

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



■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Nefropatía por IgA
- Últimos avances terapéuticos en hipertensión arterial (denervación renal e inhibidores de la aldosterona sintetasa)

■ VISUAL ABSTRACTS

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Daño renal agudo e hipertensión arterial maligna

■ CASOS CLÍNICOS

- Deterioro de función renal asociado a una neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica en tratamiento prolongado con inmunoglobulinas por vía intravenosa. Buscando al culpable ante un diagnóstico sorprendente
- Presentación tardía del síndrome de Bartter tipo 2: revisión de 11 casos y descripción de una nueva mutación
- Acute pericardial effusion with tamponade due to *Coxiella burnetii* infection in end renal disease: A case report
- Nefropatía sin vasculitis crioglobulinémica en paciente con virus de la hepatitis C
- Emphysematous pyelonephritis and kidney transplant: A double trouble

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Dos fugas fugaces en diálisis peritoneal

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Innovando la educación médica: una inmersión en los podcasts en Nefrología

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

© 2024 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

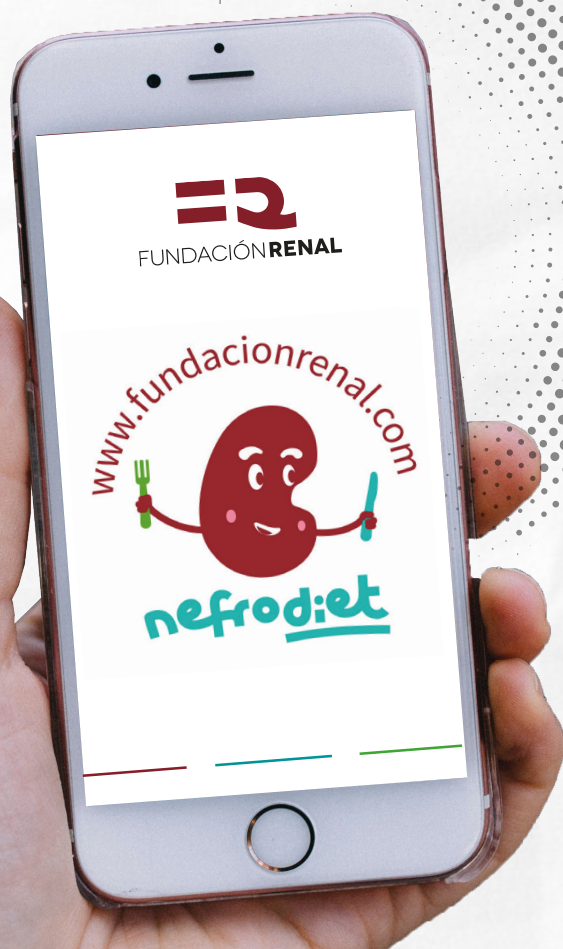


FUNDACIÓN RENAL

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

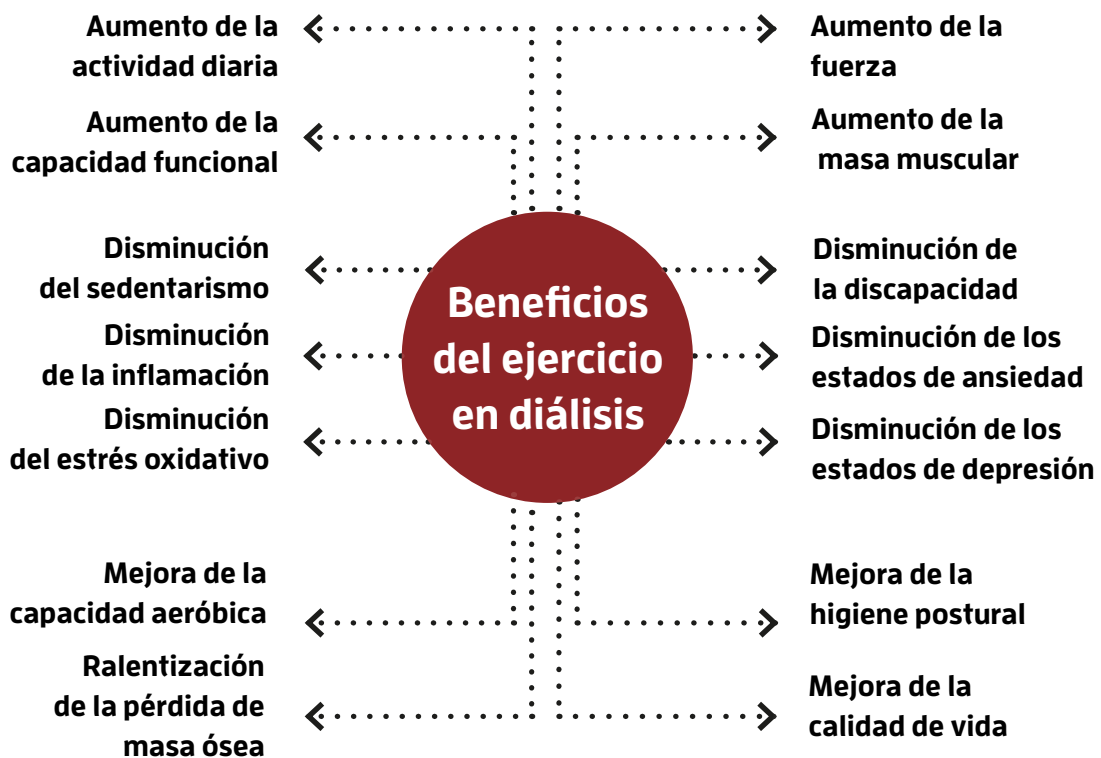


FUNDACIÓN **RENAL**

www.fundacionrenal.com



Desde 2016 · 700 pacientes con ERC beneficiados · 91 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 • **Nefropatía por IgA**
Ana I. Ávila Bernabéu, Aina Quilis Pellicer, Elena Galván Barrilero, María Luisa Pérez-Ebri, Asunción Sancho Calabuig
- 14 • **Últimos avances terapéuticos en hipertensión arterial (denervación renal e inhibidores de la aldosterona sintetasa)**
Iván Zamora Carrillo, María José Soler Romeo, Federico Yandian, Néstor Toapanta Gaibor

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- 25 • **Genética y enfermedad renal: un futuro que ya es realidad**
Eduardo Gutiérrez Martínez

VISUAL ABSTRACTS

- 29 • **Presentación de la sección**
- 30 • **Las soluciones cristaloides balanceadas, ¿reducen el riesgo de función retrasada del injerto en receptores de trasplante renal de donante cadáver?**
Cristina Castro
- 31 • **Resultados clínicos del manejo intensivo de la presión arterial en pacientes adultos mayores hospitalizados**
María Molina

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 33 • **¿En pacientes pediátricos con nefropatía lúpica proliferativa (III o IV) añadir hidroxycloroquina al tratamiento estándar disminuye la actividad lúpica sistémica o renal?**
Gheet F, Dawoud H, El-Shahaby W, Elrifay S, Abdelnabi H. Hydroxychloroquine in children with proliferative lupus nephritis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr.* 2023;182:1685-95. doi: 10.1007/s00431-023-04837-0.
Análisis crítico: Matilde Gil Villena, Joan Pacheco Campello, Pedro José Ortega López
- 38 • **¿Ofrecen los antagonistas selectivos de la endotelina A algún beneficio añadido a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o a los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de la enfermedad renal crónica?**
Heerspink HJL, Kiyosue A, Wheeler DC, Lin M, Wijkmark E, Carlson G, et al. Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial. *Lancet.* 2023;402:2004-17. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02230-4.
Análisis crítico: Patricia Muñoz Ramos, Antonio de Santos Wilhelmi, Ana Sánchez Horrillo, Alicia Cabrera Cárdenas, Yohana Gil Giraldo
- 42 • **¿Mejora el esparsentán el pronóstico renal en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria?**
Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Canetta P, Chae DW, et al.; DUPRO Steering Committee and DUPLEX Investigators. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2023;389:2436-45. doi: 10.1056/NEJMoa2308550.
Análisis crítico: Javier Naranjo Muñoz, Marina Sánchez-Agosta Martínez, Ignacio Lorenzo Ferris
- 46 • **¿Es factible y útil la dieta cetogénica en la poliquistosis renal autosómica dominante?**
Cukoski S, Lindemann CH, Arjune S, Todorova P, Brecht T, Kühn A, et al. Feasibility and impact of ketogenic dietary interventions in polycystic kidney disease: KETO-ADPKD-a randomized controlled trial. *Cell Rep Med.* 2023;4:101283.

Análisis crítico: Cecilia Dall'Anese Siegenthaler, Esther Nájera Galarreta, Aránzazu Pardo Ruiz

- 50 • **¿El uso de hidroclorotiazida disminuye la recurrencia de la litiasis renal? A propósito del estudio NOSTONE**
Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, et al. *Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. N Engl J Med.* 2023;388:781-91.
Análisis crítico: Verónica Rubio Menéndez, Raquel Barba Teba, Esther Valle Álvarez, Miryam Elena Polo Cánovas, Roberto Alcázar Arroyo
- 55 • **¿Las mujeres que han padecido preeclampsia grave tienen mayor rigidez arterial que aquellas con preeclampsia sin criterios de gravedad?**
Belmar Vega L, Pérez Canga JL, Heras Vicario M, Rodrigo Calabia E, Ruiz San Millán JC, Díaz López L, et al. *Asociación de preeclampsia grave y daño vascular valorado por marcadores no invasivos de rigidez arterial. Nefrología.* 2023;43:703-13.
Análisis crítico: Rodrigo García Marina, David Arroyo Rueda, Andrea J. Hernández, Rosa Melero Martín, Patrocinio Rodríguez Benítez
- 58 • **¿Es beneficiosa la suplementación con vitamina K₂ en forma de menaquinona 7 en la densidad mineral ósea de los pacientes en hemodiálisis?**
Levy-Schousboe K, Marckmann P, Frimodt-Møller M, Peters CD, Kjærgaard KD, Jensen JD, et al. *Vitamin K supplementation and bone mineral density in dialysis: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled RenalKvit trial. Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:2131-42. doi: 10.1093/ndt/gfac315.
Análisis crítico: Hugo Vergara Pérez, Javier Reque Santiváñez
- 61 • **¿Es superior la solución de cebado con taurolidina/heparina frente a heparina, en términos de eficacia y seguridad, para prevenir la bacteriemia relacionada con el catéter tunelizado de pacientes en hemodiálisis?**
Agarwal AK, Roy-Chaudhury P, Mounts P, Hurlburt E, Pfaffle A, Poggio EC. *Taurolidine/Heparin Lock Solution and Catheter-Related Bloodstream Infection in Hemodialysis. A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Phase 3 Study. Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18:1446-55.
Análisis crítico: Ramon Roca-Tey
- 65 • **¿Existen diferencias en cuanto al desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo y calcificación vascular en pacientes en diálisis peritoneal con hiperparatiroidismo secundario avanzado tratados con cinacalcet o mediante paratiroidectomía?**
Wang AYM, Lo WK, Cheung SCW, Tang TK, Yau YY, Lang BHH. *Parathyroidectomy versus oral cinacalcet on cardiovascular parameters in peritoneal dialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism (PROCEED): a randomized trial. Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1823-35. doi: 10.1093/ndt/gfad043.
Análisis crítico: José Manuel Valdivielso, Juan Miguel Díaz Togados
- 73 • **¿Es útil el uso de monitorización remota en términos de mejora de los resultados clínicos, según los resultados estandarizados en nefrología-diálisis peritoneal (SONG-DP) en los pacientes en diálisis peritoneal automatizada?**
Centellas-Pérez FJ, Ortega-Cerrato A, Vera M, Devesa-Such RJ, Muñoz-de-Bustillo E, Prats M, et al. *Impact of Remote Monitoring on Standardized Outcomes in Nephrology-Peritoneal Dialysis. Kidney Int Rep.* 2023;9:266-76. doi: 10.1016/j.ekir.2023.10.034.
Análisis crítico: Ester Cholbi Vives, Ramón Devesa Such
- 78 • **¿Es rentable el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con enfermedad renal crónica detectados mediante cribado en la población general?**
Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. *Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease. A Cost-Effectiveness Analysis. Ann Intern Med.* 2023;176:788-97. doi: 10.7326/M22-3228.
Análisis crítico: Pedro Rosa Guerrero, Cristina González Ruiz-Moyano, Juan Jesús Payán López

CASO CLÍNICO CERRADO

- 81 • **Daño renal agudo e hipertensión arterial maligna**
Guillermo Pereda Bengoa, Fernando Gil Catalinas, María Victoria Muruzábal Sitges, Hermann Hernández Vargas, Esther Nájera Galarreta, Aránzazu Pardo Ruiz, Karla Jackeline López Espinosa, Emma Huarte Loza

CASOS CLÍNICOS

- 85 • **Deterioro de función renal asociado a una neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica en tratamiento prolongado con inmunoglobulinas por vía intravenosa. Buscando al culpable ante un diagnóstico sorprendente**
María Muñoz Rincón, Mercedes Velo Plaza, Ana María Colino Gallardo, Arianne Sofía Aiffil Meneses, Cristina Ríaza Ortiz, Rómulo Katsu Loayza López, Alejandro Pascual Martín, Ana Sánchez Fructuoso
- 91 • **Presentación tardía del síndrome de Bartter tipo 2: revisión de 11 casos y descripción de una nueva mutación**
Ricardo Salcedo, Alicia Díaz, Miguel G. Madariaga, Lucy Cajas, María Pilar Churampi
- 97 • **Acute pericardial effusion with tamponade due to *Coxiella burnetti* infection in end renal disease: A case report**
Ana Rita Ramos, Filipa Trigo, Marisa Roldão, Inês Duarte, Rita Valério Alves, Ivan Luz, Paulo Santos
- 100 • **Nefropatía sin vasculitis crioglobulinémica en paciente con virus de la hepatitis C**
Óscar-Gonzalo Galindo-Contreras, Alfredo Lom-García, Nicolás Sánchez-Rodríguez, Jorge-Emilio Lira-Vera, Jorge Humberto Luna-Domínguez, Clara Cristina Sánchez-Rodríguez
- 105 • **Emphysematous pyelonephritis and kidney transplant: A double trouble**
Carolina Freitas Henriques, Luís Resende, Miguel Gonçalves, Rubina Miranda, Gil Silva

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

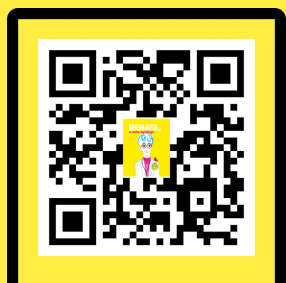
- 108 • **Dos fugas fugaces en diálisis peritoneal**
Mercedes Moreiras-Plaza, Jeanette Fernández-Cusicanqui, Lucía López-Peláez-Hamman, Belén Santaclara-Pousada, Adriana M. Cantó-Calviño, Ana Fijó-Prieto

