiento concomitante con bloqueadores beta. En el grupo de pacientes con tratamiento diurético, la mayoría eran varones y tuvieron una mayor prevalencia de ECV. Tras análisis ponderados, todas las características basales fueron equilibradas.

Resultados de la variable principal

El 43% de los pacientes presentaron un MAKE. Sin embargo, el tratamiento con diuréticos mostró un menor riesgo para estos eventos al compararse con calcioantagonistas (HR, 0,87 [intervalo de confianza del 95% o IC95%: 0,77-0,97]). Lo propio se evidenció al analizar por separado la disminución del FGe $\geq 40\%$ de su valor basal (HR, 0,80 [IC95%: 0,71-0,91], el FGe < 15 ml/min/1,73 m² (HR, 0,84 [IC95%: 0,74-0,96] y la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (HR, 0,77 [IC95%: 0,66-0,88]). La incidencia de MAKE durante los 10 años de seguimiento, medida por el riesgo absoluto, fue menor en el grupo de usuarios de diuréticos (67,3% [IC95%: 64,1-70,7]) que en el grupo que consumió calcioantagonistas (72,6% [IC95%: 68,2-72,1]). El análisis del uso acumulativo de diuréticos mostró una asociación con un menor riesgo de progresión de la ERC (proporción de HR por cada 1.000 dosis diarias, 0,89 [IC95%: 0,85-0,94]), lo que no sucedió con los calcioantagonistas.

Resultados de las variables secundarias

El 20% de los individuos presentaron MACE. La mortalidad por todas las causas fue del 39%. Sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos relacionados con cardioprotección ni mortalidad global.

Resultados de seguridad

No se observaron diferencias significativas en las estimaciones del HR en los subgrupos de edad, sexo, diabetes, presión arterial sistólica, FGe o albuminuria. Sin embargo, los análisis de subgrupos podrían sugerir una mayor protección de los diuréticos en los pacientes de más edad, con una presión arterial más elevada o con un FGe < 30 ml/min/1,73 m².

Tampoco se encontraron diferencias en los posibles eventos adversos de cada fármaco, como lesión renal aguda, hipopotasemia, hiperpotasemia e hiponatremia, entre los pacientes que iniciaron tratamiento con diuréticos y los que iniciaron tratamiento con calcioantagonistas.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados sugieren que, en pacientes con ERC G3-G5, en tratamiento optimizado con iSRA, el uso de diuréticos muestra mayores beneficios renales y una cardioprotección similar en comparación con los antagonistas del calcio, más allá del efecto antihipertensivo. Los autores concluyen que con estos resultados se podría justificar un ensayo clínico que comparase ambas estrategias de tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio observacional, en todo el territorio sueco, con gran interés debido a su diseño y al hecho de que incluye individuos con ERC en estadios avanzados. El modelo de simulación de ensayo clínico tiene el atractivo de aportar resultados de clínica práctica de la vida real, así como un tamaño muestral considerable. La pregunta que se plantea contestar es de interés clínico, ya que no hay una clara guía que oriente hacia la segunda línea antihipertensiva ideal en la ERC.

El trabajo aporta novedad, ya que estudios previos se habían centrado en cohortes con bajo riesgo de progresión renal y no todos habían tenido en cuenta la combinación con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El mayor tiempo de seguimiento (6,3 frente a 2,9 años), la existencia de ERC más avanzada (FGe de 26 frente a 45 ml/min/1,73 m²) y un menor porcentaje de pacientes con diabetes y ECV lo diferencian de un estudio similar (ACCOMPLISH)¹, en que la totalidad de los individuos estaba tratada con tiazidas (5% en el presente trabajo). La tasa de progresión superior al 40% permite diferenciar entre cambios hemodinámicos transitorios y una progresión renal instaurada. A pesar de ello, las variables independientes seleccionadas pueden infraestimar el riesgo de progresión, ya que no tiene en cuenta, como predictor de progresión, incrementos en la albuminuria (esto es importante teniendo en cuenta una cohorte con el 42,5% de diabéticos y el 46% de individuos con albuminuria prevalente superior a 300 mg/g).

El diseño del estudio es muy adecuado, pues emplea un exhaustivo análisis estadístico para corregir posibles factores de confusión. Al contar con un enlace, desde el Registro Renal Sueco, al Registro Sueco de Medicamentos Prescritos (proporciona información completa sobre medicamentos prescritos dispensados en cualquier farmacia del país), el Registro Nacional de Pacientes (donde se recogen todos los diagnósticos de especialistas emitidos en pacientes hospitalizados y ambulatorios) y con el Registro Nacional de Defunciones. Ello permite un seguimiento exhaustivo sin pérdida de datos y asegura el registro de aquellos individuos con adecuada adherencia terapéutica.

Como limitación del estudio, no se especifica la etnia de los pacientes incluidos. Es de suponer una predominancia blanca. Sin embargo, tras el estudio EVALUATE, sería interesante valorar la respuesta diurética según los grupos étnicos estudiados². Además, en la cohorte tratada con diuréticos, únicamente el 5% de los pacientes fue tratado con tiazidas y el resto recibió diuréticos del asa. Adicionalmente, la gran mayoría de pacientes con calcioantagonistas recibieron dihidropiridinas (2.678 frente a 32 con calcioantagonistas no dihidropiridínicos). Ambos fármacos difieren en perfil de selectividad y antiproteinuria respecto a sus homólogos. Por ende, los resultados del estudio deberán extrapolarse para diuréticos del asa y calcioantagonistas dihidropiridínicos, pero no sistemáticamente a cualquier tipo de diurético o calcioantagonista.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio se dirige a pacientes con ERC G3-G5, hipertensos, no incidentes de ECV, con inhibidores del SRA. Los resultados son coherentes con la bibliografía previa, añade novedad al incluir estadios avanzados de ERC. El registro sueco mitiga pérdidas de seguimiento, lo cual es aprovechado en el diseño y adecuadamente corregido para posibles factores de confusión. Los resultados permiten justificar el desarrollo de futuros ensayos clínicos controlados con ambas líneas de tratamiento en paciente hipertensos con ERC.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica. ERC. Tratamiento. Progresión a ERC. Diuréticos. Calcioantagonistas. MAKE

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

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.)

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

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta ningún conflicto de interés relacionado con el trabajo.

■ NOTAS METODOLÓGICAS

El estudio consiste en un gran ejemplo de investigación a partir de grandes registros de pacientes a nivel nacional. Simular un ensayo clínico de estas características permite analizar los datos en la clínica práctica de la vida real, así como incluir a pacientes con ERC que en la gran mayoría de ensayos clínicos quedarían descartados por la progresión de su nefropatía. Los autores realizan un análisis exhaustivo detallado que permite corregir posibles variables de confusión, por ejemplo, las características clínicas de los pacientes pueden interferir en el tratamiento al que han sido asignados por su médico prescriptor. En ese sentido, los autores desarrollan un estudio estadístico que corrige estos posibles factores de confusión.

El análisis consistió en la intención de tratar, lo cual fue posible evaluar gracias a un modelo de tiempo total de exposición al fármaco a través del Registro Sueco de Medicamentos Prescritos. Una limitación que podría presentar el estudio es que los eventos adversos se registraron a partir de diagnósticos emitidos durante la hospitalización o valoraciones ambulatorias, pero sutiles alteraciones electrolíticas no registradas pudieron haber sido infraestimadas.

■ NOTAS CLÍNICAS

Las guías de práctica clínica actuales dejan clara la importancia del uso de inhibidores del SRA como primera línea del tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC. Sin embargo, no existe una clara recomendación sobre la segunda línea ideal en ERC. A pesar de los beneficios que podrían suponerse por parte del tratamiento diurético respecto a los calcioantagonistas, basado en su efecto natriurético y un mejor control de la volemia, en la práctica clínica real existe una gran diversidad entre los distintos esquemas de tratamiento antihipertensivo empleados a nivel mundial. En este sentido, el presente trabajo aborda un tema que está pendiente de respuesta y abre el horizonte a futuras líneas de investigación que permitan establecer el beneficio real, en la segunda línea de tratamiento en combinación con iSRA, para la hipertensión en ERC moderada-avanzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:793-801.
2. Wright JT Jr, Lacourcière Y, Samuel R, et al. 24-Hour ambulatory blood pressure response to combination valsartan/hydrochlorothiazide and amlodipine/hydrochlorothiazide in stage 2 hypertension by ethnicity: the EVALUATE study. *J Clin Hypertens*. 2010;12:833-40.

¿Cuál es la asociación entre el tratamiento intensivo de la presión arterial elevada de los pacientes hospitalizados y los resultados clínicos?

Anderson TS, Herzig SJ, Jing B, Boscardin WJ, Fung K, Marcantonio ER. Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults. *JAMA Intern Med.* 2023;183:715-23.

Análisis crítico: **Aidana Barrera, Ester Doménech, Sara Aladro**

Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria

NefroPlus 2023;15(2):28-30

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohorte retrospectivo a partir de una base de datos. Se examinaron los datos de la Administración de Salud de Veteranos entre el 1 de octubre de 2015 y el 31 de diciembre de 2017. El estudio siguió la directriz de presentación de informes de fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología (STROBE).

■ Ámbito



Sistema de salud de los centros de veteranos de EE. UU. Centro Médico de Asuntos de Veteranos (VA) y la Universidad de California, San Francisco.

■ Pacientes



Un total de 66.140 pacientes hospitalizados por afecciones no cardíacas, con una media de edad de 74,4 años: el 97,5% eran hombres y el 2,6%, mujeres; el 17,4%, negros; el 1,7%, hispanos, y el 75,9%, blancos. En el estudio se aprovecha la heterogeneidad conocida en el manejo de la presión arterial en pacientes hospitalizados para identificar 2 cohortes de pacientes: hospitalizados con presión arterial elevada que recibieron tratamiento intensivo en las primeras 48 horas de hospitalización y aquellos que no lo recibieron. El principal criterio de inclusión es la aparición de 2 o más mediciones de presión arterial elevada (PA sistólica ≥ 140 mmHg) en las primeras 48 h de hospitalización. Los pacientes fueron clasificados como expuestos a tratamiento intensivo temprano si recibieron 1 o más

dosis de antihipertensivos intravenosos de cualquier clase o dosis orales de fármacos antihipertensivos que no se tenían previamente pautados de forma ambulatoria.

■ Intervenciones

Tratamiento intensivo de la presión arterial después de las primeras 48 h de hospitalización, definido como la recepción de antihipertensivos intravenosos u orales no utilizados antes del ingreso. Se realizaron 5 análisis de subgrupos para examinar las asociaciones diferenciales entre los siguientes grupos: pacientes mayores de 75 años, pacientes con fragilidad, pacientes con presión arterial elevada ambulatoria ($> 140/90$ mmHg), pacientes con enfermedad cardiovascular y pacientes que experimentaron presión arterial sistólica superior a 180 mmHg en las primeras 48 h de hospitalización. Los análisis se realizaron utilizando SAS, versión 9.3 (SAS Institute Inc) y Stata Software estadístico versión 14.1 (StataCorp LLC). La significancia se determinó utilizando un intervalo de confianza del 95% (IC95%), el valor $p < 0,05$ fue considerado significativo.

■ Variables de resultado

El resultado principal fue una combinación de mortalidad de pacientes hospitalizados, traslado a la unidad de cuidados intensivos, accidente cerebrovascular, fracaso renal agudo, elevación del péptido natriurético cerebral y elevación de troponina.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se evaluó inicialmente a 114.367 pacientes hospitalizados, 66.140 de los cuales (57,8%) presentaron elevación de la presión arterial en las primeras 48 h y, por tanto, se incluyeron en el estudio. De los pacientes incluidos, 14.084 (21,3%) recibieron tratamiento hipotensor intensivo, en 2.504 (17,8%) de estos de forma intravenosa.

Al observar a ambos grupos, el grupo que recibió tratamiento intensivo presentó en las primeras 48 h más proporción de presión arterial sistólica mayor a 180 mmHg (el 37,9 frente al 15,2%), con presión arterial sistólica media ligeramente inferior durante el resto del ingreso (138 mmHg; IC95%: 137,7-138,3 mmHg frente a 139,4 mmHg; IC95%: 139,2-139,6 mmHg), con una reducción en la media de la presión arterial tras las primeras 48 h de 5,5 mmHg (IC95%: 5,8-5,3 mmHg) frente a 4,1 mmHg (IC95%: 4,3-4 mmHg), precisando mayor número de dosis de tratamiento adicional durante el resto del ingreso (media de dosis en total: 6,1 [IC95%: 5,8-6,4] frente a 1,6 [IC95%: 1,5-1,8]) que el grupo que no recibió el tratamiento intensivo.

Hubo mayor probabilidad de alcanzar el objetivo principal compuesto en aquellos pacientes tratados de forma intensiva, así como de alcanzar cada uno de los componentes del objetivo principal, salvo los accidentes cerebrovasculares, de los cuales hubo pocos casos, y mortalidad, que mostró resultados no significativos. Además, en ese grupo hubo más probabilidad de presentar episodios de hipotensión arterial, así como menos probabilidad de alta domiciliaria.

Dentro del grupo de pacientes con tratamiento intensivo, al comparar aquellos que recibieron tratamiento intravenoso con los que recibieron tratamiento oral, el tratamiento intravenoso se asoció a mayor media en el número de dosis de hipotensores adicionales durante el resto de hospitalización (1,4 [IC95%: 1,2-1,6] frente a 0,1 [IC95%: 0,1-1,2]), mayor probabilidad de alcanzar el objetivo principal y mayor mortalidad.

En el análisis por subgrupos, el tratamiento intensivo se asoció a mayores tasas de alcanzar el objetivo principal en cada subgrupo, salvo en aquellos pacientes con presión arterial sistólica máxima mayor o igual a 180 mmHg en las primeras 48 h (OR, 1,15; IC95%: 0,997-1,33).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se objetivó que 1 de cada 5 pacientes estudiados recibió tratamiento antihipertensivo intravenoso en las primeras 48 h, lo que se asoció con mayores efectos adversos, incluyendo daño miocárdico, insuficiencia renal aguda e ingreso en unidad de cuidados intensivos frente al tratamiento con antihipertensivos orales. Los hallazgos no respaldan el tratamiento farmacológico de la tensión arterial elevada sin evidencia de daño agudo de órganos en adultos mayores hospitalizados. Además, es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorios con el poder estadístico adecuado para establecer los umbrales de tratamiento de la presión arterial en el entorno hospitalario.

■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

No se encontraron beneficios, reflejados en este estudio, de un tratamiento intensivo de la presión arterial elevada en pacientes hospitalizados. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos para confirmar esta afirmación. El diseño de esos ensayos es complicado dada la heterogeneidad de los motivos de la hospitalización. Sigue siendo posible que factores de confusión no medidos, como la imposibilidad de tolerar la vía oral, puedan estar asociados con la administración de tratamiento intravenoso y resultados adversos.

Además, la población estudiada eran predominantemente hombres con una mayor multimorbilidad que puede no ser generalizable a toda la población, en especial a poblaciones más jóvenes.

En cuanto a la determinación de efectos adversos, se utilizaron biomarcadores para identificar el evento de daño miocárdico en lugar de evento clínico y estas pruebas no fueron realizadas en todos los pacientes. Coincidimos en las conclusiones con los autores.

■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

Para concluir si la intervención intensiva y precoz en el tratamiento de la presión arterial elevada en los pacientes hospitalizados está en correlación con mayor o menor morbilidad, se precisarían estudios con una muestra más homogénea, menos sesgada y nuevos objetivos primarios. Una de las principales desventajas del estudio es la diferencia que encontramos entre el porcentaje de

ambos sexos en la muestra, pues las mujeres están representadas con un porcentaje del 2,6%, que es un sesgo importante dado las diferencias que encontramos en edad y sexo respecto a la prevalencia e incidencia de factores de riesgo cardiovasculares, que puede interferir notoriamente a la hora de proponer algunas conclusiones. Otra de las dificultades que se encuentran en el estudio y que hace difícil su extrapolación es el desconocimiento de por qué se decide administrar el tratamiento antihipertensivo a través de vía intravenosa u oral, desconociendo si la gravedad de la situación clínica o las características basales del paciente así lo requieren.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad. Nefrología clínica

Tema: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Estudio retrospectivo de cohortes

Palabras clave: Hipertensión arterial. Fracaso renal. Hospitalización. Tratamiento intensivo

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Aidana Barrera, Ester Doménech y Sara Aladro niegan cualquier conflicto de intereses.

¿Las soluciones cristaloides equilibradas reducen el riesgo de función retrasada del injerto en receptores de trasplante renal de donante cadáver?

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.

Análisis crítico: Covadonga López del Moral, Juan Carlos Ruiz San Millán

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Santander

NefroPlus 2023;15(2):31-34

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico pragmático, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, realizado entre enero de 2018 y agosto de 2020 con seguimiento de 52 semanas. Registrado en el Registro de ensayos clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ACTRN12617000358347) y en ClinicalTrials.gov (NCT03829488).

■ Asignación

- Aleatorizado en proporción 1:1 para recibir Plasma-Lyte 148 (solución cristaloides equilibrada) o solución salina al 0,9% en el perioperatorio y hasta 48 h después de la cirugía del trasplante. La aleatorización se realizó antes del trasplante.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego. Se enmascaró el tipo de fluidoterapia, proporcionando bolsas de 1 l empaquetadas de forma idéntica.

■ Ámbito

- El estudio se realizó en 16 centros de Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 o en programa crónico de diálisis que reciben un trasplante renal de donante cadáver.
- Consentimiento informado por escrito.

■ Criterios de exclusión

- Trasplante multiorgánico (trasplante renal combinado con otro órgano).
- Niños con peso inferior a 20 kg o considerados de pequeño tamaño corporal para la administración de fluidoterapia de forma enmascarada.
- Hipersensibilidad a los preparados de los fluidos o a su envase.

- Participantes incluidos y aleatorizados con cancelación de la cirugía del trasplante.

■ Intervenciones

Administración del fluido asignado (Plasma-Lyte 148 o solución salina al 0,9%) como mantenimiento, reposición y reanimación durante y después de la cirugía y hasta 48 h después del trasplante o el cese de la fluidoterapia intravenosa, si esto ocurriera antes.

■ Variables del estudio

■ Variable principal

- Función retrasada del injerto (FRI), definida como la necesidad de diálisis en los primeros 7 días postrasplante.

■ Variables secundarias

- Duración de la FRI: número de sesiones de diálisis hasta el día 28 y duración de diálisis hasta la semana 12 postrasplante.
- Evento combinado: duración de la FRI y reducción de creatinina sérica en el día 2 postrasplante.
- Reducción de creatinina sérica $\geq 10\%$ en los primeros 3 días postrasplante y evolución de creatinina sérica hasta 52 semanas.
- Hiperpotasemia $\geq 5,5$ mmol/l, tratamiento requerido para control de hiperpotasemia y nivel máximo de potasio sérico en las primeras 48 h postrasplante.
- Sobrecarga de volumen (aumento de peso $> 5\%$ en el día 2 postrasplante).
- Diuresis acumulada en las primeras 48 h postrasplante.
- Necesidad de soporte inotrópico durante y después de la cirugía.
- Episodios de rechazo agudo en las primeras 52 semanas y número de biopsias realizadas hasta el día 28 postrasplante.
- Mortalidad a las 52 semanas.

- Supervivencia del injerto a las 52 semanas y función del injerto (tasa de filtrado glomerular estimado, FGe) a las 4, 12, 26 y 52 semanas.
- Duración de la estancia hospitalaria.
- Efectos adversos graves hasta el día 7 postrasplante relacionados potencialmente con el tratamiento del estudio.

■ Tamaño muestral



Un total de 808 pacientes fueron aleatorizados para recibir Plasma-Lyte 148 (n = 404) o solución salina al

0,9% (n = 404). Un paciente en el grupo de solución salina retiró su consentimiento antes del día 7, lo que dejó un total de 807 pacientes en el análisis principal por intención de tratar (404 pacientes en el grupo de Plasma-Lyte 148 y 403 pacientes en el grupo de solución salina al 0,9%).

■ Promoción y conflicto de intereses

Baxter Healthcare Corporation y Australasian Kidney Trials Network (AKTN; Universidad de Queensland, QLD, Australia).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

■ Análisis basal de los grupos

Las características basales y el perfil demográfico de los grupos fueron similares. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 55 años, el 29% eran diabéticos y las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica fueron las glomerulonefritis (39%) y la nefropatía diabética (22%).

El 88% de los pacientes eran receptores de un primer trasplante renal y la mayoría (64%) no presentaban sensibilización al antígeno leucocitario humano (HLA) (*calculated Panel-Reactive Antibody*, cPRA 0%), con solo el 3% de pacientes con cPRA \geq 99%. La mediana de tiempo de isquemia fría fue de 10 h y el tratamiento de inducción más común fue basiliximab (89%). La mayoría de los pacientes recibieron triple inmunosupresión basal con glucocorticoides, ácido micofenólico e inhibidor de calcineurina (84% tacrolimus, 15% ciclosporina).

La media de edad de los donantes fue 48 años, con el 75% de muerte cerebral y el 25% de donación en asistolia. El 28% de los donantes presentaban criterios expandidos y la utilización de máquina de perfusión fue marginal (2%). La mediana de puntuación del KDRI (*Kidney Donor Risk Index*) modificado australiano¹ fue 1,24.

■ Variable principal

La FRI se observó en 121/404 pacientes (30%) del grupo de Plasma-Lyte 148 y en 160/403 pacientes (40%) del grupo de solución salina al 0,9% (riesgo relativo [RR] ajustado: 0,74, IC 95%: 0,66-0,84, p < 0,0001), lo que representa una diferencia de riesgo ajustada del 10,1% (IC95%: 3,5-16,6).

El beneficio de la solución cristaloide equilibrada respecto a la solución salina se extendió a casi todos los subgrupos, pero hubo diferencias del efecto según el tipo de donante, ya que mostró una estimación del beneficio menor en los receptores de donante en muerte cerebral en comparación con aquellos de donante en asistolia (p interacción = 0,0072).

■ Variables secundarias

- El volumen de fluidoterapia administrado desde la aleatorización hasta las 48 h postrasplante fue mayor en el grupo de Plasma-Lyte 148 (8.143 ml) que en el grupo de solución salina (7.180 ml).
- El grupo de solución cristaloide equilibrada presentó menor cloro sérico y concentración de sodio respecto al grupo de suero salino, con una concentración media de bicarbonato y un pH mayores hasta el día 2 postrasplante.
- No hubo diferencias en la concentración media de potasio sérico en las 48 h postrasplante entre ambos grupos. La concentración media de urea, hemoglobina y el peso corporal fue similar en los dos grupos, así como la media de creatinina sérica hasta el día 7 postrasplante.
- El volumen medio de diuresis acumulada a las 48 h del trasplante fue mayor en el grupo de Plasma-Lyte 148 (6.011 frente a 4.948 ml).
- En los análisis *a posteriori* por intención de tratar se objetivaron diferencias en el número y duración de las sesiones de diálisis a favor del grupo de solución cristaloide equilibrada, aunque estas diferencias no se observaron en el análisis primario.
- No hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto al evento combinado (duración de FRI y reducción de creatinina sérica en el día 2 postrasplante). Tampoco se objetivaron diferencias en el resto de las variables secundarias entre ambos grupos: reducción de creatinina sérica \geq 10% en los primeros 3 días, soporte inotrópico, episodios de rechazo agudo, número de biopsias realizadas, mortalidad global, supervivencia del injerto a 52 semanas, función del injerto (FGe a las 12, 26 y 52 semanas) y duración de la estancia hospitalaria.

Efectos adversos

La incidencia de eventos adversos graves registrados y potencialmente relacionados con el tratamiento del estudio fue similar en ambos grupos. En cambio, se objetivó un mayor número de ingresos en la unidad de cuidados intensivos con necesidad de ventilación mecánica en el grupo de solución salina ($p = 0,0015$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La administración de fluidoterapia intravenosa con soluciones cristaloides equilibradas (Plasma-Lyte 148) durante y después de la cirugía de trasplante renal en receptores de donante cadáver reduce la incidencia de FRI en comparación con las soluciones salinas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La FRI se relaciona con rechazo agudo, disfunción del injerto y mortalidad en trasplante renal^{2,3}. El estudio BEST-Fluids es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con inclusión de un número elevado de receptores de trasplante renal de donante cadáver. Su hallazgo principal es la menor incidencia de FRI en el grupo que recibe Plasma-Lyte 148 que en el grupo de solución salina al 0,9%. Estudios previos no han mostrado diferencias^{4,5} y otros han objetivado beneficios de las soluciones cristaloides, pero el número de pacientes incluidos era menor o se trataba de estudios retrospectivos^{6,7}.

En este estudio se muestra un efecto beneficioso de Plasma-Lyte 148 sin diferencias en la concentración sérica de potasio. Además, el cloro sérico es menor, el pH y bicarbonato mayores y el volumen urinario es más elevado en el grupo de solución cristaloides, lo que pone de manifiesto el menor riesgo de acidosis metabólica hiperclorémica que con las soluciones salinas. La elección de Plasma-Lyte 148 respecto a otras soluciones cristaloides equilibradas fue debido a su mayor disponibilidad y al hecho de tratarse de un fluido isotónico, sin calcio ni lactato. Deberá objetivarse en futuros estudios si el beneficio de Plasma-Lyte 148 se debe únicamente a la menor incidencia de hipercloremia y si estos resultados se extienden al resto de soluciones cristaloides.

A pesar del efecto positivo de Plasma-Lyte 148 en la FRI, no se objetivan diferencias en función renal, pérdida del injerto ni mortalidad a las 52 semanas. La falta de asociación entre FRI y función renal al año postrasplante pone de manifiesto la limitación del estudio para predecir resultados a largo plazo y probablemente se precise un mayor tiempo de seguimiento para determinar el impacto clínico de la menor incidencia de FRI en el grupo de soluciones cristaloides.

En el estudio se registran múltiples variables, pero faltan datos, como la diuresis residual, parámetros de laboratorio antes del trasplante, variables hemodinámicas o dosis y niveles de fármacos inmunosupresores. Los efectos secundarios son registrados y considerados potencialmente relacionados con el tratamiento por parte del investigador, pero no se especifican los tipos de eventos adversos o las causas de ingreso en cuidados intensivos, que fue mayor de forma significativa en el grupo de solución salina.

Otros aspectos importantes para interpretar los resultados del ensayo son las características de receptores y donantes. La mayoría de los pacientes no presentan sensibilización HLA y el tratamiento con timoglobulina se realiza en una baja proporción, siendo basiliximab el agente de inducción en casi el 90% de los casos. Esto resalta la necesidad de considerar si los beneficios de las soluciones cristaloides en la FRI se extienden al grupo de receptores de alto riesgo inmunológico. Los donantes son jóvenes, con el 28% de criterios expandidos y solo el 25% de donación en asistolia. A pesar de que parece que en el análisis de subgrupos hay un mayor beneficio de la reducción de FRI en el grupo de asistolia que en el de muerte cerebral, se necesita más evidencia para establecer el impacto del uso de Plasma-Lyte 148 en una población con mayor proporción de donación en asistolia y con un perfil de donantes más añosos y con criterios expandidos. Además, el uso de máquina de perfusión es poco frecuente en el estudio (2%), por lo que los resultados no son extrapolables a este subgrupo de pacientes.

Por último, el estudio solo incluye a receptores de trasplante renal de donante cadáver. Aunque la incidencia de FRI en trasplantes de donantes de vivo es menor⁸, deberá estudiarse el uso de los diferentes tipos de fluidoterapia tras la cirugía del trasplante en esta población y sus efectos en la FRI.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio apoya la utilización de soluciones cristaloides equilibradas como fluidoterapia de elección tras la cirugía de trasplante renal en receptores de donante cadáver, aunque deberá establecerse el beneficio en la FRI en otras poblaciones, fundamentalmente en aquellas con un perfil diferente de donantes y receptores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Fluidoterapia tras el trasplante

Tipo de artículo: Ensayo clínico pragmático

Palabras clave: Trasplante renal. Fluidoterapia. Solución salina. Soluciones equilibradas. Plasma-Lyte. Función retrasada del injerto

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO de RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clayton PA, Dansie K, Sypek MP, White S, Chadban S, Kanellis J, et al. External validation of the US and UK kidney donor risk indices for deceased donor kidney transplant survival in the Australian and New Zealand population. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:2127-31.
2. Butala NM, Reese PP, Doshi MD, Parikh CR. Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation? Instrumental variable analysis. *Transplantation*. 2013;95:1008-14.
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.
4. Wan S, Roberts MA, Mount P. Normal saline versus lower-chloride solutions for kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; CD010741.
5. Jahangir A, Sahra S, Niazi MRK, Siddiqui FS, Anwar MY, Jahangir A, et al. Comparison of normal saline solution with low-chloride solutions in renal transplants: a meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40:484-95.
6. Adwaney A, Randall DW, Blunden MJ, Prowle JR, Kirwan CJ. Perioperative Plasma-Lyte use reduces the incidence of renal replacement therapy and hyperkalaemia following renal transplantation when compared with 0.9% saline: a retrospective cohort study. *Clin Kidney J*. 2017;10:838-44.
7. Kolodzie K, Cakmakkaya OS, Boparai ES, Tavakol M, Feiner JR, Kim MO, et al. Perioperative Normal Saline Administration and Delayed Graft Function in Patients Undergoing Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2021;135:621-32.
8. Redfield R, Scalea JR, Zens TJ, Muth B, Kaufman DB, Djamali A, et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016;29:81-7.

¿Las bajas concentraciones séricas de testosterona se asocian a mayor riesgo de eventos cardiovasculares o mortalidad en hombres en hemodiálisis?

Nilsson E, Stenvinkel P, Liu S, Stedman MR, Chertow GL, Floege J. Serum testosterone concentrations and outcomes in hemodialysis patients enrolled in the EVOLVE trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1519-27.

Análisis crítico: José C. De La Flor¹, Francisco Valga², Tania Monzón², Jesús Hernández¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

NefroPlus 2023;15(2):35-38

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio de cohorte retrospectiva, *a posteriori* a partir de los datos del ensayo EVOLVE¹, realizado entre 2006 y 2009 con seguimiento de 64 meses. Analizan la asociación entre los niveles séricos de testosterona y la mortalidad o los eventos cardiovasculares mayores en pacientes que reciben hemodiálisis de mantenimiento (HDM).

■ Asignación



El ensayo EVOLVE¹ asignó aleatoriamente en proporción 1:1 a 3.883 pacientes que reciben HDM a cinacalcet (n = 1.948) y placebo (n = 1.935).