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 111 • **Innovando la educación médica: una inmersión en los podcasts en Nefrología**
Marco Montomoli

RENATA,

mi nefróloga

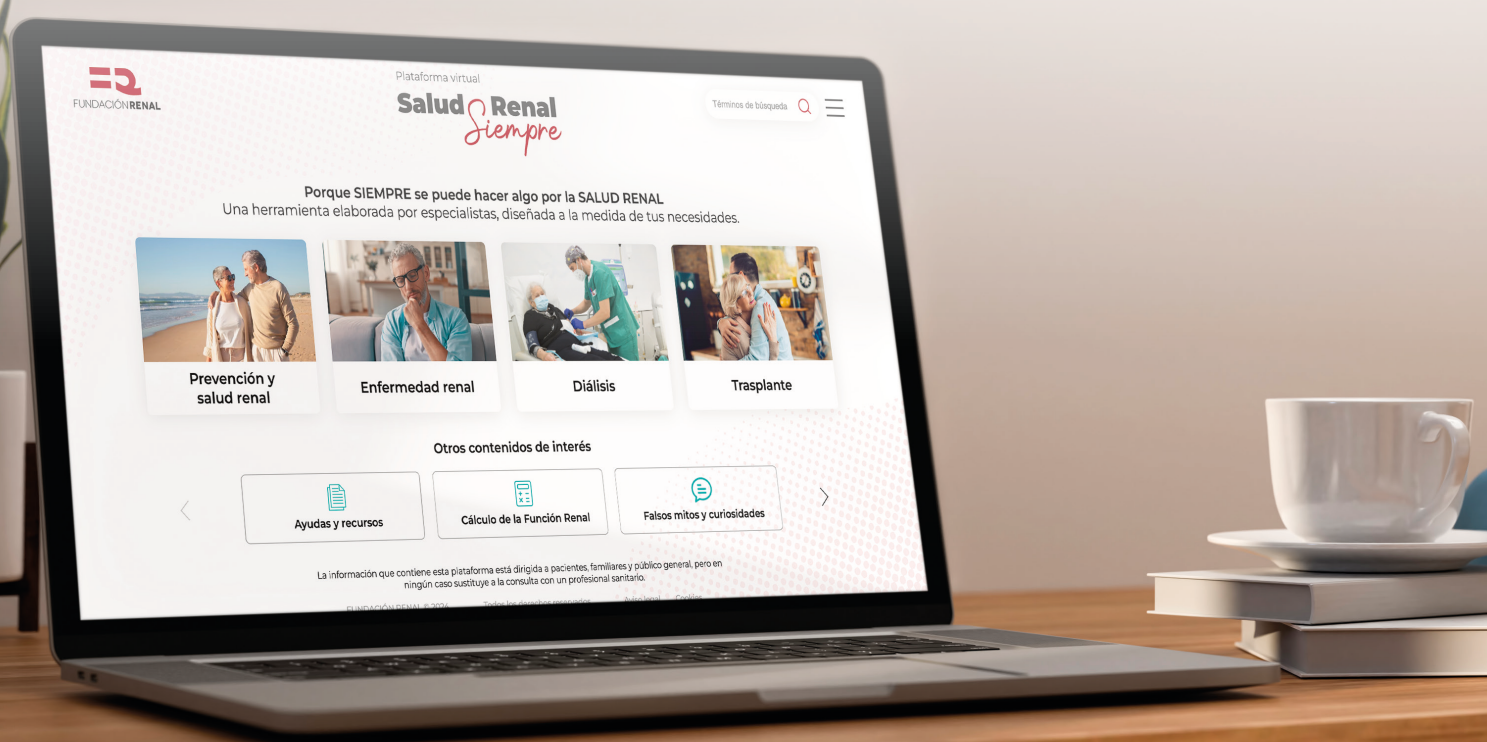


 Círculo Rojo
EDITORIAL

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

Nefropatía por IgA

Ana I. Ávila Bernabéu¹, Aina Quilis Pellicer¹, Elena Galván Barrilero¹,
María Luisa Pérez-Ebri², Asunción Sancho Calabuig¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2024;16(1):1-13

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La nefropatía por IgA (NIgA) es la principal causa de glomerulonefritis a nivel mundial. En muchos casos origina enfermedad renal progresiva y fallo renal. Recientemente se ha incrementado de forma significativa el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y de marcadores clínicos, serológicos e histológicos que se relacionan con la progresión de la enfermedad. Clínicamente se manifiesta como microhematuria (aunque ocasionalmente se presentan brotes de hematuria macroscópica) asociada o no a proteinuria y deterioro de función renal de distinto grado. Pese a la mejor comprensión de los mecanismos de la enfermedad, por el momento no tiene ningún tratamiento específico. Su manejo se basa en medidas de soporte, fundamentalmente el bloqueo del sistema renina-angiotensina, y, más recientemente, otros nefroprotectores. En casos de respuesta insuficiente, el tratamiento esteroideo ha mostrado reducir la proteinuria temporalmente, sin enlenteceer la progresión de la enfermedad renal crónica. En este momento están en investigación otras estrategias terapéuticas dirigidas a vías específicas, todavía en fase de investigación. Como consecuencia de ello, en los próximos años asistiremos a un aumento del arsenal terapéutico para la NIgA. En este artículo se revisa la NIgA, haciendo hincapié en algunos aspectos de su patogenia y en los distintos tratamientos que permitirán un mejor abordaje de la enfermedad.

Palabras clave: Glomerulopatía por IgA. Teoría *multi-hit*. Bloqueo del sistema renina-angiotensina. Budesónida. Ligando inductor de la proliferación (APRIL). Estimulador de linfocitos B (BLyS). Sistema del complemento.

IgA Nephropathy

ABSTRACT

IgA nephropathy (IgAN) is the main cause of glomerulonephritis worldwide. In many cases it causes progressive kidney disease and kidney failure. Recently, there has been a significant increase in knowledge of the pathogenesis of the disease and of clinical, serological and histological markers related to the progression of the disease. Clinically, it manifests as microhematuria (although there are occasional outbreaks of macroscopic hematuria) associated or not with proteinuria and renal function deterioration of varying degrees. Despite a better understanding of the mechanisms of the disease, there is currently no specific treatment. Its management is based on support measures, mainly the blockade of the renin-angiotensin system, and more recently other nephroprotectors. In cases of insufficient response, steroid treatment has been shown to temporarily reduce proteinuria, without slowing the progression of CKD. Other therapeutic strategies targeting specific pathways are currently being investigated, still in the research phase. As a result, in the upcoming years we will see an increase in the therapeutic arsenal for IgAN. This article reviews IgAN, highlighting aspects of its pathogenesis and the different treatments that will allow a better approach to the disease.

Keywords: IgA glomerulopathy. Multi-hit theory. Renin-angiotensin blockade. Budesonide. APRIL. BlyS. Complement system.

Correspondencia: Ana I. Ávila Bernabéu

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari Doctor Peset.

Avenida de Gaspar Aguilar, 90. Patraix. 46017 Valencia.

aaaavilab@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por IgA (NIgA) o enfermedad de Berger es una enfermedad renal caracterizada por el depósito de inmunoglobulina A (IgA) en los glomérulos que provoca una reacción inflamatoria a este nivel. Ello ocasiona daño renal progresivo y, en algunos casos, enfermedad renal crónica (ERC).

Es la enfermedad glomerular primaria biopsiada más frecuente en el mundo¹ y puede afectar a 300.000 personas al año a nivel mundial. La incidencia varía entre 0,1 y 4,5/100.000 personas al año y ésta es mayor en países en los que se realiza cribado poblacional. Esta incidencia puede estar infraestimada porque la enfermedad puede ser subclínica². Su distribución geográfica es heterogénea y es más frecuente en el Sudeste Asiático (45 casos por millón de población) que en población caucásica (31 casos por millón de población) o en África, donde es menor³. En Europa es más frecuente en hombres, mientras que en Asia la distribución por género se iguala. Según el último Registro Nacional de Glomerulonefritis, en España supone el 14,8% de todas las biopsias (y se mantiene estable a lo largo de los años), aunque asciende al 20% en el grupo de 18 a 45 años⁴. Recientemente, diferentes registros han evidenciado un aumento de incidencia en mayores de 65 años, grupo en el que las manifestaciones suelen ser más agresivas.

En la NlgA se produce un desequilibrio en la respuesta inmunitaria con formación de inmunocomplejos capaces de depositarse en el glomérulo y desencadenar la respuesta inflamatoria que da lugar a las manifestaciones de la enfermedad. La más frecuente es la microhematuria, que puede ir asociada o no a proteinuria, hipertensión y ERC. Tanto la presentación clínica como la evolución de la NlgA son muy variables.

Existen diversos factores predisponentes para el desarrollo de la NlgA. En primer lugar, los genéticos, ya que se estima una predisposición genética en el 5% de los pacientes⁵. Otros determinantes son algunas infecciones virales o bacterianas y factores ambientales, como el tabaco, el estrés y una dieta rica en proteínas y/o grasas⁶. La NlgA puede ser primaria (más frecuente) o asociarse a otras patologías, fundamentalmente la cirrosis alcohólica o la celiaquía. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la gammapatía monoclonal y, con menos frecuencia, la dermatitis herpetiforme, la artritis seronegativa, el carcinoma de células pequeñas, linfomas, la tuberculosis diseminada, la bronquiolitis obliterante y la enfermedad inflamatoria intestinal también asocian aumento de riesgo de NlgA⁶.

Esta enfermedad se ha asociado a desarrollo de ERC terminal en el 30% de los pacientes a los 10 años del diagnóstico, dependiendo del grado de proteinuria. Dada su importancia en la progresión renal, durante mucho tiempo el pilar fundamental del manejo ha sido el tratamiento antiproteinúrico, pero el avance en el conocimiento de la patogenia ha favorecido que se estén desarrollando múltiples fármacos con dianas más específicas.

FISIOPATOLOGÍA

La base patogénica de la NlgA es el depósito mesangial de inmunocomplejos formados por autoanticuerpos que reconocen inmunoglobulina A1 (IgA1) deficiente en galactosa.

La IgA es el isotipo de anticuerpo más abundante producido en los seres humanos. Está presente de forma predominante en

áreas mucosas (tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio) y actúa como potente antiinflamatorio en el sistema inmunitario^{7,8}. Existen dos subclases de IgA, pero la más frecuente (80%) es la IgA1. Esta suele ser monomérica y contiene en su región bisagra una secuencia de 13 aminoácidos con un alto contenido en residuos de serina y treonina con capacidad de glucosilarse.

En la NlgA existe un defecto en la galactosidación de IgA1 y su hipótesis patogénica más aceptada es la de los 4 *hits* o *multi-hit* (fig. 1). En primer lugar, existe una sobreproducción de IgA1 deficiente en residuos de galactosa (IgA1 deficiente en galactosa o Gd-IgA1) en su región bisagra (*hit* 1). Estos residuos tienen capacidad antigénica e inducen la generación de autoanticuerpos antiglicanos -IgG o IgA- circulantes en individuos susceptibles (*hit* 2). Los autoanticuerpos se unen con Gd-IgA1 y forman inmunocomplejos (*hit* 3) que pasan a través de las células fenestradas del endotelio glomerular y se depositan en el mesangio, provocando proliferación de células mesangiales, inflamación glomerular y activación del complemento (*hit* 4)⁸.

Aunque el lugar exacto de producción de Gd-IgA1 no está claramente determinado, hay evidencia de que el tejido linfóide asociado a mucosas (MALT) es el responsable de la producción de Gd-IgA1. El MALT se distribuye en la superficie de los tejidos mucosos, de los cuales las dos regiones principales relacionadas con la NlgA son la asociada a la nasofaringe (NALT) y la asociada al intestino (GALT). En respuesta a un estímulo antigénico persistente, disbiosis intestinal, microbiota patógena o metabolitos microbianos, los individuos con susceptibilidad genética desarrollan una respuesta inmunitaria mucosa aberrante⁵. Dentro del MALT, los antígenos son captados por las células presentadoras de antígenos (CPA) y activan las células B *naïve* a través del factor activador de células B (BAFF) y un ligando inductor de la proliferación (APRIL), ambos miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). Tanto BAFF como APRIL son cruciales para la supervivencia y diferenciación de las células B y se cree que tienen importantes implicaciones en la patogenia de la NlgA, ya que promueven la diferenciación de los linfocitos B *naïve* en células B productoras de IgA. Estudios *in vitro* han demostrado que la estimulación de células B con APRIL provoca un incremento en la producción de Gd-IgA1, lo cual abre un nuevo campo de estudio y enfoque terapéutico⁸.

El CD89 o FcαR, expresado principalmente por neutrófilos y monocitos, es el único receptor Fc que se une específicamente a IgA. Su forma soluble (sCD89) se une a los complejos poliméricos de Gd-IgA1, formando complejos Gd-IgA1-sCD89 circulantes con gran afinidad por el mesangio. Los pacientes con NlgA tienen niveles elevados de sCD89 en sangre⁹.

Aunque la forma en la que los IC interactúan y dañan las células glomerulares no está del todo definida, el principal receptor que une los IC de Gd-IgA1 al mesangio es el receptor de transferrina 1 (CD71), que provoca un incremento de interleucinas inflamatorias (TNF-α, IL-6, IL-8 y TGF-β), lo que promueve

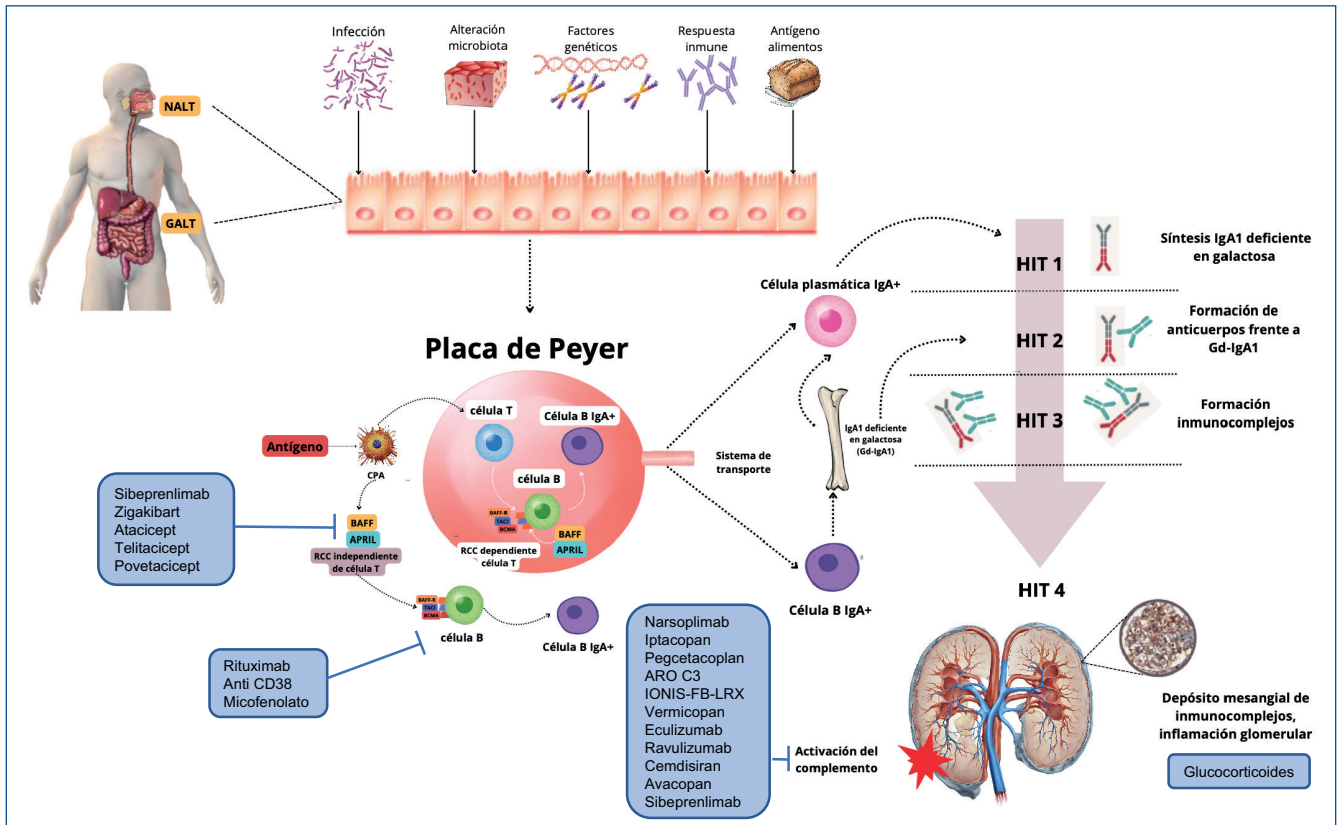


Figura 1. Etiopatogenia de la NlgA y tratamiento inmunosupresor según diana terapéutica. Hipótesis de los 4 hits. La captación de Ag por parte de CPA en el tejido linfode asociado a mucosas (NALT y GALT) activa las células B *naïve*, que, mediante una recombinación de cambio de clase, da lugar a células B productoras de IgA deficiente en galactosa (*hit 1*). BAFF y APRIL desempeñan un papel clave en la producción de estas células B IgA+. La Gd-IgA favorece la síntesis de autoanticuerpos dirigidos frente a ella (*hit 2*), formándose inmunocomplejos que contienen IgA1 (*hit 3*) y se depositan en el mesangio (*hit 4*) provocando inflamación y activación del complemento que conduce a lesión glomerular. En la figura se describen las distintas moléculas actualmente disponibles para el tratamiento de la NlgA y las que están en estudio, según el mecanismo de acción. APRIL: ligando inductor de la proliferación; BAFF: factor activador de las células B; CPA: células presentadoras de antígenos; GALT: tejido linfode asociado al tracto intestinal; NALT: tejido linfode asociado a la nasofaringe; RCC: recombinación de cambio de clase.

la proliferación mesangial y el depósito de matriz extracelular. En las biopsias de NlgA se ha evidenciado una sobreexpresión de CD71⁹.

Sin embargo, la teoría *multi-hit* no puede explicar completamente algunas observaciones. En algunas series, hasta el 16% de los individuos sanos presentaban IgA glomerular depositada sin signos de enfermedad renal (depósitos lantánicos) y se ha observado que la Gd-IgA1 está elevada en algunos familiares de pacientes con IgA1 asintomáticos, lo que sugiere que son necesarios cofactores adicionales para desarrollar las manifestaciones clínicas. Por tanto, se cree que deben existir otros factores que contribuyan al desarrollo de la enfermedad y su progresión⁵.

Susceptibilidad genética

La diversidad geográfica en la prevalencia y el rasgo hereditario de Gd-IgA1 enfatizan en la contribución del entorno y de

la genética a la susceptibilidad a la NlgA. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado más de 20 locus distintos de susceptibilidad a la NlgA. La mayoría de ellos están implicados en vías inmunológicas e inflamatorias, incluida la respuesta inmunitaria de las mucosas (CARD9;9q34.3 y HORMAD2;22q12), la producción de Gd-IgA1 (ST6GAL1;3q27, C1GALT1;7p22.1-p21.3, GALNT12;9q22.33, FCRL3;1q23.1 y TNFSF13;17p13), la inmunidad innata y adaptativa (MHC;6p21) y activación del complemento (CFHR1;1q32, CFHR3;22q12, CFB;6p21.33 e ITGAM-ITGAX;16p11.2)⁵. Estudios de GWAS han mostrado que pacientes con delección de CFHR1-3 (asociada con incremento de los niveles del factor H del complemento [CFH]) están protegidos frente a la NlgA. Esto podría explicar en parte la distribución geográfica de la NlgA, ya que es una delección muy frecuente en la población africana. Se sugiere que en la mayoría de los casos el patrón de herencia es autosómica dominante con penetrancia variable¹⁰.

Desregulación del complemento

Diversos estudios han confirmado la participación del complemento en la patogenia de la NlgA. Este se activa principalmente a través de la vía alternativa (VA), que es la responsable del depósito de C3 en más del 90% de las biopsias de NlgA. Este depósito de C3, colocalizado con la IgA, es marcador de daño renal. Podemos observar también depósito de properdina y C5b-9 como marcadores de activación de esta vía. Los Np de C3 suelen ser normales, pero los niveles de fragmentos de activación de C3 están elevados en algunos pacientes y se asocian con ICC-IgA circulantes, histología renal y progresión¹¹.

Asimismo, el CFH, a través de su actividad reguladora del complemento, reduce el daño de la NlgA. Las proteínas relacionadas con el factor H del complemento (CFHR) 1 y 5 compiten con el CFH por su unión a C3b y dificultan la regulación de la activación por complemento. En pacientes con NlgA que presentan niveles altos de estas proteínas se observa mayor progresión de la enfermedad¹²⁻¹⁴, mayor gravedad histológica y peor pronóstico renal.

La vía clásica del complemento no está implicada de forma significativa en la patogenia de la NlgA, como sugiere la ausencia de C1q en la mayoría de las biopsias renales. Sin embargo, la vía de las lectinas (VL) tiene un papel primordial y puede detectar C4d en ausencia de C1q y depósito de lectina de unión a manosa (MBL), MASP-1 y ficolina en las biopsias^{9,11}. El depósito de C4d en el mesangio de pacientes con NlgA se ha mostrado como factor de mal pronóstico, ya que se asocia a más hipertensión arterial (HTA), mayor proteinuria, menor filtrado glomerular (FG) y peor supervivencia renal^{15,16}. Estos hallazgos se han confirmado en un metanálisis que incluye a más de 800 pacientes¹⁷.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NlgA

La NlgA se manifiesta de varias formas, desde microhematuria asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). La presentación más frecuente es la microhematuria (80% de los pacientes), con proteinuria de leve a moderada y función renal preservada, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Otra manifestación común es en forma de brotes de hematuria macroscópica (BHM), que pueden ser aislados o recurrentes, generalmente precedidos de una infección, especialmente de vías respiratorias, lo que refuerza la implicación de MALT^{8,9}. Los BHM, en especial en pacientes adultos, pueden precipitar una lesión renal aguda, ya sea por la oclusión tubular por la abundante hematuria y/o por el efecto tubulotóxico directo de los glóbulos rojos y la hemoglobina. Normalmente se trata de un fenómeno reversible, aunque es posible que no se produzca una recuperación completa de la función renal, especialmente si la hematuria macroscópica se prolonga más allá de 10 días. Esta manifestación se consideraba típica en niños y pacientes jóvenes, infrecuente en mayores de 40 años, y de curso mayoritariamente benigno. No obstante, en los últimos años se ha observado un incremento de incidencia de BHM en pacientes de más de 65 años, que podría aso-

ciarse a la toma de anticoagulantes. En este caso, el inicio es más agresivo y es frecuente el fracaso renal agudo (FRA)¹⁸. En menos del 5% de los pacientes con NlgA podemos encontrar insuficiencia renal aguda/subaguda asociada a proliferación extracapilar. Menos del 10% de los casos se presentan como un síndrome nefrótico y también es poco frecuente el inicio como HTA maligna (5-7%), asociándose ésta última a peor evolución y obligando a considerar el diagnóstico diferencial de microangiopatía trombótica. La prevalencia de HTA en el momento del diagnóstico es variable y su presencia se asocia a progresión más rápida de la enfermedad, por lo que será objeto de estricto control⁶.

Al igual que las manifestaciones, el curso clínico también es variable, englobando desde remisiones espontáneas hasta deterioro rápido de la función renal, aunque lo más frecuente es el deterioro lento y progresivo de la función renal en grado variable, en función de la cuantía de la proteinuria⁶.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NlgA se realiza mediante la biopsia renal, ya que las manifestaciones clínicas son comunes a otras glomerulopatías y no existe ningún marcador específico de la enfermedad. La clave diagnóstica la dará la inmunofluorescencia directa, que muestra un depósito dominante o codominante de IgA a nivel glomerular con predominio mesangial¹⁹.

HISTOLOGÍA

Morfológicamente, la NlgA comprende un amplio abanico de lesiones histológicas, con mucha variabilidad entre los pacientes y dentro de una misma muestra individual. No obstante, el hallazgo más común es el aumento de matriz y celularidad mesangial (fig. 2). Puede asociarse a otros patrones morfológicos, con presencia de diversas lesiones asociadas, esclerosis segmentaria, patrón membranoproliferativo y/o proliferación intra-/extracapilar²⁰.

La inmunofluorescencia (IF) muestra depósitos mesangiales dominantes o codominantes para IgA (fig. 3) exclusivamente de la subclase IgA1 deficiente en galactosa¹⁹. A menudo se asocia a depósitos de C3 (90%) y depósitos de IgG o IgM en cantidad variable (0-85%). Otro elemento importante es la presencia de depósitos derivados de la activación del complemento (C4, C4d, properdina, C5b9, FHR5, MBL, MASP 1/3, MASP2, factor B), pero es minoritaria la presencia de C1q (0-20%). En un metanálisis reciente, un depósito mayor y más intenso de los diferentes componentes del complemento se correlaciona con mayor agresividad de las lesiones, mayor porcentaje de semilunas y peor pronóstico renal²¹. Con la microscopía electrónica (ME), podemos observar los depósitos electrondensos correspondientes a los depósitos de IgA1 en áreas mesangiales y paramesangiales¹⁹.

Existen varias clasificaciones histológicas con capacidad pronóstica en la NlgA. Las más utilizadas son la clasificación de Haas y la de Oxford, cuyos resultados en la predicción de progresión de

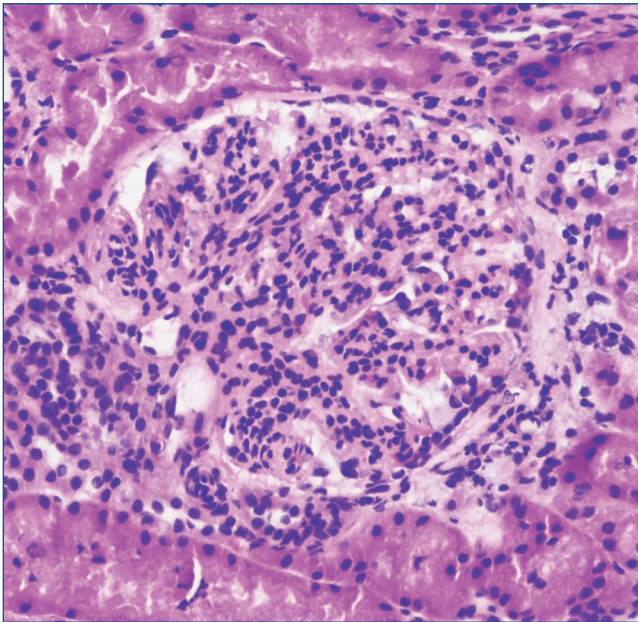


Figura 2. Glomerulonefritis proliferativa mesangial con incremento de matriz y celularidad mesangial de distribución global y sinequia a la cápsula de Bowman. Tinción con hematoxilina-eosina (400x).

la NIgA son comparables²². En la actualidad, la clasificación de Oxford es la más utilizada porque cuenta con más estudios de validación²³. Consiste en el análisis histológico de cinco compartimentos glomerulares que se puntúan según los cambios observados, tras lo cual se obtiene la puntuación MEST-C (tabla 1). El valor de MEST-C proporciona información pronóstica por sí mismo, con mayor precisión cuando se combina con los hallazgos clínicos²⁴ y en pacientes sin tratamiento inmunosupresor. La hiper celularidad mesangial (M), la glomeruloesclerosis segmentaria (S) y la atrofia tubular/fibrosis intersticial (T) predicen de forma independiente la pérdida de tasa de filtración glomerular estimada (TGFe) y una menor supervivencia renal²³. El

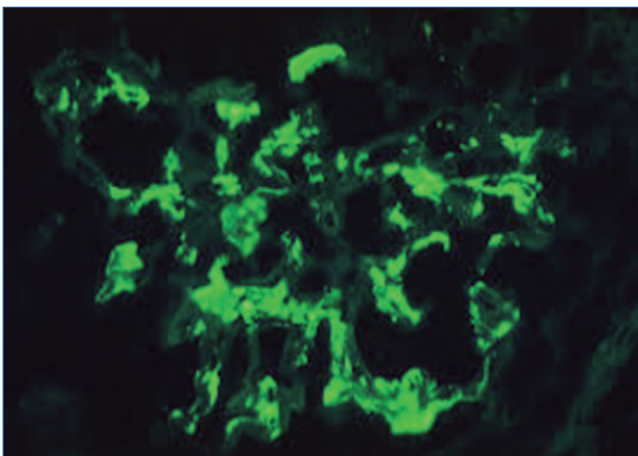


Figura 3. Depósitos granulares intensos de localización mesangial de IgA. Inmunofluorescencia directa (400x).

Tabla 1. Clasificación de Oxford de la nefropatía por IgA

M. Hiper celularidad Mesangial	0 = < 50% de los glomérulos afectados 1 = > 50% de los glomérulos afectados
E. Proliferación Endocapilar	0 = ausente 1 = presente
S. Glomeruloesclerosis segmentaria	0 = ausente 1 = presente
T. Fibrosis Tubulointersticial	0 = < 25% 1 = 25-50% 2 = > 50%
C. Semilunas (en %)	C0 = 0% de los glomérulos C1 = 1-25% de los glomérulos C2 = > 25% de los glomérulos

Fuente: Cattran DC, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int.* 2009;76:534-45.

valor pronóstico de la hiper celularidad endocapilar (E) y de las semilunas (C) está más discutido dado que en la mayoría de los casos estas lesiones responden a tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores. No obstante, en aquellos casos no tratados, ambos adquieren valor pronóstico independiente. En el caso de las semilunas, una puntuación de C2 tiene alto valor pronóstico negativo independiente del tratamiento con inmunosupresión^{24,25}.