■ Enmascaramiento



Ninguno

■ Ámbito



Pacientes incorporados del ensayo EVOLVE¹.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

En el ensayo EVOLVE¹ participaron 3.883 pacientes \geq 18 años en HD de mantenimiento (3 veces por semana) \geq 3 meses con hormona paratiroidea intacta (PTHi) \geq 300 pg/ml (31,8 pmol/l) junto con calcio sérico \geq 8,4 mg/dl y producto calcio-fosfato \geq 45 mg²/d².

Criterios de exclusión

Pacientes inestables, enfermedad concomitante grave que limite la vida o una hospitalización reciente debida a un acontecimiento cardiovascular. Las pacientes embarazadas, lactantes o en edad fértil que no utilizaran anticonceptivos.

■ Extracción de datos

Se recogieron muestras séricas al inicio del estudio en 394 de 467 (84%) centros y de 3.061 de 3.883 (79%)

pacientes. El presente estudio excluyó a las pacientes embarazadas o en tratamiento con hormonas sexuales o antiandrógenos al inicio del estudio (n = 293). Se excluyó a otras 839 personas debido a datos incompletos sobre las hormonas sexuales, lo que dio un total de 2.751 pacientes evaluables.

■ Variables de resultado

Variable principal

Se estableció el objetivo principal compuesto de EVOLVE¹ como variable principal: el tiempo hasta la muerte o el primer evento cardiovascular mayor no mortal (infarto agudo de miocardio, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardiaca o enfermedad vascular periférica) en asociación con las concentraciones basales séricas de testosterona total (TT) y testosterona libre (TL).

Variables secundarias

Se compararon los fenotipos hipogonadales secundarios con la asociación de TT, TL, muerte o evento cardiovascular mayor modificados por las concentraciones séricas de hormona luteinizante (HL) (tabla 1). Se analizaron las asociaciones entre la globulina transportadora de hormonas sexuales (GTHS) y el objetivo principal compuesto. Se describieron los efectos del tratamiento con cinacalcet sobre las concentraciones séricas de TT, TL y GTHS.

■ Tamaño muestral



Se evaluó a 2.751.

■ Estadística

Estratificado en función del sexo y según modelos de regresión lineal de TT y TL, ajustando por edad, etnia, antigüedad de la diálisis, diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal y proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Se probaron variables continuas en busca de asociaciones no lineales con la testosterona. Se realizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox de supervivencia para probar la asociación entre TT, TL y GTHS, y el tiempo transcurrido hasta el objetivo principal compuesto del ensayo y la muerte por todas las causas. Se ajustaron las variables de estratificación (diabetes y región geográfica) del ensayo EVOLVE original. Se censuró el tiempo de seguimiento al final del estudio o la pérdida durante el seguimiento. Se comprobó si se incumplía el supuesto de riesgos proporcionales examinando los residuos de Schoenfeld. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

El efecto de cinacalcet sobre testosterona se estimó mediante un modelo de regresión lineal de los niveles de testosterona y GTHS en la semana 20 tras la asignación aleatoria a cinacalcet o placebo. Los modelos se ajustaron en función de los niveles basales de testosterona o GTHS, de modo que las estimaciones reflejaran el cambio en los niveles hormonales desde el inicio hasta el seguimiento debido al cinacalcet.

■ Promoción y conflicto de intereses

La medición de las concentraciones de testosterona y GTHS en las muestras de la semana 20 fueron financiadas por Bayer, Alemania. El estudio EVOLVE original fue financiado por Amgen, Inc.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

El presente trabajo es un estudio *a posteriori* que usa los datos del ensayo EVOLVE¹. Este consistió en un ensayo clínico aleatorizado controlado que estudió la posible relación del calcimimético cinacalcet y la mortalidad o presencia de eventos cardiovasculares mayores. El ensayo clínico incluyó a 3.883 pacientes adultos en hemodiálisis crónica. Para el presente análisis, la cohorte final analizada, después de las respectivas exclusiones metodológicas fue de 2.751 pacientes, de los cuales 1.059 (39%) fueron mujeres y la mediana de edad fue 54 años (intervalo intercuartílico: 44-64). Se obtuvieron muestras basales y se analizaron las siguientes variables: TT, TL, GTHS y HL. Se realizó una prueba de regresión de Cox para analizar la asociación entre estas variables y la aparición del objetivo principal compuesto.

Variables principales

En relación con la TT en hombres, no hubo asociación estadística con el objetivo principal compuesto o con la mortalidad general. Una elevación de 1 nmol/l de TL estuvo asociado al 82% de menor riesgo del objetivo principal compuesto. En mujeres no hubo asociación entre TL o TT con el objetivo principal o con la mortalidad general.

Respecto a GTHS (en hombres), por cada elevación de 10 nmol/l de GTHS hubo un 5% más de riesgo del objetivo principal y un 7% más de mortalidad general. En mujeres no se evidenció esta asociación (v. tabla 1).

Variables secundarias

El efecto de cinacalcet sobre la testosterona no fue estadísticamente significativo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Existe una posible asociación entre niveles bajos de TL y eventos cardiovasculares o mortalidad en hombres en hemodiálisis crónica. Asimismo, la asociación más sólida se observó entre la variable principal y GTHS: mayores niveles de esta molécula se asociaron a un mayor riesgo de muerte o eventos cardiovasculares mayores, así como a mortalidad general.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio *a posteriori* derivado de un ensayo clínico muy importante en nefrología. Si bien hay que tener en cuenta las limitaciones metodológicas intrínsecas del diseño, el estudio permite explorar nuevos marcadores de mortalidad en pacientes en hemodiálisis relacionados con la función gonadal. Al menos en hombres, el estudio plantea la importancia de la GTHS como un marcador de mortalidad y de eventos cardiovasculares que debe tenerse en cuenta. Queda pendiente evaluar el papel de estas moléculas en mujeres.

Tabla 1. Testosterona, globulina transportadora de hormonas sexuales y mortalidad por cualquier causa en 2.751 hombres y mujeres en hemodiálisis de mantenimiento

Predictor	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4		Modelo 5	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
Hombre										
A	0,99 (0,98-1,01)	0,388	1,00 (0,99-1,02)	0,9259	0,99 (0,98-1,01)	0,747	1,00 (0,99-1,02)	0,868	1,00 (0,99-1,02)	0,847
B	0,41 (0,10-1,62)	0,201	0,18(0,04-0,82)	0,263	0,34 (0,07-1,61)	0,174	0,18 (0,04-0,82)	0,27	0,23 (0,05-1,06)	0,059
C	N/A	0,8961	N/A	0,6997	N/A	0,445	N/A	0,637	N/A	0,597
D	GTHS (por 10 nmol/l)	0,0269	1,05 (1,01-1,10)	0,0124	1,03 (0,99-1,07)	0,166	1,05 (1,01-1,09)	0,22	1,04 (1,00-1,08)	0,036
Mujer										
A	1,02 (0,95-1,10)	0,639	1,01 (0,93-1,10)	0,8221	1,02 (0,94-1,11)	0,627	1,01 (0,93-1,09)	0,847	1,00 (0,93-1,09)	0,941
B	0,54 (0,07-4,03)	0,548	0,60 (0,07-5,42)	0,6477	1,00 (0,11-9,19)	1,000	0,60 (0,01-5,45)	0,653	0,61 (0,06-4,81)	0,558
C	GTHS (por 10 nmol/l)	0,3298	1,01 (0,98-1,04)	0,4377	1,00 (0,98-1,03)	0,786	1,01 (0,98-1,04)	0,453	1,01 (0,99-1,04)	0,400

ECV: enfermedad cardiovascular; GTHS: globulina transportadora de hormonas sexuales; HD: hemodiálisis; HL: hormona luteinizante; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; RR: riesgo relativo; TL: testosterona libre; TT: testosterona total.

Modelo ajustado según los siguientes parámetros:

- Modelo A1: muerte = TT + edad.
- Modelo A2: muerte = TT + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia.
- Modelo A3: muerte = TT + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + creatinina.
- Modelo A4: muerte = TT + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + ECV.
- Modelo A5: muerte = TT + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + ECV + acceso vascular + antigüedad HD.
- Modelo B1: muerte = TL + edad.
- Modelo B2: muerte = TL + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia.
- Modelo B3: muerte = TL + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + creatinina.
- Modelo B4: muerte = TL + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + ECV.
- Modelo B5: muerte = TL + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + ECV + acceso vascular + antigüedad HD.
- Modelo C1 (solo hombres): muerte = edad + T baja (< 15 nmol/l) + LH + T baja * HL.
- Modelo C2 (solo hombres): muerte = edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + T baja (< 15 nmol/l) + HL + T baja * HL.
- Modelo C3 (solo hombres): muerte = edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + creatinina + T baja (< 15 nmol/l) + HL + T baja * HL.
- Modelo C4 (solo hombres): muerte = edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + ECV + T baja (< 15 nmol/l) + HL + T baja * HL.
- Modelo C5 (solo hombres): muerte = edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + ECV + acceso vascular + antigüedad HD + T baja (< 15 nmol/l) + HL + T baja * HL.
- Modelo D1: muerte = GTHS + edad.
- Modelo D2: muerte = GTHS + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia.
- Modelo D3: muerte = GTHS + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + creatinina.
- Modelo D4: muerte = GTHS + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + ECV.
- Modelo D5: muerte = GTHS + edad + tabaquismo + alcohol + IMC + PCR-as + etnia + ECV + acceso vascular + antigüedad HD.

Extraída de Nilsson E. et al. Serum testosterone concentrations and outcomes in hemodialysis patients enrolled in the EVOLVE trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1519-27.

Traducida y reproducida con permiso de Oxford University Press en representación de la European Renal Association. OUP y la ERA no son responsables de ningún modo

de la exactitud de la traducción. El licenciatarío es el único responsable de la traducción en esta publicación.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio ofrece resultados metodológicamente sólidos que indican que los niveles de testosterona, en opinión y en concordancia con los autores, pueden ser utilizados como un marcador sustitutivo del estado nutricional, masa muscular y composición corporal de los pacientes en hemodiálisis. Además, serviría como una herramienta extra en la valoración de la adecuación del tratamiento renal sustitutivo y del estado nutricional del paciente. No obstante, es dudosa su utilidad en la práctica clínica con el resto de las herramientas disponibles en la actualidad en los centros de hemodiálisis. Al parecer, existe un menor riesgo de muerte y eventos cardiovasculares entre los hombres que presentaban menor concentración de GTHS, sin que existan variaciones entre el grupo de mujeres, ni relación con los niveles de testosterona libre tras el ajuste con niveles de creatinina prediálisis. Cinacalcet tampoco modificó ningún parámetro observado.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Biomarcadores de mortalidad y eventos cardiovasculares en enfermedad renal crónica

Subespecialidad: Hemodiálisis. Nefrología clínica

Subtema: Biomarcadores de mortalidad y eventos cardiovasculares en hemodiálisis crónica

Tipo de artículo: Pronóstico. Estudio de tipo cohorte retrospectivo (*a posteriori* del ensayo clínico EVOLVE)

Palabras clave: Enfermedad renal crónica terminal. Hemodiálisis. Mortalidad. Pronóstico. Hipogonadismo. Cinacalcet

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO DE RECOMENDACION: B

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

Conflicto de intereses

El Dr. José C. de la Flor, en representación del resto de autores, declara que no tienen conflictos de interés.

■ NOTAS METODOLÓGICAS

El estudio se basa en la determinación de los niveles de TT, TL y GTHS en muestras conservadas durante más de una década, de las cuales se desconoce el momento del día en que fueron recogidas. Esto puede hacer poco fiables los resultados de los niveles calculados y su traslado a la clínica habitual, y se deben interpretar de forma cualitativa, pero no cuantitativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367:2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624. PubMed PMID: 23121374.

¿La suma de la eliminación de sodio urinario y peritoneal en pacientes con insuficiencia cardiaca en diálisis peritoneal impacta sobre la evolución de la enfermedad?

Miñana G, González-Rico M, de la Espriella R, González-Sánchez D, Montomoli M, Núñez E, et al. *Peritoneal and Urinary Sodium Removal in Refractory Congestive Heart Failure Patients Included in an Ambulatory Peritoneal Dialysis Program: Valuable for Monitoring the Course of the Disease.* *Cardiorenal Med.* 2023;13:211-20.

Análisis crítico: **Camila Solano, Marco Montomoli, Miguel González**
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2023;15(2):39-41

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva refractaria a diuréticos que se incluyeron en el programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) entre el 18 de mayo de 2008 y el 8 de octubre de 2021.

■ Asignación

- Estudio no aleatorizado.

■ Enmascaramiento

- Estudio no enmascarado. Sin que conste especificado en el artículo, los autores afirman que el enmascaramiento puede aplicarse en la fase de análisis de datos, donde los investigadores desconocían la relación entre las variables y los resultados al estar pseudoanonimizado.

■ Ámbito

- Unidad Cardiorrenal del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

■ Pacientes

- Se estudió a 66 pacientes de clase III/IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), al menos con dos episodios de hospitalización por insuficiencia cardiaca en los últimos 6 meses y con congestión persistente pese a tratamiento diurético maximizado y filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min/1,73 m² que se incluyeron en el programa de DPCA para ultrafiltración.

■ Intervención

Los pacientes iniciaron el programa de DPCA con 1-4 recambios con solución de glucosa (1,36-2,27%) o icodextrina según el criterio del nefrólogo y basado en el estado clínico de cada paciente, así como según su función renal. Se realizó una prueba de equilibrio peritoneal (PEP) basal a todos los pacientes. Todos ellos

fueron transportadores medios (D/P de creatinina entre 0,5 y 0,81).

El tratamiento médico fue individualizado según las guías de práctica clínica actuales y se insistió en la restricción de sal de la dieta. Todos los pacientes eran valorados cada 2 meses por un equipo especializado de la unidad cardiorrenal (un nefrólogo y un cardiólogo de forma conjunta con la colaboración del personal de enfermería). En cada visita se iba registrando la información clínica de los pacientes.

La eliminación de sodio peritoneal se obtiene como la diferencia entre el sodio del líquido de drenaje (volumen de drenaje en 24 h multiplicado por la concentración de sodio por litro) y del líquido de infusión (volumen de infusión en 24 h multiplicado por la concentración de sodio por litro). Para obtener la eliminación de sodio total, se suma la cantidad de eliminación peritoneal más la natriuresis. El resultado se expresa en g/24 h.

Se realizó un seguimiento de cada paciente hasta la fecha de fin del periodo analizada (octubre de 2021). Los datos sobre la supervivencia y los episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca se extrajeron de los registros médicos electrónicos y las visitas ambulatorias de seguimiento.

■ Variables del estudio

Variable principal

Trayectoria a largo plazo del sodio urinario, peritoneal y total después del inicio de la DPCA.

Variable secundaria

Se exploró si el curso de eliminación de sodio se asociaba con el riesgo de mortalidad por cualquier causa a largo plazo y con episodios repetidos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (EIC), entendiendo EIC como la nueva aparición o el empeoramiento (gradual o rápido) de signos que dan lugar a hospitalización o administración de terapia diurética parenteral.

■ Tamaño muestral



No se realizó tamaño muestral al haber incluido todos los pacientes con los criterios previamente mencionados en el estudio; de esta manera, la muestra resulta de la población estudiada y, además, homogénea en el estudio. Los autores finalmente afirman que el estudio representa un análisis exploratorio.

■ Promoción y conflicto de intereses

Este trabajo fue financiado en parte por el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) Enfermedades Cardiovasculares. Los autores no declaran conflictos de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La media de edad de la muestra fue $72,8 \pm 8,4$ años y 17 (25,8%) eran mujeres. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo media fue del $44,6 \pm 14,4\%$ (el 43,9% de los pacientes presentaron una FEVI $< 40\%$). Al inicio de la DPCA, la tasa media de FGe (desviación estándar) fue de $28,5 \pm 14,3$ ml/min/1,73 m². La mediana (intervalo intercuartílico) de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral fue de 5,153 pg/ml (2,803-12,876). La mediana del sodio urinario al inicio fue de 2,34 g/día (1,40-3,55). Todos los pacientes recibieron furosemida oral, con una dosis media de 120 mg/día (80-120); el 47,0% de los pacientes también recibieron tratamiento con tiazidas y el 12,1% con acetazolamida. En cuanto a los regímenes de DPCA al inicio del programa, el 23,0% de los pacientes comenzaron con un solo cambio de 2 l y el 34,8% utilizaron icodextrina (sola o con glucosa).

Variable principal

El estudio muestra que, en comparación con la excreción inicial de sodio (únicamente sodio urinario) de $2,64 \pm 1,26$ g/día, a los 1, 6, 12 y 24 meses después de iniciar la DP, la excreción total de sodio (urinario más por vertido peritoneal) aumentó en el 33,7, el 31,9, el 30,4 y el 27,2%, respectivamente ($p < 0,001$), es decir, por el aumento inicial observado al mes de seguimiento se observó una disminución constante en la eliminación total de sodio ($p < 0,001$). Además, la eliminación de sodio a través de la DP mostró un aumento constante durante el seguimiento ($p = 0,002$). En términos generales, la eliminación total de sodio (combinando la excreción urinaria y la peritoneal) disminuyó de manera sostenida durante el seguimiento ($p = 0,001$).

Variables secundarias

Se observó una relación inversa entre la cantidad de sodio en la orina y el riesgo de mortalidad por cualquier causa, así como con episodios recurrentes de insuficiencia cardiaca aguda. Por cada aumento de 1 g al día en la excreción de sodio urinario, se evidenció una disminución del 39% (*hazard ratio* [HR]: 0,61; intervalo de confianza del 95% [IC95%] = 0,45-0,88; $p = 0,008$) en el riesgo de mortalidad y del 34% (HR: 0,66; IC95% = 0,45-0,96; $p = 0,031$) en el riesgo de insuficiencia cardiaca aguda. Se observó, además, un efecto dependiente del tiempo para la mortalidad (valor de p para interacciones dependientes del tiempo = 0,021), de manera que el valor predictivo del sodio urinario no fue significativo durante el primer año. Sin embargo, se volvió significativo y aumentó su efecto asociado en un seguimiento más largo. En cambio, no se observó evidencia de un efecto diferencial a lo largo del tiempo para el evento final de insuficiencia cardiaca aguda (valor de p para la interacción dependiente del tiempo = 0,883).

En relación con el sodio extraído por diálisis peritoneal, se identificó una relación inversa con el riesgo de mortalidad (HR: 0,59; IC95% = 0,37-0,95; $p = 0,032$). Cada incremento de 1 g al día en la eliminación de sodio por este método se asoció con una reducción del 41% en el riesgo de mortalidad. Sin embargo, no se observó una relación significativa entre el sodio dializado y los episodios recurrentes de insuficiencia cardiaca aguda.

La cantidad total de sodio eliminado, considerando tanto la excreción urinaria como la dializada, se relacionó significativamente con un menor riesgo tanto de mortalidad (HR: 0,61; IC95% = 0,43-0,87; $p = 0,006$) como de episodios recurrentes de insuficiencia cardiaca aguda (HR: 0,78; IC95% = 0,64-0,96; $p = 0,017$). Esta relación se mantuvo constante a lo largo del tiempo, sin depender de la duración del seguimiento.

Efectos secundarios

El presente estudio no aborda el análisis de efectos secundarios en la muestra, dado que se trata de un estudio retrospectivo sin grupo control. Los pacientes incluidos en el estudio reciben el estándar de atención para su enfermedad y la investigación se centra específicamente en otros aspectos relacionados con la técnica de DPCA.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La DPCA aumentó la eliminación de sodio en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. La elevada excreción de sodio total identificó a aquellos pacientes con menor riesgo de muerte e insuficiencia cardiaca aguda. Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones como son el diseño retrospectivo, el tamaño muestral pequeño y la ausencia de registro de los cambios en el régimen de DPCA y la terapia farmacológica, por lo que los autores concluyen que se requieren más estudios.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Con la progresión de la enfermedad, los pacientes afectados por insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad renal crónica presentan un descenso de su capacidad de eliminar sodio a través de la orina. Por ello cobra especial importancia el incremento en la eliminación total de sodio conseguido a través de la diálisis peritoneal continua ambulatoria en este perfil de pacientes. Se logra así una disminución de la mortalidad y de los episodios de agudización de la insuficiencia cardiaca. En este estudio se vislumbran, además, potenciales ventajas de la técnica frente al tratamiento diurético convencional como podría ser su mayor capacidad de eliminación tisular del sodio que se traduciría en una reducción de la avidéz del tejido por el agua y la disfunción de los órganos. Sin embargo, para explorar correctamente los mecanismos subyacentes a los beneficios aportados por esta técnica, es necesario realizar estudios controlados y aleatorizados.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La menor eliminación de sodio total podría ayudarnos a identificar a aquellos pacientes con peor pronóstico clínico. La DPCA al parecer es una valiosa arma terapéutica en el arsenal de la insuficiencia cardiaca dada su capacidad para aumentar la excreción de sodio total.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)

Tema: Insuficiencia cardiaca

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Eliminación de sodio. Sodio urinario. Sodio dializado. Sodio peritoneal. Insuficiencia cardiaca congestiva refractaria. Diálisis peritoneal ambulatoria continua

NIVEL DE EVIDENCIA: 3

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

Conflicto de intereses

Los Dres. Camila Solano, Marco Montomoli y Miguel González declaran no tener conflictos de interés.

¿Ofrece la hemodiafiltración en línea beneficios, en términos de supervivencia, sobre la hemodiálisis de alto flujo?

Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al. CONVINCE Scientific Committee Investigators. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *N Engl J Med.* 2023;389:700-9.

Análisis crítico: **José Jesús Broseta, Francisco Maduell**

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

NefroPlus 2023;15(2):42-45

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo pragmático, abierto, aleatorizado y controlado, con una mediana de seguimiento de 30 meses.

■ Asignación

- Aleatorización (1:1) centralizada en bloques, estratificada según el centro.

■ Enmascaramiento

- Abierto.

■ Ámbito

- Realizado en 61 centros de 8 países: Francia, Alemania, Hungría, Holanda, Portugal, Rumanía, España y Reino Unido.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Adultos.
- Diagnosticados de enfermedad renal crónica (estadio 5) y tratados con hemodiálisis durante, al menos, 3 meses.
- Candidatos a hemodiafiltración a dosis altas (un volumen de convección de ≥ 23 l en modo posdilucional por sesión).

■ Criterios de exclusión más importantes

- Falta de adherencia, especialmente la frecuencia y duración del tratamiento de diálisis.
- Esperanza de vida inferior a 3 meses.
- Tratamiento previo con hemodiafiltración menos de 90 días antes de la aleatorización.
- Previsión de trasplante de riñón de donante vivo 6 meses después del cribado.

■ Intervenciones

La intervención del ensayo fue hemodiafiltración (HDF) a dosis altas con producción en línea de líquido de sustitución y líquido de diálisis ultrapuro a base de bicarbonato a un volumen de convección de, al menos, 23 l por sesión en modo posdilución.

El grupo de comparación recibió hemodiálisis convencional con membranas de diálisis de alto flujo (HD) y líquido de diálisis ultrapuro a base de bicarbonato.

El análisis se ha realizado según el principio por intención de tratar.

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal del ensayo es la muerte por cualquier causa. Otros resultados secundarios evaluados han sido la mortalidad por causas específicas, los eventos compuestos cardiovasculares mortales y no mortales, el trasplante renal, las hospitalizaciones recurrentes por cualquier causa y aquellas por causas relacionadas con infecciones.

■ Tamaño muestral

- Se estableció un tamaño muestral necesario de 1.800 pacientes para alcanzar una potencia del 90% para determinar una reducción del riesgo del 25% en el grupo de intervención, con un error bilateral de tipo I del 5% y un seguimiento de 2,5 años.

■ Promoción y conflicto de intereses

Con el apoyo de la Comisión Europea, Investigación e Innovación, Horizon 2020 (H2020-SC1-2016-2017).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los resultados de las variables principales se muestran en la tabla 1

Variables secundarias

El resto de las variables estudiadas, trasplantes renales, hospitalizaciones recurrentes por cualquier causa y hospitalizaciones recurrentes por infecciones (incluyendo y excluyendo COVID-19), fueron similares en ambos grupos.

Efectos secundarios

Dada la población incluida, se aceptó la comunicación de eventos adversos serios exclusivamente, los cuales no se reportan en la publicación.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores establecen que los resultados de este ensayo, igual que hicieron otros ensayos clínicos y grandes estudios observacionales ya publicados, al parecer indican que la seguridad de la hemodiafiltración es aceptable y que, tras una mediana de seguimiento de 30 meses después de la aleatorización, los pacientes que recibieron hemodiafiltración en dosis altas tuvieron menor riesgo de muerte que los que recibieron hemodiálisis convencional de alto flujo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Lo más interesante de este ensayo es que, de nuevo, la hemodiafiltración en línea con alto volumen convectivo demuestra una mejoría de la supervivencia global de los pacientes en diálisis y aporta resultados que confirman los obtenidos, hace 10 años, por el estudio ESHOL.

El estudio CONVINCEN presenta algunas limitaciones metodológicas, como cualquier ensayo clínico, que el lector debe conocer. Una de ellas, ya comentada en el artículo, es que se había previsto un tamaño muestral de 1.800 pacientes, pero finalmente se aleatorizaron 1.360. Esto puede haber hecho que no haya alcanzado potencia estadística suficiente para demostrar reducción de la mortalidad cardiovascular.

Una segunda limitación es que el periodo de inclusión se alargó hasta 30 meses, a diferencia de los estudios TURKISH y ESHOL, que fue de 15 y 16 meses, respectivamente^{1,2}. Además, los autores muestran una mediana de seguimiento de 30 meses, pero no la media aritmética. De hecho, a esta limitación se suma que el periodo de seguimiento total fue de 50 meses. Esto implica que, una vez cerrado el reclutamiento, el seguimiento posterior fue de 20 meses, es decir, hubo 746 pacientes que no completaron los 36 meses de seguimiento establecido en el protocolo. El 91% de los pacientes completó el primer año de seguimiento, el 75%, el segundo, y solo el 27%, el tercero, a diferencia del 38% que alcanzó los 36 meses en el ESHOL².

Una tercera limitación del estudio es el sesgo de selección, ya que la mortalidad anual fue del 7,13%, mientras que la del registro de la ERA al inicio del estudio rondaba en torno al 15%, especialmente considerando que el estudio CONVINCEN coincidió temporalmente con la pandemia por SARS-CoV-2 (de noviembre de 2018 a abril de 2021), mientras que, en el estudio ESHOL, que incluyó al 25% de la población en diálisis de Cataluña, la mortalidad bruta anual fue del 11,95%, un valor cercano al estimado por el registro de enfermos renales de Cataluña de la época.

Un aspecto positivo es que se alcanzó en el 92% de los pacientes el objetivo de volumen convectivo superior a 23 l, con una media de 25,2 l, con un flujo sanguíneo de 368 ml/min y un tiempo de tratamiento de 244 minutos, cifras que pueden compararse con las del estudio ESHOL, que alcanzó en más del 90% el objetivo de 18 l de volumen convectivo y obtuvo un promedio de volumen convectivo de 23,9 l, con un flujo sanguíneo de 387 ml/min (19 ml/min superior al CONVINCEN) y un tiempo de tratamiento de 236 minutos (8 minutos menor). La explicación de por qué se alcanzaron más litros en el estudio CONVINCEN en comparación con los del ESHOL a pesar de estos datos, es, en parte por la diferencia de tiempo de tratamiento que podría contribuir en hasta 0,5 l convectivos y también porque, en estos 10 años de diferencia entre estudios, los monitores han introducido nuevos *software* y sistemas automáticos de infusión, incrementando el volumen convectivo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio CONVINCEN reafirma los hallazgos del estudio ESHOL, publicado hace 10 años, lo que demuestra que la hemodiafiltración en línea con alto volumen convectivo (> 23 l) reduce la mortalidad por cualquier causa, por causa no cardiovascular y por infecciones,

Tabla 1. Variables principales

Variable principal	Grupo I: HDF (n = 683)	Grupo II: HD (n = 677)
Variable principal 1 / Muerte por cualquier causa		
RAR (%) (IC95%)	4,6% (0,4-8,8%)	
RRR (%) (IC95%)	21% (2-36%)	
NNT (IC95%)	22 (12-268)	
Variable principal 2 / Muerte cardiovascular		
RAR (%) (IC95%)	0,9% (-1,4-3,2%)	
RRR (%) (IC95%)	17% (-33-48%)	
NNT (IC95%)	108 (-72-31)	
Variable principal 3 / Muerte no cardiovascular		
RAR (%) (IC95%)	3,7% (-0,1-7,4%)	
RRR (%) (IC95%)	22% (-1-40%)	
NNT (IC95%)	28 (-1141-14)	
Variable principal 4 / Muerte por infecciones (incluyendo COVID-19)		
RAR (%) (IC95%)	2,4% (-0,3-5,1%)	
RRR (%) (IC95%)	30% (-5-54%)	
NNT (IC95%)	42 (-392-20)	
Variable principal 5 / Muerte por infecciones (excluyendo COVID-19)		
RAR (%) (IC95%)	1,5% (-0,6-3,6%)	
RRR (%) (IC95%)	31% (-17-59%)	
NNT (IC95%)	67 (-166-28)	
Variable principal 6 / Evento cardiovascular mortal y no mortal		
RAR (%) (IC95%)	-1,3% (-5,5-2,9%)	
RRR (%) (IC95%)	-7% (-33-14%)	
NNT (IC95%)	-77 (-19-35)	

NNT: número que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

incluyendo la COVID-19. En el momento actual existe evidencia suficiente para considerar la hemodiafiltración en línea con alto volumen convectivo como la primera opción de tratamiento.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis

Tema: Hemodiafiltración en línea

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Hemodiafiltración. Terapias convectivas. Supervivencia. Hemodiálisis

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

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

Conflicto de intereses

No hay conflictos de interés para este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):192-202. doi:10.1093/ndt/gfs407.
2. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):487-97. doi:10.1681/ASN.2012080875. [Published correction appears in *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1130].

¿La intervención de ejercicio mejora la prueba de 60 segundos de sentarse y levantarse (STS60) y otras medidas de rendimiento del ejercicio después de 12 meses, en comparación con la atención habitual?

Anding-Rost K, von Gersdorff G, von Korn P, Ihorst G, Josef A, Kaufmann M, et al. Exercise during Hemodialysis in Patients with Chronic Kidney Failure. *NEJM Evidence*. 2023;2:EVIDoA2300057.

Análisis crítico: Carmen Peinado¹, Marcos García¹, Adrián González¹, M. Luz Sánchez², M. Dolores Arenas³

¹Graduado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Fundación Renal. Madrid

²Doctora en Enfermería. Fundación Renal. Madrid

³Directora asistencial. Nefróloga. Fundación Renal. Madrid

NefroPlus 2023;15(2):46-51

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico de intervención, controlado, multicéntrico y aleatorizado. Seguimiento durante 12 meses. Valoraciones al comienzo, a los 3, 6, 9 y 12 meses. Debido a la pandemia por COVID-19, el programa de ejercicio intradiálisis fue suspendido durante 17,4 +/- 7,6 semanas dependiendo de los centros y fue sustituido por un programa de ejercicio en el domicilio.

■ Asignación

■ Los centros de diálisis fueron asignados al azar en bloques de dos al grupo de ejercicio (GE) (grupo de entrenamiento con ejercicios de resistencia y resistencia durante la hemodiálisis) o al grupo de atención habitual (GAH) (1:1).

■ Enmascaramiento

■ No enmascarado.

■ Ámbito

■ Participaron 24 centros de diálisis de un proveedor de atención renal sin ánimo de lucro (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.; Board of Trustees for Dialysis and Kidney Transplantation, Neu-Isenburg, Alemania). Se incluyó a centros con espacio adecuado para la formación y almacenamiento de equipos y un mínimo de 50 pacientes en hemodiálisis (HD).

■ Pacientes

■ Un total de 1.211 pacientes de 2.118 pacientes en HD (57,2%) fueron distribuidos aleatoriamente a GAH (11 unidades; 633 pacientes) y GE (10 unidades; 578 pa-

cientes). Se analizaron los resultados finales en 471 pacientes en el GAH y 446 en el GE

■ Criterios de inclusión

Edad ≥ 18 años, ambulatorio crónico; HD durante más de 4 semanas, confirmación escrita y firmada por el médico responsable de diálisis de que el paciente puede hacer ejercicio; firmas de los consentimientos informados

■ Criterios de exclusión (v. nota clínica 1)

No tener contraindicación absoluta para realizar ejercicio, trasplante de riñón vivo planificado en los próximos 12 meses, conversión planificada a HD domiciliaria o peritoneal en los próximos 12 meses, diálisis nocturna prolongada, participación en un programa regular de programa de ejercicios durante las sesiones de HD (≥ 1/semana) en los últimos 6 meses.

■ Intervenciones

■ Grupo atención habitual (GAH)

Información general sobre la importancia de la actividad física, la nutrición y las oportunidades de ejercicio.

■ Grupo ejercicio (GE)

Programa de ejercicio físico intradiálisis individualizado y asesoramiento sobre alfabetización sanitaria centrado en los beneficios generales del ejercicio. Tres sesiones por semana. Combinación de fuerza y aeróbico (ejercicio de resistencia) durante las primeras 2 h de hemodiálisis. Duración de 60 minutos.

Se utilizó cicloergómetro de cama en posición semirreclinada con bandas elásticas, pelotas de ejercicio y mancuernas. Intensidad de 12-13 en la escala de Borg (v. nota metodológica 1). Lo llevaron a cabo terapeutas de ejercicio (antecedentes en ciencias del deporte, fisioterapia o similar).

■ Variables de resultado

Variable principal

- Cambio en el STS60 entre el inicio y los 12 meses.

Variables secundarias

- Cambios en el STS60 entre el valor inicial y a los 3, 6 y 9 meses.
- Cambios entre el valor inicial y a los 3, 6, 9 y 12 meses para la prueba cronometrada y activa (TUG), test de marcha de 6 minutos (6MWT) y test de fuerza de prensión.
- Calidad de vida utilizando el SF-36 trimestral.
- Número total anual de ingresos hospitalarios.
- Días pasados en el hospital.

- Eventos adversos cardiacos mayores de 3 puntos (MACE [una combinación de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal o accidente cerebrovascular no mortal, infarto de miocardio])
- Supervivencia global.

■ Tamaño muestral



El cálculo del tamaño de la muestra se basa en el objetivo principal del ensayo y ha sido 897 pacientes. El estudio aleatoriza un número superior a este.

■ Promoción y conflicto de intereses

No consta que exista.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La media de edad era $65,9 \pm 14,4$ años y el 38,9% eran mujeres. La edad, sexo, valores de presión arterial diastólica e índice de masa corporal eran similares en ambos grupos al igual que las comorbilidades basales. La única diferencia se observó en la diabetes, que fue el 12,5% menor y en la enfermedad isquémica del corazón que fue el 5,7% menor en el GE.

No existían diferencias en tiempo de diálisis ni en duración de la sesión entre los grupos.

Resultados de la variable principal

El número de repeticiones de la prueba de 60 s de sentarse y levantarse (STS60) fue significativamente mayor a los 12 meses en el GE que en el GAH (19,2 frente a 14,7; $p < 0,001$) (tabla 1).

Resultados de las variables secundarias

No hubo diferencias significativas en el resto de las medidas de rendimiento del ejercicio después de los 12 meses (v. tabla 1).

No varió la puntuación del componente de salud mental del SF36. Sin embargo, los autores refieren cambios en la subescala de vitalidad después de 12 meses.

La media de sesiones de ejercicio intradiálisis fue 44 (88,1% de las sesiones de ejercicio que se ofrecieron).

Tabla 1. Resultados del ensayo: pruebas de acondicionamiento físico

	Grupo control (n = 471)				Grupo experimental (n = 446)				p
	n	PRE	n	POST	n	PRE	n	POST	
STS60: «Sit to Stand to Sit» (repeticiones): fuerza en extremidades inferiores	448	16,2 ± 7,1	286	14,7 ± 7,9	410	16,2 ± 7,6	261	19,2 ± 9,1	< 0,001
TUG: «Timed Up and Go» (segundos): agilidad y equilibrio dinámico	426	12,6 ± 7,4	266	12,2 ± 5,9	389	12,9 ± 8,2	248	11,9 ± 9,3	ns
6MWT: «6 Minute Walk Test» (metros): capacidad aeróbica	410	282,5 ± 156,1	244	287,8 ± 159,3	381	293,0 ± 145,7	234	336,9 ± 173,0	ns
HG: «Hand-grip» (kg): fuerza de prensión manual	462	25,7 ± 10,9	325	25,4 ± 10,9	438	25,1 ± 10,9	289	26,0 ± 10,6	ns

Efectos secundarios

La media de hospitalizaciones por paciente y el tiempo pasado en el hospital fue inferior en el GE que en el GAH (tabla 2).

No hubo diferencias significativas en las tasas de supervivencia global (el 90 frente al 92%, respectivamente), las tasas de incidencia acumulada de MACE de 3 puntos (el 6,9 frente al 3,9%) ni en las tasas de incidencia de muerte cardíaca súbita.

Los eventos adversos que llevaron a la interrupción de la diálisis ocurrieron en el 16% de los pacientes y no fueron diferentes entre grupos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En un entorno de diálisis, con el 57,2% de todos los pacientes en diálisis de los centros implicados, con un amplio espectro de edades y una variedad representativa de entidades de insuficiencia renal subyacente y comorbilidades, el entrenamiento con ejercicio intradiálisis combinado de fuerza y resistencia aeróbica durante 12 meses mejoró la función física, redujo los días de hospitalización y fue factible y seguro.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los programas de ejercicio físico intradiálisis han demostrado mejorar la capacidad funcional, la fuerza muscular, los síntomas de depresión y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)^{1,2}. En una reciente revisión sistemática con metanálisis se demuestra que el ejercicio intradiálisis realizado entre las 8 semanas y los 12 meses es beneficioso para la función cardiovascular, como se refleja en la capacidad de ejercicio y la capacidad para caminar y calidad de vida¹. Asimismo, el ejercicio físico ha mostrado una mejora sobre la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial y los accidentes cerebrovasculares³.

En este estudio, los autores comparan dos grupos de pacientes en hemodiálisis, uno que sigue un entrenamiento con ejercicio combinado de fuerza y resistencia aeróbica intradiálisis durante 12 meses y otro grupo control de atención habitual. El grupo que realizó ejercicio físico mostró un mayor número de repeticiones de la prueba de 60 s de sentarse y levantarse (STS60) a los 12 meses que el grupo control, lo que implica una mejoría en la fuerza de las extremidades inferiores. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el resto de pruebas físicas evaluadas, como la prueba de «levántate y anda» (TUG), «caminata en 6 minutos» (6MWT) y «fuerza de agarre» (HG). Llama la atención que, a pesar de la intensidad y duración del ejercicio que describen en este estudio, los resultados sean peores a los mostrados por otros con menos tiempo de intervención y menor intensidad^{1,2}.

Una de las posibles causas de que no se obtengan tan buenos resultados como cabría esperar por el tiempo de intervención, el tipo de ejercicio y su intensidad podría ser la interrupción del programa que tuvo lugar como consecuencia de la pandemia mundial por COVID-19 (entre 11 y 32 semanas). Aunque refieren que los pacientes siguieron un programa de ejercicio domiciliario, que también ha demostrado amplias mejoras⁴, no se analizan las diferencias de resultados entre aquellos pacientes que realizan más o menos sesiones dentro del grupo que realiza ejercicio.

Asimismo, es necesaria la realización de estudios que analicen si los resultados dependen del número de sesiones que se realizan (adherencia a la intervención).

Tabla 2. Acondicionamientos adversos durante 12 meses

	Grupo control	Grupo experimental	p
	n	n	
Total de hospitalizaciones	620	510	
Hospitalizaciones por paciente	1,32 ± 1,62	1,14 ± 1,53	0,024
Días de hospitalización por paciente (media)	12,8 ± 20,9	10,8 ± 18,9	0,036
Días de hospitalización por paciente - mediana (RIC)	5 (0-140)	2 (0-139)	0,036

RIC: rango intercuartílico.

Como fortalezas de este estudio cabe señalar:

- Ensayo clínico de intervención, controlado, multicéntrico y aleatorizado.
- Compara el grupo de ejercicio con un grupo control.
- El tamaño muestral es uno de los más grandes publicados de este tipo de intervenciones.
- Este estudio presenta una intervención de larga duración, con una gran muestra, y una metodología en la que el ejercicio está pautado con una intensidad y volumen de entrenamiento muy bien estructurado y muy parecido a otras intervenciones.
- Cabe destacar que realizan ejercicio tanto de fuerza como aeróbico, y esta es una de las combinaciones más interesantes y donde mejores resultados se suelen obtener.

Como limitaciones del estudio pueden citarse las siguientes:

- A pesar de presentarse como un ensayo clínico aleatorizado, la selección de la muestra del grupo control e intervención parece un muestreo no probabilístico por conveniencia dado que la división se realiza por centros completos.
- Los autores no presentan ni en método ni en documentación suplementaria cómo se realizan las *pruebas físicas* (v. notas metodológicas 2 y 3), por lo que el trabajo no es totalmente reproducible.
- Al comienzo del estudio, las muestras no son homogéneas en cuanto a presencia de diabetes y cardiopatía isquémica, que es significativamente menor en el grupo de ejercicio. Esto puede haber influido en los mejores resultados de este grupo en cuanto a ingresos y día de ingresos en comparación con el grupo control.
- No se dispone de control de adherencia de los pacientes que realizaron ejercicio.
- Existe una interrupción del programa debido a la pandemia por COVID-19, pero no se analizan diferencias de resultados entre aquellos pacientes que realizan más o menos sesiones dentro del grupo sobre el que se realiza la intervención.
- Se observa una pérdida importante de pacientes desde el inicio del estudio hasta el final de los que no se dispone de información. Esta población es conocida por las múltiples comorbilidades y complicaciones que puede presentar, pero en el estudio no se explica el porqué de la pérdida de pacientes que en el mes 12 es casi la mitad de la muestra que inicia el estudio.
- En la exposición de los resultados hubiese sido interesante conocer no solo si existen diferencias significativas entre el grupo de intervención y el grupo control, sino saber si existen diferencias significativas previas y posteriores dentro de cada grupo, para conocer el impacto del ejercicio o no sobre la función física (mejora, empeoramiento y mantenimiento).
- Los autores refieren mejoras en vitalidad de la encuesta de calidad de vida (SF36), pero esto no está reflejado en los datos de la tabla suplementaria 1.
- Hay que tener en cuenta que la intervención en tantos centros requiere que los diferentes entrenadores consigan el mismo grado de motivación para que esto no sea también un sesgo en los resultados.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En conclusión, nos parece un artículo relevante por el tamaño muestral, la duración e intensidad del ejercicio y la comparación con un grupo control; sin embargo, presenta unos resultados mas pobres de lo esperado con solo mejoría en una de las pruebas físicas evaluadas (STS60), lo cual podría estar relacionado con la adherencia al ejercicio que no se ha incluido (interrupción por la pandemia y pérdida de pacientes a lo largo del estudio no explicada).

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Ejercicio controlado intradiálisis

Tema: Beneficio del ejercicio en paciente renal

Tipo de artículo: Investigación original

Palabras clave: Hemodiálisis. Ejercicio. Ejercicio aeróbico. Ejercicio de fuerza. STS60. TUG. 6MWT. Fuerza de agarre. SF36

NIVEL DE EVIDENCIA: 2+

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

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

Conflicto de intereses

Los graduados en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte Carmen Peinado, Marcos García, Adrián González y la Dras. M.ª Luz Sánchez y M.ª Dolores Arenas declaran que no tienen conflictos de interés.

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Nota metodológica 1. Definición e interpretación de la escala de Borg

La escala de Borg⁵ relaciona el esfuerzo percibido al hacer un esfuerzo físico con un valor numérico que va desde el 6 (mínimo esfuerzo) hasta el 20 (esfuerzo extremo). No requiere instrumentos de medición, dado que es una escala subjetiva, en la que cada persona evalúa el esfuerzo físico que está haciendo, en este caso su corazón. Es muy utilizada para determinar la intensidad a la que se quiere realizar ejercicio.

Nota metodológica 2. Cómo se realizan las pruebas físicas

- **STS60: «Sit to Stand to Sit».** Esta prueba mide el número máximo de repeticiones que el paciente realiza levantándose y sentándose en una silla en un tiempo de 60 s. El paciente debe realizar la prueba desde la posición inicial sentado en la silla y deberá finalizar de la misma manera. Mide la fuerza en extremidades inferiores.
- **TUG: «Timed Up and Go» (segundos).** Para esta prueba, el individuo debe levantarse de una silla, recorrer una distancia de 3 m, dar la vuelta a un cono y volver a sentarse. Esta prueba mide la máxima velocidad a la que el paciente puede realizar la prueba. Se realizan tres intentos, quedando como resultado final el de menor tiempo. Mide la agilidad y el equilibrio dinámico.
- **6MWT: «6 Minute Walk Test».** Esta prueba mide el esfuerzo submáximo cardiorrespiratorio. Se realiza de la siguiente manera: se colocan dos conos en un pasillo sobre una superficie plana separados 30 m y consiste en medir la distancia máxima que puede recorrer una persona en un tiempo de 6 minutos.
- **HG: «Hand-grip» (kg): fuerza de prensión manual.** Con el participante de pie, con el brazo extendido, paralelo al cuerpo y sin apoyarlo, ni mover la muñeca, se analiza la fuerza de prensión máxima durante 3 s, con reposo de 1 minuto entre cada repetición, realizando dos intentos en ambos brazos. La medida utilizada en el estudio será la mejor del brazo dominante. El brazo que presente mayor fuerza será considerado dominante.

Nota metodológica 3. Cómo se distribuyen las pruebas físicas

La distribución de las pruebas físicas que se reflejan en la anterior nota se debe realizar con la siguiente cronología⁶:

- Primera sesión de HD: antes de entrar a la sesión, se debe realizar la prueba de TUG.
- Segunda sesión de HD: realizar las pruebas de STS60 y fuerza de prensión manual.
- Tercera sesión de HD: realizar la prueba de 6MWT.

■ NOTAS CLÍNICAS

Nota clínica 1. Criterios de exclusión de un programa de ejercicio físico

Hay pacientes en programa de hemodiálisis en los que el ejercicio dentro de las sesiones no está recomendado debido a su mala situación riesgo-beneficio.

Los casos en los que no se recomienda el ejercicio son:

- Angina de pecho inestable, hipertensión arterial no controlada (presión arterial sistólica > 180 mmHg o PA diastólica > 105 mmHg en tratamientos repetidos), taquicardia no controlada e infección aguda grave⁷.
- Individuos con alguna enfermedad cerebrovascular, como ictus o isquemia transitoria, o que padezcan alteraciones musculoesqueléticas o respiratorias que empeoren con el ejercicio o pacientes que muestren incapacidad para realizar pruebas funcionales, además de los pacientes amputados de miembro inferior por debajo de la rodilla sin prótesis⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang M, Lv A, Wang J, Xu N, Ma G, Zhai Z, et al. Exercise Training and Outcomes in Hemodialysis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2019;50:240-54. doi: 10.1159/000502447.
2. Sánchez-Tocino ML, González-Parra E, Miranda Serrano B, Gracia-Iguacel C, de-Alba-Peñaranda AM, López-González A, et al. Evaluation of the impact of an intradialytic exercise program on sarcopaenia in very elderly haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2022;15:1514-23. doi: 10.1093/ckj/sfac046.
3. Castro EA, Peinado AB, Benito PJ, Galindo M, González-Gross M, Cupeiro R. What is the most effective exercise protocol to improve cardiovascular fitness in overweight and obese subjects? *J Sport Health Sci.* 2017;6:454-61.
4. Morera Mas A, Junqué Jiménez A, Pérez-Ventana C, Segura Ortí E, Esteve Simó V. Beneficios del ejercicio físico domiciliario en los pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sistemática. *NefroPlus.* 2022;14:12-26.
5. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign, EE. UU.: Human Kinetics; 1998. 104, viii.

6. Ortega Pérez de Villar L, Antolí García S, Lidón Pérez MJ, Amer Cuenca JJ, Benavent Caballer V, Segura Ortí E. Comparación de un programa de ejercicio intradiálisis frente a ejercicio domiciliario sobre capacidad física funcional y nivel de actividad física. *Enfermería Nefrológica*. 2016;19:45-54.
7. von Gersdorff G, von Korn P, Duvinage A, et al. Cluster Randomized Controlled Trial on the Effects of 12 Months of Combined Exercise Training during Hemodialysis in Patients with Chronic Kidney Disease—Study Protocol of the Dialysis Training Therapy (DiaTT). *Trial Methods Protoc*. 2021;4:1-13.
8. Meléndez-Oliva E, Sánchez-Vera Gómez-Trelles I, Segura-Ortí E, Pérez-Domínguez B, García-Maset R, García-Testal A, et al. Effect of an aerobic and strength exercise combined program on oxidative stress and inflammatory biomarkers in patients undergoing hemodialysis: a single blind randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2022;54:2393-405. doi: 10.1007/s11255-022-03146-z.

¿Son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) seguros y efectivos en pacientes trasplantados renales?

Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E, Vigara Sánchez LA, Valero San Cecilio R, Franco Esteve A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J.* 2023;16:1022-34.

Análisis crítico: Luis Alberto Vigara Sánchez, Marta Alonso Mozo, Florentino Villanego Fernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

NefroPlus 2023;15(2):52-57

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional de cohortes, prospectivo y multicéntrico sobre receptores de trasplante renal (TR) con diabetes tipo 2 preexistente o diabetes mellitus posttrasplante, que iniciaron inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) entre enero de 2021 y marzo de 2022 inclusive.

■ Enmascaramiento

- Ninguno.

■ Ámbito

- Pacientes seleccionados en 18 centros trasplantadores de toda España.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Receptores de TR (donante vivo o cadáver) con el diagnóstico de diabetes tipo 2 preexistente o diabetes mellitus posttrasplante mayores de 18 años en tratamiento con iSGLT2.

■ Criterios de exclusión

Receptores de TR que rechazan la invitación a participar.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Evaluar la incidencia de infección del tracto urinario (ITU) y/o micosis en pacientes TR diabéticos en tratamiento con iSGLT2.

■ Variables secundarias

Cambios producidos en los siguientes datos analíticos: nivel de hemoglobina, tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) utilizando la ecuación de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), cociente albúmina/creatinina (CAC) en orina y/o cociente proteína/creatinina (CPC) en orina, control glucémico (glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glicosilada) y metabolismo lipídico (colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad [LDL] y triglicéridos).

■ Tamaño muestral



El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con una incidencia esperada de ITU y/o micosis del 13,4% anual en pacientes diabéticos no TR. Para un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 95% arroja una cifra de 179 pacientes. Considerando un aumento del 10% para tener en cuenta las pérdidas durante el seguimiento, se obtuvo un tamaño de muestra mínimo de 206 pacientes.

Se incluyó finalmente a 339 pacientes TR en tratamiento con iSGLT2, de los cuales 335 cumplieron 6 meses de seguimiento y 225 cumplieron 12 meses de seguimiento con ese fármaco.

■ Evaluaciones

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo, fecha del TR, fecha de diagnóstico de diabetes), clínicos (peso y presión arterial) y de laboratorio en sangre (glucosa, creatinina, transaminasas, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad [HDL], triglicéridos, ácido úrico, sodio, potasio, magnesio, cloro y hemoglobina glucosilada) y orina (sodio, potasio, cloro, proteinuria, creatinina y glucosa), evaluándose basalmente y a los 6 y 12 meses del inicio del iSGLT2. Se analizaron los fármacos antihipertensivos, antidiabéticos e inmunosupresores (incluidos los niveles de estos) en los diferentes periodos antes mencionados.

Se analizaron las ITU y/o micosis u otras infecciones evaluadas 6 meses antes del inicio del iSGLT2 (retrospectivamente) y 6 y 12 meses tras el inicio de este. Se recopilaron las suspensiones del tratamiento y las razones, analizando los efectos adversos cuya posible relación con el fármaco se clasificaron como muy probable, muy improbable o no relacionado. Además, se recogieron episodios de rechazo del injerto, muerte o pérdida del injerto y causas cuya posible relación con el fármaco se clasificaron como muy probable, muy improbable o no relacionada a juicio del investigador. También se evaluaron las enfermedades cardiovascula-

res y las complicaciones microvasculares, las hospitalizaciones y los motivos de ingreso y mortalidad.

■ Estadística

Para comparar variables continuas, se utilizaron pruebas paramétricas (prueba de la *t* de Student para muestras apareadas y análisis de varianza [ANOVA] para medidas repetidas con análisis *a posteriori* de Bonferroni) y no paramétricas (Wilcoxon o Friedman). Las diferencias de medianas se calcularon utilizando la estimación de Hodges-Lehmann. Para las variables cualitativas, las diferencias significativas se evaluaron mediante la prueba de McNemar para comparaciones entre visitas o la prueba de la χ^2 entre subconjuntos de pacientes. Para comparar las diferencias absolutas en medias y porcentajes a los 6 meses frente al valor inicial, se construyó un modelo lineal general de medidas repetidas, proporcionando medias y porcentajes junto con sus diferencias ajustadas por sexo y edad, y sus intervalos de confianza del 95%. Las variables asimétricas se normalizaron mediante su transformación

logarítmica. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos para todos los análisis. Para identificar los factores posiblemente asociados con la infección del tracto urinario, realizaron un análisis univariante que incluyó las variables sexo, edad, tipo de diabetes, tiempo posterior al TR, iSGLT2 e ITU previa al inicio del tratamiento con iSGLT2. Se construyó un modelo de regresión logística ajustado mediante regresión por pasos hacia atrás basado en estimaciones de máxima verosimilitud que incluyen variables con un valor de $p < 0,15$ en el análisis univariante. Se calcularon las *odds ratios* (OR) y su significación para cada variable según los criterios de entrada ($p < 0,05$) y eliminación ($p > 0,10$).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron por intención de tratar utilizando SPSS versión 25 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.).

■ Financiación y conflicto de intereses

No se declaró la existencia de soporte financiero ni los conflictos de intereses por parte de los autores.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Efectos adversos y seguridad

Se observó una mayor frecuencia de ITU en aquellos TR que habían tenido un episodio en los 6 meses previos al inicio del tratamiento (el 35,6 frente al 6,5%; $p < 0,001$). Además, la ITU fue más prevalente en mujeres (el 18,5 frente al 8,5%; $p = 0,015$). No se detectaron diferencias en las tasas de participantes que desarrollaron ITU cuando se estratificaron según el tipo de iSGLT2 recibido. Tampoco se observaron diferencias en las ITU según la edad, el tiempo posterior al TR o el tipo de diabetes. En el análisis de regresión multivariante ajustado por edad y tiempo posterior al TR mostró que los pacientes que experimentaron una ITU 6 meses antes de iniciar el tratamiento con iSGLT2 [OR: 7,90 (intervalo de confianza [IC]: 3,63-17,21)] y las mujeres [OR: 2,46 (IC: 1,19-5,03)] tenían un mayor riesgo de desarrollar ITU dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento.

A lo largo del seguimiento, que se extendió hasta 1 año, se registraron efectos adversos en 88 (26%) pacientes: la ITU fue el más frecuente [$n = 48$ (14%)], seguido de poliuria [$n = 16$ (4,7%)] y fracaso renal agudo (FRA) [$n = 6$ (1,8%)]. No se informó ningún caso de cetoacidosis ni de fractura ósea. El FRA fue más frecuente en pacientes con una TFGe inicial < 40 ml/min/1,73 m² (6,2%) frente a ≥ 40 ml/min/1,73 m² (0,7%; $p = 0,003$).

Hubo que suspender el fármaco en 40 pacientes (11,8%): definitivamente en 34 y temporalmente en 6. Los motivos más frecuentes de suspensión definitiva del iSGLT2 fueron ITU [$n = 10$ (3%)], FRA [$n = 5$ (1,5%)] y micosis genital [$n = 3$ (0,9%)].

Durante el seguimiento, 46 pacientes ingresaron en el hospital debido a 55 eventos: 28 episodios de infecciones (11 ITU y 8 infecciones respiratorias), 10 episodios de complicaciones cardiovasculares, 5 episodios gastrointestinales, 2 episodios de FRA y 10 episodios más. Ningún paciente sufrió rechazo agudo.

Se registraron 3 casos de pérdida de injerto renal, uno relacionado con el tratamiento con iSGLT2 (candidiasis urinaria recurrente que desarrolló pielonefritis fúngica).

Durante el año de seguimiento, 6 pacientes murieron por causas no relacionadas con los iSGLT2, a juicio del investigador (3 por síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2, 1 por hemorragia cerebral, 1 por infarto agudo de miocardio y 1 por cáncer de pulmón).

Resultados a los 6 meses (tabla 1)

Se observaron reducciones significativas del peso corporal, la presión arterial, la glucosa en ayunas, los niveles de HbA1c y los niveles de ácido úrico junto con aumentos significativos en los niveles séricos de magnesio y hemoglobina. Como resultado del trata-

Tabla 1. Comparaciones por pares entre los datos registrados al inicio y 6 meses después del inicio de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 por intención de tratar

Características	Basal	6 meses tras inicio de iSGLT2	Valor inicial frente a 6 meses (IC95%)	Valor de p
Peso corporal (kg), media (IC95 %) (n = 309)	81,5 (79,4-83,6)	79,3 (77,2-81,4)	-2,22 (de -2,79 a -1,65) ^a	< 0,001 ^c
TAS (mmHg), media (IC95%) (n = 312)	137 (135-139)	132 (130-134)	-4,63 (de -6,73 a -2,52) ^a	< 0,001 ^c
TAD (mmHg), media (IC95%) (n = 312)	75,8 (74,5-77,1)	73,6 (72,3-74,8)	-2,24 (de -3,49 a -1,00) ^a	< 0,001 ^c
Hemoglobina (g/dl), media (IC95%) (n = 319)	13,3 (13,1-13,5)	13,8 (13,6-14,0)	0,44 (0,29-0,58) ^a	< 0,001 ^c
Glucemia en ayunas (mg/dl), media (IC95%) (n = 328)	148 (142-154)	133 (129-138)	-14,5 (de -20,0 a -9,0) ^a	< 0,001 ^c
HbA1c (%), media (IC95%) (n = 294)	7,56 (7,41-7,71)	7,20 (7,05-7,35)	-0,36 (de -0,51 a -0,21) ^a	< 0,001 ^c
TFGe (ml/min/1,73 m ²), media (IC95%) (n = 327)	58,4 (56,2-60,6)	56,2 (54,0-58,5)	-2,13 (de -3,26 a -1,0) ^a	< 0,001 ^c
Colesterol total (mg/dl), media (IC95%) (n = 305)	164 (159-168)	159 (155-164)	-4,19 (de -8,26 a -0,133) ^a	0,043 ^c
Colesterol-HDL (mg/dl), media (IC95%) (n = 268)	49,1 (47,2-51,0)	48,7 (46,7-50,8)	-0,36 (-1,48-0,76) ^a	0,569 ^c
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC) (n = 295)	182 (170-193)	186 (173-200)	4,26 (-5,30-13,81) ^a	0,860 ^c
Ácido úrico sérico (mg/dl), media (IC95%) (n = 282)	6,18 (5,98-6,38)	5,74 (5,55-5,93)	-0,44 (de -0,60 a -0,28) ^a	< 0,001 ^c
Magnesio sérico (mg/dl), media (IC95%) (n = 208)	1,61 (1,57-1,66)	1,76 (1,72-1,80)	0,15 (0,18-0,11) ^a	< 0,001 ^c
CPC (mg/g), mediana (RIC) (n = 230)	164 (82-430)	160 (80-342)	-26 (de -47 a -10) ^b	0,006 ^d
CPC basal < 300 mg/g, mediana (RIC) (n = 157)	100 (60-174)	110 (63-187)	-5 (-5-18) ^b	0,226 ^d
CPC basal ≥ 300 mg/g, mediana (RIC) (n = 73)	760 (454-1594)	534 (285-1092)	-248 (de -392 a -161) ^b	0,001 ^d
CAC (mg/g), mediana (RIC) (n = 108)	80 (19-210)	48 (10-171)	-16 (de -30 a -5) ^b	0,001 ^d
EFNa (%), mediana (RIC) (n = 120)	1,19 (0,81-1,76)	1,44 (1,02-1,96)	0,20 (0,07-0,33) ^b	0,053 ^d
Glucosuria (mg/dl), mediana (RIC) (n = 298)	0 (0-150)	1.000 (500-1.000)	560 (500-650) ^b	< 0,001 ^d

CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; CPC: cociente proteína/creatinina en orina; EFNa: excreción fraccional de sodio; IC: intervalo de confianza; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; RIC: rango intercuartílico; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

^aDiferencia entre medias (IC95%) ajustadas por edad y sexo.

^bDiferencia no ajustada entre medianas (IC95%).

^cLos valores de p se ajustaron por sexo y edad (excepto TFGe).

^dPara los datos no paramétricos, los valores de p se calcularon a partir de valores transformados logarítmicamente y luego se ajustaron por edad y sexo.