En la nueva revisión de la clasificación de Oxford, se propone añadir al S1 una descripción sobre si existe lesión podocitaria (relacionada con mayor proteinuria y progresión de la enfermedad renal, y con mejora de la supervivencia renal tras inicio del tratamiento inmunosupresor)²⁶. Estudios recientes proponen añadir el diámetro máximo glomerular (Max GD) > 242,3 µm a las puntuaciones Oxford MEST-C como marcador pronóstico de los resultados renales a largo plazo en los pacientes con NIgA²⁷.

TRATAMIENTO DE LA NIgA

Medidas generales

Parte de la dificultad del tratamiento de la NIgA radica en la heterogeneidad de sus manifestaciones, que requieren un manejo individualizado. No obstante, todos los pacientes se beneficiarán de tratamiento de soporte y nefroprotector (fig. 4), basado en el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRA) a dosis máxima tolerada^{28,29}, con objetivo de reducir la proteinuria a menos de 0,5-0,75 g/día y mantener cifras de presión arterial (PA) inferiores a 130/80 mmHg³⁰. Ante pro-



Figura 4. Bases del manejo de la nefropatía por IgA. APRIL: ligando inductor de la proliferación; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BAFF: factor activador de las células B; BSRAA: bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona; FGe: filtrado glomerular estimado; GN: glomerulonefritis; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

teinuria superiora a 1 g/día, se recomienda un objetivo más estricto de PA inferior a 125/75 mmHg. Recientemente, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) asociados a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA-II) han demostrado ser efectivos en la reducción de proteinuria, incluso en pacientes no diabéticos. Los ensayos DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY, que incluyeron a más de 900 pacientes con NIgA, con o sin diabetes mellitus 2, muestran reducción de la proteinuria y reducción del 50% del riesgo de progresión de ERC^{31,32}.

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) potencian el efecto antiproteinúrico del BSRA y reducen la progresión de la insuficiencia renal³⁷. Además de los ARM esteroideos (espironolactona), se está evaluando el efecto del ARM selectivo no esteroideo finerenona en pacientes con ERC, incluida la NIgA³³.

Otras alternativas que han mostrado ser eficaces en ensayos clínicos son el inhibidor dual del receptor de angiotensina y de endotelina (esparsentán) o un antagonista selectivo del receptor de endotelina (atrasentán). En el primer caso, el ensayo aleatorizado PROTECT muestra mayor reducción de la proteinuria con esparsentán respecto a irbesartán, con un descenso más lento del FGe³⁴. En el segundo, el ensayo ALIGN evalúa la

eficacia de atrasentán en la reducción de la proteinuria en pacientes con NIgA³⁵.

Además del tratamiento nefroprotector, se deberán prescribir recomendaciones generales como dieta pobre en sal, evitar dietas hiperproteicas, alcohol y tabaco, control del síndrome metabólico y del peso, ejercicio físico regular, así como considerar hipolipemiantes de manera similar a población general, diuréticos si es necesario (valorando antidiuréticos por su efecto antiproteinúrico), y otras medidas como evitar nefrotóxicos, corrección de la acidosis, la anemia y el control de la osteoporosis (v. fig. 4)^{28,29}.

La amigdalectomía no se recomienda, salvo en NIgA con brotes de hematuria desencadenados por amigdalitis de repetición²⁹.

El aceite de pescado no ha mostrado un papel claro en la preservación de la función renal en pacientes con NIgA, aunque sus efectos cardiovasculares han sido contrastados³⁶.

Tratamiento inmunosupresor

El uso de tratamiento inmunosupresor en la NIgA es controvertido. La combinación de parámetros clínicos, analíticos e histológicos podrían ayudarnos a seleccionar a aquellos pacientes

que más pueden beneficiarse de este. En la figura 5 se propone un algoritmo de manejo de pacientes con NlgA. Se ha demostrado riesgo de progresión de la ERC en pacientes con proteinuria persistente > 1 g/24 h tras 3-6 meses con el tratamiento de soporte y con determinadas lesiones histológicas (M1, E1, C>1). Se considera adecuado un FG > 20-25 ml/min/1,73 m² para beneficiarse de estas medidas^{37,38}. El tratamiento inmunosupresor puede actuar a varios niveles (v. fig. 1).

El tratamiento con corticoides asociado a tratamiento de soporte ha mostrado en ensayos clínicos (TESTING y STOP IgAN) eficacia a corto plazo en pacientes de alto riesgo de progresión (reducción de proteinuria, sobre todo al inicio), sin conseguir enlentecer la progresión de insuficiencia renal a largo plazo y asociado a un aumento significativo de efectos adversos, sobre todo infecciosos^{37,38}. Por ello se han desarrollado estrategias para minimizar esos efectos, como el empleo de una pauta reducida de esteroides, profilaxis frente a *Pneumocystis* y protección gastrointestinal y ósea (tabla 2).

Dada la poca evidencia respecto a la eficacia a largo plazo del tratamiento corticoideo en la NlgA, las guías KDIGO de 2021 recomiendan valorar la inclusión de pacientes de alto riesgo de progresión en alguno de los ensayos clínicos que actualmente se están llevando a cabo con diversas moléculas (tabla 3). Si no es posible, en algunos pacientes (proteinuria > 1 g tras 3-6 meses de correcto BSRA, buen control de PA, FGe > 50% y bajo riesgo de efectos adversos significativos) se puede considerar un ciclo de 6 meses de glucocorticoides²⁹.

En formas de presentación clínica menos frecuentes, el tratamiento será diferente. Si se manifiesta en forma de síndrome nefrótico, el comportamiento será similar al de una enfermedad de cambios mínimos y el tratamiento indicado serán los glucocorticoides. En presencia de insuficiencia renal aguda, en ocasiones coincidente con BHM, si no mejora la función renal al cabo de 1 semana, está indicado realizar una biopsia para descartar una GNRP, en cuyo caso se sugiere tratamiento con corticoides más ciclofosfamida o derivados del ácido micofenólico

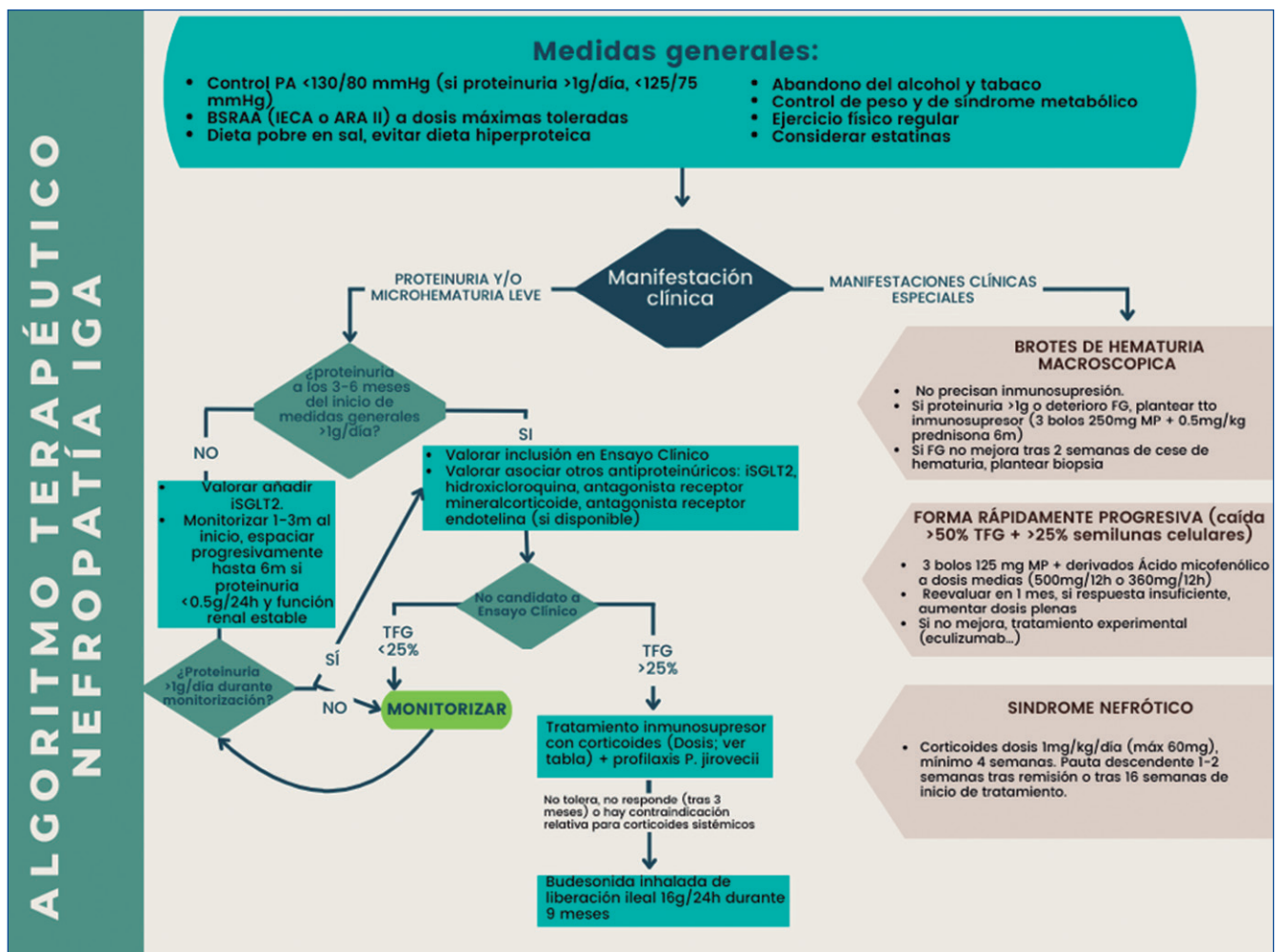


Figura 5. Algoritmo de manejo terapéutico de la nefropatía por IgA. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BSRAA: bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; MP: metilprednisolona; PA: presión arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Tabla 2. Dosis de corticoides empleadas en distintos estudios de NlgA

Glucocorticoide	Dosis inicial	Duración de la dosis inicial	Reducción gradual de la dosis	Referencia
Metilprednisolona	0,6-0,8 mg/kg/día (máximo: 48 mg/día) *EP: 0,75-1 mg	2 meses	↓ 8 mg en la dosis diaria/mes (EP: 10 mg) durante 4-6 meses (tratamiento: 6-8 meses)	TESTING estudio original 2012-2016 (262 pacientes)
Metilprednisolona	0,4 mg/kg/día (EP: 0,5) (máximo: 32 mg/día) (EP: 40)	2 meses	↓ 4 mg en la dosis diaria/mes (EP: 5 mg) durante 4-7 meses (tratamiento: 6-9 meses)	TESTING 2022 dosis reducida (241 pacientes)
Metilprednisolona i.v. y prednisona oral	1g de metilprednisolona i.v. x 3 días al inicio del 1.º, 3.º y 5.º mes. El resto de los días: 0,5 mg/kg/día de prednisona oral	6 meses	No hay	Pozzi et al., 1999 (86 pacientes) Rauen et al., 2015 (109 pacientes)
Prednisona	1 mg/kg/día (máximo: 75 mg/día)	2 meses	↓ 0,2 mg/kg en la dosis diaria/mes durante 4 meses (tratamiento: 6 meses)	Manno et al., 2009 (97 pacientes)
Prednisona	0,8-1 mg/kg/día	2 meses	↓ 5-10 mg en la dosis diaria/2 semanas durante 4 meses (tratamiento: 6 meses)	Lv et al., 2009 (63 pacientes)

Añadir profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) a dosis de 160/800 mg cada 48 h durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

EP: equivalente en prednisona; i.v.: por vía intravenosa.

Tabla 3. Principales ensayos clínicos de tratamientos inmunosupresores para la NlgA

Mecanismo de acción	Fármaco	Diana	Ensayos clínicos
Efecto antiinflamatorio	Glucocorticoides		STOP IgAN TESTING
	Budesónida	Reduce la producción de Gd-IgA	F II: NEFIGAN: ↓ UPCR 24% comparado con placebo F III: NefigArd: ↓ UPCR 27% comparado con placebo, menor ↓ FGe en 5 ml/min frente a placebo
Agentes depletantes de las células B	Micofenolato	Inhibe la proliferación linfocitaria	MAIN trial
	Rituximab		Sin beneficio
	Fertalizamab		Estudios preliminares
	Megazitamab		Estudios preliminares
	Bortezomib		Estudio piloto: 3/8 pacientes: RC tras 4 dosis

Tabla 3. Principales ensayos clínicos de tratamientos inmunosupresores para la NlgA (cont.)

Mecanismo de acción	Fármaco	Diana	Ensayos clínicos
Inhibidores de BAFF/APRIL (desregulación de células B)	Sibeprenlimab	APRIL	F II (ENVISION): ↓ UPCR 58% en grupo sibeprenlimab frente al 20% en grupo placebo F III (VISIONARY): en curso
	Zigakibart (BION-1301)	APRIL	F II: reducción de proteinuria F III (BEYOND): en curso
	Atacicept	BAFF-APRIL	F II (JANUS): 116 pacientes. ↓ UPCR 41% en grupo de atacicept frente al 10% con placebo a 24 semanas F III (ORIGIN): en curso
	Telitacicept		F II: ↓ UPCR 49% ; F III: en curso
	Povetacicept		F II: ↓ UPCR 60%; F III: en curso
Bloqueo del complemento-vía de las lectinas	Narsoplimab	MASP-2	F II: reducción de proteinuria F III (ARTEMIS-IgAN): finalizado prematuramente por falta de eficacia
Vía alterna	Iptacopán	FB	F II: ↓ UPCR 23% comparado con placebo F III (APPLAUSE IgAN): en curso
	Pegcetacoplán	C3	F II: en curso
	ARO C3	ARN de interferencia Producción hepática de C3	F I: en curso
	IONIS-FB-LRX	Oligonucleótido antisentido Producción de FB	F II: ↓ UPCR 44% F III (IMAGINATION): en curso
	Vermicopán	Bloqueo de FD	F II: en curso
Vía terminal	Eculizumab	Bloqueo C5	Casos aislados
	Ravulizumab	Bloqueo C5	F II: en curso
	Cemdisirán	Síntesis C5	FII: ↓ UPCR 37% ajustado por placebo
	Avacopán	C5a-C5aR	FII: ↓ Proteinuria en 6/7 pacientes

Muchos de estos fármacos están todavía en fase de investigación, con resultados alentadores.

APRIL: ligando inductor de la proliferación; FGe: filtrado glomerular estimado; Gd-IgA: IgA deficiente en galactosa; MASP-2: lectina de unión a manosa asociada a la proteasa 2 serina. NlgA: nefropatía por IgA; UPCR: relación proteína/creatinina en orina.

(AMF)^{39,40}. Otros inmunosupresores no han mostrado efecto beneficioso en NlgA.

La budesonida de liberación retardada, autorizada recientemente para el tratamiento de NlgA en pacientes con proteinuria persistente > 1 g/d pese a tratamiento de soporte, es una formulación de corticoides que se libera en el íleon distal, donde

se produce la IgA1-Gd. Ello aumenta su eficacia y reduce los efectos sistémicos respecto a los corticoides. El ensayo NeflgArd comparaba budesonida de 16 mg/d durante 9 meses asociada a BSRA frente a BSRA aislado. Budesonida mostró mayor reducción de proteinuria (un 27% más) y mayor preservación de FG a los 2 años, con mejor perfil de seguridad que los corticoides sistémicos⁴¹.

Además, la hidroxicloroquina ha demostrado potenciales beneficios en reducción de la proteinuria gracias a su efecto inmunomodulador, aunque sin efectos significativos en la función renal⁴².

Otras estrategias terapéuticas se han dirigido, en función de la patogenia de la NlgA, a inhibir la producción de Gd-IgA1. Ello se consigue con distintos mecanismos:

a. Inhibición de linfocitos B

- Derivados del AMF. Inhiben la proliferación de linfocitos T y B, y reducen la producción de Gd-IgA1. Se han empleado, aparte de tratamiento de NlgA con GNRP, en casos de proteinuria persistente pese a tratamiento convencional. En pacientes asiáticos (MAIN trial) han demostrado menor probabilidad de duplicar la creatinina, fallo renal o muerte renal o cardiovascular, pero no se ha observado este efecto en población caucásica^{40,43}.
- Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20 que induce depleción de células B). Redujo la proteinuria y mejoró la función renal en una pequeña serie de casos de NlgA con semilunas. Posteriormente, un ensayo controlado abierto en pacientes con proteinuria > 1,0 g/d y FGe medio de 49 ml/min no mostró beneficio en reducción de proteinuria, reducción de Gd-IgA1 y de anticuerpos anti-Gd-IgA1. Respecto a la recurrencia posttrasplante de NlgA, en un estudio retrospectivo, rituximab redujo la proteinuria y enlenteció la progresión de ERC^{44,45}.
- La depleción de células plasmáticas (CD38⁺) se ha testado también en NlgA. Felzartamab (NCT05065970) y mezagitamab (NCT05174221) y el inhibidor del proteasoma bortezomib se han evaluado en estudios preliminares con resultados prometedores⁴⁶.

b. Inhibición de la interacción de factores activadores del linfocito B con sus receptores

El papel de la disregulación de BAFF y APRIL en la NlgA ha llevado al desarrollo de moléculas que inhiben la interacción de los factores activadores del linfocito B (BlyS, BAFF y TACI) con sus receptores de superficie, lo que disminuirá la transformación de células B en células B maduras⁸.

Sibeprenlimab (VIS639) y zigakibart (BION-1301) son anticuerpos monoclonales humanizados que inhiben APRIL^{47,48}. Atacicept, telitacicept y povetacicept son proteínas que producen el bloqueo dual de BAFF y APRIL. Ensayos en fase II en NlgA con estas moléculas muestran reducciones de proteinuria respecto a placebo y reducción de Gd-IgA1, manteniendo la función renal estable⁴⁹. Están en marcha estudios en fase III para confirmar o refutar estos hallazgos (ClinicalTrials.gov: NCT05248646, NCT05248659, NCT05852938, NCT04716231, NCT05799287 y NCT05732402).

c. Bloqueantes del complemento

La evidencia de la implicación del complemento en la patogenia de la NlgA ha favorecido el desarrollo de bloqueantes de este sistema para su control. Publicaciones iniciales mostraban un efecto favorable de eculizumab (bloqueante de C5) en casos ais-

lados o pequeñas series de NlgA refractaria o asociada a microangiopatía trombotica, tanto en riñón nativo como trasplantado⁵⁰, aunque posteriormente no se han publicado estudios más amplios. Sin embargo, se ha continuado explorando el efecto de la inhibición del complemento en la NlgA a varios niveles.

Bloqueo de la vía de las lectinas

Narsoplimab (OMS 721) es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente un componente de la vía de las lectinas (MASP-2) y evita la formación de la convertasa de C3. Un estudio en fase II (NCT02682407) mostró reducción de proteinuria en pacientes tratados con corticoides, pero un posterior ensayo en fase III (ARTEMIS-IgAN) finalizó prematuramente por falta de eficacia.

Bloqueo de la vía alterna

Los ensayos en fase II realizados con los fármacos que bloquean esta vía muestran reducción variable de proteinuria (30-50%) (ClinicalTrials.gov: NCT04014335, NCT05797610 y NCT05097989). Estos resultados alentadores han hecho que, de momento, se hayan iniciado ensayos en fase III con iptacopán⁵¹ e IONIS FB-LRx.

Bloqueo de la vía terminal

- Ravulizumab (anticuerpo monoclonal anti-C5 de vida media prolongada) ha mostrado en el análisis primario de un ensayo en fase II mayor reducción de proteinuria frente a placebo (el 40 frente al 10%) a las 26 semanas de tratamiento, manteniendo la función renal estable (NCT04564339).
- Avacopán, un antagonista del receptor de C5a, reduce la respuesta inflamatoria mediada por complemento en anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos y vasculitis. Un estudio en fase II mostró reducción de proteinuria en 6/7 pacientes con NlgA.
- Cemdisirán (ALN-CC5) es un pequeño ARN de interferencia que suprime la producción hepática de C5. Resultados recientes muestran reducción de proteinuria en el grupo de cemdisirán frente a placebo⁵².

PRONÓSTICO

Aunque la enfermedad normalmente tiene un curso benigno, hasta el 20-30% de los pacientes evolucionan a ERC terminal en 10 años³⁷. En el trasplante renal, en números absolutos es la GN primaria que recurre más frecuentemente, con una incidencia del 5, 10 y 15% a 5, 10 y 15 años, respectivamente. El tiempo medio hasta el diagnóstico mediante biopsia de indicación oscila entre 20 y 140 meses en los distintos estudios, y es de 43 meses en el registro ANZDATA⁵³.

La proteinuria es el principal factor de riesgo de progresión de la NlgA. Según las últimas guías KDIGO de 2021²⁹, un alto riesgo de progresión se define como la presencia de proteinuria > 0,75-1 g/d tras 3 meses de optimización de tratamiento y una reducción de la proteinuria por debajo de 1 g/d es marcador de mejor pronóstico renal. Otros marcadores clínicos que influyen en el pronóstico son la HTA y el valor de la creatinina sérica al diagnóstico, sin olvidar los clásicos factores de riesgo cardiovascular^{54,55}. La combinación de los marcadores clínicos con el MEST-C se cree que son el mejor predictor de supervivencia

renal en la NIgA. Recientemente se ha creado una calculadora de progresión de la NIgA (https://qxmd.com/calculate/calculator_499) que añade información pronóstica independiente al MEST-C y puede utilizarse hasta 2 años después de realizada la biopsia renal⁵⁵.

Niveles elevados de Gd-IgA1 en plasma y de anticuerpos IgG/IgA frente a ellos se asocian a mayor proteinuria y, por ende, mayor riesgo de progresión. La evidencia de la participación del complemento ya sea analítica (en sangre u orina), genética o histológica marca un peor pronóstico renal. Actualmente se están estudiando un amplio número de biomarcadores en orina (péptidos, glucoproteínas y microARN entre otros) que permitan conocer la gravedad de la enfermedad y ayudar a establecer el pronóstico⁵.

CONCLUSIÓN

La NIgA es una de las principales causas de enfermedad renal terminal secundaria a patología glomerular. Pese a ello, durante

décadas su tratamiento se ha basado en antiproteinúricos y, en pacientes seleccionados, corticoides, sin obtener respuestas adecuadas. El aumento en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad ha propiciado que se estén probando nuevas moléculas dirigidas a la patogenia de la enfermedad que en un futuro próximo facilitarán el manejo individualizado de los pacientes y contribuirán a mejorar su pronóstico.

Criterios utilizados para la revisión

Este trabajo se ha preparado a partir de una búsqueda de artículos en PubMed con los términos «nefropatía IgA», «teoría de los cuatro hits», «clasificación Oxford», «budesonida», «sistema del complemento», «fármacos antilinfocitarios», «BLYS y APRIL», publicados en inglés y castellano desde enero de 2000.

Conflicto de intereses

Cada una de las autoras declara que no presenta conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wyatt R, Julian B. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368:2402-14.
- McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:414-30.*
Resume de forma amplia los estudios de distribución mundial de la NIgA.
- Schena FO, Nistor I. Epidemiology of IgA nephropathy: A global perspective. *Semin Nephrol*. 2018;38:435-42.
- Registro Nacional de Glomerulonefritis GLOSEN.
- Du Y, Cheng T, Liu C, Zhu T, Guo C, Li S, et al. IgA Nephropathy: Current Understanding and Perspectives on Pathogenesis and Targeted Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:303. doi: 10.3390/diagnostics13020303. PMID: 36673113; PMCID: PMC9857562.***
Revisión reciente muy completa sobre mecanismos etiopatogénicos, marcadores pronósticos y dianas terapéuticas.
- Arias Rodríguez, M, et al. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2023.
- Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An interesting autoimmune kidney disease. *Am J Med Sci*. 2021;361:176-194. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33309134; PMCID: PMC8577278.
- Cheung CK, Barratt J, Liew A, Zhang H, Tesar V, Lafayette R. The role of BAFF and APRIL in IgA nephropathy: pathogenic mechanisms and targeted therapies. *Front Nephrol*. 2024.3:1346769. doi: 10.3389/fneph.2023.1346769.**
Importante revisión reciente del papel del BAFF y APRIL en la etiopatogenia de la NIgA.
- Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:763-77. doi: 10.1007/s00467-017-3699-z. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28624979; PMCID: PMC5861174.
- Sallustio F, Curci C, Di Leo V, Gallone A, Pesce F, Gesualdo L. A new vision of IgA nephropathy: The missing link. *Int J Mol Sci*. 2019;21:189. doi: 10.3390/ijms21010189. PMID: 31888082; PMCID: PMC6982283.
- Kaartinen K, Safa A, Kotha S, Ratti G, Meri S. Complement dysregulation in glomerulonephritis. *Semin Immunol*. 2019;45:101331. doi: 10.1016/j.smim.2019.101331.
- Tortajada A, Gutierrez E, Pickering MC, Praga Terente M, Medjeral-Thomas N. The role of complement in IgA nephropathy. *Mol Immunol*. 2019;114:123-132. doi: 10.1016/j.molimm.2019.07.017. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351413.
- Rizk DV, Maillard N, Julian BA, Knoppova B, Green TJ, Novak J, et al. The Emerging Role of Complement Proteins as a Target for Therapy of IgA Nephropathy. *Front Immunol*. 2019;10:504. doi: 10.3389/fimmu.2019.00504. PMID: 30941137; PMCID: PMC6433978.
- Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*. 2021;43:679-90. doi:10.1007/s00281-021-00882-9.**
Analiza la implicación del complemento en la patogenia de NIgA.
- Barratt J, Lafayette RA, Zhang H, Tesar V, Rovin BH, Tumlin JA, et al. IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy. *Kidney Int*. 2023;104:254-64. doi: 10.1016/j.kint.2023.04.029. Epub 2023 May 30. PMID: 37263354.*
Evalúa el papel de la vía de las lectinas en el desarrollo y progresión de la NIgA.
- Espinosa M, Ortega R, Sánchez M, Segarra A, Salcedo MT, González F, et al; Spanish Group for Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:897-904. doi: 10.2215/CJN.09710913.
- Jiang Y, Zan J, Shi S, Hou W, Zhao W, Zhong X, et al. Glomerular C4d Deposition and Kidney Disease Progression in IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3:1014-21. doi: 10.1016/j.xkme.2021.06.009.

18. Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, Sevillano A, Yuste C, Goicoechea M, et al. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: data from the Spanish registry of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:472-7.
19. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:445-54. doi: 10.1038/nrneph.2014.92. Epub 2014 May 27. PMID: 24861083.
20. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci*. 2021;361:176-94. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33309134; PMCID: PMC8577278.
21. Ștefan G, Alamartine E, Mariat C, Maillard N. Systematic Review of the Link Between Oxford MEST-C Classification and Complement Activation in IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023;9:356-69. doi: 10.1016/j.ekir.2023.11.005. PMID: 38344730; PMCID: PMC10851005.
22. Park KS, Han SH, Kie JH, Nam KH, Lee MJ, Lim BJ, et al. Comparison of the Haas and the Oxford classifications for prediction of renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Hum Pathol*. 2014;45:236-43. doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.019. PMID: 24439222.
23. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*. 2014;86:828-36. doi: 10.1038/ki.2014.63. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694989; PMCID: PMC4184028.
24. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al.; IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017;91:1014-21. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28341274.
25. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy [published correction appears in *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1665]. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:691-701. doi:10.1681/ASN.2016040433.
26. Shubha S, Lepeyre F, Vorobyeva O, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS; International IgA Nephropathy Working Group. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;91:235-43. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.029.
27. Kataoka H, Ohara M, Suzuki T, Inoue T, Akanuma T, Kawachi K, et al. Time series changes in pseudo-R2 values regarding maximum glomerular diameter and the Oxford MEST-C score in patients with IgA nephropathy: A long-term follow-up study. *PLoS One*. 2020;15:e0232885. doi:10.1371/journal.pone.0232885.
28. Lim RS, Yeo SC, Barratt J, Rizk DV. An Update on Current Therapeutic Options in IgA Nephropathy. *J Clin. Med*. 2024;13:947. doi: 10.3390/jcm13040947.***
Excelente y muy actualizada revisión sobre tratamientos actuales y futuros en la NIgA.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100:S1-S276.***
Las guías internacionales de referencia para tratamiento de enfermedades glomerulares.
30. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors; a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1578-83.*
Demostración de la efectividad de los IECA en el tratamiento de la proteinuria de la NIgA.
31. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100:215.
32. Hammad H, Shaaban A, Philips MV, Fayed A, Abdelaziz TS. Effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitor empagliflozin on proteinuria and kidney function progression in patients with non-diabetic glomerulonephritis: a pilot superiority randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2023;55:2321-6. doi: 10.1007/s11255-023-03539-8.
33. Cosimato C, Agoritsas T, Mavranakas TA. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther*. 2021;219:107701. [CrossRef].
34. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al; DUPRO steering committee and PROTECT Investigators. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:2077-90.
35. Heerspink L, Kohan D, Lafayette R, et al. A phase 3, randomized, double-blind placebo-controlled study of atrasentan in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;99:164-175.
36. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *Mayo Nephrology Collaborative Group*. *N Engl J Med*. 1994;331:1194.
37. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al; STOP-IgAN Investigators. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98:1044.
38. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al; TESTING Study Group. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients with IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327:1888.
39. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1321.
40. Hou FF, Xie D, Wang J, Xu X, Yang X, Ai J, et al; MAIN Trial Investigators. Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2254054.
41. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesař V, Trimarchi H, et al; NeflgArd trial investigators. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:859.
42. Tang C, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Liu LJ, Zhang H. Long-term safety and efficacy of hydroxychloroquine in patients with IgA nephropathy: a single-center experience. *J Nephrol*. 2022;35:429.
43. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S, Fervenza FC, et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:783-91. [CrossRef].

44. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1306-13. doi:10.1681/ASN.2016060640
45. Chanchaoenthana W, Leelahavanichkul A, Ariyanon W, Vadcharavivad S, Phumratanaprapin W. Comparative long-term renal allograft outcomes of recurrent immunoglobulin A with severe activity in kidney transplant recipients with and without rituximab: an observational cohort study. *J Clin Med*. 2021;10:3939. doi:10.3390/jcm10173939.
46. Hartono C, Chung M, Perlman AS, Chevalier JM, Serur D, Seshan SV, et al. Bortezomib for Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2018;3:861-6. doi: 10.1016/j.ekir.2018.03.001. PMID: 29988921; PMCID: PMC6035125.
47. Mathur M, Barratt J, Chacko B, Chan TM, Kooienga L, Oh KH, et al. ENVISION Trial Investigators Group. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2024;390:20-31. [CrossRef] *J Clin Med*. 2024;13:947.
48. Barratt J, Hour B, Kooienga L, et al. POS-109 Interim results of phase 1 and 2 trials to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical activity of BION-1301 in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2022;7:S46. [CrossRef].
49. Lafayette R, Maes B, Lin C, et al. #3848 Origin trial: 24-wk primary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled PH2B study of atacicept in patients with igan. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38 (Suppl. S1): gfad063a_3848. [CrossRef].
50. Matsumura D, Tanaka A, Nakamura T, Sato E, Node K. Coexistence of atypical hemolytic uremic syndrome and crescentic IgA nephropathy treated with eculizumab: a case report. *Clin Nephrol—Case Stud*. 2016;4:24-8. doi:10.5414/CNCS108889.
51. Zhang H, Rizk DV, Perkovic V, Maes B, Kashihara N, Rovin B, et al. Results of a randomized double-blind placebo-controlled Phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2023;105:189-99. [CrossRef].
52. Barratt J, Liew A, Yeo SC, Fernström A, Barbour SJ, Sperati CJ, et al; Cemdisiran Phase 2 Study Investigators and Collaborators. Phase 2 Trial of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19:452-62. doi: 10.2215/CJN.0000000000000384.
53. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. ANZ-DATA 42nd Annual Report 2019. Adelaide, Australia: ANZDATA; 2019.
54. Artamendi M, Castillo L, Cillero S, et al. Grupo PROMETEO 2021. Epidemiología y factores de riesgo. Diagnóstico y tratamiento de la recidiva de la nefropatía IgA. *Nefrología al día*. (s. f.). ISSN: 2659-2606.
55. Martín-Penagos L, Benito A, Oviedo MV, López Del Moral Cuesta C, Martín López J, Gómez Román J, et al. ¿Es posible predecir la evolución de la nefropatía IgA? Validamos la calculadora de progresión de nefropatía IgA y su relación con Oxford score en nuestra población. *Nefrología*. 2019;39:523-30. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al; International IgA Nephropathy Network. Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney Int*. 2022;102:160-72. [CrossRef].

Últimos avances terapéuticos en hipertensión arterial (denervación renal e inhibidores de la aldosterona sintetasa)

Iván Zamora Carrillo¹, María José Soler Romeo¹, Federico Yandian², Néstor Toapanta Gaibor¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

²Servicio de Nefrología. Hospital de Clínicas Doctor Manuel Quintela. Montevideo. Uruguay

NefroPlus 2024;16(1):14-24

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es, probablemente, la enfermedad más prevalente en el mundo y un factor de riesgo identificado de enfermedades cardiovasculares. El aumento en la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son dos de los principales factores determinantes para el desarrollo de la HTA. Para el tratamiento de la HTA existen gran cantidad de opciones farmacológicas. Sin embargo, a pesar del gran arsenal terapéutico, la HTA continúa siendo una enfermedad con una alta prevalencia y mal controlada en muchos casos. Actualmente, contamos con varios fármacos que tienen como objetivo el bloqueo del SRAA como estrategia de tratamiento de la HTA; además, recientemente se ha desarrollado un grupo de fármacos que bloquean la síntesis de la aldosterona con resultados prometedores. Las estrategias intervencionistas, como la denervación renal, que tiene por objetivo modular la actividad del sistema nervioso simpático, ha ganado evidencia acerca de su uso y es la primera terapia con dispositivos recomendada por las guías como tratamiento de la HTA. En esta revisión realizamos un análisis exhaustivo de la fisiopatología de la HTA, así como de los fundamentos en los que se basan las nuevas terapias de denervación renal y bloqueo de la síntesis de aldosterona. Además, examinamos detalladamente la evidencia disponible sobre la efectividad de estas terapias.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Denervación simpática renal. Inhibidores de la aldosterona-sintetasa. Nuevos tratamientos de la hipertensión arterial.

Latest Therapeutic Advances in Hypertension: Aldosterone Synthase Inhibitors and Renal Denervation.

ABSTRACT

Hypertension is likely the most prevalent disease worldwide and a recognized risk factor for cardiovascular diseases. Increased activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are two of the main determinants for the development of hypertension. There are numerous pharmacological options for treating hypertension; however, despite the vast therapeutic arsenal, hypertension continues to be a highly prevalent disease that is poorly controlled in many cases. Currently, several drugs aim to block the RAAS as a treatment strategy for hyper-

Correspondencia: Néstor Toapanta

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
nestor.toapanta@vallhebron.cat

Correspondencia: María José Soler

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
mjsoler01@gmail.com

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

tension. Additionally, a new group of drugs that inhibit aldosterone synthesis has recently shown promising results. Interventional strategies, such as renal denervation, which aim to modulate sympathetic nervous system activity, have gained evidence regarding their use and are the first device-based therapy recommended by guidelines for hypertension treatment. In this review, we perform a comprehensive analysis of the pathophysiology of hypertension, as well as the rationale behind the new therapies of renal denervation and aldosterone synthesis inhibition. Furthermore, we thoroughly examine the available evidence on the effectiveness of these therapies.

Keywords: Hypertension. Renal sympathetic denervation. Aldosterone synthase inhibitors. New treatments for arterial hypertension.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente, es la principal causa de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, ictus, enfermedad renal crónica y demencia vascular¹. Para su tratamiento contamos con una gran cantidad de fármacos que actúan en diferentes vías fisiopatológicas de la enfermedad. A pesar de los avances en el tratamiento de la HTA, ésta sigue siendo una enfermedad con un alto índice de mal control en muchos casos², un fenómeno conocido como «la paradoja de la HTA»¹.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constituye una de las principales dianas terapéuticas en el manejo de la HTA³. En el ámbito de la inhibición del SRAA, se ha desarrollado un grupo de medicamentos que actúan como inhibidores selectivos de la aldosterona sintetasa⁴; actualmente, tres fármacos se encuentran en ensayos clínicos: lorundrostat⁵, baxdrostat⁶ y BI69051⁷.

Además de las intervenciones farmacológicas, la denervación simpática renal (DSR) ha surgido como una opción de tratamiento intervencionista desde el año 2009⁸ y ha ido ganando evidencia sobre su efectividad con el paso del tiempo. En 2023, se autorizaron dos dispositivos de denervación renal (Simplicity Spyral y Paradise) para el manejo de la HTA⁹.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN

La presión arterial está determinada por dos factores: el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas¹⁰. El gasto cardiaco se define como el producto del volumen sistólico y de la frecuencia cardiaca. A su vez, el volumen sistólico está influido por una función cardiaca íntegra y el adecuado retorno venoso al corazón. Además, las resistencias vasculares periféricas, el otro determinante de la presión arterial, están reguladas por el volumen intravascular y diversos sistemas neurohumorales, entre los cuales se incluyen el sistema nervioso simpático (SNS), el SRAA, el óxido nítrico (ON) y las endotelinas^{10,11}. Estos factores interactúan entre sí para ajustar el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas según las demandas metabólicas de los tejidos¹² (figs. 1 y 2).

El desarrollo de la HTA surge como consecuencia de alteraciones en los mecanismos de regulación de la presión arterial, resultado de la interacción entre factores ambientales y genéticos que

conducen a su elevación³. La base fisiopatológica de la HTA implica una variedad de factores, lo que ha sido descrito como «la teoría del mosaico». Esto sugiere que su desarrollo no se puede atribuir a un único mecanismo, ya que múltiples procesos están involucrados en su patogenia¹¹.

El riñón en el control de la presión arterial

El funcionamiento renal correcto es fundamental para mantener un retorno venoso adecuado y un volumen intravascular óptimo, permitiendo así que otros mecanismos de regulación puedan operar normalmente¹⁰. El riñón desempeña un papel crucial en la regulación de la homeostasis del sodio y el agua a través de un proceso conocido como natriuresis por presión¹³. Cuando la presión arterial aumenta, se produce una mayor presión de perfusión y presión intersticial renal. Se cree que este aumento en la presión intersticial renal conduce a la liberación de diversas sustancias, como ON, bradicininas y prostaglandina E₂, mientras que la angiotensina II (AngII) se reduce. Esto provoca la interiorización de transportadores como el sodio-hidrógeno 3 (NHE3) y el cotransportador sodio-fósforo tipo II en el túbulo proximal, lo que impide la reabsorción de sodio^{11,13}.

Además, el riñón es el sitio de producción de la renina, la enzima que desencadena el SRAA. La renina se produce principalmente en el aparato yuxtglomerular¹⁴ y su producción se ve estimulada por la disminución en la perfusión renal, la reducción en la llegada de sodio a la mácula densa renal y el aumento en la estimulación simpática¹¹. Las principales hormonas efectoras del SRAA son la AngII y la aldosterona. Una de las funciones de la AngII es estimular la liberación de aldosterona desde la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Otros estímulos que desencadenan la secreción de aldosterona incluyen el potasio y la hormona adrenocorticotrópica¹⁵.

Fisiología de la aldosterona

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide, descubierta en 1953¹⁶. Su principal acción ocurre en las células epiteliales del riñón y el colon, donde ejerce sus efectos a través del receptor mineralocorticoide (RM). Este receptor también se encuentra en tejidos no epiteliales, como el corazón, adipocitos, podocitos, células inflamatorias, vasos sanguíneos y del cerebro^{14,17}.

En el riñón, la aldosterona actúa principalmente en el túbulo colector de la nefrona. En la membrana apical de las células

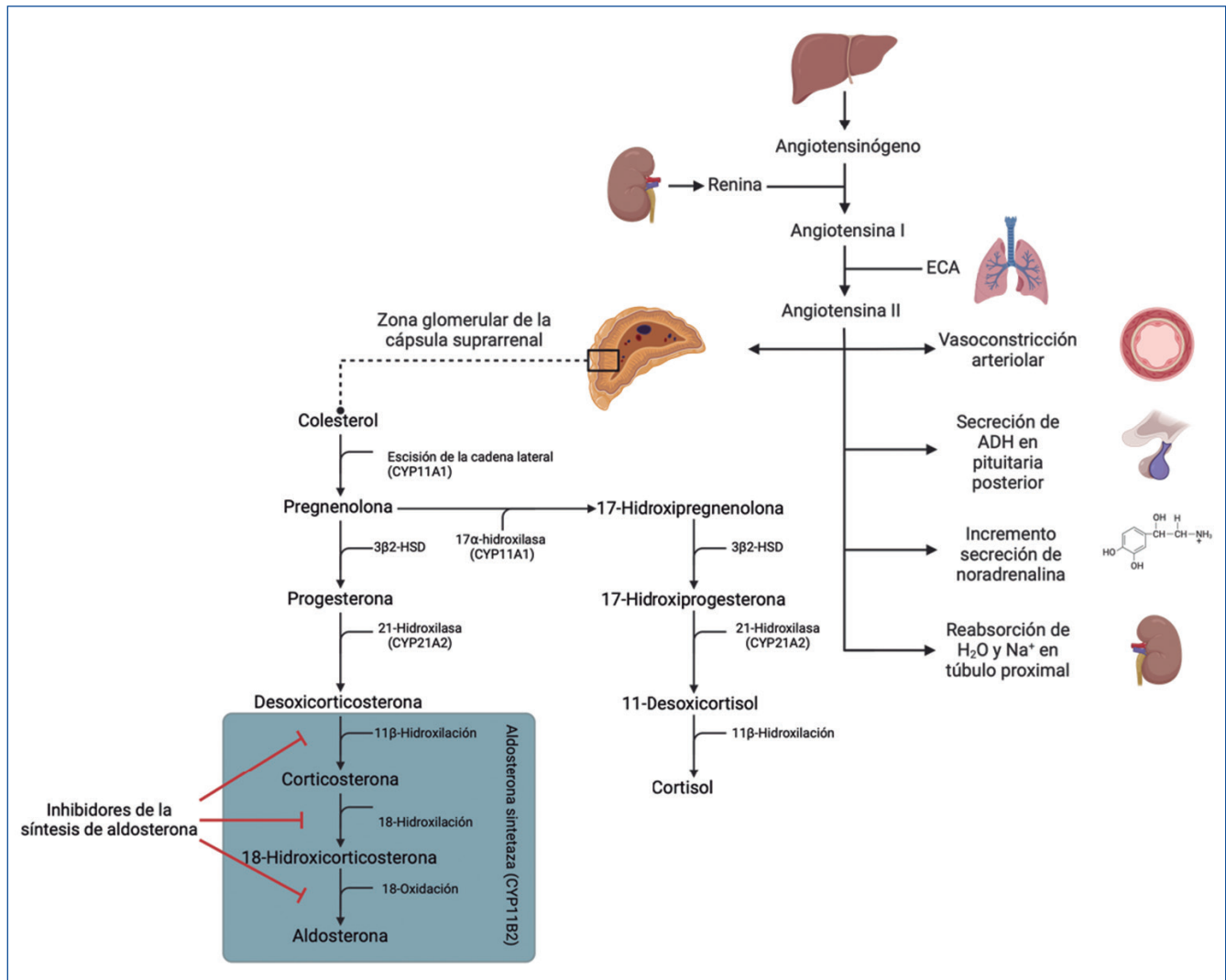


Figura 1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Creado con BioRender.com. ADH: hormona antidiurética; ECA: enzima convertidora de la angiotensina.

principales, aumenta la expresión del canal epitelial de sodio, lo que promueve la reabsorción de sodio hacia las células¹⁴. Además, en la membrana basolateral, estimula la bomba de Na⁺/K⁺-ATPasa, lo que aumenta la absorción de sodio hacia la circulación y la eliminación de potasio de la circulación. De esta manera, la aldosterona desempeña un papel crucial en la regulación del sodio y el agua²¹. Aunque la aldosterona es el principal ligando del RM, también puede unirse a los glucocorticoides y la progesterona¹⁵. Además, el RM puede activarse por estímulos no relacionados con los ligandos, como la hiperglucemia, el estrés oxidativo y los niveles elevados de sodio¹⁷.