Traducida y reproducida con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association. Aviso sobre la traducción: OUP y la European Renal Association no se hacen responsables en modo alguno de la exactitud de la traducción. El licenciatario es el único responsable de la traducción en esta publicación.

miento con iSGLT2, se observó un aumento significativo en la glucosuria y la excreción fraccional de sodio en orina. La TFGe también disminuyó significativamente de 58,4 a 56,2 ml/min. Se observó una disminución significativa, aunque clínicamente no significativa, en el cociente proteína/creatinina (CPC) en orina, de una mediana de 164 a 160 mg/g. Cuando se estratificó a los pacientes según un CPC inicial inferior o superior a 300 mg/g, se produjo una mejoría en los individuos que mostraban índices iniciales ≥ 300 mg/g [de 760 (rango intercuartílico o RIC: 454-1.594) a 534 mg/g (RIC: 285-1.092); $p < 0,001$]. Aunque solo se midió en 108 participantes, el cociente albúmina/creatinina en orina también mejoró en estos individuos. Cuando los participantes con DM tipo 2 preexistente y aquellos con DM postrasplante se analizaron por separado, no se detectaron diferencias en cuanto a las variables analíticas, ni a la medicación hipoglucemiante, inmunosupresora o antihipertensiva recibida. Tampoco se observaron diferencias entre estos grupos de participantes según el iSGLT2 que tomaron.

Resultados a los 12 meses (tabla 2)

Se observaron mejoras mantenidas respecto a los niveles iniciales en la mayoría de las variables examinadas a los 6 meses, incluida la tensión arterial, hemoglobina, glucemia en ayunas, HbA1c, ácido úrico y magnesio en suero, cociente proteína/creatinina en orina (si el valor inicial es ≥ 300 mg/g), cociente albúmina/creatinina en orina, excreción fraccional de sodio en orina y glucosuria. No se observaron diferencias entre las visitas de seguimiento a los 6 y 12 meses en las variables examinadas excepto en el peso corporal, que continuó disminuyendo ($p = 0,001$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de iSGLT2 en TR diabéticos ofrece beneficios en términos de control glucémico, peso, tensión arterial, anemia, proteinuria, magnesio sérico y ácido úrico sérico, provocando pocos efectos adversos. Sin embargo, estos fármacos deben considerarse cuidadosamente en mujeres TR y en aquellos con antecedentes de ITU recurrente.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de iSGLT2 está recomendado en las guías de práctica clínica como opción terapéutica de primera línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica. Los datos que avalan este uso se basan en estudios realizados con objetivos cardiovasculares y renales, en los que se incluyen pacientes con diferentes grados de enfermedad renal. Hasta la fecha, la experiencia con el tratamiento con iSGLT2 en TR se limita a estudios observacionales y series de casos y solo existen informes de un pequeño ensayo clínico.

Este trabajo resulta interesante ya que evalúa el uso de iSGLT2 tras 6 y 12 meses del inicio de este en un grupo amplio de pacientes TR diabéticos, con buenos resultados en cuanto a reducción de peso, presión arterial, glucosa en ayunas, niveles de HbA1c y niveles de ácido úrico junto con aumentos significativos en los niveles séricos de magnesio y hemoglobina. Asimismo, se observa un beneficio en términos de reducción de proteinuria en el grupo con un CPC ≥ 300 mg/g, es decir, el grupo con mayor riesgo de progresión de enfermedad renal.

Sin embargo, la principal limitación del presente estudio es que se trata de un estudio observacional de la vida real que no tiene grupo control con las limitaciones inherentes a este diseño.

A la espera de los resultados de ensayos clínicos de distribución aleatoria en marcha sobre el uso de iSGLT2 específicamente en pacientes TR, este estudio nos avanza que los iSGLT2 al parecer muestran excelentes resultados en términos de control glucémico, tensión arterial, proteinuria, reducción de peso y mejora de los niveles de ácido úrico, magnesio y hemoglobina en este subgrupo de pacientes diabéticos, con datos similares a los que anticipaban ensayos clínicos no focalizados en pacientes TR con un buen perfil de seguridad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio observacional multicéntrico de la vida real, pese a sus limitaciones metodológicas, presenta unos resultados excelentes en términos de reducción de peso, presión arterial, glucosa en ayunas, niveles de HbA1c y niveles de ácido úrico junto con aumentos significativos de los niveles séricos de magnesio y hemoglobina en población trasplantada renal con DM preexistente o DM postrasplante en tratamiento con iSGLT2, así como disminución de proteinuria especialmente en aquellos con un CPC en orina ≥ 300 mg/g. Estos resultados deberían ser confirmados mediante ensayos clínicos de intervención controlados y aleatorizados.

Tabla 2. Comparaciones entre los datos basales y los 6 y 12 meses posteriores al inicio del tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Características	Basal	6 meses tras inicio de iSGLT2	12 meses tras inicio de iSGLT2	Valor de p*
Peso corporal (kg), media (DE) (n = 194)	83,9 (17,6)	81,8 (17,2)	80,6 (17,4)	< 0,001 ^{a,b,c}
TAS (mmHg), media (DE) (n = 198)	137,2 (15,7)	133,0 (15,9)	132,0 (14,9)	< 0,001 ^{a,b}
TAD (mmHg), media (DE) (n = 198)	76,7 (9,8)	74,2 (9,8)	74,5 (10,0)	< 0,001 ^{a,b}
Hemoglobina (g/dl), media (DE) (n = 218)	13,6 (1,7)	14,1 (1,6)	14,2 (1,5)	< 0,001 ^{a,b}
Glucemia en ayunas (mg/dl), media (DE) (n = 224)	152,8 (42,2)	135,2 (37,2)	139,1 (50,0)	< 0,001 ^{a,b}
HbA1c (%), media (DE) (n = 188)	7,61 (1,18)	7,12 (0,94)	7,14 (0,99)	< 0,001 ^{a,b}
TFGe (ml/min/1,73 m ²), media (DE) (n = 225)	60,2 (20,2)	58,5 (20,9)	58,8 (21,2)	0,01 ^a
Ácido úrico (mg/dl), media (DE) (n = 188)	6,20 (1,41)	5,79 (1,30)	5,70 (1,26)	< 0,001 ^{a,b}
Magnesio (mg/dl), media (DE) (n = 138)	1,61 (0,27)	1,76 (0,25)	1,79 (0,27)	< 0,001 ^{a,b}
CPC (mg/g), mediana (RIC) (n = 152)	156 (80-380)	156 (90-370)	150 (90-407)	0,320
CPC basal < 300 mg/g, mediana (RIC) (n = 132)	156 (80-380)	159 (90-370)	150 (90-407)	0,119
CPC basal ≥ 300 mg/g, mediana (RIC) (n = 49)	750 (390-1.410)	520 (270-950)	440 (230-700)	0,001 ^{a,b}
CAC (mg/g), mediana (RIC) (n = 108)	82 (28-253)	50 (18-210)	50 (17-180)	< 0,001 ^{a,b}
EFNa (%), mediana (RIC) (n = 78)	1,07 (0,76-1,63)	1,34 (0,93-1,82)	1,29 (0,92-1,96)	0,002 ^{a,b}
Glucosuria (mg/dl), mediana (RIC) (n = 201)	0 (0-150)	1.000 (500-1.000)	1000 (500-1.000)	< 0,001 ^{a,b}

CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; CPC: cociente proteína/creatinina en orina; DE: desviación estándar; EFNa: excreción fraccional de sodio; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; RIC: rango intercuartílico; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

*Prueba de ANOVA; análisis *a posteriori* de Bonferroni.

^ap < 0,05 inicial frente a 6 meses tras el inicio de iSGLT2.

^bp < 0,05 basal frente a 12 meses tras el inicio de iSGLT2.

^cp < 0,05 6 frente a 12 meses tras el inicio de iSGLT2.

Traducida y reproducida con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Aviso sobre la traducción: OUP y la European Renal Association no se hacen responsables en modo alguno de la exactitud de la traducción. El licenciario es el único responsable de la traducción en esta publicación.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Diabetes

Tipo de artículo: Tratamiento. Observacional prospectivo de la vida real

Palabras clave: Trasplante renal. Diabetes mellitus tipo 2 preexistente. Diabetes mellitus postrasplante. Fármacos antidiabéticos. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Control glucémico. Proteinuria. Infección del tracto urinario

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

¿Podría servir para investigar nuevas dianas terapéuticas el estudio del genoma implicado en las vías patogénicas responsables de la nefropatía por inmunoglobulina A (NlgA)?

Kirylyuk K, Sanchez-Rodriguez E, Zhou X-J, Zanoni F, Liu L, Mladkova N, et al. *Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy*. *Nat Genet*. 2023;55:1091-105.

Análisis crítico: **Pedro Pablo Ortuño¹, Víctor Martínez¹, Liliana Galbis²**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

²Servicio de Bioquímica y Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

NefroPlus 2023;15(2):58-65

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio analítico observacional de casos y controles, de tipo multicéntrico, no aleatorizado. Se incluyó el genotipado de 17 cohortes independientes internacionales: 12 genotipadas *de novo* y 5 ya publicadas.

■ Enmascaramiento

- Ninguno.

■ Ámbito

- Internacional. Se incluyen cohortes de ascendencia europea (Italia, Polonia, Alemania, Francia, Bélgica, República Checa, Hungría, Croacia, Turquía, España, Suecia y Reino Unido), americana (Estados Unidos, Canadá y Argentina) y asiática (China, Japón y Corea del Sur).

■ Pacientes

- Un total de 38.897 individuos: 10.146 casos y 28.751 controles.

■ Criterios de inclusión

Biopsia con depósito de inmunoglobulina A (IgA) mesangial en inmunofluorescencia para el diagnóstico de NlgA en los casos y confirmar función renal normal en los controles. Sin relación de parentesco entre casos y controles.

■ Criterios de exclusión

Sospecha de causas secundarias, como enfermedad hepática, autoinmune o maligna, para los controles y la existencia de enfermedad renal para los casos.

■ Intervenciones

Se realizó un estudio de asociación de genoma completo (*Genome-wide association study*, GWAS) y un metanálisis de 17 cohortes internacionales de casos y controles, y análisis exploratorios adicionales para

identificar *loci* específicos de ascendencia y sexo, incluyendo modelos genéticos alternativos (dominante y recesivo).

Se genotiparon 14 cohortes (8.139 casos y 17.713 controles) utilizando distintos tipos de matrices genómicas de polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) de alta densidad. Las 3 cohortes adicionales fueron genotipadas mediante la tecnología de inmunochip (v. nota metodológica 1).

■ Variables de resultado

Análisis genéticos de asociación, análisis de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), asociaciones pleiotrópicas de *loci* de NlgA, estudios de arquitectura genética compartida, análisis de vías biológicas e identificación de tejidos y tipos celulares causales, análisis de factores de transcripción implicados, de interacciones proteína-proteína (PPI) y pares de ligando-receptor, identificación de dianas terapéuticas, puntuación de riesgo poligénico (GPS), correlaciones clínicas y Meta-PheWAS.

■ Promoción y conflicto de intereses

Ningún laboratorio en particular ha financiado la realización de este estudio, aunque algunos autores declaran conflictos de intereses personales: B.A.J. y J. Novak son cofundadores, copropietarios y consultores de Reliant Glycosciences, LLC, y son coinventores en la solicitud de patente de EE. UU. 14/318,082 (asignada a UAB Research Foundation). A.G.G. ha formado parte de un consejo asesor para Novartis, Travers y Natera, y recibe financiación de subvenciones de investigación del Renal Research Institute y Natera. K.K. ha formado parte de un consejo asesor para Goldfinch Bio y Gilead.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos de casos y controles fueron homogéneos. En la tabla 1 se recogen las principales características clínicas de ambos.

Tabla 1. Características clínicas de las cohortes de casos. A) Resumen de las características clínicas de los casos de todas las cohortes incluidas. **B)** Resumen de las características clínicas de las cohortes de casos con datos de seguimiento disponibles (un subconjunto de 2.879 individuos utilizado en el análisis de la progresión de la enfermedad)

A. Características clínicas (todos los casos)

Ascendencia asiática oriental, N (%)	4.590 (46,2%)
Ascendencia europea, N (%)	5.556 (54,8%)
Ratio hombre-mujer	1,78
Edad en el momento del diagnóstico, mediana (RIC)	34 (25,45)
Filtrado glomerular estimado en el momento del diagnóstico, mediana (RIC)	73 (46,96)
Proteinuria de 24 h en el momento del diagnóstico, mediana (RIC) [g/24 h]	1,30 (0,60; 2,58)
Albúmina en el momento del diagnóstico, mediana (RIC)	3,8 (3,4; 4,2)
Hemoglobina en el momento del diagnóstico, mediana (RIC)	13,1 (11,8; 14,3)
Hipertensión en el momento del diagnóstico, N (%)	22,90%
Microhematuria (0-5, 5-10, 10-20, > 20 RBC/hpf) al diagnóstico (%)	9,4%; 25,2%; 28,4%; 37,0%

B. Características clínicas de los participantes con datos de resultados longitudinales (N = 2.879; subcohorte de casos)

Ascendencia asiática oriental, N (%)	936 (32,5%)
Ascendencia europea, N (%)	1.943 (67,5%)
Ratio hombre-mujer	1,94
Edad en el momento del diagnóstico, mediana (RIC)	35 (26; 47)
Filtrado glomerular estimado en el momento del diagnóstico, mediana (RIC)	67 (41; 91)
Proteinuria de 24 h en el momento diagnóstico, mediana (RIC) [g/24 h]	1,40 (0,66; 2,60)
Albúmina en el momento del diagnóstico, mediana (RIC)	3,8 (3,4; 4,1)
Hemoglobina en el momento del diagnóstico, mediana (RIC)	13,0 (11,8; 14,2)
Hipertensión en el momento del diagnóstico (%)	34,90%
Microhematuria (0-5, 5-10, 10-20, > 20 RBC/hpf) en el momento del diagnóstico (%)	9,1%; 20,5%; 17,6%; 52,6%
Eventos de la IRT, N (%)	913 (31,7)
Edad en la IRT, mediana (RIC)	42 (33; 54)

IRT, insuficiencia renal terminal; RBC/hpf, glóbulos rojos por campo de alta potencia; RIC, rango intercuartílico.

Traducida de *Nature Genetics*, Krzysztof Kiryluk, Elena Sánchez-Rodríguez, Xu-Jie Zhou, Francesca Zanoni, Lili Liu, Nikol Mladkova, et al. "Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy". *Nat Genet.* 2023;55:1091-105, con permiso de Springer Nature. El material bajo licencia no forma parte de la licencia de AA vigente, pero se ha reproducido con permiso.

Variable principal

- HLA (complejo principal de histocompatibilidad).
- Polimorfismos asociados con riesgo y protección.
- *Loci* no asociados con HLA.
- Asociaciones pleiotrópicas.
- Análisis de vías biológicas.

Variabes secundarias

- Cis y Trans-eQTL (locales de expresión cuantitativa de caracteres).
- Proteoma y metaboloma.
- Análisis de interacciones proteína-proteína y ligando-receptor.

Se llevaron a cabo *estudios de asociación del genoma completo (GWAS)* (v. nota metodológica 2) que revelaron 24 *loci* genéticos significativos (no HLA) asociados a NIgA: 8 *loci* previamente conocidos y 16 *loci* de riesgo nuevos. Se introdujeron secuencias de aminoácidos y alelos HLA (a resolución de cuatro dígitos) revelando asociaciones significativas (v. nota clínica 1) en posiciones polimórficas específicas del gen *DRB1* asociadas a riesgo o protección en diferentes poblaciones.

En la tabla 2 aparecen los resultados de los análisis genéticos de asociación de *loci* con la NIgA y los niveles de IgA. Se identificaron asociaciones concordantes (subrayadas en azul y amarillo) y opuestas (en rojo), según se define en la última columna de dirección de la asociación. Aunque todos son significativos ($p < 0,05$), los 4 *loci* en amarillo tienen mayor concordancia que los subrayados en azul.

Además, la correlación entre NIgA y otras enfermedades fue *negativa* para colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal, y *positiva* para neumonía e infección del tracto urinario. Después de excluir la región HLA, hubo una corrección positiva de los *niveles séricos de IgA* con alergias y amigdalectomía.

Tabla 2. Señales superpuestas entre estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para nefropatía por IgA (NIgA) y GWAS para niveles séricos de IgA. Los efectos de los mejores *loci* independientemente significativos para NIgA en GWAS para los niveles de IgA; los cuatro *loci* más significativos con efectos concordantes que se superponen entre ambos estudios de GWAS se resaltan en amarillo; cinco *loci* adicionales con efectos concordantes que son significativos en todo el genoma en NIgA GWAS y nominalmente significativos ($p < 0,05$) en el GWAS para los niveles de IgA se resaltan en azul. Los alelos del complejo principal de histocompatibilidad con efectos opuestos se resaltan en rojo. Todos los valores de p son bilaterales y corresponden a metanálisis de efectos fijos sin múltiples correcciones de prueba.

Locus	CR	PB	SNP	NIgA GWAS			Nivel IgA GWAS		Sentido
				Alelo en riesgo	OR	Valor de p	Beta	Valor de p	
<i>CFH</i>	1	196686918	rs6677604	G	1,21	1,50E-17	0,013	3,02E-01	-
<i>CFH</i>	1	196603302	rs12029571	A	1,12	2,50E-06	0,015	2,11E-01	-
<i>FCRL3/4</i>	1	157542162	rs849815	A	1,14	3,90E-09	0,011	3,35E-01	-
<i>TNFSF4/18</i>	1	173146357	rs4916312	A	1,14	5,00E-08	0,037	1,20E-03	Concordante
<i>CD28</i>	2	204584759	rs3769684	T	1,19	5,10E-11	0,027	2,05E-01	-
<i>REL</i>	2	61092678	rs842638	T	1,17	9,60E-10	0,039	2,19E-04	Concordante
<i>PF4V1</i>	4	74725320	rs6828610	G	1,14	3,50E-08	0,011	4,22E-01	-
<i>IRF4/DUSP22</i>	6	249571	rs12201499	C	1,18	3,10E-11	0,034	2,21E-02	Concordante
<i>LY86</i>	6	7214676	rs12530084	C	1,13	1,30E-09	0,013	2,81E-01	-

(Continúa)

Tabla 2. (cont.)

Locus	CR	PB	SNP	Alelo en riesgo	NIgA GWAS		Nivel IgA GWAS		Sentido
					OR	Valor de p	Beta	Valor de p	
HLA	6	32389305	rs9268557	C	1,24	4,50E-47	-0,009	3,70E-01	-
HLA	6	32667829	rs9275355	C	1,26	1,71E-34	-0,047	1,73E-03	-
HLA	6	32599999	rs9272105	A	1,25	1,18E-28	-0,049	5,15E-13	Opuesto
HLA	6	32681631	rs9275596	T	1,33	3,16E-36	-0,043	1,33E-04	Opuesto
HLA	6	33074288	rs3128927	C	1,22	1,50E-25	-0,012	3,31E-01	-
DEFA114	8	6808722	rs2075836	T	1,21	5,80E-11	0,008	4,58E-01	-
LYN	8	56852496	rs75413466	A	1,40	1,40E-10	0,027	6,34E-01	-
ANXA13	8	124765474	rs34354351	T	1,15	3,50E-08	-0,003	8,48E-01	-
CARD9	9	139266496	rs4077515	T	1,14	2,60E-11	-0,003	7,55E-01	-
TNFSF8/15	9	117643362	rs13300483	T	1,13	1,30E-08	0,079	3,17E-10	Concordante
ZMIZ1/PPIF	10	81043743	rs1108618	A	1,14	1,90E-10	0,002	8,35E-01	-
REEP3	10	65363048	rs57917667	G	1,22	1,10E-08	0,070	2,17E-02	Concordante
OVOL1/RELA	11	65555524	rs10896045	A	1,18	4,70E-13	0,066	2,57E-22	Concordante
ETS1	11	128487069	rs7121743	C	1,13	3,40E-08	0,009	5,22E-01	-
IGH	14	107222014	rs751081288	A	1,17	1,90E-08	0,030	1,67E-01	-
ITGAM/ITGAX	16	31357760	rs11150612	A	1,16	8,40E-14	-0,007	5,30E-01	-
IRF8	16	86017715	rs1879210	T	1,14	9,90E-09	0,007	5,47E-01	-
TNFSF12/13	17	7462969	rs3803800	A	1,15	1,20E-10	0,065	9,41E-08	Concordante
TNFRSF13B	17	16851450	rs57382045	A	1,16	3,40E-09	0,046	4,74E-03	Concordante
FCAR	19	55397217	rs1865097	A	1,12	7,70E-09	-0,019	1,56E-01	-
LIF/OSM	22	30512478	rs4823074	G	1,16	7,80E-15	0,053	6,75E-17	Concordante

CR: cromosoma; OR: odds ratio; PB: pares de bases; SNP: polimorfismo mononucleotídico (*single-nucleotide polymorphism*).

Traducida de *Nature Genetics*, Krzysztof Kiryluk, Elena Sánchez-Rodríguez, Xu-Jie Zhou, Francesca Zanoni, Lili Liu, Nikol Mladkova, et al. "Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy". *Nat Genet.* 2023;55:1091-105, con permiso de Springer Nature. El material bajo licencia no forma parte de la licencia de AA vigente, pero se ha reproducido con permiso.

En el análisis de enriquecimiento de vías (v. nota clínica 2) se identificaron 24 conjuntos de genes enriquecidos. Tras excluir la región HLA, los genes más fuertemente enriquecidos fueron: «procesos del sistema inmunológico» ($p = 1,4 \times 10^{-9}$) y «respuesta inmunológica» ($p = 2,6 \times 10^{-9}$). Fue significativa en vías relacionadas con la inmunidad innata y adaptativa, y destacaron las «interacciones citocina-receptor de citocina».

También se realizó una partición de la heredabilidad basada en SNP por tejido y puntuaciones específicas del tipo celular utilizando FUN-LDA. La heredabilidad fue significativa en células sanguíneas, inmunológicas y de la mucosa gastrointestinal; destacaron como mayor agrupación de genes a neutrófilos primarios de sangre periférica, células T helper primarias y células B primarias de sangre

periférica. El tejido más relevante fueron las células inflamatorias del intestino delgado, según análisis adicionales experimentales en ratones.

Para explorar la posible intersección de los *loci* identificados en el estudio genómico de la NlgA con sitios de unión de factores de transcripción en el genoma, se realizó un *análisis de enriquecimiento de factores de transcripción* (v. nota metodológica 3). Se observó una significativa intersección con sitios de unión para factores de transcripción como RELA y NFKB1.

En relación con el *análisis de PPI y pares de ligando-receptor* se identificaron 16 pares de ligando-receptor en 12 *loci* genómicos significativos o sugerentes, incluyendo la relación entre APRIL y su receptor TACI, así como varios pares de citocinas relacionadas con IL6, LIF y OSM.

Para el *riesgo asociado a variantes missense* destacó la identificada en el gen *CARD9* (rs4077515) relacionada con mayor nivel de transcripción de *CARD9*.

En los 308 genes dentro de los 24 *loci* no HLA, se priorizaron 26 «*genes candidatos biológicos*» con alta probabilidad de estar implicados en la patogenia de NlgA, perfilándose como futuras dianas farmacológicas, muchas en proceso de investigación.

El *diseño y optimización de una GPS para NlgA* explicó el 7,3% del riesgo de la enfermedad en un estudio alemán¹. La GPS mostró asociaciones significativas con el riesgo de enfermedad renal crónica e inversas con la edad en el momento del diagnóstico. Se realizó un meta-PheWAS, a través de grandes conjuntos de datos clínicos, para identificar correlaciones de la GPS entre NlgA y otras enfermedades (tabla 3).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este GWAS identificó 30 *loci* de riesgo significativos para la NlgA. La heredabilidad de NlgA fue, aproximadamente, del 23% con alta carga poligénica y se asoció con inicio temprano de la enfermedad y mayor riesgo de enfermedad renal crónica. Los resultados apoyan que la regulación genética en la producción de IgA es clave en la NlgA. Además, se identificaron *loci* con relevancia clínica que podrían ser nuevos objetivos terapéuticos en el futuro.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El artículo ofrece una exhaustiva exploración de los factores genéticos subyacentes a la NlgA mediante análisis de asociación genómica a gran escala. A pesar de ello, muestra algunas carencias metodológicas que deben revisarse, entre las cuales destacamos las que se describen a continuación.

Aunque se utilizó un enfoque metanalítico sólido para integrar datos de múltiples cohortes, la inclusión de cohortes de ascendencia solo europea y asiática limita la generalización de los hallazgos a otras poblaciones étnicas. Esto podría sesgar los resultados y subestimar la diversidad genética, lo que podría ser relevante en la comprensión de la etiología de la NlgA en poblaciones menos representadas.

Asimismo, la selección de SNP significativos se basó en un umbral convencional de $5,0 \times 10^{-8}$, que puede ser demasiado estricto y perder señales de menor magnitud, pero potencialmente relevantes. Este enfoque podría haber pasado por alto variantes de efecto moderado o raras que bien podrían contribuir significativamente a la patogenia de la NlgA.

Otra limitación importante radica en la falta de validación funcional de las asociaciones genéticas identificadas, es decir, aunque se realizasen análisis de enriquecimiento de vías y de interacciones proteína-proteína, faltan estudios que confirmen la implicación causal de los genes identificados en la fisiopatología de la NlgA. Aunque por su pleiotropía y gran variabilidad de las mutaciones el diseño de estos trabajos sería muy complicado, la ausencia de estos limita la interpretación de los resultados y la comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes.

Con todo ello, el estudio aporta importantes hallazgos al alumbrar variantes genéticas asociadas con la NlgA y al destacar la implicación de la respuesta inmunitaria en su desarrollo. Además, revela la pleiotropía de los *loci* genéticos, sugiriendo como sólida evidencia conceptual la interacción entre diferentes enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Esto fortalece la comprensión de la enfermedad como parte de un espectro más amplio de trastornos inmunológicos.

Tabla 3. Meta-PheWAS (estudios de asociación de todo el fenoma) de la puntuación de riesgo poligénico (GPS) de todo el genoma para nefropatía por IgA (NlgA) con y sin complejo principal de histocompatibilidad (HLA).

Solo se enumeran las principales asociaciones que cumplen con el nivel de significación corregido por Bonferroni en cualquiera de los análisis. Antes de las pruebas de asociación, las GPS con y sin HLA se normalizaron estándar (media 0 y varianza de 1), por lo que los tamaños de efecto representados se expresan por una desviación estándar de una GPS

			OR	SE	p	OR	SE	p	Casos	Controles
557.1	Celiaquía	Digestivo	0,601	0,020	4,16E-148	0,892	0,020	1,89E-08	2.770	388.104
714	Artritis reumatoide y otras poliartritis inflamatorias	Musculoesquelético	1,147	0,010	1,10E-39	1,061	0,011	9,50E-08	10.652	465.415
714.1	Artritis reumatoide	Musculoesquelético	1,155	0,011	2,82E-39	1,067	0,012	2,94E-08	9.365	465.415
335	Esclerosis múltiple	Neurológico	0,814	0,022	2,81E-21	0,959	0,023	6,77E-02	2.309	463.423
593	Hematuria	Genitourinario	1,064	0,007	7,26E-21	1,038	0,007	9,32E-08	27.491	442.554
244.4	Hipotiroidismo sin especificar	Endocrino/metabólico	1,053	0,006	2,61E-16	1,034	0,007	6,48E-07	31.035	463.751
244	Hipotiroidismo	Endocrino/metabólico	1,050	0,006	1,99E-15	1,032	0,007	1,10E-06	32.836	463.751
477	Epistaxis o sangrado por garganta	Respiratorio	1,092	0,015	2,55E-09	1,070	0,016	1,30E-05	5.277	446.984
695.4	Lupus (localizado y sistémico)	Dermatológico	0,879	0,025	2,13E-07	1,001	0,027	9,57E-01	2.000	474.880
250.1	Diabetes tipo 1	Endocrino/metabólico	1,061	0,012	1,48E-06	1,041	0,013	2,26E-03	7.915	450.116
495	Asma	Respiratorio	1,024	0,005	1,50E-06	1,026	0,005	5,99E-07	51.118	436.029
695.42	Lupus eritematoso sistémico	Dermatológico	0,883	0,026	2,10E-06	1,005	0,029	8,64E-01	1.788	474.880
717	Polimialgia reumática	Musculoesquelético	1,095	0,020	4,02E-06	1,028	0,021	1,84E-01	2.822	510.063
250	Diabetes mellitus	Endocrino/metabólico	1,025	0,005	4,41E-06	1,024	0,006	2,45E-05	48.837	450.116
695.41	Lupus eritematoso cutáneo	Dermatológico	0,814	0,045	5,43E-06	0,923	0,050	1,08E-01	584	474.880
401.1	Hipertensión esencial	Sistema circulatorio	1,016	0,003	8,37E-06	1,009	0,004	1,20E-02	149.236	354.167
401	Hipertensión	Sistema circulatorio	1,015	0,003	9,96E-06	1,009	0,004	1,42E-02	150.452	354.167
697	Sarcoidosis	Dermatológico	0,887	0,028	2,10E-05	0,946	0,030	6,54E-02	1.501	477.327

OR: odds ratio; p: valor de p bilateral para el metanálisis de efectos fijos sin corrección para pruebas múltiples; SE: error estándar.

Traducida de Nature Genetics, Krzysztof Kiryluk, Elena Sánchez-Rodríguez, Xu-Jie Zhou, Francesca Zanoni, Lili Liu, Nikol Mladkova, et al. "Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy". Nat Genet. 2023;55:1091-105, con permiso de Springer Nature. El material bajo licencia no forma parte de la licencia de AA vigente, pero se ha reproducido con permiso.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los hallazgos sugieren una contribución genética considerable al conocimiento de la etiopatogenia de la NlgA. Estos resultados ofrecen nuevas perspectivas sobre las vías biológicas implicadas y podrían marcar la dirección del estudio de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos específicamente a las distintas alteraciones en la respuesta inmunitaria a todos los niveles descritos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Nefropatía por IgA

Tipo de artículo: Investigación

Palabras clave: Nefropatía por IgA. Genética. Estudio genómico. Nuevas dianas terapéuticas. Enfermedad poligénica

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

Ninguno de los tres autores tiene conflictos de intereses.

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Nota metodológica 1

Los genotipados utilizados mediante matrices genómicas de SNP de alta densidad fueron diferentes en cada cohorte. Las cohortes italiana, francesa, británica, estadounidense y pequinuesa I fueron genotipadas utilizando los chips de Illumina *1M-omni/1M-duo*, *370-duo*, *HumanHap300*, *550/660-quad* y *610-qua*, respectivamente. Para las cohortes pequinuesa II y pequinuesa III se utilizaron las matrices genómicas *Illumina Infinium OmniZhongHua-8 v1.3* e *Illumina Infinium Global Screening Array-24 v1.0*, respectivamente. Para las cohortes europea I, europea II, argentina, turca, japonesa, coreana y de Shanghái se utilizó *Illumina Multi-Ethnic Global array-8*. La densidad de los SNP incluidos en estas plataformas varían desde alrededor de 300.000 SNP hasta cerca de 1,8 millones de SNP. La tasa de genotipado, seleccionando los marcadores que cumplían criterios de calidad, alcanzó el 99,9%. Los análisis adicionales de imputación estudiaron alrededor de 6-7 millones de marcadores comunes de alta calidad para los estudios de asociación.

Las cohortes norteamericana, centrooriental europea y sudeuropea fueron genotipadas con el inmunochip *Illumina HumanImmuno BeadChip*, que contiene aproximadamente 200.000 SNP diseñados para estudios de asociación en enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La tasa de genotipado en estas cohortes fue, como mínimo, del 99,8%.

Nota metodológica 2

En los estudios de asociación de genoma completo o GWAS es posible comparar un gran número de variantes en el genoma a la vez, en lugar de una sola variante. Técnicamente, se ha logrado gracias al desarrollo de micromatrices para genotipar cientos de miles de SNP (matrices genómicas de SNP) en miles de individuos pertenecientes a distintas poblaciones. En un GWAS típico se genotipan de 500.000 a 1.000.000 de SNP en cada individuo, utilizando una sola matriz genómica de SNP. Para evitar falsos positivos en una asociación, el nivel umbral de significación para los GWAS es $p \leq 5 \times 10^{-8}$, por lo que se precisan tamaños muestrales muy grandes y, para aumentarlo, es frecuente la realización de metanálisis de múltiples estudios.

Nota metodológica 3

El análisis se realizó utilizando conjuntos de datos de cromatina de inmunoprecipitación (ChIP-seq) de factores de transcripción en 52 tipos celulares del sistema inmunológico. Se aplicó el algoritmo RELI (*Regulatory Element Locus Intersection*) para detectar la intersección significativa de los *loci* del estudio genómico con sitios de unión de hasta 32 factores de transcripción.

■ NOTAS CLÍNICAS

Nota clínica 1

Por ejemplo, en las posiciones 11 y 71 del DRB1: la presencia de prolina en la posición 11 se asoció significativamente con protección contra la enfermedad, mientras que la presencia de arginina en la posición 71 se asoció con mayor riesgo. En los alelos clásicos del HLA hubo un efecto protector del haplotipo DRB1*1501-DQA1*10102-DQB1*10602 en asiáticos orientales, mientras que el alelo

DRB10405 se asoció con mayor riesgo de la enfermedad. En poblaciones europeas, se confirmó un fuerte efecto protector del haplotipo *DRB11501-DQA10102-DQB10602*, y tres haplotipos independientes adicionales: dos protectores (*DRB10301-DQA10501-DQB10201* y *DRB10701-DQA10201-DQB10202/0203*) y uno de riesgo (*DRB10101-DQA10101-DQB10501*).

Nota clínica 2

Hace referencia a la mayor actividad, representación o agrupación de lo que se esperaría por azar de algunos genes cuando se estudian usando la herramienta multimarcaador de análisis de anotación genómica (MAGMA).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kiryluk K, Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *J Clin Invest.* 2014;124:2325-32.

VISUAL ABSTRACT: Presentación de la sección

Estimados colegas y lectores de *NefroPlus*,

Nos complace presentarles una emocionante incorporación a nuestra revista de formación continuada: la nueva sección de Visual Abstract. En nuestra constante búsqueda de enriquecer la transmisión y difusión de los resultados de los artículos revisados y analizados en cada número, creemos que los Visual Abstract son una herramienta innovadora que aportará un valor significativo a la experiencia de nuestros lectores.

En la práctica de la nefrología, tomar decisiones informadas es crucial. La complejidad de nuestra labor asistencial diaria se ve aliviada por la información recopilada de estudios científicos publicados. La sección de resúmenes estructurados y de casos clínicos se erigen como una herramienta fundamental para adquirir confianza y establecer criterios de decisión acertados. Ahora, con la introducción de los Visual Abstract, queremos llevar esta experiencia a un nivel superior.

Invitamos a nuestros estimados autores y lectores a participar activamente en esta iniciativa. Creemos que sus contribuciones no solo enriquecerán la comprensión de los resultados de los trabajos, sino que también añadirán una dimensión visual que potenciará la claridad y accesibilidad de la información.

La participación activa de los nefrólogos en esta iniciativa es esencial para el éxito de la sección de Visual Abstract. Creemos firmemente que controlar esta nueva herramienta no solo mejorará la comunicación de los resultados de la investigación, sino que también enriquecerá nuestra comunidad profesional.

Agradecemos de antemano su colaboración y esperamos con entusiasmo ver cómo esta nueva sección transforma la forma en que compartimos conocimientos en el campo de la nefrología.

Un fuerte abrazo,

Marco Montomoli
Beatriz Fernández
Francisco Ortega
Roberto Alcázar
Mariano Rodríguez-Portillo

Comité Editorial de NefroPlus

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

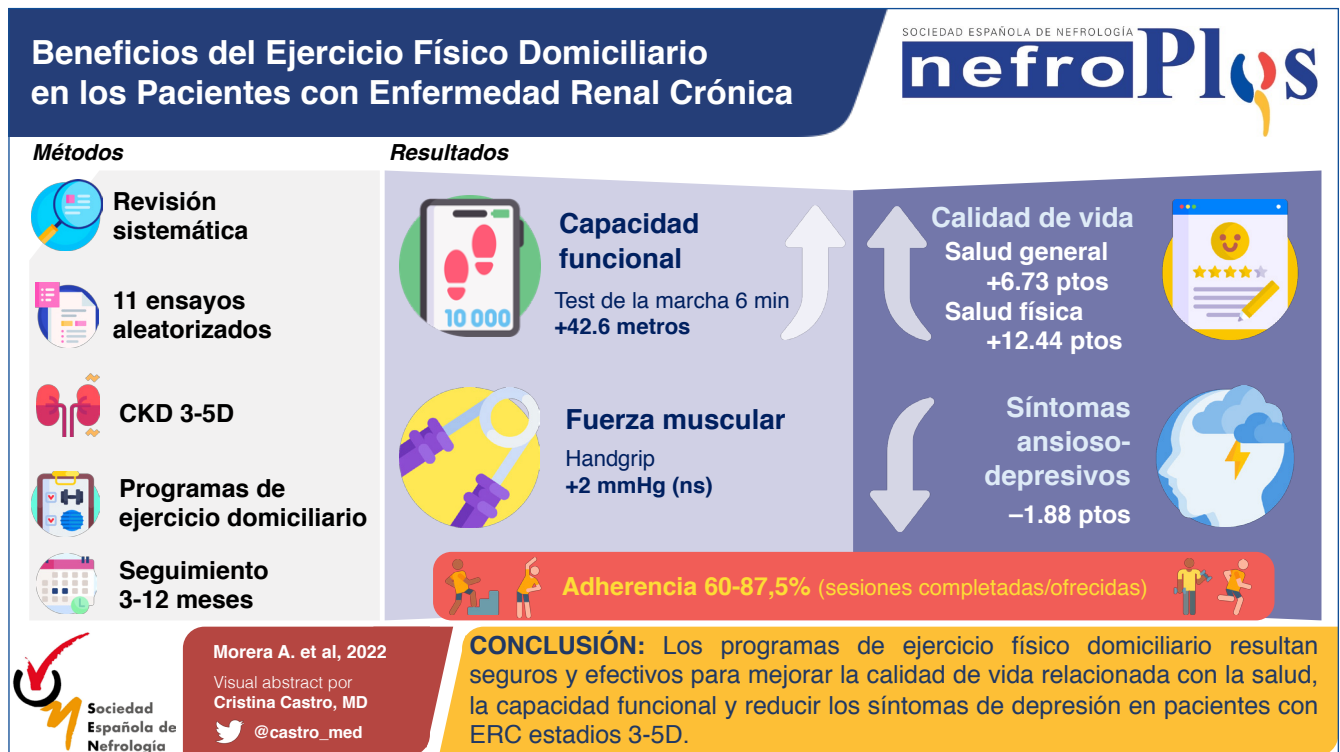
Morera A, Junqué A, Pérez-Ventana C, Segura E, Esteve V.
Nefroplus 2022;14:12-26

Resumen gráfico: **Cristina Castro**

Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Peset. Valencia

NefroPlus 2023;15(2):67

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



Resumen gráfico realizado con la autorización de los autores y los propietarios del copyright del artículo original.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morera A, Junqué A, Pérez-Ventana C, Segura E, Esteve V. Beneficios del ejercicio físico domiciliario en los pacientes con enfermedad renal crónica: Revisión sistemática. Nefroplus 2022; 14: 12-26. <https://revistanefrologia.com/es-beneficios-del-ejercicio-fisico-domiciliario-articulo-resumen-X1888970022035350>

Diagnóstico precoz de la toxicidad renal por lenvatinib: a propósito de un caso con microangiopatía trombótica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal

Elena Ruiz Ferreras¹, Gloria Marquina², Alejandro Pascual Martín³, Marina Alonso Riaño⁴, María Dolores Sánchez de la Nieta García¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

²Servicio de Oncología. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (UCM). IdISSC. EURACAN. Madrid

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2023;15(2):68-75

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

RESUMEN

Lenvatinib (Lb) es un inhibidor de la tirosina-cinasa, enzima implicada en la angiogénesis tumoral. Su diana principal es el receptor del factor de crecimiento endotelial, localizado en el endotelio vascular, fibroblastos y células epiteliales como los podocitos. Microangiopatía trombótica (MAT), proteinuria, hematuria, insuficiencia renal e hipertensión arterial se han asociado a su uso.

Presentamos un paciente con MAT, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda tras tratamiento con Lb, con remisión completa tras diagnóstico y suspensión del tratamiento precozmente.

Palabras clave: Lenvatinib. Microangiopatía trombótica. Proteinuria. Insuficiencia renal.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) son agentes antiangiogénicos que limitan el aporte de oxígeno y nutrientes, y frenan el avance de tumores malignos¹. Lenvatinib (Lb) es un inhibidor de la tirosina-cinasa (ITC) cuya diana principal es el VEGFR, en concreto el subtipo VEGFR2, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos 1-4 y el receptor del factor derivado de plaquetas (PDGFR)². Lb actualmente está indicado en cáncer diferenciado de tiroides (CDT) yodorrrefractario como monoterapia. La potencial toxicidad renal de Lb hace necesaria una monitorización clínica y analítica del paciente durante su uso³. Presentamos el caso de un paciente que, durante el tratamiento con Lb, presentó mi-

croangiopatía trombótica (MAT), síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda, con remisión completa tras la sospecha diagnóstica y suspensión precoz del tratamiento con Lb.

CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años con antecedentes de hipertensión arterial controlada con medicación oral y bocio multinodular desde 2008. Ante la sospecha de transformación neoplásica del bocio, se le realizó tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar del compartimento IV el 27 de abril de 2021, con diagnóstico de carcinoma de tiroides pobremente diferenciado T3pN0. Tras la cirugía recibió tratamiento con radioyodo, 120mCi, el 12 de julio de 2021. En octubre de 2021 se detectó recaída local, por lo que se procedió a una segunda cirugía de exéresis de la recaída local el 16 de noviembre de 2021. El estudio de extensión posquirúrgico mostró progresión pulmonar y ósea. Ante refractariedad al yodo y, tras descartar mutación en *BRAF*, la paciente inició tratamiento con Lb, a una dosis de 24 mg/día el 7 de enero de 2022 con función renal normal (creatinina sérica [Cr] de 0,99 mg/dl). Desde el inicio del tratamiento, la paciente presentó deterioro intermitente de la función renal

Correspondencia: M.^a Dolores Sánchez de la Nieta

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos.

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

sanchezdelanieta@senefro.org

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

hasta Cr máxima de 1,3 mg/dl y filtrado glomerular (FG) mínimo de 38,5 ml/min, proteinuria de 100 mg/dl y plaquetopenia de $80.000-90.000 \times 10^9/l$. Por estos motivos, requirió disminución de la dosis de Lb a 20 mg desde el 4 de marzo de 2022 y, posteriormente, a 14 mg/día desde el 25 de marzo de 2022. En los sucesivos controles radiológicos durante el tratamiento con Lb se objetivó estabilidad de la enfermedad ósea y pulmonar.

Tras 6 meses de tratamiento con Lb, en control analítico del 14 de julio de 2022, previo a revisión en consulta de oncología, se detectaron datos sugerentes de MAT con insuficiencia renal (Hb de 9,5 mg/dl, plaquetas de $56.000 \times 10^9/l$, lactato-deshidrogenasa [LDH] de 1.000 U/l, esquistocitos [$< 10\%$] en el frotis de sangre periférica, Cr sérica de 1,76 mg/dl y FG de 27 ml/min), que activaron la alerta informática de nuestro hospital, con solicitud de valoración urgente por nefrología.

En la valoración, la paciente presentaba estabilidad clínica con tensión arterial de 155/95 mmHg. En la exploración física destacaban edemas con fovea en el tercio distal de extremidades inferiores y derrame pleural bilateral. Analíticamente, se detectó proteinuria en rango nefrótico de 4,37 g en orina de 24 h con predominio de albuminuria, hipoalbuminemia sérica de 2,6 g/l, hipercolesterolemia de 287 mg/dl, hemoglobina de 9,5 mg/dl, plaquetas de $56.000 \times 10^9/l$, consumo de haptoglobina de 29 mg/dl (valor normal: 30-200 mg/dl) y elevación de LDH a 1.000 U/l con presencia de esquistocitos ($< 10\%$) en el frotis de sangre periférica. En el sedimento de orina, se objetivó leucocituria de 40-50 leucocitos/campo y microhematuria de > 50 hematíes/campo, sin aislamiento microbiológico en urocultivo. La determinación de ADAMTS-13 fue normal, lo cual descartó púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Tanto el estudio inmunológico (ANA, ANCA, anticuerpos antifosfolipasa A2 y anticuerpos antimembrana basal glomerular), la prueba de Coombs directa y la serología (virus de la hepatitis B, C y VIH) fueron negativas. Ecográficamente, los riñones eran de tamaño normal y tenían buena diferenciación corticomedular. La paciente ingresó en nefrología con sospecha de MAT con afectación renal, en probable relación con toxicidad por Lb, por lo que se suspendió inmediatamente el tratamiento con Lb. Ante la persistencia de síndrome nefrótico y escasas alternativas al tratamiento con Lb, se realizó biopsia renal.

La biopsia (fig. 1) mostró 7 glomérulos, 1 de ellos esclerosado. Los glomérulos tenían ejes mesangiales adelgazados de aspecto fibrilar y disminución de las luces de los capilares glomerulares, sin objetivarse trombos ni dobles contornos de las membranas basales de los capilares. Un glomérulo mostró la presencia de histiocitos espumosos en las luces capilares, leve hinchazón endotelial con disminución de fenestraciones y expansión del espacio subendotelial compatible con daño endotelial. Corroboró estos hallazgos la microscopía electrónica, en la que se objetivó expansión del espacio subendotelial con aspecto heterogéneo, interposición celular e inicio de reduplicación de la membrana basal, agrandamiento de la célula endotelial y pérdida de fenestraciones. Asimismo, se observaron lesiones hialinas segmenta-

rias y podocitos con fusión pedicular extensa compatibles con glomerulosclerosis focal segmentaria. El intersticio presentaba un mínimo infiltrado inflamatorio mononuclear y no se identificaron alteraciones en los túbulos. Las arteriolas no presentaban alteraciones significativas y las arterias tenían un leve-moderado engrosamiento fibroso de la íntima, arterioesclerosis sin otras alteraciones. La inmunofluorescencia directa para IgG, IgA, IgM C3, C1q, kappa y lambda fue negativa, y no se observaron depósitos parietales ni mesangiales.

En el momento del alta hospitalaria, en julio de 2022, la paciente presentaba control de la presión arterial, mejoría clínica y analítica (Cr de 1,38 mg/dl, FG de 37 ml/min, albúmina de 3,1 g/dl, proteinuria en descenso de 3,87 g/24 h, Hb de 9,5 g/dl y plaquetas de $59.000 \times 10^9/l$).

Tres meses más tarde, en noviembre de 2022, se objetivó recuperación completa de la función renal (Cr de 0,85 mg/dl y FG de 66 ml/min), remisión del síndrome nefrótico (proteinuria de 0,55 g/24 h, albúmina de 3,8 g/dl y colesterol de 169 mg/dl) (fig. 2), sedimento normal, LDH de 391 U/l, Hb de 12,9 g/dl y plaquetas de $191.000 \times 10^9/l$ (fig. 3). En el control radiológico, se detectó marcada progresión tumoral en cuello (nódulo excrescente), pulmonar y metástasis ósea coxal izquierda. La paciente solicitó descanso terapéutico de tratamiento sistémico. Presentado el caso en el comité multidisciplinario de cáncer de tiroides, se decidió no realizar tratamiento con ITC, realizar cirugía de exéresis de nódulo en cuello y radioterapia antiálgica sobre coxal izquierdo. Entre tanto, se obtuvieron los resultados del estudio molecular de la paciente, detectando una carga mutacional del tumor (CMT) elevada. Tras la cirugía en cuello y la radioterapia en coxal, se le propuso a la paciente participar en un ensayo clínico de fase I con dostarlimab (TSR-042), al estar disponible una cohorte de pacientes con CMT elevada. Tras unos meses de descanso terapéutico, la paciente decidió participar en dicho ensayo y firmó el consentimiento informado en junio de 2023. Actualmente continúa el tratamiento con dostarlimab en ensayo clínico y sin toxicidad renal residual.

DISCUSIÓN

Lb es un ITC aprobado en 2015, indicado en el tratamiento del CDT yodorrrefractario y otros tumores, como el carcinoma de células renales⁴ y el carcinoma hepatocelular irreseccable⁵. Su administración es por vía oral, su metabolismo hepático y su excreción por vía renal. La dosis inicial recomendada difiere entre los tipos de patología neoplásica y presencia de metástasis hepáticas y renales que puedan modificar la farmacocinética⁶. En el CDT, la incidencia de metástasis hepáticas o renales es baja, por lo que las dosis iniciales de Lb suelen ser altas, como en nuestro caso, en el que se inició Lb a dosis de 24 mg/día.

El Lb produce la inhibición de la angiogénesis, limitando la progresión tumoral. Al tratarse de un fármaco antiangiogénico, si se presenta lesión glomerular asociada, probablemente está relacionada con la reducción del flujo sanguíneo glomerular, la alteración de la permeabilidad endotelial y la reducción de la proliferación endotelial, lo que lleva a la alteración de la barrera

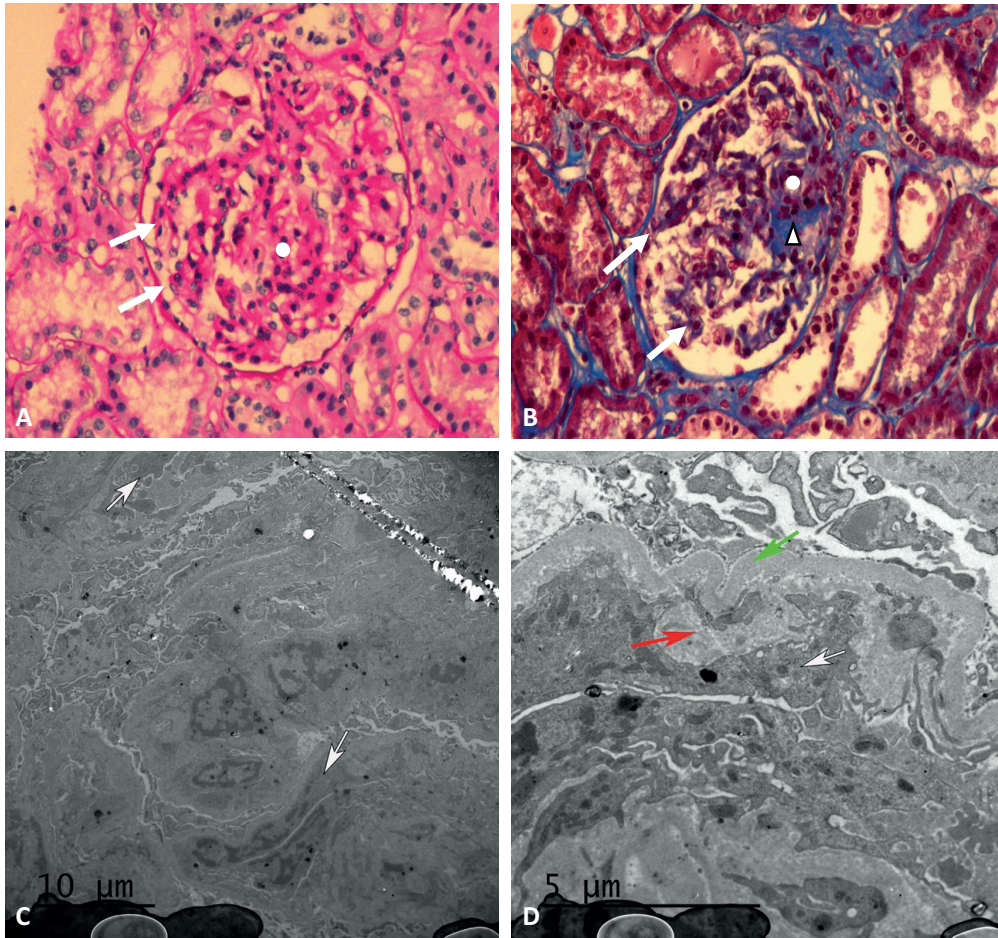


Figura 1. Biopsia renal. En la microscopía óptica, hematoxilina y eosina (40x; A) y en el tricrómico de Masson (40x; B) se observan glomérulos con ejes mesangiales adelgazados de aspecto fibrilar (→) y disminución de las luces de los capilares glomerulares (•). En el corte teñido con tricrómico de Masson se observa un engrosamiento fibroso segmentario del eje mesangial (Δ). En la microscopía electrónica, 10 μm (C) y 5 μm (D). Las flechas blancas corresponden a células endoteliales agrandadas y con pérdida de fenestraciones, tanto en la panorámica (C) como en la de mayor aumento (D); la flecha verde corresponde a la membrana basal original, y la flecha roja, a la expansión del espacio subendotelial con aspecto algodonoso. Los túbulos no muestran alteraciones.

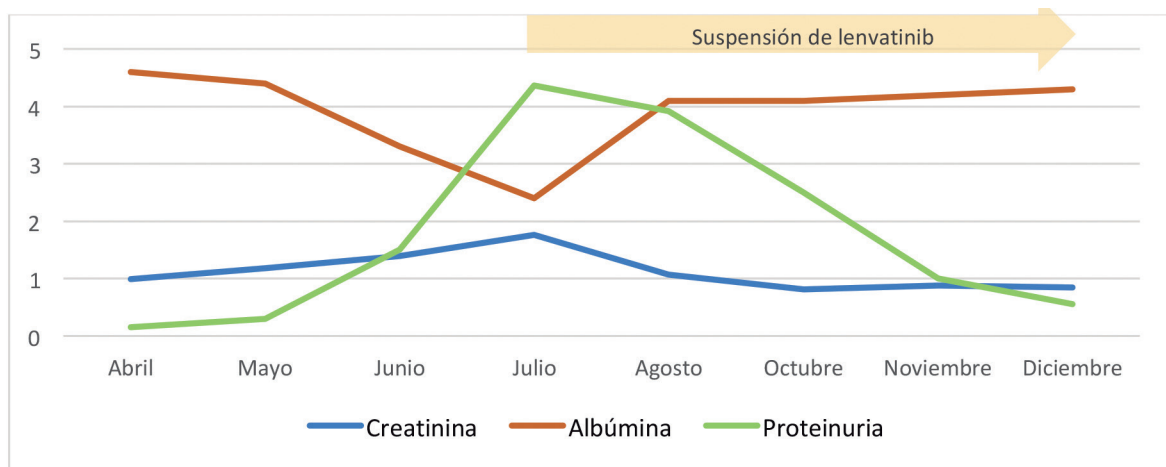


Figura 2. Detección precoz de fracaso renal agudo-síndrome nefrótico y evolución a la remisión completa tras la suspensión de lenvatinib. Valores de creatinina (mg/dl), albúmina (g/dl) y proteinuria (g/24 h).

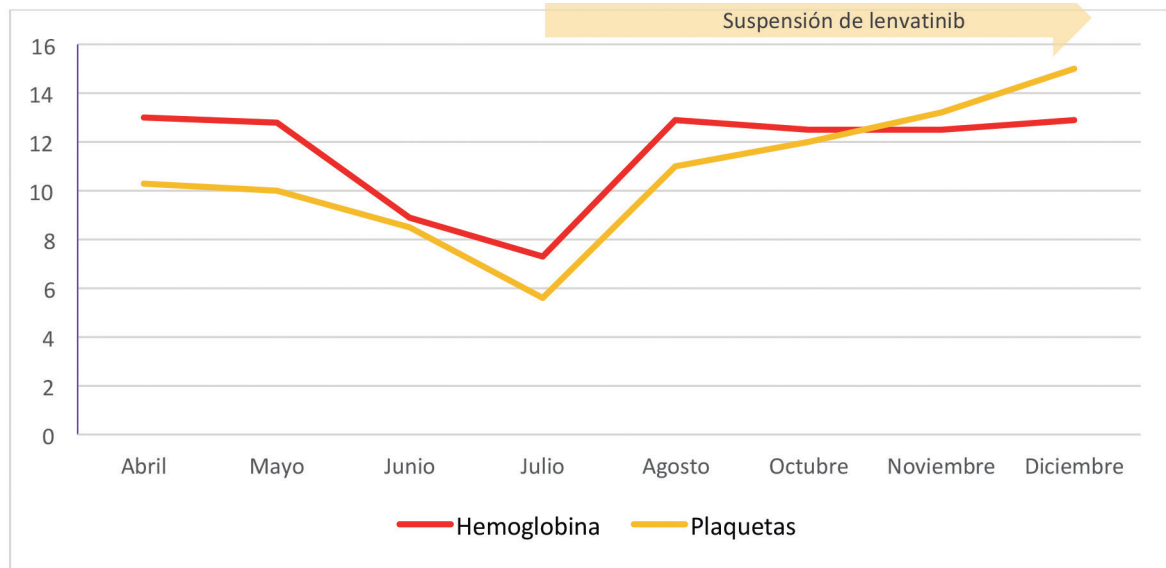


Figura 3. Detección precoz de microangiopatía trombótica y evolución a la remisión completa tras la suspensión de lenvatinib. Valores de hemoglobina (g/dl) y plaquetas (10¹³/l).

de filtrado glomerular y lesión de los podocitos con proteinuria resultante. Recientemente, un metanálisis asoció el tratamiento de Lb con el desarrollo de proteinuria⁷, incluso síndrome nefrótico asociado a nefropatía de cambios mínimos o glomeruloesclerosis segmentaria focal^{3,8,9}. La proteinuria induce la expresión de quimiocinas tubulares y la activación del complemento, lo que conduce a la infiltración de células inflamatorias en el intersticio y la fibrosis persistente del riñón¹⁰, con desarrollo de enfermedad renal crónica. La proteinuria, con una incidencia del 32,6%, junto con la hipertensión y la hematuria son otros efectos secundarios de agentes anti-VEGF como el Lb, con tasas de incidencia del 67,8 y el 5%, respectivamente^{11,12}.

La MAT es secundaria a múltiples etiologías, hereditarias y adquiridas, que causan lesión endotelial y desencadenan anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y lesión orgánica, en nuestro caso, secundaria a un fármaco, Lb¹³. Se descartaron causas inmunológicas e infecciosas, entre otras, como la MAT paraneoplásica que se ha descrito en tipo tumores como los adenocarcinomas¹⁴, pero no en el carcinoma diferenciado de tiroides. Sería interesante realizar un estudio genético del complemento a los pacientes que ya han sufrido un evento y así conocer la susceptibilidad ante este tipo de tratamientos y poder anticiparnos y guiarnos en las alternativas terapéuticas.

Izzedine et al. describieron dos tipos de MAT: tipo 1 y tipo 2. La MAT tipo 1 por mitomicina C y la gemcitabina consiste en anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y enfermedad renal crónica progresiva con necesidad de diálisis incluso después de suspender el fármaco, con presencia de trombosis de los capilares glomerulares. La MAT tipo 2 causada por agentes VEGF como Lb, se presenta con proteinuria que desaparece después de suspender el fármaco, donde la trombosis de los capilares glomerulares suele estar ausente a diferencia del

tipo 1. Estos dos tipos de MAT tienen en común la endoteliosis, incluida la expansión edematosa del subendotelio, la duplicación de la membrana basal glomerular y la mesangiolisis^{8,15}. Nuestro caso podría ser una MAT tipo 2 por biopsia renal: agrandamiento de la célula endotelial, expansión del espacio subendotelial, inicio de reduplicación de la membrana basal, interposición celular con pérdida de fenestraciones y disminución de las luces de los capilares glomerulares, sin objetivarse trombos. En nuestra paciente también se observaron lesiones hialinas segmentarias y podocitos con fusión pedicular extensa compatibles con glomeruloesclerosis focal segmentaria, como también se ha descrito en la bibliografía¹⁶. En nuestro caso, la rápida reversibilidad del cuadro podría estar relacionada con la ausencia de trombosis en la biopsia renal y la precocidad de suspensión de Lb. En comparación con los casos descritos en la bibliografía, nuestro caso es el único que presentó todos los tipos de nefrotoxicidad descrita por Lb (endoteliosis sin trombosis y glomeruloesclerosis focal y segmentaria con síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda e hipertensión arterial), además de repercusión sistémica de MAT tipo 2 (anemia, trombopenia y elevación de LDH) y que, a pesar de la gravedad de las manifestaciones, remitió de forma completa gracias al diagnóstico precoz que permitió la retirada inmediata de Lb.

Existen pocos casos publicados de nefrotoxicidad inducida por Lb. En una revisión de la bibliografía de pacientes con afectación renal inducida por Lb se han descrito 13 casos, incluyendo un estudio observacional retrospectivo en 40 pacientes que recibieron Lb (tabla 1). La nefrotoxicidad por Lb es superior en el sexo femenino (mujeres: 58,33%; hombres: 41,66%), en una media de edad de 60 años y similar en pacientes caucásicos (46%) y asiáticos (54%). La mayoría de los pacientes recibían Lb por carcinoma de tiroides (77,0%), seguido de hepatocarcinoma hepatocelular (13,3%) y de carcinoma de glándula salival (9,7%). Nuestro caso concuerda con los casos

publicados, al ser mujer de origen caucásico, con carcinoma de tiroides y 77 años. La dosis de Lb utilizada en los casos publicados era entre 8 y 24 mg con duración del tratamiento entre 0,5 y 48 meses, con suspensión de Lb tras objetivar nefrotoxicidad en todos los casos. Nuestra paciente recibió Lb a una dosis más alta (24 mg) inicialmente y requirió dos reducciones de dosis posteriormente: 20 y 14 mg, respectivamente, y la duración fue relativamente corta (6 meses) debido a nefrotoxicidad que también motivó la suspensión temprana. En cuanto a las manifestaciones de la nefrotoxicidad, el descontrol de la HTA fue el evento más frecuente (92,30%), seguido de edemas (61,53%) y de insuficiencia renal aguda (30,76%), las tres descritas en nuestro caso. Respecto al grado de proteinuria, en orina de 24 h oscila entre < 1 g/día y 17,35 g/día. La biopsia renal se realizó en 8 de los 12 casos. En el 75% de los casos se observaron signos de MAT renal y en el 50 %, glomerulosclerosis focal y segmentaria. En el caso que se presenta se encontraron ambos hallazgos.