Existen dos vías de acción de la aldosterona una vez que se une al RM: la vía clásica o genómica y la vía rápida no genómica¹⁵. En la vía clásica o genómica, se forma un complejo con el RM para promover la transcripción de proteínas en el núcleo, que es una vía lenta que requiere varias horas para manifestarse. Esta vía puede ser inhibida con fármacos inhibidores del RM²².

La activación del RM en tejidos no epiteliales, ya sea por aldosterona u otros activadores, se ha asociado con diversas acciones. En el cerebro, el RM actúa como modulador de la respuesta al estrés y está implicado en la función cognitiva y emocional²³. En el sistema cardiovascular y los riñones, se relaciona con inflamación y fibrosis¹⁷, y promueve estrés oxidativo, activación de células inflamatorias, remodelado vascular, fibrosis e hipertrofia miocárdica, entre otras acciones deletéreas^{16,17}.

La vía rápida de la acción de la aldosterona se realiza a través de distintos segundos mensajeros¹⁵, aunque los principales descritos son ERK1/2 y GPER^{15,16}. Esta vía puede contribuir a algunos de los efectos perjudiciales de la aldosterona en los tejidos no epiteliales¹⁶ y puede no ser inhibida por fármacos inhibidores del RM²⁴.

En la elección entre bloquear la aldosterona o su receptor, surge la cuestión de si existen efectos perjudiciales de la aldosterona que no se previenen con el bloqueo del RM y que podrían pre-

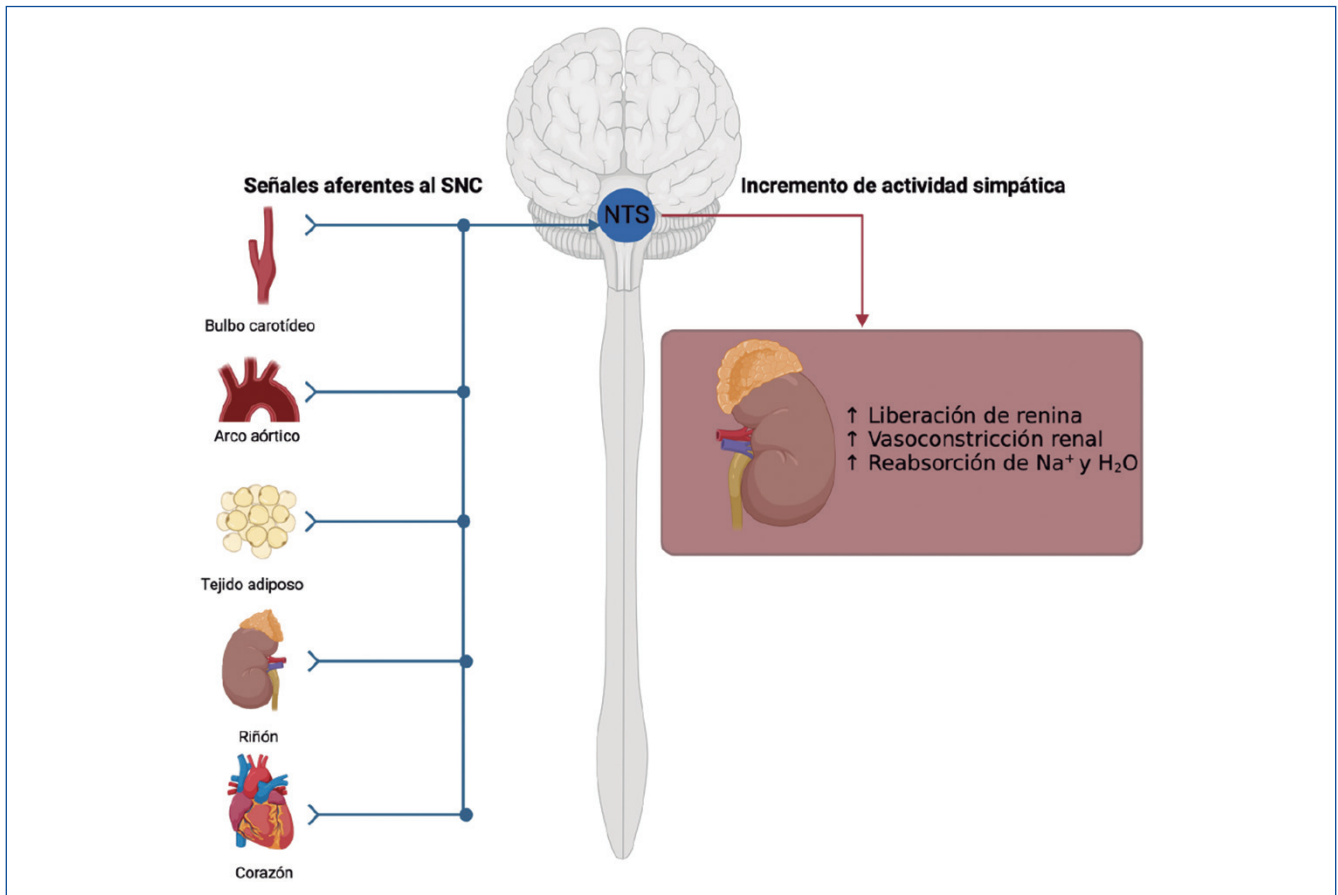


Figura 2. Sistema nervioso autónomo en la hipertensión. Creado con BioRender.com. Los barorreceptores del bulbo carotídeo, arco aórtico y los nervios aferentes del tejido adiposo, riñón y corazón llegan al núcleo del tracto solitario, donde inducen cambios en la actividad simpática que provocan un aumento de la presión arterial. NTS: núcleo del tracto solitario; SNC: sistema nervioso central.

venirse al impedir su síntesis. Aunque el bloqueo del RM ha demostrado beneficios en la prevención del riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC)¹⁷, se plantea un interrogante sobre la existencia de efectos nocivos de la aldosterona que no se evitan con el bloqueo del RM y que probablemente se eliminarían al impedir su síntesis²⁵.

Sistema nervioso e hipertensión

El cerebro recibe señales aferentes de diversos sistemas, como los barorreceptores, quimiorreceptores, tejido adiposo, corazón y riñón, las cuales convergen en el núcleo del tracto solitario²⁶. Estas señales inducen la actividad del SNS para modular la presión arterial mediante cambios en las resistencias periféricas y el gasto cardíaco^{10,26}.

El aumento en la actividad del SNS contribuye al desarrollo de la HTA¹¹. Aunque no se han esclarecido todos los factores que contribuyen a este aumento, se sabe que, en la HTA, la AngII puede atravesar la barrera hematoencefálica y estimular la producción de especies reactivas del oxígeno en el cerebro, activando la vía de señalización Rho/Rho-cinasa, lo que a su vez conduce a una mayor activación simpática²⁶.

Los riñones son órganos altamente inervados, donde el 90% de las fibras nerviosas son eferentes. Estas neuronas ejercen efectos que promueven la vasoconstricción de los vasos renales, la reabsorción de agua y sodio, y la liberación de renina¹¹. La denervación renal tiene como objetivo reducir las señales aferentes y eferentes entre el riñón y el cerebro. Al disminuir las señales aferentes, se inhibe la actividad simpática y, como consecuencia, la actividad eferente en el riñón. Esto puede tener un efecto beneficioso en el manejo de la HTA al reducir la actividad del SNS y sus efectos vasoconstrictores y retenedores de sodio²⁷.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan el inicio del tratamiento farmacológico de la HTA con un objetivo de presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg en pacientes con ERC sin necesidad de diálisis^{3,28}. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), bloqueadores beta, calcioantagonistas y diuréticos tiazídicos se consideran la base del tratamiento y pueden ser utilizados como primera línea, solos o en combinación³.

El exceso de aldosterona, tanto en la HTA como en otras enfermedades cardiovasculares y el abordaje del hiperaldosteronismo como un espectro²⁹ ha llevado a considerar el bloqueo de su acción como una estrategia terapéutica⁴. Actualmente, los fármacos utilizados para este fin son los antagonistas esteroideos del RM, como la espironolactona y la eplerenona, recomendados como cuarta línea de tratamiento en casos de HTA refractaria y HTA con fracción de eyección reducida³. Sin embargo, estos fármacos están limitados por sus efectos secundarios, principalmente la hipercalemia^{3,17,30}. La finerenona, un inhibidor no esteroideo del RM con mayor perfil de seguridad, ha demostrado efectividad en la reducción de eventos cardiovasculares y de progresión de la enfermedad renal diabética, pero con una baja potencia antihipertensiva¹⁷⁻²⁰.

Para abordar estos problemas, se ha desarrollado una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la aldosterona sintetasa, que disminuyen la síntesis de aldosterona bloqueando la enzima responsable de su producción^{4,24}.

El LCI699 (osilodrostat) fue el primer inhibidor de la aldosterona sintetasa usado clínicamente, pero su uso se reorientó hacia el tratamiento del síndrome de Cushing debido a la insuficiencia suprarrenal que presentaron algunos pacientes en los ensayos clínicos²⁴. Posteriormente, se desarrollaron fármacos más específicos para la enzima CYP11 2 (enzima que interviene en el paso final de la biosíntesis de la aldosterona), como baxdrostat, lorundrostat y BI690517³¹.

El baxdrostat demostró una eficacia significativa en la reducción de la presión arterial en pacientes con HTA refractaria en el estudio BrigHTN⁶, aunque los resultados del estudio HALO TRIAL fueron menos concluyentes³². Debido a los resultados dispares en los estudios de baxdrostat y los problemas del estudio HALO, se encuentra en selección un estudio en fase III de baxdrostat (BaxHTN; NCT06034743).

El lorundrostat también mostró una disminución significativa en la presión arterial sistólica en el estudio TARGET-HTN⁵, especialmente en pacientes con obesidad. Un exceso en la producción de aldosterona en pacientes con obesidad puede explicar una mayor efectividad del fármaco. Actualmente se encuentra también en selección un estudio para evaluar la eficacia de londrostat solo y en combinación con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) para ERC (NCT06150924).

El BI690517 se evaluó solo o en combinación con iSGLT2 en pacientes con ERC, con o sin diabetes mellitus tipo 2 y en tratamiento con IECA o ARA-II, y mostró una reducción significativa de la albuminuria (hasta el 40% a partir de la sexta semana de tratamiento en pacientes en tratamiento concomitante con iSGLT2; e inclusive en monoterapia demostró una reducción del 37% de la albuminuria a partir de la sexta semana de tratamiento)⁷. Tras los resultados de este estudio se realizará el estudio EASi-KIDNEY, un estudio de fase III que iniciará la selección durante 2024 y cuyo objetivo es estudiar la eficacia de BI690517 sumado al tratamiento actual para ERC (tablas 1 y 2).

DENERVACIÓN RENAL

En la actualidad, se están investigando cuatro tipos de terapias con dispositivos para la HTA: la denervación renal, la estimulación de los receptores barorreflejos, las anastomosis arteriovenosas y la neuromodulación cardiaca a través de marcapasos³.

Las guías ESH2023 tienen un grado de recomendación IIB para la denervación renal, que sugiere su uso en pacientes con filtrado glomerular (FG) inferior a 40 ml/min/1,73 m² con HTA no controlada o si la medicación causa efectos adversos graves o una mala calidad de vida³. Sin embargo, las guías de ACC/AHA 2017 no la consideran²⁸.

En un posicionamiento conjunto de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) y la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (ACI-SEC) se recomienda considerar la denervación renal en pacientes con: crisis hipertensivas recurrentes, baja adherencia al tratamiento farmacológico, HTA asociada a daño de órgano diana, especialmente en estadios iniciales y pacientes con alto riesgo cardiovascular³³.

Desde la década de 1940 y 1950, se han realizado esfuerzos para regular la actividad del SNS como tratamiento para la HTA. Los primeros intentos fueron mediante la esplenectomía radical quirúrgica, que, si bien reducía las cifras de presión arterial, conllevaba numerosos efectos secundarios como hipotensión, incontinencia urinaria, fecal y disfunción eréctil^{34,35}. Este procedimiento fue abandonado y evolucionó hacia la denervación selectiva de las arterias renales, y en 2009 se publicó el caso del primer paciente tratado por medio de esta técnica³⁵.

Mecanismos de denervación renal

Se han descrito tres métodos de denervación renal: la ablación por radiofrecuencia, el ultrasonido o la ablación química por medio de una neurotoxina que se inyecta a la pared arterial. Todos se realizan a través de un acceso femoral y en sedación consciente⁸.

- **Ablación por radiofrecuencia:** se realiza con un catéter con forma en espiral y cuatro electrodos dispuestos radialmente separados. El catéter se inserta en las arterias renales y genera calor en los electrodos, que afecta a los nervios circundantes. El procedimiento se realiza en todas las arterias renales con un diámetro de 3 a 8 mm^{8,36}.
- **Ablación por ultrasonido:** utiliza un transductor piezoeléctrico dentro de un balón inflable para generar energía por ultrasonido y ablacionar los nervios circundantes a los vasos renales. Se realizan al menos dos ablaciones en cada arteria durante 7 s.
- **Ablación química:** consiste en un catéter con tres microagujas que se coloca en la arteria renal. Las microagujas se despliegan y se infunde etanol en el espacio periadventicio para ablacionar los nervios simpáticos. Este método de denervación no se encuentra aprobado para su uso. El sistema de ablación química Peregrine System se encuentra en estudio actualmente: TARGET BP I (NCT02910414).