Existe controversia sobre si tratar o no tratar la proteinuria con el cambio de dosis de Lb para conseguir un equilibrio entre el riesgo de daño renal y el beneficio potencial de Lb. Masaki et al. defienden que la insuficiencia renal no revierte con la modificación de la dosis de Lb, afirma que el tratamiento debe suspenderse independientemente del control de la enfermedad oncológica⁶. Otros autores, como Usui et al., defienden que una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) disminuido no justifica la interrupción del tratamiento, sino la suspensión temporal y la reanudación tras tratamiento con corticoides¹. Cabanillas et al. también consideran la suspensión de la medicación si la proteinuria es superior a 2 g/día y no reanudarla nunca en caso de síndrome nefrótico¹⁷, puesto que la proteinuria es un factor de riesgo para la TFGe⁶. Este caso no fue conocido por nefrología hasta los 6 meses de tratamiento con Lb, por lo que el tratamiento previo lo llevó a cabo oncología, que inicialmente redujo la dosis del fármaco en 2 ocasiones debido a datos analíticos compatibles con MAT leve y, tras la segunda reducción, no se planteó tratamiento esteroideo. Después de 6 meses de tratamiento con Lb, se suspendió el fármaco definitivamente.

Se ha descrito que el cese del tratamiento con inhibidores del VEGFR revierte la MAT renal, controla la hipertensión, la proteinuria y la insuficiencia renal. Sin embargo, la reducción de la dosis de Lb o el tratamiento con prednisolona no ayuda a controlar dicha nefrotoxicidad¹. En los casos publicados (tabla 1), la suspensión definitiva de Lb consiguió la resolución parcial (84,61%) y la resolución completa (15,38%), entendiéndose como resolución parcial o completa el grado de mejoría de la función renal y/o proteinuria. Solamente se describió resolución completa en 2 casos con proteinuria sin insuficiencia renal, resolución parcial en 10 casos con insuficiencia renal asociada y en el estudio de 40 pacientes no se analizó. En el caso que se presenta, la reducción de la dosis no fue suficiente y requirió la suspensión completa de este.

La duración de la recuperación después de suspender el uso de Lb osciló entre 1 semana y 15 meses. En este caso, a pesar de

la insuficiencia renal asociada, la resolución fue completa y rápida: 3 meses después de la suspensión de Lb.

Aunque la suspensión de Lb ha mostrado efectos beneficiosos sobre la proteinuria y la función renal en la mayoría de los pacientes, se observó progresión tumoral tras la retirada del fármaco en todos los casos. Parece que la reducción del fármaco en lugar de la suspensión, con un estrecho seguimiento renal, es un enfoque razonable¹⁸. La sustitución de Lb por otro ITC denominado sorafenib ha sido útil en el control del síndrome nefrótico y control del cáncer¹⁹. Tras la suspensión de Lb en nuestra paciente se produjo resolución de la MAT, remisión completa del síndrome nefrótico y recuperación de la TFGe; sin embargo, también se objetivó progresión tumoral en la tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía ósea, lo que plantea otras líneas de tratamiento muy limitadas para el CDT a diferencia de otras neoplasias malignas²⁰. En nuestro caso se asumió lo sucedido como toxicidad por Lb y no se planteó tratamiento con sorafenib o cabozantinib, otros ITC aprobados en cáncer de tiroides, por la toxicidad potencial de la misma clase que la padecida por Lb. Con los resultados de TMB elevado del estudio molecular realizado en la muestra tumoral de la paciente, se le pudo ofrecer como alternativa terapéutica dostarlimab dentro de un ensayo clínico. Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal contra la proteína de superficie PD-1 de las células cancerosas, proteína que inhibe la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer²¹. La paciente actualmente presenta una función renal normal sin proteinuria. El seguimiento de la paciente dentro del ensayo clínico continúa siendo en nuestro hospital, por lo que las alteraciones analíticas que pudieran ser compatibles con MAT serían detectadas por alerta informática implantada. Sin embargo, el modo de actuación con o sin tratamiento corticoideo intermedio sería objeto de valoración clínica sin que exista ningún protocolo definido.

La diferencia de nuestro caso con los anteriormente publicados radica en el hecho de que es el primer caso con MAT renal grave, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda que remite de forma completa tras su suspensión y en un corto periodo de tiempo (3 meses) gracias al diagnóstico precoz, todo ello favorecido por la ausencia de trombosis renal, como en la MAT tipo 2. La implantación de una alerta informática en nuestro hospital con la valoración precoz por nefrología, permitió la suspensión rápida del fármaco y evitó daños más graves, como la instauración de las lesiones y el desarrollo de enfermedad renal crónica²⁹.

CONCLUSIONES

Se presenta el primer caso de CDT yodorrrefractario en estadio IV tratado con Lb, con MAT, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda, en el cual la detección precoz de la nefrotoxicidad y la retirada temprana del fármaco favorecieron una rápida remisión completa del cuadro.

Conflicto de intereses

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

Tabla 1. Resumen de los pacientes con toxicidad renal inducida por lenvatinib publicado en la bibliografía de 2019 a 2020²² y recopilación hasta 2022

Paciente	Sexo/ edad (años)	Origen	Tumor	Dosis de Lb (por día)/ duración (mes)	HTA	MAT	Proteinuria/FRA	Biopsia renal	Tratamiento	Resultado
1, 2018 ²³	M/36	Caucásico	Carcinoma de tiroides	24 mg/19	Sí	No	Sí (3,1 g/24 h)/no (Cr 0,9; FG 82,3)	GEFS	Lb suspendido	Recuperación completa en 1 año (0,1 g/24 h)
2, 2018 ²⁴	M/70	Japonés	Carcinoma de tiroides	24 mg/26	Sí	Sí	Sí (3,5 g/24 h)/sí (Cr 1,12; FG 37,4)	MAT	Disminución a Lb 8 mg y suspensión	Recuperación parcial en 2 meses (FG 66 ml/min)
3, 2018 ¹⁶	M/79	Japonés	Carcinoma de tiroides	10 mg/3	Sí	No	Sí (11,8 g/24 h)/no (Cr 1,17; FG 34)	GEFS	Lb suspendido	Recuperación completa en 15 meses (proteinuria 0,116 g/24 h)
4, 2018 ²⁵	H/44	Caucásico	Carcinoma de tiroides	24 mg/6 20 mg/4 14 mg/26 10 mg/12	Sí	Sí	Sí (3,5 g/24 h)/sí (Cr 1,90; FG 31,5)	GEFS, MAT	Disminución a Lb 10 mg y suspensión	Recuperación parcial en 1 mes (2 g/24 h; Cr 1,68; FG 48,7). ERC
5, 2018 ²⁵	M/59	Caucásico	Carcinoma de glándula salival	24 mg/15	No	NR	Sí (< 1 g/24 h)/sí (Cr 2,81)	NR	Disminución de Lb, prednisolona 40 mg, Lb suspendido	Recuperación parcial en 10 días (mejoría de función renal)
6, 2018 ²⁶	H/67	Caucásico	Carcinoma de tiroides	24 mg/9	Sí	NR	NA/sí (Cr 2,46; FG 26)	NR	Lb suspendido	Recuperación parcial en 8 meses (Cr 2; FG 32,5)
7, 2020 ¹⁹	H/56	Taiwanés	Carcinoma de tiroides	20 mg/1	Sí	NR	Sí (9,9 g/24 h)/no (Cr 0,56; FG 115)	NR	Disminución a Lb 10 mg y suspensión con sustitución por sorafenib	Recuperación parcial en 5 meses (0,962 g/24 h)

(Continúa)

Tabla 1. Resumen de los pacientes con toxicidad renal inducida por lenvatinib publicado en la bibliografía de 2019 a 202022 y recopilación hasta 2022 (cont.)

Paciente	Sexo/ edad (años)	Origen	Tumor	Dosis de Lb (por día)/ duración (mes)	HTA	MAT	Proteinuria/FRA	Biopsia renal	Tratamiento	Resultado
8, 2020 ²²	M/67	Tailandés	Carcinoma hepatocelular	8 mg/0,5	Sí	NR	Sí (7 g/24 h)/no (Cr 0,9; FG 66)	NR	Lb suspendido	Recuperación parcial en 1 semana (0,95 g/día)
9 (40 pacientes), 2021 ⁶	H y M/67	Japonés	Carcinoma de tiroides	9,6 mg/> 6	Sí	NR	Sí (3,5 g/24 h)/sí (FG 64,8)	NR	Disminución de Lb y suspensión	NA
10, 2022 ²⁷	H/37	Filipino	Carcinoma de tiroides	24 mg/35	Sí	Sí	Sí (2,7 g/24 h)/no (Cr 1,1; FG 85,3)	MAT	Disminución a 20 mg de Lb y suspensión	Recuperación parcial (1 g/día)
11, 2022 ²⁷	M/66	Caucásico	Carcinoma de tiroides	20 mg/18	Sí	Sí	Sí (4,8 g/24 h)/no (Cr 1; FG 58,7)	MAT	Suspensión temporal, reanudación a Lb 14 mg y suspensión definitiva	Recuperación parcial (0,464 g/24 h)
12, 2022 ²⁷	M/56	Caucásico	Carcinoma de tiroides	20 mg/8	Sí	Sí	Sí (1,8 g/24 h)/no (Cr 0,8; FG 82,4)	GNMP, MAT	Disminución a Lb 10 mg y suspensión	Recuperación parcial (disminución de proteinuria)
13, 2022 ²⁸	H/77	Japonés	Hepatocarcinoma	8 mg/2	Sí	Sí con MAT sistémica (anemia, trombopenia)	Sí (17,35 g/24 h)/ Sí (Cr 1,7; FG 23)	MAT, podocitopatía, tubulopatía	Disminución a Lb a 4/8 mg a días alternos, interrupción temporal 12 días, reintroducción a días alternos 4/8 mg, suspensión definitiva	Recuperación parcial (6,84 g/24 h; FG 23 ml/min)
14, 2022 (nuestro caso)	M/77	Caucásico	Carcinoma de tiroides	24 mg/6 20 mg/ 14 mg/	Sí	Sí con MAT sistémica (anemia, trombopenia)	Sí (4,37 g/24 h)/Sí (Cr 1,7; FG 27)	MAT, GEFS	Suspensión definitiva	Recuperación completa en 3 meses

EA: eventos adversos; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; H: hombre; HTA: hipertensión; IF: inmunofluorescencia; M: mujer; MAT: microangiopatía trombótica; NA: no aplicable; NR: no realizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol*. 2014;45:1918-27.
2. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell*. 2014;6:18.
3. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621-30.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1473-82.
5. Oikonomopoulos G, Aravind P, Sarker D. Lenvatinib: a potential breakthrough in advanced hepatocellular carcinoma? *Future Oncol*. 2016;12:465-76.
6. Masaki C, Sugino K, Kobayashi S, Hosoi Y, Ono R, Yamazaki H, et al. Impact of lenvatinib on renal function: long-term analysis of differentiated thyroid cancer patients. *BMC Cancer*. 2021;21:894.
7. Zhang W, Feng LJ, Teng F, Li YH, Zhang X, Ran YG. Incidence and risk of proteinuria associated with newly approved vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: an up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13:311-20.
8. Izzedine H, Mangier M, Ory V, Zhang SY, Sendeyo K, Bouachi K, et al. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. *Kidney Int*. 2014;85:457-70.
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163-73.
10. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2974-84.
11. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine*. 2017;56:121-8.
12. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111:707-16.
13. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654-66.
14. Govind Babu K, Bhat GR. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancermedalscience*. 2016;10:649.
15. Toriu N, Sekine A, Mizuno H, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hiramatsu R, et al. Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2019;12:391-400.
16. Furuto Y, Hashimoto H, Namikawa A, Outi H, Takahashi H, Horiuti H, et al. Focal segmental glomerulosclerosis lesion associated with inhibition of tyrosine kinases by lenvatinib: a case report. *BMC Nephrol*. 2018;19:273.
17. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment - Cabanillas - 2015 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [citado 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.29395>.
18. Microangiopatía trombótica con proteinuria grave inducida por lenvatinib para el carcinoma de tiroides papilar refractario al yodo radiactivo - Texto completo - Informes de casos en oncología 2018, vol. 11, No. 3 - Editorial Karger [Internet]. [citado 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://karger.com/cro/article/11/3/735/89771/Thrombotic-Microangiopathy-with-Severe-Proteinuria>.
19. Yang CH, Chen KT, Lin YS, Hsu CY, Ou YC, Tung MC. Improvement of lenvatinib-induced nephrotic syndrome after adaptation to sorafenib in thyroid cancer: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8:4883-94.
20. Goto H, Kiyota N, Otsuki N, Imamura Y, Chayahara N, Suto H, et al. Successful treatment switch from lenvatinib to sorafenib in a patient with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer intolerant to lenvatinib due to severe proteinuria. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45:1249-52.
21. Babar Q, Saeed A, Murugappan S, Dhupal D, Tabish T, Thorat ND. Promise of dostarlimab in cancer therapy: Advancements and cross-talk considerations. *Drug Discov Today*. 2023;28:103577.
22. Prasoppokakorn T, Thanapirom K, Treeprasertsuk S. Nephrotic Syndrome Induced by Lenvatinib Treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Case Reports Hepatol*. 2022;2022:e5101856.
23. Fleming K, McGuinness J, Kipgen D, Glen H, Spiliopoulou P. A Case of Lenvatinib-Induced Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) in Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Case Rep Oncol Med*. 2018;2018:6927639.
24. Hyogo Y, Kiyota N, Otsuki N, Goto S, Imamura Y, Chayahara N, et al. Thrombotic Microangiopathy with Severe Proteinuria Induced by Lenvatinib for Radioactive Iodine-Refractory Papillary Thyroid Carcinoma. *CRO*. 2018;11:735-41.
25. Cavalieri S, Cosmai L, Genderini A, Nebuloni M, Tosoni A, Favales F, et al. Lenvatinib-induced renal failure: two first-time case reports and review of literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:379-85.
26. Paschke L, Lincke T, Mühlberg KS, Jabs WJ, Lindner TH, Paschke R. Anti VEGF-TKI Treatment and New Renal Adverse Events Not Reported in Phase III Trials. *Eur Thyroid J*. 2018;7:308-12.
27. Delsante M, Monroy-Trujillo JM, Carter-Monroe N, Ball DW, Rosenberg AZ. Lenvatinib-related renal microangiopathy: a case series. *Virchows Arch*. 2022;480:467-73.
28. Nakashima S, Sekine A, Sawa N, Kawamura Y, Kono K, Kinowaki K, et al. Thrombotic Microangiopathy, Podocytopathy, and Damage to the Renal Tubules with Severe Proteinuria and Acute Renal Dysfunction Induced by Lenvatinib. *Intern Med*. 2022;61:3083-8.
29. Delsante M, Monroy-Trujillo JM, Carter-Monroe N, Ball DW, Rosenberg AZ. Lenvatinib-related renal microangiopathy: a case series. *Virchows Arch*. 2022;480:467-73.

Manejo de la leucopenia posterior a trasplante renal. A propósito de un caso de leishmaniasis visceral

Jonas El Bachouti¹, Anna Domínguez¹, Adria Tinoco¹, Leonor Fayos de Arizón², Christian Córdoba², Mònica Pérez², Carme Facundo², Lluís Guirado², Nuria Serra²

¹Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

²Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal. Fundació Puigvert. Barcelona

NefroPlus 2023;15(2):76-78

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

RESUMEN

La leishmaniasis visceral es una enfermedad endémica causada por protozoos del género *Leishmania* y transmitida por picaduras de mosquitos flebótomos. El cuadro clínico típico consta de fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal a expensas principalmente de inmunoglobulina G.

A continuación, se presenta un caso clínico de una paciente trasplantada renal que a los 5 meses después del trasplante presenta leucopenia y anemia graves y refractarias a los tratamientos habituales, diagnosticándose de leishmaniasis visceral.

Palabras clave: Leishmaniasis visceral. Leucopenia. Anemia. Trasplante renal. Inmunosupresión. Infecciones oportunistas

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una zoonosis causada por protozoos del género *Leishmania*. Se trata de una enfermedad endémica en más de 70 países, incluido España, donde se observaron tasas superiores en la Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Cataluña y las Islas Baleares según los datos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en el periodo de 2014 a 2017. El principal reservorio de la infección es el perro y se transmite por picaduras de insectos y los más frecuentes en España son del género *Phlebotomus* asociado al género *Leishmania Infantum*¹.

Existen 3 formas principales de la enfermedad en seres humanos: la leishmaniasis cutánea, que es la infección primaria y la más común, la leishmaniasis mucocutánea y la leishmaniasis visceral (LV), que es la más grave y afecta a órganos internos. En el cuadro clínico de esta última destaca la existencia de fiebre persistente con hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hiper-

gammaglobulinemia policlonal a expensas principalmente de inmunoglobulina G (IgG)^{2,3}.

El diagnóstico de la leishmaniasis visceral se establece mediante pruebas serológicas o con un diagnóstico parasitológico, que consiste en la observación de amastigotes en los histiocitos de la médula, el bazo o en la biopsia de las lesiones. Es posible también la detección de ADN mediante proteína C reactiva (PCR) o la realización de cultivos en medios apropiados, como el medio con agar sangre de Novy-Nicolle-McNeal (NNN)⁴.

La leishmaniasis visceral es una complicación rara en el trasplante renal, con pocos casos descritos en la bibliografía. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que suele aparecer como complicación tardía tras el trasplante. Si no existe sospecha clínica, el diagnóstico puede suponer un desafío⁵.

A continuación, se presenta una breve revisión a partir del caso clínico de una paciente trasplantada renal diagnosticada de leishmaniasis visceral.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 54 años, natural de Perú, que reside en España desde hace más de 10 años, con antecedentes personales de lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren en tratamiento con hidroxiquina. A nivel renal, presenta una enfermedad renal crónica de grado V secundaria a nefropatía

Correspondencia: Jonas El Bachouti

Servicio de Nefrología.

Fundació Puigvert.

C./ Cartagena, 340, 08025 Barcelona.

jelbachouti@fundacio-puigvert.es

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

lúpica en diálisis peritoneal desde septiembre de 2018. En septiembre de 2021 recibe un primer trasplante renal (TR) de donante cadáver, sin anticuerpos específicos del donante a pesar de ser una paciente hipersensibilizada. Se realiza tratamiento inmunosupresor de inducción con anticuerpos policlonales, prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus. La paciente presenta una función retardada del injerto renal secundaria a una necrosis tubular aguda, por lo que requiere una sesión de hemodiálisis y presenta posteriormente buena evolución clínica, con mejoría de la función renal. En el momento del alta mantiene una función renal correcta con creatininas de 1,7 mg/dl.

Tras 5 meses del TR, en controles ambulatorios se pone de manifiesto una anemia progresiva que pasa de cifras de hemoglobina de 14,3 a 9,8 g/dl, pese al tratamiento mantenido con darbepoetina subcutánea a dosis altas. Concomitantemente se asocia una leucopenia de $1,64 \times 10^9/l$ a expensas de neutrófilos ($0,83 \times 10^9/l$) que requiere tratamiento de soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos. Ambas alteraciones son atribuibles inicialmente a mielotoxicidad, por lo que se suspenden los posibles agentes causantes de esta.

Clínicamente destaca leve síndrome tóxico definido como anorexia y pérdida progresiva de peso, sin fiebre ni otra manifestación clínica añadida.

El estudio de la anemia pone de manifiesto: anemia normocítica (volumen corpuscular medio: 99,4 fl), normocrómica (hemoglobina corpuscular media: 31,8 pg), regenerativa (reticulocitos: 2,65%), con un perfil férrico normal, vitamina B₁₂ y ácido fólico en rango y sin observarse parámetros de hemólisis. A nivel reumatológico, se realizan controles sucesivos sin signos de brote de su enfermedad autoinmune, con negatividad de los anti-

cuerpos Anti-DNA < 9,80 UI/ml (N: < 35 UI/ml), normalidad en niveles de complemento con C3 de 116 mg/dl (N: 88-201 mg/dl), C4 de 25 mg/dl (N: 15-45 mg/dl) y factor reumatoide de 16 UI/ml (N: < 20,0 UI/ml), si bien destaca un aumento de la velocidad de sedimentación globular hasta 114 mm/h (N: 1-15 mm/h), una PCR de 65 mg/l (N: < 5,0 mg/l) y una hipergammaglobulinemia policlonal a expensas de IgG de 5.000 mg/dl (N: 723-1.685 mg/dl).

Se descartan infecciones víricas o bacterianas, pues presenta serologías de VEB, VIH, VHB, VHC y PCR de poliovirus BK y CMV negativas.

Pese a la suspensión de mielotóxicos y a los tratamientos de soporte previamente mencionados, no se observa mejoría analítica. Además, se añade la aparición de una trombocitopenia de $90-100 \times 10^9/l$. Ante los hallazgos descritos (pancitopenia, hipergammaglobulinemia policlonal y síndrome tóxico), se solicita un tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) para descartar un posible proceso linfomieloproliferativo y se deriva al Servicio de Hematología.

Finalmente se realiza PET-TC (fig. 1) donde se observa una captación hipermetabólica difusa y aumento de tamaño del bazo (125 mm) que podría estar relacionado con un proceso linfomieloproliferativo. En la visita a hematología, tras los resultados radiológicos y analíticos, se indica la realización de un aspirado de médula ósea, la cual se realiza en cresta iliaca posterior izquierda sin incidencias. La prueba muestra microorganismos de morfología compatible con *Leishmania* en el citoplasma de los histiocitos y aislados en el intersticio, con PCR positiva para *Leishmania*. El cultivo de NNN es positivo para la especie *Leishmania Infantum*. Tras el diagnóstico se inicia tratamien-



Figura 1. Resultados de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada. Captación hipermetabólica y aumento de tamaño del bazo.

to con anfotericina B liposomal, con mejoría clínica y normalización de los parámetros analíticos. Actualmente, la paciente se mantiene asintomática, sin alteraciones en el hemograma y con una función renal correcta sin proteinuria. Tras 1 mes desde el comienzo del tratamiento se observó una Hb de 15,4 g/dl y leucocitos de $6,29 \times 10^9/l$, continuando estable la función renal (creatinina: 2,04 mg/dl) y sin proteinuria. La paciente completó 6 meses de tratamiento sin incidencias y no ha presentado nuevas complicaciones. Se mantiene con tratamiento inmunosupresor con doble terapia con prednisona y tacrolimus.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia, etc.) son muy frecuentes en los primeros meses después de un trasplante renal. En la mayoría de los casos se deben a mielotoxicidad farmacológica (inmunosupresores, algunos antibióticos y antiviricos, antiinflamatorios, antiepilépticos, antipsicóticos, antihipertensivos y otros) y son solucionables con el ajuste o retirada del fármaco causante y con tratamiento de soporte. No obstante, hay que tener presente que también pueden deberse a otras entidades, como son infecciones (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), neoplasias y enfermedades de la médula ósea (leucemia aguda, aplasia medular, etc.), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc.) y determinados déficits vitamínicos (ácido fólico, vitamina B₁₂, etc.).

En cuanto a las infecciones, la leishmaniasis visceral, que es considerada una enfermedad endémica en nuestro medio, hay que tenerla presente en nuestros pacientes. El retraso en su diagnóstico es habitual ya que las alteraciones hematológicas son atribuibles a otras causas, a falsos negativos en los estudios serológicos o incluso por desconocimiento de la propia enfermedad^{5,6}.

Con este caso clínico se pretende destacar la importancia de tener en cuenta la LV en el diagnóstico diferencial de la leucopenia en el paciente trasplantado renal, fundamentalmente

cuando está asociada a anemia, trombocitopenia e hipergamaglobulinemia.

En cuanto al diagnóstico de esta entidad, es posible realizar pruebas serológicas en los pacientes inmunocompetentes ya que tienen valor diagnóstico cuando se asocian con la presentación clínica y la epidemiología con una sensibilidad del 87-93% y especificidad del 96-100%. El inconveniente de esta prueba es que no distingue entre una enfermedad activa e infección asintomática ya que la reactividad serológica se mantiene durante años. Por tanto, los métodos de detección directa del parásito son el método de referencia.

En cambio, en los pacientes inmunodeprimidos, como los trasplantados o coinfectados por el VIH, hay que tener en cuenta que un resultado serológico negativo no descarta el diagnóstico ya que la seronegatividad alcanza más del 40%, por lo que claramente en estos casos el diagnóstico parasitológico es el indicado³⁻⁴.

Además, la detección temprana y el tratamiento precoz y adecuado con anfotericina B liposomal es fundamental para el pronóstico de los pacientes afectados. La anfotericina B liposomal se asocia con menos toxicidad renal frente a los demás tratamientos como los antimoniales pentavalentes o desoxicolato de anfotericina B, por lo que es utilizado especialmente en los pacientes con insuficiencia renal⁷.

Financiación

No se han recibido ayudas específicas procedentes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fernández-Martínez B, Gómez Barroso D, Cano Portero R. La leishmaniasis en España: Evolución de los casos notificados a la Red nacional de vigilancia epidemiológica desde 2005 a 2017 y resultados de la vigilancia de 2014 a 2017. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2019;27:15-31. Disponible en: <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1086>.
- Fleta Zaragoza J, Rodríguez Martínez G, Clavel Parrilla A. Leishmaniasis visceral y cutaneomucosa: aspectos epidemiológicos y clínicos. *Med Integr*. 2001;38:264-269. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-leishmaniasis-visceral-cutaneomucosa-aspectos-epidemiologicos-13020963>.
- Martín Rubio AM, Omar Mohamed M, Romero Ferreira D, Arroyo Nieto A, Mesa Valle P, Hernández Burruezo JJ. La leishmaniasis visceral. *Med Integr*. 2000;36:294-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-leishmaniasis-visceral-12967>.
- Salomón OD, Mastrángelo AV, Santini MS, Ruvinsky S, Orduna T, Sinagra A, et al. Leishmaniasis visceral: senderos que confluyen, se bifurcan. *Salud Colectiva*. 2012; 8(supl.1):s49-s63. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/731/73125064008.pdf>.
- Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Cacopardo B, Sinagra N, Tallarita T, et al. Visceral leishmaniasis in the early post-transplant period after kidney transplantation: clinical features and therapeutic management. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:387-91.
- Seguí-Ripoll JM, Merino-De Lucas E, Alenda-González C, Franco-Esteve A. Fiebre en paciente con trasplante renal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:529-30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213005X06738472>
- Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, DC: OPS; 2013. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7704>

Autosomal dominant Alport syndrome: Applying the Alport Variant Collaborative guidelines in the real-world scenario

Ana Catarina Brás¹, Rita Theias Manso², Mário Gois³, Susana Ferreira^{4,5}, Joaquim Calado^{3,6}

¹Nephrology Department. Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca. Amadora. Portugal

²Pathology Department. Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca. Amadora. Portugal

³Nephrology Department. Hospital Curry Cabral. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central. Lisboa. Portugal

⁴Unit of Genetics. Department of Pathology. Faculty of Medicine. University of Porto. Porto. Portugal

⁵Institute for Research and Innovation in Health [Instituto de Investigação e Inovação em Saúde] – I3S. University of Porto. Porto. Portugal

⁶ToxOmics. NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas. NMS|FCM. Universidade Nova de Lisboa. Lisboa. Portugal

NefroPlus 2023;15(2):79-82

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

ABSTRACT

The recent awareness that individuals displaying pathogenic heterozygous COL4A3 or COL4A4 variants are at greater risk of kidney failure has led to the broadening of phenotype imputed to COL4A3-COL4A4 gene variants. In this work, we present the clinical and genotype findings of two families displaying heterozygous variants in COL4A3 that highlight the role of applying the Alport Variant Collaborative guidelines in real-world practice.

Keywords: Alport syndrome. COL4A3-COL4A4 genes. Genetic diseases.

INTRODUCTION

Reclassification of Alport Syndrome (AS) in order to accommodate autosomal patterns associated with *COL4A3* and *COL4A4* genes^{1,2} led to a reassessment in the incidence of Autosomal Dominant AS (ADAS) forms³⁻⁸, with up to 1% of the general population bearing a heterozygous variant in any of these genes⁹. In fact, X-linked to ADAS proportion now appears to affect the population in a ratio of 5:95⁹. The Chandos House meeting on the Alport Variant Collaborative (AVC) broadened the screening for variants in *COL4A3-5* in cases of persistent proteinuria, steroid resistant nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), familial forms of IgA nephropathy as well chronic kidney disease of unknown etiology¹. Alternative taxonomies had already been proposed for these extended phenotypes, as exemplified by the collagen type IV related nephrop-

athies terminology¹⁰. Mostly important, the AVC redefined American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) criteria to include position 1 Gly in the Gly-X-Y repeats in the intermediate collagenous domains as “mutational hotspots”.

It is the goal of our work to assess the implications of these amendments in the real-world scenario. Within our kidney genetics clinic cohort¹¹ we identified two probands displaying heterozygous variants in *COL4A3* and reviewed the pedigrees’ genotypes and phenotypes (pedigrees A and B – fig. 1). This report also describes the histopathologic findings of a diabetic nephropathy superimposed on non-specific findings of FSGS found in a first biopsy performed 20 years earlier, highlighting the role of cascade testing in family members in ADAS and the potential to mask ADAS diagnosis.

CASE REPORT

Index case for family A is a Caucasian female (A1) with persistent isolated hematuria with occasional bouts of macroscopic hematuria, first reported at the age of 24. When evaluated 24 years later, proteinuria was distinctly absent, serum creatinine was 1.1 mg/dL and there was neither hearing nor visual impairment. By the age of 53, renal function first deteriorated and she underwent a kid-

Corresponding author: Ana Catarina Brás

Nephrology Department.

Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca.

IC19 2720-276 Amadora, Lisboa, Portugal.

anacatarinabras@msn.com

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

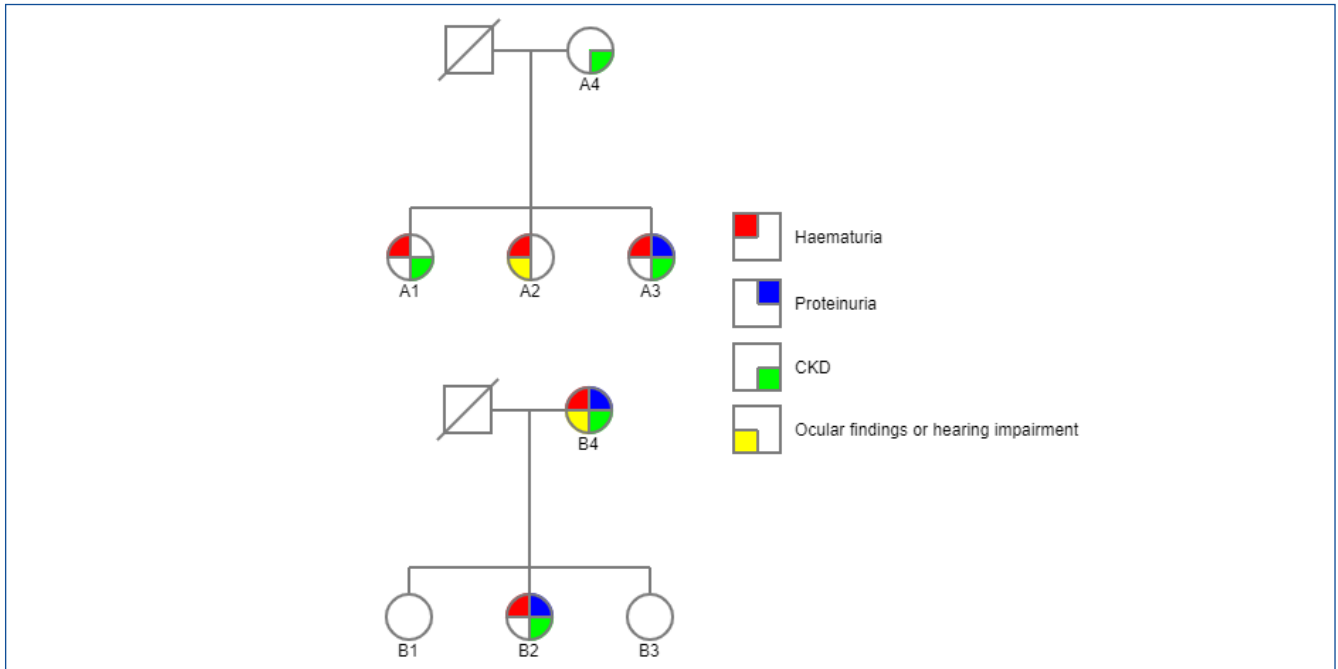


Figure 1. Genograms of family A and B.

ney biopsy. The specimen had normal appearance on light microscopy (LM) and immunohistochemistry (IHC), while electron microscopy (EM) showed thin glomerular basement membrane (GBM) (values systematically < 200 nm, with extremely thin segments (< 100 nm)), apart others segments with some signs of repair and shrinking, and podocyte foot process enfacement (fig. 2A). At that time, diagnosis of thin basement membrane nephropathy was made. On follow-up, and by the age of 65, she had developed chronic kidney disease (CKD) G3-A1 and systemic arterial hypertension (HTN) secondary to CKD. The patient's youngest sister (A3) was evaluated at the age of 47, having CKD G3-A3, hematuria and proteinuria > 300 mg/g. At that time, she presented with high blood pressure and a diagnosis of HTN was made. She also lacked hearing impairment or clinically relevant ocular abnormalities. A kidney biopsy was performed but the specimen failed to identify significant changes. The third sister (A2) similarly had persistent isolated hematuria since an early age, without proteinuria or CKD; she had, though, a diagnosis of asymmetrical astigmatism, a finding that falls within the spectrum of AS ocular manifestations. Their mother (A4) was referred to a nephrology consultant for further investigation, but she already had advanced CKD G5-A1, and dialysis was initiated at the age of 84.

Whole exome sequencing was performed in the *index* patient and a *novel* variant c.1603G>A p.(Gly535Arg) was identified in heterozygosity, located in exon 25 of the *COL4A3* gene. Cascade testing revealed that A2 and A3 displayed the same missense variant in heterozygosity. This variant affects a Gly 1 position within the intermediate collagenous domain Gly-X-Y repeats that is absent from the population GnomAD, ClinVar and the Genomics England 100,000 Genomes Project (100kGP) project (PM2) databases, found to segregate with the phenotype (PP1), occurring in a gene where missense variants are a

common mechanism of disease (PP2) and with *in silico* prediction of being deleterious (PP3). It was, however, the recent re- definition of Gly-1 missense as mutational "hot spot" (PM1), that scored this variant as likely pathogenic.

In family B, the Caucasian female proband was 35 years old (B2) when referred for kidney biopsy because of non-nephrotic proteinuria (~2000 mg/g) and hematuria, the later detected at the age of 25. The biopsy specimen showed podocyte hypertrophy by LM (fig. 2B), together with significant interstitial fibrosis; IHC revealed faint C3 and IgM deposits in the glomeruli in a segmental pattern and normal expression of collagen $\alpha 3$ -5(IV) chains. A diagnosis of FSGS was made given these findings. She was lost for follow-up for the ensuing 3 years and reached kidney failure by the age of 42. The patient's mother (B4) also had a kidney biopsy performed at the age of 49, due to non-nephrotic proteinuria and hematuria. Histological findings were rather non-specific, with only slight mesangial proliferation on LM. She later developed hearing impairment although no diagnosis of sensorineural hearing loss was made, HTN e type 2 diabetes mellitus (T2D). By the age of 69 she developed nephrotic syndrome, and a second kidney biopsy was performed, revealing the presence of diabetic nephropathy lesions.

The proband was screened for variants in the *COL4A3-5* genes by next generation sequencing multigene panel targeted for hematuric nephropathies, developed *in-house*. The heterozygous variant c.2657-1G>T was identified in intron 32 of *COL4A3* gene in proband and mother, but not in the asymptomatic sisters (B1 and B3). It concerns a *consensus* splice site (LOF) (PVS1), it is absent from the population GnomAD, ClinVar and the 100kGP (PM2) databases, segregates with the phenotype (PP1) and, as such, scored as pathogenic.

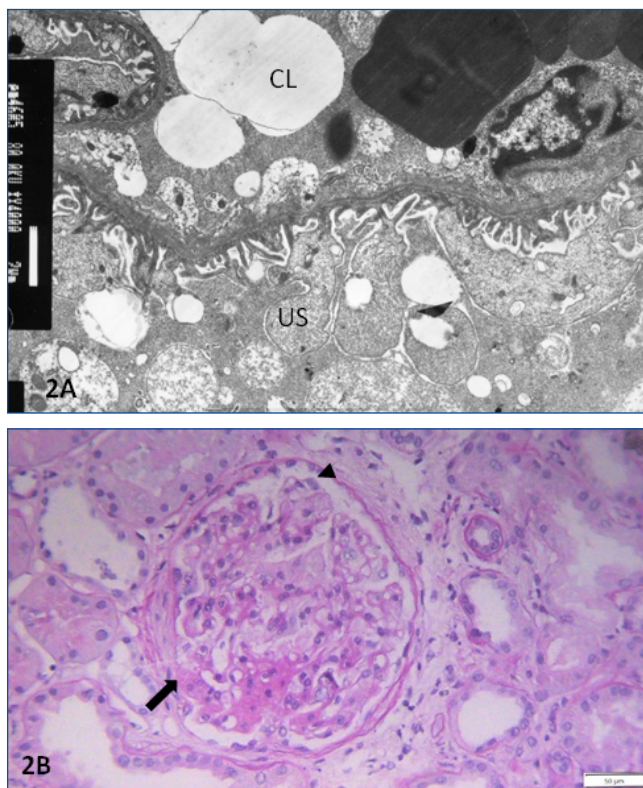


Figure 2. Representative histopathological findings in affected probands. (A) Proband A1: electron microscopy showing extremely thin GBM (62 nm) (CL, capillary lumen; US, urinary space). (B) Proband B2: light microscopy showing glomerulus with partial tuft effacement, with segmental sclerosis and synechia to Bowman capsule (arrow); podocyte hypertrophy (arrowhead).

DISCUSSION AND CONCLUSION

We report two families with CKD manifestations (hematuria and proteinuria) and displaying significant intra and interfamilial phenotype variability whose cause remained unknown, even after kidney biopsies were performed in several affected members. It was the identification of pathogenic variants in the *COL4A3* gene that established the diagnosis of ADAS. The affected individuals were all female and proteinuria was not a universal finding, even in patients with advanced CKD. Although in X-linked AS female patients proteinuria's role as a marker of disease progression has been questioned¹², in ADAS, it is reported to be associated with disease progression regardless of gender^{13,14}. Our findings, however, are contradictory.

Allied with clinical suspicion, genetic testing is the most sensitive diagnostic tool to use in patients with suspected AS; it can detect pathogenic/likely pathogenic variants of the *COL4A* genes in up to 90% of cases^{2,15}. The Chandos House meeting on the AVC broadened the screening for variants in *COL4A3-COL4A5* and as such, *COL4A3* and *COL4A4* pathogenic/likely pathogenic variants are expected to be increasingly detected. The risk of CKD in patients with ADAS can range from less than 1% to 20%, with

non-genetic risk factors such as proteinuria, hearing impairment and histological findings of FSGS and GBM thickening or lamellation being associated with greater disease progression risk^{8,13,14}.

There are several published studies regarding the phenotypes of patients with ADAS families^{5,16}. In a systematic review carried out by Matthaiou et al.¹⁷, which included 777 patients (256 families) with variants in *COL4A* genes, 95% had hematuria, 46% had proteinuria and 29% had CKD; 15% progressed to kidney failure (mean age 53 years). Prevalence of hearing impairment and ocular abnormalities was 16% and <5%, respectively. Of the 174 patients that underwent kidney biopsy and in which EM was performed, 81% had thin GBM; 35% had a pattern of FSGS. In this sample, *COL4A3* pathogenic variants were frequently detected (53.5% of cases), with missense variants associated with Gly substitution the most common finding.

In the 3 patients of family A harboring the *COL4A3* heterozygous variant c.1603G>A p.(Gly535Arg), all had hematuria and HTN, one had proteinuria and two had CKD; one patient had asymmetrical astigmatism. None had hearing impairment. These findings are consistent with the incomplete penetrance and expressivity associated with ADAS². In this family a *novel* missense variant located in the collagenous domain of *COL4A3* with consequent alteration of a Gly for an Arg at position 535 was described. Missense substitutions, in particular those affecting Gly, are among the variants most frequently found in AS patients^{1,2}. The AVC consensus group recently redefined the ACMG/AMP criteria with the Gly residues at position 1 (of the Gly-X-Y repeat) of intermediate collagenous domains at these sites being considered "mutational hotspots" and equivalent to a functional domain¹. Since the exchange of this amino acid for another can result in the formation of an abnormal collagen α -3(IV) chain, it interferes with the correct formation of the triple helix along with the remaining chains, making the molecule more prone to degradation^{1,7,12,18-20}. In our case, the above-mentioned variant was initially reported as a variant of unknown significance. However, following the AVC consensus, it was reclassified as pathogenic attesting the importance of the continuous reassessment of the ACMG guidelines.

In family B, the heterozygotic pathogenic variant c.2657-1G>T in intron 32 of *COL4A3* gene, previously described¹⁰, affects mRNA splicing. Changes in splicing, although rarer and more difficult to predict than missense mutations²¹, are described in up to 10% of cases¹. In this family patient B2 presented persistent hematuria, proteinuria and kidney failure at a young age, while her mother B4 had preserved kidney function until older age. This phenotypic variability demonstrates that not only the *COL4A3* genotype, but other genetic, epigenetic and environmental factors contribute to the different intrafamilial clinical manifestations observed^{17,21}. In patient B2, a pattern of FSGS was identified. Up to 40% of individuals with proteinuria and *COL4A3/COL4A4* variants may be diagnosed with FSGS^{1,5,9}, usually secondary to pathological alterations of the GBM, due to the incorporation of abnormal collagen chains with loss of podocytes and consequent compensatory hyperfiltration^{9,13}. These changes can be potentiated by exposure of the collagen IV α -chains to advanced glycation end-products as seen in diabetic patients and contribute to progression of CKD^{9,22}.

It is debatable whether kidney biopsy will in the future still have a role in the diagnosis of AS. Although it can be useful in ruling out coexisting glomerular disease⁵, it can also be misleading. If only the renal histopathology findings of a diabetic nephropathy superimposed on non-specific findings detected in a specimen collected 20 years earlier were considered for the diagnosis of individual B4, the true nature of the familial CKD would have been missed. The typical description of GBM lamellation or abnormal collagen IV composition, that are observed in X-linked and recessive AS, are less frequent in ADAS, emphasizing the role of genetic testing in the real-world scenario of unknown CKD cases, in whom up to 10% may have variants in the *COL4A3-COL4A5* genes^{4,9}.

Statement of ethics

Written informed consent was obtained from the patients for publication of this case report and any accompanying images. Ethics approval was not required.

Funding

None.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Savige J, Storey H, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Renieri A, et al. Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. *Eur J Hum Genet.* 2021;29:1186–97.
- Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Prevalence estimates of predicted pathogenic *col4a3-col4a5* variants in a population sequencing database and their implications for Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(9):2273–90.
- Mastrangelo A, Madeira C, Castorina P, Giani M, Montini G. Heterozygous *COL4A3/COL4A4* mutations: the hidden part of the iceberg?. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;37(12):2398–407.
- Nozu K, Takaoka Y, Kai H, Takasato M, Yabuuchi K, Yamamura T, et al. Genetic background, recent advances in molecular biology, and development of novel therapy in Alport syndrome. *Kidney Res Clin Pract.* 2020;39(4):402–13.
- Furlano M, Martínez V, Pybus M, Arce Y, Crespi J, Venegas M del P, et al. Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(4):560–570.e1.
- Cervera-Acedo C, Coloma A, Huarte-Loza E, Sierra-Carpio M, Domínguez-Garrido E. Phenotype variability in a large Spanish family with Alport syndrome associated with novel mutations in *COL4A3* gene. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1–8.
- Nie DA, Xia CR, Huang KC, Liu J, Gan T, Wen C, et al. Identification of a novel pathogenic *col4a3* gene mutation in a Chinese family with autosomal dominant Alport syndrome: A case report. *Biomed Rep.* 2021;15(5):1–6.
- Savige J. Heterozygous Pathogenic *COL4A3* and *COL4A4* Variants (Autosomal Dominant Alport Syndrome) Are Common, and Not Typically Associated with End-Stage Kidney Failure, Hearing Loss, or Ocular Abnormalities. *Kidney Int Rep.* 2022;7(9):1933–8.
- Savige J, Harraka P. Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (*COL4A3-COL4A5*) and Their Association with Other Kidney Conditions: A Review. *American Journal of Kidney Diseases [Internet].* 2021;78(6):857–64. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(21\)00711-3/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(21)00711-3/fulltext)
- Nabais Sá MJ, Storey H, Flinter F, Nagel M, Sampaio S, Castro R, et al. Collagen type IV-related nephropathies in Portugal: Pathogenic *COL4A3* and *COL4A4* mutations and clinical characterization of 25 families. *Clin Genet.* 2015;88(5):456–61.
- Calado J, Barata R, Lucas R, Francisco T, Gonçalves R, Ribeiro N, et al. The Kidney Genetics Clinic: delivering precision medicine for kidney patients. *Port J Nephrol Hypert.* 2021;35(3):144–52.
- Gibson JT, de Gooyer M, Huang M, Savige J. A Systematic Review of Pathogenic *COL4A5* Variants and Proteinuria in Women and Girls With X-linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2022;7(11):2454–61.
- Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, Chapman A, Levin A, Stenvinkel P, et al. Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Med.* 2020;2(5):639–49.
- Braunisch MC, Büttner-Herold M, Günthner R, Satanovskij R, Riedhammer KM, Herr PM, et al. Heterozygous *COL4A3* variants in histologically diagnosed focal segmental glomerulosclerosis. *Front Pediatr.* 2018;6:171.
- Torra R, Furlano M, Ars E. How genomics reclassifies diseases: The case of Alport syndrome. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):933–5.
- Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(2):272–9.
- Matthaiou A, Poulli T, Deltas C. Prevalence of clinical, pathological and molecular features of glomerular basement membrane nephropathy caused by *COL4A3* or *COL4A4* mutations: a systematic review. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):1025–36.
- Gibson JT, Huang M, Shenelli Croos Dabrera M, Shukla K, Rothe H, Hilbert P, et al. Genotype-phenotype correlations for *COL4A3-COL4A5* variants resulting in Gly substitutions in Alport syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):2722.
- Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(2):158–68.
- Xia L, Cao Y, Guo Y, Ba G, Luo Q, Shi H, et al. A Novel Heterozygous Mutation of the *COL4A3* Gene Causes a Peculiar Phenotype without Hematuria and Renal Function Impairment in a Chinese Family. *Dis Markers.* 2019;2019:8705989.
- Petzold F, Bachmann A, Bergmann C, Helmchen U, Halbritter J. Retrospective genetic analysis illustrates the spectrum of autosomal Alport syndrome in a case of living-related donor kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–5.
- Naylor RW, Morais MRPT, Lennon R. Complexities of the glomerular basement membrane. Vol. 17, *Nature Reviews Nephrology. Nature Research;* 2021. p. 112–27.

De novo thrombotic microangiopathy after incompatible ABO kidney transplantation with low isoagglutinin titers: two cases

Renata Vieira Carvalho¹, Manuela Ferreira Almeida^{2,3}, José António Francisco⁴, Joana Freitas², Miguel Trigo Coimbra⁵, Sara Vilela⁶, Marika Antunes⁷, Marco Sampaio⁷, Catarina Ribeiro², José Luís Silvano², Jorge Malheiro^{2,3}, Sofia Pedroso^{2,3}, La Salette Martins^{2,3}

¹Department of Nephrology. Hospital de Braga. Braga. Portugal

²Department of Nephrology, Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal

³Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine. Medical School of the Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar. University of Porto. Porto. Portugal

⁴Department of Nephrology. Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal

⁵Department of Nephrology. Hospital do Espírito Santo de Évora. Évora. Portugal

⁶Department of Nephrology. Hospital Garcia da Orta. Almada. Portugal

⁷Department of Clinic Hematology. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal

NefroPlus 2023;15(2):83-87

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

ABSTRACT

ABO incompatible (ABOi) living donor kidney transplantation (KTx) outcomes have improved, with equivalent results comparing to compatible ABO KTx. However, de novo post-transplant thrombotic microangiopathy (PT-TMA) is a possible complication that should be promptly diagnosed. Herein, we describe two cases of PT-TMA after ABOi living KTx with low ABO isoagglutinins titers. In the first case, TMA started the day after KTx. Tacrolimus levels were high, and it was suspended. Due to maintenance of TMA, he started plasma exchange (PE), but hemolysis persisted and eculizumab was started. KTx biopsy was consistent with TMA with weak C4d in peritubular capillaries; anti-HLA antibodies and complement genetic study were negative. Due to infectious complications, he discontinued eculizumab after three months without recurrence. In the second case, hemolysis began the day after KTx, and he immediately started PE. He had done seven PE sessions and received 10 red blood cell units. Due to lack of improvement, he started eculizumab with satisfactory results. Kidney biopsy was not performed; anti-HLA antibodies and complement genetic study were negative. Due to a pseudomembranous colitis, eculizumab was suspended without recurrence. Early recognition of PT-TMA and promptly start of eculizumab were fundamental to improve hemolysis and restore KTx function. Optimal duration of treatment is still not known.

Keywords: Living donor KTx. ABO incompatible. PT-TMA.

INTRODUCTION

ABO incompatible (ABOi) living donor kidney transplantation (KTx) has expanded organ availability. Strategies of desensitiza-

tion reduce isoagglutinins levels, increasing transplant chances of success. Outcomes of ABOi living KTx have improved in recent years, reaching currently equivalent results regarding graft failure, rejection and patient survival when comparing to compatible ABO transplantation^{1,2}. Nevertheless, ABOi transplantation has potential complications that we should acknowledge. *De novo* post-transplant thrombotic microangiopathy (PT-TMA) is a rare and dangerous complication³. Risk factors for PT-TMA include immunosuppressive drugs, viral infection, ischemia reperfusion injury, acute antibody mediated rejection (ABMR) and antiphospholipid syndrome³⁻⁵. PT-TMA occurs in 0.8–14% of kidney transplants³. In ABOi KTx, prevalence of systemic *de novo* PT-TMA is higher than compatible KTx and it was shown

Corresponding author: Renata Vieira Carvalho

Department of Nephrology.

Hospital de Braga.

4710-243 Braga, Portugal.

renatavieiracarvalho1993@gmail.com

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

that ABOi KTx is a significant risk factor for PT-TMA⁶. HLA mismatches, some immunosuppressive drugs and high isoagglutinin titers were found to be risk factors for PT-TMA in ABOi⁶. Here, we report two cases of systemic PT-TMA after ABOi living KTx with low ABO isoagglutinins titers.

CASE REPORT

Case 1

A 49 year-old man with chronic kidney disease (CKD) secondary to a mesangial proliferative glomerulopathy without immunofluorescent study in native kidney biopsy was proposed for an ABOi living KTx. The receptor had blood type A, Rh positive. The donor was his wife, a 45 year-old woman without any known diseases with blood type B, Rh positive. They had 7/8 mismatches in HLA ABCDR with both complement-dependent cytotoxic (CDC) crossmatch and flow cytometry (FC) crossmatch negative. Both were cytomegalovirus (CMV) IgG positive. Five days before the KTx, IgM and IgG isoagglutinins were 1:4. The patient received a single dose of 375 mg/m² of rituximab (RTX) five days before implantation. On transplant day, IgM isoagglutinin was 1:4, and IgG isoagglutinin was < 1:2. Induction therapy was

done with basiliximab (two doses of 20 mg on day 0 and 4 post-transplant), mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus (TAC) and methylprednisolone (MP). No plasma exchange (PE) sessions were done before transplantation due to low isoagglutinin titers (< 1:8). Surgery had no intercurrents. On day 0, his hemoglobin (Hb) was 9.8 g/dL, leucocytes 5.56 x 10³/uL, platelets 168 x 10³/uL, serum creatinine (sC) 6.22 mg/dL, lactate dehydrogenase (LDH) 216 U/L. On day 1, Hb was 7.4 g/dL, platelets 85 x 10³/uL, LDH 313 U/L. His tacrolimus levels were 28,2 ng/mL. He suspended tacrolimus, and on day 2, he had Hb 8 g/dL, thrombocytopenia of 57 x 10³/uL, sC 5,12 mg/dL, LDH 776 U/L, and tacrolimus levels of 15.7 ng/mL. Haptoglobin was low, some schizocytes were identified on the blood smear and direct Coombs test was negative. The patient remained hemodynamically stable. On day 4, due to the maintenance of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and kidney injury, the patient started PE. He received two red blood cell (RBC) units. He has done 4 PE sessions with an increase in platelet count (fig. 1). Kidney transplant biopsy showed weak Periodic Acid Schiff (PAS) positive and red in Martius Scarlet Blue (MSB) intraluminal thrombi in two glomeruli and one arteriole. Immunofluorescence showed weak C4d in peritubular capillaries. Anti-HLA antibodies were negative. Due to the maintenance of

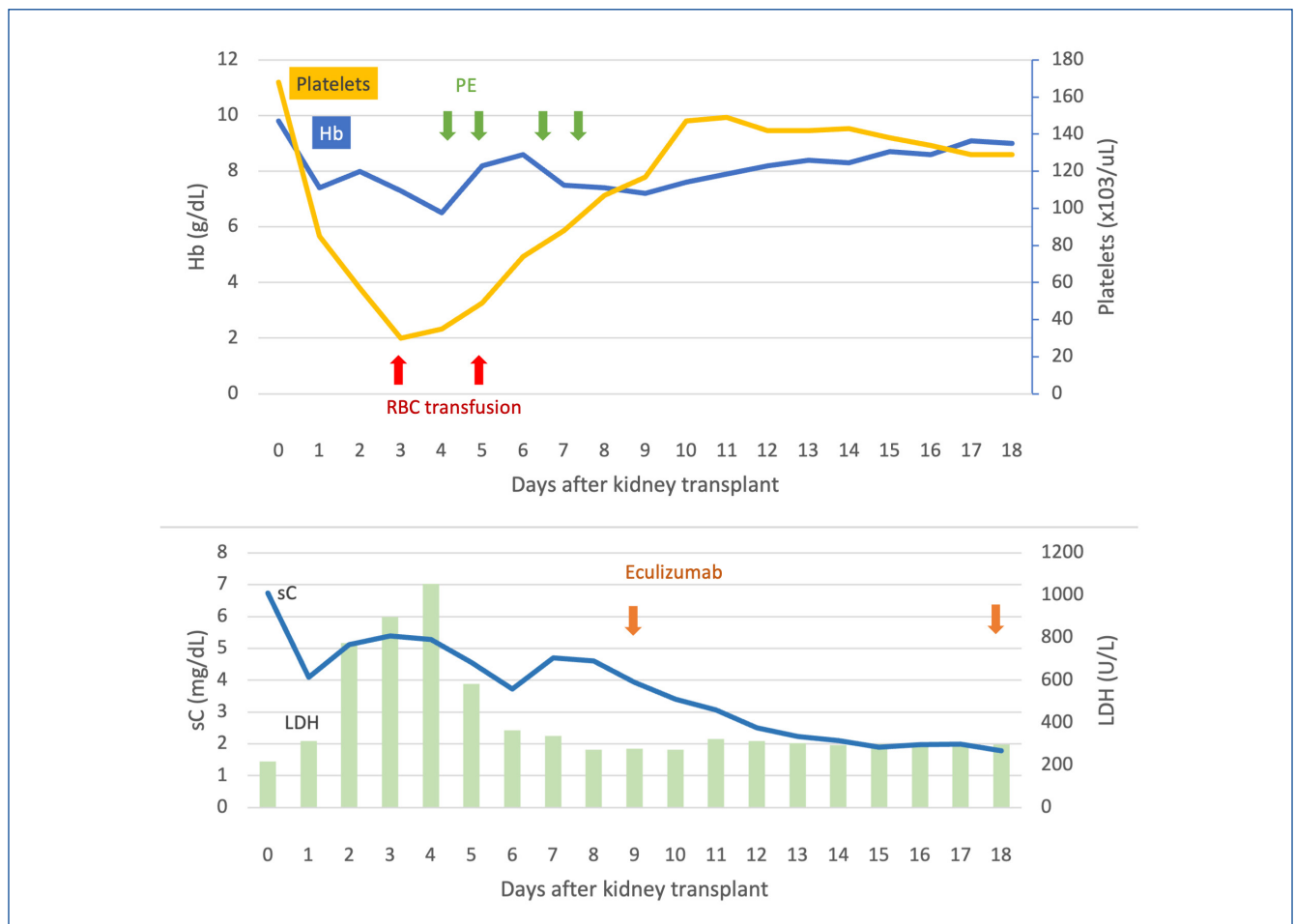


Figure 1. Clinical course of case 1 after kidney transplant. Hb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; PE, plasma exchange; RBC, red blood cell; sC, serum creatinine.

kidney disease, he started eculizumab with improvement in kidney function and hemolysis. On day 19, he had sC 1.66 mg/dL, LDH 286 U/L, Hb 9.7 g/dL, platelets $127 \times 10^3/\mu\text{L}$. Complement genetic study were negative and it was decided to continue eculizumab until 6 months. The patient was diagnosed with ecthyma gangrenosum, a severe infectious complication associated with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia three months after transplant. He had done three weeks of ciprofloxacin with lesions improvement. After a new session with eculizumab, the skin lesions reappeared. He started treatment with piperacillin/tazobactam, and it was decided to discontinue eculizumab.

Case 2

A 57 year-old man with CKD secondary to an atrophic left kidney was proposed for a preemptive ABOi living KTx. The receptor had blood type B, Rh positive. The donor was his wife, a 52 year-old woman, blood type AB, Rh positive. They had 8/12 mismatches in HLA ABCDRDQDP. CDC and CF crossmatch had negative results. Pre-transplant IgM and IgG isoagglutinin were 1:8. He received a single dose of $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ of RTX six days before transplantation. On transplantation day, IgG and IgM isoagglutinin were 1:8. No PE sessions were done. Induction therapy included basiliximab, MMF, TAC and MP. Surgery occurred with no intercurrents. On day 0, his Hb was 10 g/dL, leucocytes $3.73 \times 10^3/\mu\text{L}$, platelets $129 \times 10^3/\mu\text{L}$, sC 11.59 mg/dL, LDH 214 U/L, haptoglobin 0,681 g/L, tacrolimus 10,8 ng/mL. On day 1, Hb was 7.3 g/dL, platelets to $64 \times 10^3/\mu\text{L}$, LDH increased to 471 U/L, tacrolimus was 5,5 ng/mL. *De novo* TMA was suspected, and he started PE, with sessions on days 1, 2, 3, 5-8. He received a total of 10 RBC units. Due to the maintenance of anemia, thrombocytopenia, elevated LDH, and kidney dysfunction, it was decided to start eculizumab. Platelets nadir was $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ on day 4. His IgM and IgG isoagglutinin remained $< 1:2$ since transplantation day. Anti-HLA antibody was not detected. After two doses of eculizumab, Hb and platelets improved. Figure 2 shows his clinical course. His kidney graft biopsy was postponed due to severe thrombocytopenia. He was discharged on day 17 after KTx. On day 20, his Hb was 8.9 mg/dL and SC was 1.3 mg/dL. A kidney biopsy was not performed. Complement genetic study was negative. He was proposed to continue eculizumab for three months. Unfortunately, he had several readmissions due to infectious complications such as renal abscess with necessity of percutaneous drainage and pseudomembranous colitis. It was decided to cease eculizumab.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Kidney transplantation is the best replacement therapy for patients with end-stage kidney disease (ESKD)⁷⁻⁹. The scarce of organs limits this treatment and some strategies have evolved to increase organ availability such as expanded criteria deceased donors and living donor. To overcome incompatibility issue, HLA and ABO incompatible transplantation as well as kidney paired donation allow for growth of living kidney donation.

Initially, ABOi KTx was contraindicated due to hyperacute humoral rejection. In the later three decades, different desensiti-

zation techniques have been developed, allowing for antibody removal and safety of ABOi KTx. Acute ABMR is rare with desensitization and immunosuppressive therapies, but it remains more common when compared to ABO compatible KTx¹⁰. Different strategies of antibody removal has been used. PE is a cheap, simple but with low effectivity technique that eliminates one fifth of all plasma antibodies by session. It has risks such as infection and hemorrhage due to exclusion of protective antibodies and coagulation factors. Immunoabsorption (IA) is the most recent technique that permits selective removal of ABO antibodies. Nevertheless, it is a much more expensive therapy, not available in all centers and could not be efficient in removal of some ABO antibodies subtypes. In Japan, splenectomy was used to deplete B cells before emergence of rituximab. Recent protocols establish desensitization treatment based on anti-ABO titers¹¹.

De novo PT-TMA after KTx is a rare and severe disease. It could be limited to the graft, diagnosed only with biopsy, and characterized by slow and progressive renal dysfunction. However, it could be systemic with life-threatening hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute graft injury^{3,4}.

In this report, we describe two cases of ABOi KTx with low isoagglutinin titers before transplantation that receive no PE sessions before surgery and that developed TMA hours a days after KTx.

Prevalence of *de novo* PT-TMA was shown to be higher in ABOi than in compatible KTx. Tasaki et al. found out that 17,2% of ABOi KTx developed systemic *de novo* PT-TMA at their center, with no cases of PT-TMA in ABO compatible KTx. Applying a multivariate analysis, they showed that ABOi was an independent risk factor for PT-TMA. Analyzing only ABOi KTx, a univariate risk factor analysis showed that fewer HLA mismatches, non-use of MMF, use of cyclophosphamide and IgM anti-ABO antibody titer $\geq 1:16$ were independent risk factors to PT-TMA. Despite having a severe systemic *de novo* PT-TMA, our patients did not have none of the risk factors mentioned above. It is important to mention that isoagglutinin antibody detection and quantification have a lot of variability between different centers and observers¹². Besides that, the relationship between isoagglutinin titers and its activity in organ transplantation is not well defined. Accommodation is one of the cases where high isoagglutinin titers does not mean rejection. Hemagglutination assays (HA) detect and quantifies isoagglutinin antibodies but does not characterize its subtype¹². Bentall et al. showed that renal vascular endothelium and tubular epithelium express subtype A/BII antigens¹². They also showed that the correlation of HA and microarrays for IgG was 0.572, 0.309 and 0.357 for subtypes II, III and IV, respectively, and for IgM the correlation was even poorer. The use of microarrays as used in HLA-antibody detection could improve characterization of ABO antibodies and direct eligibility and antibody removal approaches¹².

Both our cases have done desensitization with RTX, followed by induction with basiliximab, MP, TAC and MMF. No PE sessions were done before KTx. Although many ABOi KTx protocols use

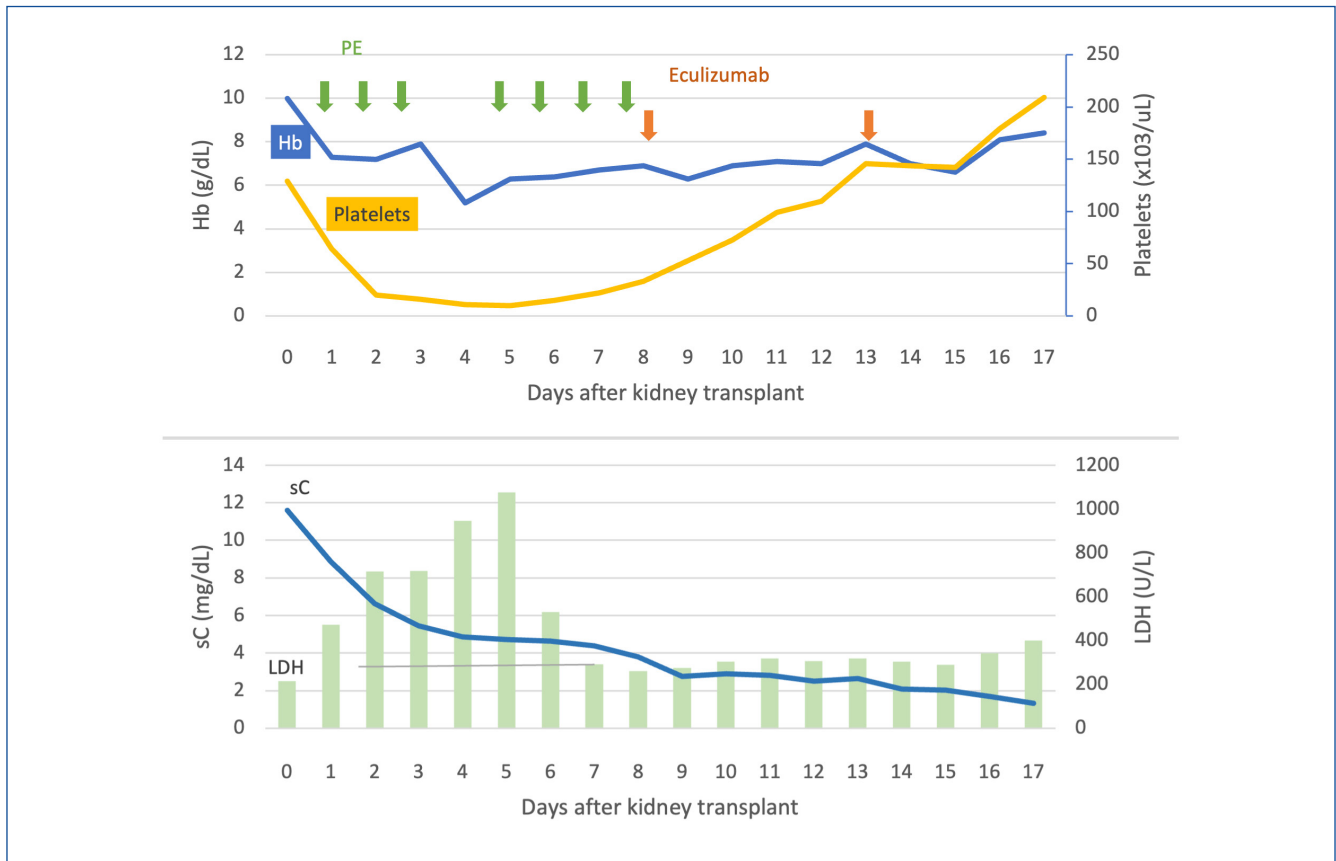


Figure 2. Clinical course of case 2 after kidney transplant. Hb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; PE, plasma exchange; RBC, red blood cell; sC, serum creatinine.

rituximab, PE or IA and standard immunosuppression, some reports show good results without antibody removal technique in patients with low isoagglutinin titers before transplantation, without significantly increase in ABMR or reduction in graft survival¹³⁻¹⁵. Takasi et al. showed that isoagglutinin titers $\geq 1:16$ bound strongly to kidney samples and less with inferior titers⁶. However, as said before, HA technique has limitations that could have influenced our results. Besides its role in antibody cleaning, some authors defend that pretransplant PE could reduce circulating complement¹⁵.

Although ABMR was a possible diagnosis for both cases, isoagglutinin titers remained low and anti-HLA antibodies were not detected in both cases. Biopsy in the first case showed only weak C4d in peritubular capillaries, with signs of TMA. Biopsy was not performed in the second case initially due to severe thrombocytopenia and latter due to resolution of TMA.

PT-TMA could also be secondary to drugs. In case 1, after a high trough level of TAC coinciding with onset of TMA, TAC was suspended. Calcineurin inhibitors are a well-documented risk factor for PT-TMA, related to arteriolar vasoconstriction and endothelial injury due to ischemia, increased platelet aggregation and activation of alternate complement pathway^{3,5}. Usually, the onset of drug induced TMA is acute within hours or days after exposure

and resolution is seen when drug is reduced or stopped³. In this case, suspension of tacrolimus did not resolve TMA, with worsening anemia, thrombocytopenia and kidney injury.

PE initiated after diagnosis of TMA improved anemia and thrombocytopenia in both cases. As shown before, PE can improve hematological abnormalities but not kidney injury and is associated with risk of graft loss³. In both cases, kidney dysfunction remained and eculizumab was started. Eculizumab is effective in prevention and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome after KTx¹⁶. Recently, it has been used with success in secondary PT-TMA cases when renal recovery is not achieved with PE^{17,18}. Early start of eculizumab was associated with better results on renal function³.

Although Le Quintrec et al. have reported near one third of complement mutations in patients with *de novo* PT-TMA, no pathogenic variants in complement genes were detected in either case¹⁹.

Optimal duration for complement inhibition in secondary PT-TMA is not clear. Discontinuation of eculizumab could be done after resolution of clinical TMA or when kidney function does not improve after 3 to 6 months. In both cases, severe infections occurred and lead to discontinuation of eculizumab sooner without

recurrence of TMA. Infections during eculizumab therapy are well known²⁰. Urinary and respiratory bacterial infections as well as viral syndromes have been reported more commonly with eculizumab than with placebo. Infections caused by *Neisseria meningitidis* and other encapsulated bacteria are the most feared, leading to initial prophylaxis prescription of antibiotic therapy and vaccination in all patients²¹. However, it has already been reported severe infections with *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* during eculizumab therapy²². It is not well defined if fluoroquinolones prophylaxis could reduce the risk of gram-negative bacterial infections in these patients²².

These cases show two ABOi KTx complicated with PT-TMA in patients with low isoagglutinin titers and no evidence of ABMR. Quick onset of PE and eculizumab result in resolution of TMA and improvement of kidney function although with severe infectious complications. Doubts still exists on isoagglutinin titers and microarrays techniques could overcome and prevent complications in ABOi KTx.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Barnett ANR, Manook M, Nagendran M, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int*. 2014;27:187–96.
- Yin S, Tan Q, Yang Y, et al. Transplant outcomes of 100 cases of living-donor ABO-incompatible kidney transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135:2303–10.
- Ávila A, Gavela E, Sancho A. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642864.
- Garg N, Rennke HG, Pavlakis M, Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant Rev*. 2018;32:58–68.
- Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1805–17.
- Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, et al. Analysis of the prevalence of systemic de novo thrombotic microangiopathy after ABO-incompatible kidney transplantation and the associated risk factors. *Int J Urol*. 2019;26:1128–37.
- Yaghoobifard S, Goudarzi R, Etminan A, Baneshi M, Barouni M, Sirizi MJ. Cost-effectiveness analysis of dialysis and kidney transplant in patients with renal impairment using disability adjusted life years in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:390.
- Sarhan AL, Jarareh RH, Shraim M. Quality of life for kidney transplant recipients and hemodialysis patients in Palestine: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2021;22:210.
- Jarl J, Desatnik P, Hansson UP, Prütz KG, Gerdtham UG. Do kidney transplantations save money? A study using a before-after design and multiple register-based data from Sweden. *Clin Kidney J*. 2018;11:283–8.
- de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1234–43.
- Salvadori M, Tsalouchos A. Current protocols and outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation. *World J Transplant*. 2020;10:191–205.
- Bentall A, Jeyakanthan M, Braitch M, et al. Characterization of ABH-subtype donor-specific antibodies in ABO-A-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2021;21:3649–62.
- Gelpi R, Cid J, Lozano M, et al. Desensitization in ABO-Incompatible Kidney Transplantation with Low ABO Iso-Agglutinin Titers. *Transplant Proc*. 2015;47:2340–3.
- Masterson R, Hughes P, Walker RG, et al. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant*. 2014;14:2807–13.
- Barnett ANR, Manook M, Nagendran M, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transplant Int*. 2014;27:187–96.
- Kant S, Bhalla A, Alasfar S, Alachkar N. Ten-year outcome of Eculizumab in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome- a single center experience. *BMC Nephrol*. 2020; 21:189.
- Godara A, Migliozi DR, Pilichowska M, Goyal N, Varga C, Gordon CE. Use of Eculizumab in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in a Patient with Polycystic Kidney Disease Immediately Post-Kidney Transplant: A Case Report. *Kidney Med*. 2020;2:652–6.
- Román E, Mendizábal S, Jarque I, et al. Microangiopatía trombótica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable. *Nefrología*. 2017;37:478–91.
- Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1694–701.
- Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: Recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:319–29.
- Schaap CCM, Grotens A, de Haan AFJ, Blijlevens NMA, Langemeijer SMC. Infections during eculizumab therapy in a Dutch population of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1534–6.
- Webb BJ, Healy R, Child B, Majers J, Anand S, Gouw L. Recurrent infection with *Pseudomonas aeruginosa* during eculizumab therapy in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transplant Infect Dis*. 2016;18:312–4.

Hemorragia renal espontánea o síndrome de Wunderlich asociada al tratamiento con ibrutinib: a propósito de un caso

Pablo Luis Sánchez Garrote, María Astrid Rodríguez Gómez,
María José Fernández-Reyes Luis

Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia. Segovia

NefroPlus 2023;15(2):88-89

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

RESUMEN

El ibrutinib es un inhibidor de la tirosina-cinasa Bruton (BTK) indicado en el tratamiento del linfoma de células del manto, entre otros linfomas. Es conocida la incidencia de sangrados menores hasta en el 50% de los pacientes que reciben este fármaco. Sin embargo, hasta en el 3% de los pacientes pueden aparecer sangrados graves que afecten a diferentes vísceras, como puede ser el caso de la hemorragia renal espontánea o síndrome de Wunderlich, sobre todo en aquellos con alteraciones de la coagulación o en tratamiento anticoagulante o antiplaquetario. El cuadro clínico se suele caracterizar por dolor de aparición súbita en el flanco, masa palpable y signos y síntomas de *shock* hipovolémico (tríada de Lenk). A continuación, presentamos un caso de hemorragia renal en un paciente en tratamiento con ibrutinib, en el que finalmente no fue necesario el abordaje quirúrgico.

Palabras clave: Wunderlich. Ibrutinib. Hematología. Urología.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wunderlich o hemorragia renal espontánea fue descrito por Carl Reinhold August Wunderlich en 1856¹, aunque en 1700 Bonet ya lo describía como apoplejía espontánea de la cápsula renal. Se caracteriza por la aparición aguda de hemorragia renal espontánea confinada a los espacios subcapsular y perirrenal. La mayoría de los casos están causados por tumoraciones renales, adenocarcinomas malignos y por angiomiolipomas². Las alteraciones vasculares ocupan el tercer lugar (malformaciones arteriovenosas y vasculitis). Causas raras son la hemodiálisis, las discrasias sanguíneas y los quistes renales.

El cuadro clínico se suele caracterizar por dolor de aparición súbita en el flanco, masa palpable y signos y síntomas de *shock* hipovolémico (tríada de Lenk). Al igual que con muchas tríadas «clásicas», la presencia de los tres componentes es poco común y ocurre en solo el 20% de los casos.

Correspondencia: Pablo Luis Sánchez Garrote

Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia.
C. de Luis Erik Clavería, s/n. 40002 Segovia.
psanchezgar@saludcastillayleon.es

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

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un hombre de 77 años que acude a urgencias por debilidad en miembros inferiores y malestar generalizado. En la analítica se detectan acidosis metabólica e hiperpotasemia graves (> 9,5 mmol/l, con alteraciones electrocardiográficas) junto con insuficiencia renal aguda AKI III (creatinina: 3,6 mg/dl), todo ello en probable relación con lisis tumoral (leucemia linfática crónica en tratamiento con ibrutinib). Como antecedentes personales destacan hipertensión arterial en tratamiento con candesartán, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución en tratamiento con insulina y agentes orales, insuficiencia renal crónica 3B secundaria a nefroangioesclerosis y nefropatía diabética (creatinina plasmática basal: 1,8-2,2 mg/dl) y leucemia linfática crónica en estadio IVS-A de Ann-Arbor en segunda línea de tratamiento con ibrutinib, 420 mg/día por vía oral.

En la exploración física se detecta tensión arterial de 143/76 mmHg; frecuencia cardiaca de 76 lpm; saturación de oxígeno del 93%. Permanece afebril. La auscultación no presenta hallazgos relevantes y no hay edemas en miembros. Destacan petequias en cara, cuencas orbitarias y miembro inferior.

Analíticamente presentaba: hemoglobina, 8,7 g/dl; leucocitos, 410.100 (linfocitos, 208.100); plaquetas, 78000; tiempo de protrombina, 20,8 s e INR, 1,54 (0,90-1,30). En la gasometría veno-

sa, pH de 7,21 (7,32-7,43); pCO₂ de 24 mmHg; HCO₃⁻ de 9,6 mmol/l; Ca iónico de 1,06 mmol/l; Cr de 2,8 mg/dl; urea de 317 mg/dl; Na de 130,7 mmol/l; K de 9,5 mmol/l, y Cl de 108 mmol/l.

El paciente ingresa en UCI donde se realiza una hemodiálisis (HD) urgente. Se realizan dos sesiones de HD posteriormente con mejora de parámetros analíticos e inicia diuresis espontánea. Tras estabilidad del paciente y tras consenso con hematología, se traslada a planta para continuar cuidados.

Tres días después se realiza nueva HD. Durante la sesión se observa que está en anuria (diuresis del día previo > 2.000 ml) con sonda vesical permeable y presenta distensión abdominal acompañada de ligero dolor a la palpación profunda junto con hipotensión intradiálisis que no remonta a pesar del aporte de volumen. Se realiza una ecografía renal y se observa distorsión de la anatomía del riñón derecho. Ante este hallazgo se solicita tomografía computarizada (TC) abdominal sin contraste intravenoso (CIV), en que se objetiva hematoma intrarrenal y hematoma a retroperitoneo, por lo que se repite TC con CIV en que se objetiva hematoma renal y retroperitoneal derecho agudo-subagudo con signos de sangrado activo.

Se comenta el caso con el Servicio de Urología que descarta la cirugía urgente ante la alta morbimortalidad de la intervención, por lo que nos ponemos en contacto con el Servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario de Valladolid para embolización de la arteria renal derecha. Se realiza arteriografía, donde se objetiva una pequeña fístula arteriovenosa y

pseudoaneurismas fusiformes en polo superior del riñón derecho sin signos de sangrado activo, por lo que se decide no intervenir.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El ibrutinib es un inhibidor de la tirosina-cinasa Bruton (BTK) indicado en el tratamiento del linfoma de células del manto. También es un tratamiento eficaz contra la leucemia linfocítica crónica, el linfoma linfocítico de células pequeñas y la macroglobulinemia de Waldenström. El sangrado espontáneo ha sido notificado con ibrutinib y se relaciona más comúnmente con eventos cutáneos (petequias y equimosis). Se ha informado de la incidencia de estos eventos hasta en el 50% de los pacientes, especialmente en aquellos pacientes en tratamiento concomitante antiplaquetario o anticoagulante. Sin embargo, hasta el 3% de los pacientes pueden experimentar sangrado de las vísceras importante³. Es probable que la diátesis hemorrágica asociada al ibrutinib esté relacionada con la inhibición selectiva de la señalización plaquetaria y la función necesaria para la agregación y activación plaquetaria inducida por colágeno. También disminuye la adhesión de plaquetas al factor de Von Willebrand, lo que conduce a un sangrado acentuado en condiciones específicas, como en los traumatismos⁴.

Conflicto de intereses

Los Dres. Pablo Luis Sánchez Garrote, María Astrid Rodríguez Gómez y María José Fernández-Reyes Luis declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wunderlich RA. Handbuch der Patologie und Therapie. Stuttgart: Ebnert und Seubert, 1856.
2. Albi G, Del Campo L, Tagarro D. Wunderlich's syndrome: causes, diagnosis and radiological management. Clin Radiol. 2002;57: 840-5.
3. Law YXT, Lee LS. Sudden Flank Pain in a Patient Receiving Ibrutinib for Mantle Cell Lymphoma. JAMA Oncol. 2018;4:118-9.
4. Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. Blood. 2014;124:3991-5.

A rare late complication of a hemodialysis catheter, eleven years after its removal

João Venda¹, Andreia Henriques¹, Rita Leal^{1,2}, Rui Alves^{1,2}

¹Department of Nephrology. Coimbra University Hospital Center. Coimbra, Portugal

²Nephrology University Clinic. Faculty of Medicine. University of Coimbra. Coimbra, Portugal

NefroPlus 2023;15(2):90

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

A 66 year-old woman with a past history of chronic kidney disease of indeterminate aetiology initiated haemodialysis in July 2008 through a long-term central venous catheter (CVC) in the right internal jugular vein. This catheter was maintained for 10 months until she underwent renal transplantation in May 2009. The patient remained stable on triple immunosuppressive therapy without significant complications, particularly infectious ones. In June 2020, due to progressive graft dysfunction, she underwent arteriovenous fistula creation and restarted haemodialysis. In the first month after resuming haemodialysis, she presented with asthenia, anorexia, weight loss, intermittent fever, elevated inflammatory markers, and refractory anaemia. Transthoracic echocardiography revealed a mass in the right atrium, which, on transoesophageal echocardiography, was identified as a tubular structure consistent with a tip of a CVC (fig. 1), with no vegetations but showing signs of superimposed infection. She underwent six weeks of antibiotic therapy with significant clinical and analytical improvement. In a multidisciplinary discussion with cardiac surgery team, considering the favourable response, absence of superior vena cava stigmata, and disease evolution time, the decision was made to maintain clinical surveillance and postpone potential cardiac surgery.

We describe a rare complication related to a CVC, which presented late in a patient who had resumed dialysis through arteriovenous fistula. Contemporary CVCs carry a lower risk of rupture, but it is imperative to remain vigilant for potential

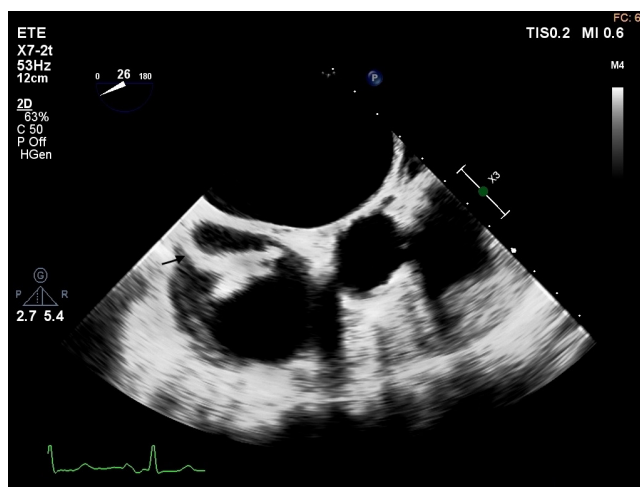


Figure 1. Calcified tip of a central venous catheter adhering to the right atrium and superior vena cava entrance, in a transoesophageal echocardiogram.

complications during CVC removal and consider autologous access whenever possible.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Corresponding Author: João Venda

Nephrology Department. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Praceta Professor Mota Pinto 3004-561, Coimbra, Portugal. 12098@chuc.min-saude.pt

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

Nefrotox: una app sobre la nefrotoxicidad de los fármacos neoplásicos

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2023;15(2):91-92

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

La disciplina de la onconefrología emerge como un campo crítico en la atención integral de pacientes oncológicos, considerando el impacto sustancial que la toxicidad renal de numerosos fármacos antineoplásicos ejerce sobre el pronóstico vital.

La bibliografía científica tiene bien documentada la conexión inextricable entre la función renal comprometida y la supervivencia en pacientes con cáncer^{1,2}.

La toxicidad renal de los fármacos antitumorales, que incluye, pero no se limita a la lesión tubular, glomerulonefritis y trastornos electrolíticos, representa un obstáculo sustancial en la administración eficaz de la terapia contra el cáncer. Resulta ser una necesidad imperativa de estrategias de monitoreo e intervención temprana para mitigar el impacto adverso de la toxicidad renal en la prognosis vital de los pacientes oncológicos³.

La Conferencia Internacional de OncoNefrología de 2019 destaca la importancia de la colaboración multidisciplinaria entre oncólogos y nefrólogos para optimizar el tratamiento clínico de pacientes con cáncer, enfatizando la necesidad de considerar la función renal como un componente integral en la toma de decisiones terapéuticas⁴.

Ahora, una aplicación conocida como Nefrotox, respaldada por la Sociedad Española de Nefrología y coordinada por el Servicio de Nefrología del Hospital Infanta Leonor de Madrid, se ha desarrollado como la primera herramienta en España destinada a recopilar eficazmente el conocimiento en el ámbito nefrológico asociado al impacto de los fármacos empleados en tratamientos oncológicos⁵.

Nefrotox representa una herramienta esencial y gratuita, sin necesidad de registro, que sintetiza información detallada sobre los fármacos activos utilizados en el tratamiento del cáncer, tan-

to quimioterapia como inmunoterapia. No tiene vinculación alguna con la industria farmacéutica y el coste de su mantenimiento telemático está financiado por la Sociedad Española de Nefrología.

Se puede realizar una búsqueda directa del fármaco de interés, así como de su clase farmacológica.

Esta aplicación aborda aspectos como el grupo terapéutico al que pertenecen, su mecanismo de acción, dosis renal, efectos renales adversos documentados y las pautas recomendadas ante su presencia. Además, ofrece acceso a informes de posicionamiento terapéutico emitidos por el Ministerio de Sanidad y la Sociedad Española de Oncología Médica, así como a los principales artículos publicados en la bibliografía médica relacionados con esta temática. Incluye también un apartado en el que se recopilan algunas nociones necesarias para evaluar la toxicidad renal de los tratamientos tumorales.

Finalmente, brinda la posibilidad de establecer contacto por escrito con los coordinadores para informar sobre nuevos efectos adversos, fármacos o cualquier información adicional útil, comprometiéndose a mantener actualizada periódicamente la información.

La nueva aplicación está disponible en formato de aplicación para los sistemas operativos iOS y Android, así como en formato web en www.nefrotox.org.

Las informaciones contenidas en Nefrotox están también disponibles en el Diccionario de quimioterápicos y nefrotoxicidad de «Nefrología al día», navegador temático de libre acceso editado por la Sociedad Española de Nefrología⁶.

En el momento de escribir este artículo, realizamos una búsqueda para identificar herramientas similares y solo pudimos identificar una en lengua inglesa: <https://www.olic-app.info>⁷.

La Onconephrotoxin Library Collaboration (OLIC), liderada por el Dr. Paul Hanna de Mass General Brigham, Boston, se estableció con el objetivo de ofrecer información actualizada sobre las lesiones renales asociadas con tratamientos oncológicos. Como consorcio de expertos en nefrología, patología y farmacia, han colaborado con la Sociedad Americana de Onconefrología. Su

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.

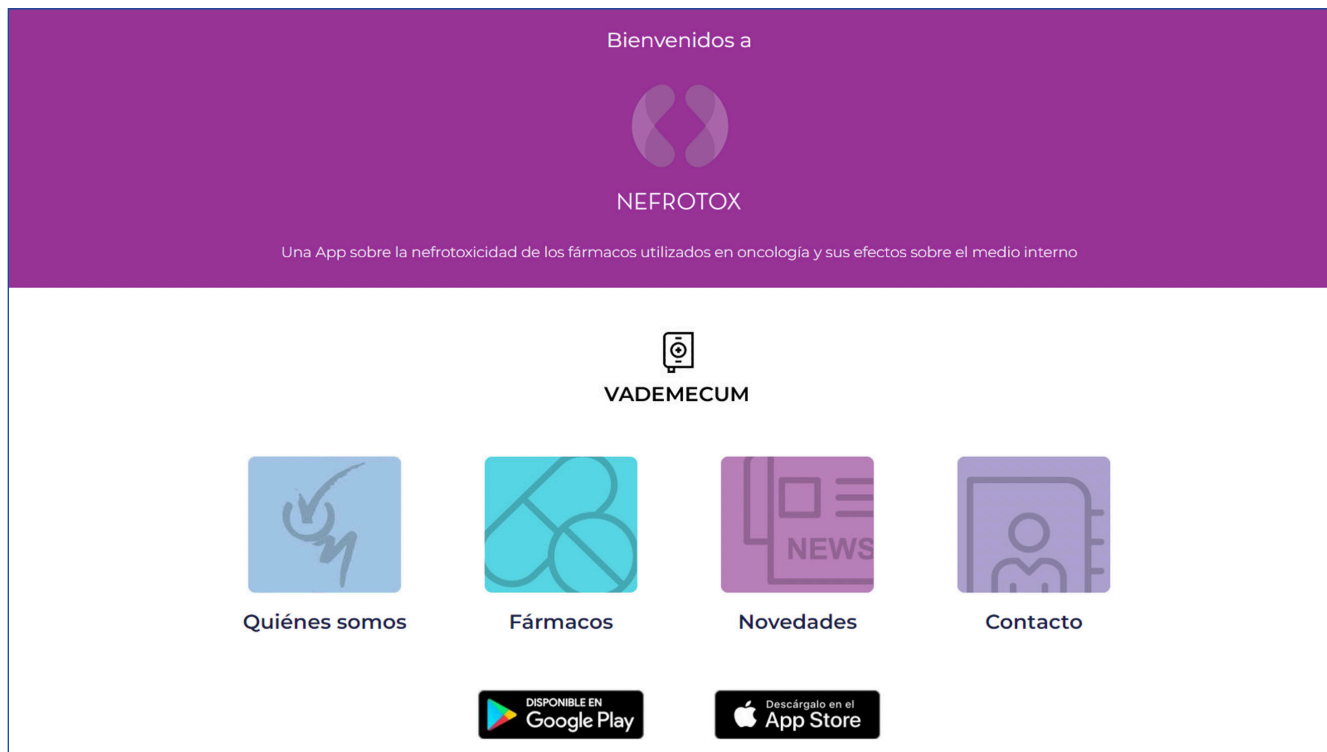


Figura 1. Página principal de la web Nefrotox, en la cual se puede observar algunos de sus principales apartados. www.nefrotox.org.

labor implica revisar constantemente la bibliografía para mantener la información actualizada, reconociendo que están en un campo en constante evolución.

Conflicto de intereses

El Dr. Marco Montomoli declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lameire NH, Flombaum CD, Moreau D, Ronco C. Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med*. 2005;37:13-25. doi: 10.1080/07853890510007205. PMID: 15902843.
2. de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutiérrez E, Quintana LF, et al. Onco-Nephrology: Cancer, chemotherapy and kidney. *Nefrología (Engl Ed)*. 2019;39:473-81. doi: 10.1016/j.nefro.2018.10.016. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30929891.
3. Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onco-nephrology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:869-83. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26060184; PMCID: PMC5479309.
4. Capasso A, Benigni A, Capitanio U, Danesh FR, Di Marzo V, Gesualdo L, et al.; International Conference on Onco-Nephrology Participants. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int*. 2019;96:555-67. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.043. Epub 2019 May 31. PMID: 31445584.
5. NEFROTOX. (2022, 16 junio). Home - Nefrotox. Nefrotox. <https://www.nefrotox.org/>
6. Diccionario de quimioterápicos y nefrotoxicidad. (n.d.). <https://www.nefrologiaaldia.org/es-quimioterapia>.
7. OLIC | Onconephrotoxins Library Collaboration. (n.d.). OLIC. <https://www.olic-app.info/>.