Tabla 1. Estudios clínicos de fármacos bloqueadores de la síntesis de aldosterona

Nombre del estudio	Fármaco evaluado	Criterios de inclusión	Diseño	Metodología	Objetivo principal	Resultados	Efectos adversos
BRIGHT-HTN	Baxdrostat	PAS > 130/80 mmHg con al menos 3 fármacos incluyendo un diurético	Fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo	n = 75 Dosis de 0,5 mg (n = 69); 1 mg (n = 70), y 2 mg (n = 67); placebo (n = 69)	Cambio en PAS a las 12 semanas	Dosis de 2 mg (-11 mmHg; p < 0,001) Dosis de 1 mg (-8,1 mmHg; p = 0,003)	2 episodios de hipercalcemia > 6 mmol/l, No insuficiencia suprarrenal
HALO-TRIAL	Baxdrostat	PAS > 140 mmHg IECA + tiazida o IECA + BCC	Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo	n = 249 Dosis de 0,5 mg (n = 63); 1 mg (n = 62) y 2 mg (n = 60); placebo (n = 64)	Cambio en PAS sentado a las 8 semanas	Dosis de 0,5 mg (-0,5 mmHg), 1 mg (0,6 mmHg) y 2 mg (-3,2 mmHg) p ≥ 0,05	1 episodio de hipotensión, 3 episodios de hipercalcemia con dosis de 2 mg, 1 con dosis de 1 mg y 1 en placebo, hiponatremia en un paciente 1 mg
TARGET-HTN	Lorundirostat	PAS > 130 mmHg con al menos 2 fármacos	Fase 2, aleatorizado, controlado por placebo Cohorte 1: PRA ≤ 1 ng/ml/h y aldosterona > 1 ng/dl Cohorte 2: PRA > 1 ng/ml/h	n = 200 Placebo o dosis de 12,5 mg, 50 mg o 100 mg SID o BID	Disminución de la PAS de la AOBP a las 8 semanas	Dosis de 50 mg (-9,6 mmHg; p = 0,01); 100 mg (-7,8 mmHg; p = 0,04); Efecto en AOBP independiente de PRA Más efectivo en obesos	6 episodios de hipercalcemia > 6 mmol/l 1 hiponatremia que suspendió tratamiento No insuficiencia suprarrenal
Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomized, controlled, phase 2 trial	BI690517	ERC con o sin DMII y en tratamiento con IECA o ARA-II	Fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo	n = 586 Dosis randomizadas, primero para recibir empagliflozina o placebo y segunda para recibir BI690517 (3,10 o 20 mg) o placebo	Cambio en UACR a las 14 semanas de seguimiento	Sin empagliflozina inicial, reducción del 22, el 39 y el 37% Con empagliflozina inicial, reducción del 19, el 46 y el 40%	Hipercalcemia 10% en 3 mg, 15% en 10 mg y 18% en 20 mg Insuficiencia suprarrenal en el 2%

AOBP: presión arterial automatizada tomada en el consultorio; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina tipo 2; BCC: bloqueador de los canales del calcio; BID: dos veces al día; DMII: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PAS: presión arterial sistólica; PRA: actividad plasmática de la renina; SID: una vez al día; UACR: ratio de albúmina-creatinina urinaria.

Tabla 2. Estudios clínicos en marcha de inhibidores de la síntesis de aldosterona

Identificador del estudio	Fármaco	Diseño del estudio	Objetivo principal	Estado
BaxHTN NCT06034743	Baxdrostat	Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo	Evaluar el efecto de baxdrostat 1 mg y 2 mg en PAS tras 12 semanas	En selección, se espera que se complete el 13-10-2025
NCT06153693	Lorundrostat	Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo	Cambio en AOBP basal y a las 12 semanas	En selección, se espera que se complete en julio de 2025

AOBP: presión arterial automatizada tomada en el consultorio; PAS: presión arterial sistólica.

Evolución de la denervación renal

La evolución de la terapia de denervación renal se divide en dos generaciones. La primera, caracterizada por ensayos *proof-of-concept*, como SYMPLICITY HTN-1³⁷ y SYMPLICITY HTN-2³⁸, demostraron la seguridad y eficacia del procedimiento. Sin embargo, el estudio SYMPLICITY HTN-3³⁹ no logró mostrar una diferencia significativa entre el procedimiento de denervación renal y el falso procedimiento, debido a varios fallos identificados en el estudio^{35,40}.

En cambio, el estudio DEHNERHTN demostró resultados a favor de la denervación renal, lo que revitalizó la investigación en este campo⁴¹. Tras los resultados del estudio SYMPLICITY HTN-3, la investigación de la denervación renal casi se detuvo. La controversia creada por los resultados dispares entre estudios llevó a la publicación de un consenso de expertos para mejorar los aspectos relacionados con el procedimiento y el diseño de estudios relacionados con la denervación renal. El conocimiento de la anatomía neural renal³⁶ y la tecnología de los instrumentos para la denervación claramente ha avanzado, y se han llevado a cabo nuevos estudios clínicos, conocidos como estudios de segunda generación.

El SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal⁴² y el SPYRAL HTN-ON MED⁴³ demostraron de manera significativa una reducción en la presión arterial de 24 h a los 6 meses tras el procedimiento. La metodología usada fue ablación por radiofrecuencia mediante el sistema Symplicity Spyral (Medtronic) y se obtuvo la aprobación para su uso en EE. UU.

En cuanto a la ablación por ultrasonido, los estudios RADIANCE-HTN SOLO⁴⁴ y RADIANCE-HTN TRIO⁴⁵ han demostrado un mejor control de la presión arterial tras el procedimiento, que se mantiene a los 12 meses tras el procedimiento. Con la evidencia de estos dos estudios y del estudio RADIANCE II⁴⁶ realizado para eliminar el factor de confusión de la medicación, el dispositivo Paradise (Recor Medical) se ha aprobado también para uso en EE. UU.

El estudio RADIOSOUND-HTN ha comparado directamente los dos métodos y ha encontrado una eficacia mayor por el método de ultrasonido cuando la ablación se realizaba únicamente en

la arteria renal principal y la efectividad fue similar cuando se realizaba ablación en las ramas accesorias. Sin embargo, este estudio ha sido cuestionado por la falta de un grupo control, así como por el hecho de que no se evaluó la adherencia al tratamiento farmacológico³⁷ (tabla 3).

Eficacia a largo plazo de la denervación renal

Aunque en modelos animales se ha observado reinervación de las arterias renales tras el procedimiento, no se ha demostrado en seres humanos. El Global SYMPLICITY Registry (el registro de pacientes tratados con denervación renal que ya ha seleccionado actualmente a más de 2.000 pacientes) ha mostrado que la diferencia en la presión arterial se mantiene 3 años después del procedimiento. El seguimiento a más largo plazo de pacientes tratados con denervación renal es un seguimiento a 9 años, en el que también se observa la diferencia mantenida de presión arterial sistólica comparada con la presión arterial antes del procedimiento⁴⁷.

Efectos de la denervación renal sobre los eventos cardiovasculares

Aunque no se han diseñado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la denervación renal sobre eventos cardiovasculares, datos del Global SYMPLICITY Registry sugieren una reducción en eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas después del procedimiento^{48,49}.

Posibles efectos adversos de la denervación renal

En todos los estudios de denervación renal se ha demostrado la seguridad del procedimiento. En un análisis de los estudios RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO y RADIANCE-HTN TRIO se estableció que más del 98% de los participantes fueron dados de alta el mismo día o al día siguiente, y únicamente se publicaron tres efectos adversos graves⁵⁰.

Se ha propuesto que la energía aplicada a la pared arterial puede ocasionar daño vascular. Sin embargo, en un metanálisis realizado específicamente para valorar el daño arterial, se publicó una incidencia de estenosis arterial similar a la de la población con HTA⁵¹.

Tabla 3. Estudios notables en denervación renal

Nombre del estudio	Año	Tipo de procedimiento	Población estudiada	Metodología	Objetivo principal	Resultados	Efectos adversos
SPYRAL HTN-OFF MED	2017	Denervación por radiofrecuencia	MAPA, PAS de 140-170 mmHg Sin medicación antihipertensiva durante 4 semanas	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS ambulatoria a 3 meses	- 3,9 mmHg (de - 6,1 a - 1,8) p < 0,0005	Ninguno relacionado con el procedimiento
SPYRAL HTN-ON MED	2018	Denervación por radiofrecuencia	MAPA, PAS de 140-170 mmHg Con 1-3 antihipertensivos	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS ambulatoria a 6 meses	- 7,4 mmHg (de - 12,5 mmHg a - 2,3 mmHg) p = 0,0051	Ninguno relacionado con el procedimiento
RADIANCE-HTN SOLO	2018	Denervación por ultrasonido	PA > 135/85 mmHg y < 170/105 mmHg tras 4 semanas de haber dejado medicación	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS diurna ambulatoria a 2 meses	- 6,3 mmHg (de - 9,4 mmHg a 3,1 mmHg) p = 0,0001	Dolor relacionado con el procedimiento: 11%
RADIANCE HTN-TRIO	2021	Denervación por ultrasonido	AOBP >140/90 mmHg en consultorio a pesar de tratamiento con tres fármacos	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS diurna a 2 meses	- 4,5 mmHg (de - 8,5 mmHg a - 0,03 mmHg) p = 0,022	Un pseudoaneurisma tras el procedimiento 17% Dolor tras el procedimiento 1 Lesión renal aguda 25 Días tras el procedimiento
RADIANCE II	2022	Denervación por ultrasonido	PAS resistente y 135/85 mmHg y < 170/105 mmHg tras 4 semanas sin medicación	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS diurna a 2 meses	- 7,9 mmHg (DE ± 11,6 mmHg)	Ningún efecto adverso mayor

AOBP: presión arterial automatizada tomada en el consultorio; DE: desviación estándar; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

En cuanto al efecto sobre la función renal, en un metanálisis se demostró que a 24 meses la creatinina y el filtrado glomerular se mantuvieron estables⁵². Puesto que la denervación renal actúa sobre uno de los mecanismos responsables de la progresión del deterioro de función renal en la ERC, se ha planteado la posibilidad de que la denervación renal pueda tener efectos nefroprotectores⁵³.

CONCLUSIONES

La gran prevalencia de HTA y la multitud de factores que intervienen en su desarrollo ha incentivado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para su manejo.

La denervación renal y los inhibidores de la aldosterona sintetas representan avances prometedores en el tratamiento de la HTA. Aunque su papel actual no está completamente esclarecido, ambos acumulan evidencia a favor de su uso y se espera que los nuevos ensayos clínicos ayuden a definir su lugar en el tratamiento de la HTA.

Conflicto de intereses

M.J.S. informa honorarios por conferencias, consultoría desde AstraZeneca, Novo Nordisk, Esteve, Vifor, Bayer, Mundipharma, Ingelheim Lilly, Jansen, ICU Medical y Boehringer.

Los demás autores declaran no tener conflicto de intereses.

Conceptos clave

1. La HTA es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente y contribuye al desarrollo de otras enfermedades. A pesar de su alta prevalencia, sigue siendo una enfermedad con un control inadecuado en muchos casos.
2. Entre los nuevos avances en el tratamiento de la HTA se encuentran los inhibidores de la aldosterona sintetas, que constituyen una nueva estrategia para inhibir el SRAA, y la denervación renal, una estrategia intervencionista que busca modular la actividad del SNS sobre los riñones.
3. Ambos tratamientos acumulan evidencia a favor de su uso. La denervación renal ya se encuentra contemplada en las guías de tratamiento de la HTA y los inhibidores de la aldosterona sintetas, en ensayos clínicos de fase III.
4. Aún no se ha definido completamente el perfil de pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos. Los ensayos clínicos en curso ayudarán a determinar el papel que estos fármacos tendrán en el tratamiento de la HTA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Los artículos de particular interés han sido señalados con:

*De interés especial.

**De interés sobresaliente.

1. Touyz RM. Hypertension 2022 Update: Focusing on the Future. *Hypertension*. 2022;79:1559-62. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19564.
2. Rifkin DE. Lost in Translation: Why Are Rates of Hypertension Control Getting Worse Over Time? *Am J Kidney Dis*. 2024;83:101-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.06.004.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
4. Williams B. A New Dawn for Aldosterone as a Therapeutic Target in Hypertension. *JAMA*. 2023;330:1138. doi: 10.1001/jama.2023.17087.*

Comentario editorial en el que se exponen puntos de vista interesantes sobre el uso de inhibidores de la aldosterona sintetas.

5. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, Vaidya A, Weir MR, Rajcic N, et al. Aldosterone Synthase Inhibition with Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension. *JAMA*. 2023;330:1140. doi: 10.1001/jama.2023.16029.
6. Freeman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Eng J Med*. 2023;388:395-405. doi: 10.1056/NEJMoa2213169.
7. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, Caramori ML, Cherney D, Cronin L, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2024;403:379-90. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02408-X.
8. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of Hypertension. *Circ Res*. 2021;128:1080-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318091.

9. Reuter Elise. The FDA approved 2 renal denervation devices. There are still questions about who will benefit. MedTech Dive. [acceso: 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.medtechdive.com/news/renal-denervation-recor-medtronic-evidence/702385/>.
10. Hall JE, Omoto ACM, Wang Z, Mouton A, Li X, Hall ME. Pathophysiology of Hypertension. En: Bakris GL, Sorrentino M, Laffin LJ, eds. Hypertension: A companion to Braunwald's heart disease. 4.ª ed. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division, 2023; pp. 71-86.
11. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension. *Circ Res.* 2021;128:847-63. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318082.
12. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care.* 2018;22:257. doi: 10.1186/s13054-018-2171-1.
13. Baek EJ, Kim S. Current Understanding of Pressure Natriuresis. *Electrolyte Blood Pressure.* 2021;19:38. doi: 10.5049/EBP.2021.19.2.38.
14. Kanugula AK, Kaur J, Batra J, Ankireddyapalli AR, Velagapudi R. Renin-Angiotensin System: Updated Understanding and Role in Physiological and Pathophysiological States. *Cureus.* 2023;15:e40725. doi: 10.7759/cureus.40725.
15. Parksook WW, Williams GH. Aldosterone and Hypertension. En: Bakris GL, Sorrentino M, Laffin LJ, eds. Hypertension: A companion to Braunwald's heart disease. 4.ª ed. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division, 2023; pp. 274-84.
16. Parksook WW, Williams GH. Aldosterone and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2023;119:28-44. doi: 10.1093/cvr/cvac027.
17. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, Sood MM, Pecoits-Filho R. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis.* 2022;80:658-66. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.04.016.*
Revisión muy completa de la evolución en el tratamiento del bloqueo de los receptores mineralocorticoides.
18. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med.* 2023;55:502-13. doi: 10.1080/07853890.2023.2171110.
19. Górriz JL, González-Juanatey JR, Facila L, Soler MJ, Valle A, Ortiz A. Finerenone: towards a holistic therapeutic approach to patients with diabetic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed).* 2023;43:386-98. doi: 10.1016/j.nefro.2023.09.002.
20. Ortiz A, Alcázar Arroyo R, Casado Escribano PP, Fernández-Fernández B, Martínez Debén F, Mediavilla JD, et al. Optimization of potassium management in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes on finerenone. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16:519-31. doi: 10.1080/17512433.2023.2213888.
21. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PMT, Kohan DE. Collecting Duct Principal Cell Transport Processes and Their Regulation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:135-46. doi: 10.2215/CJN.05760513.
22. Mihailidou AS, Tzakos AG, Ashton AW. Non-Genomic Effects of Aldosterone. *Vitam Horm.* 2019;109:133-49.
23. Paul SN, Wingenfeld K, Otte C, Meijer OC. Brain mineralocorticoid receptor in health and disease: From molecular signalling to cognitive and emotional function. *Br J Pharmacol.* 2022;179:3205-19. doi: 10.1111/bph.15835.
24. Ando H. Inhibition of aldosterone synthase: Does this offer advantages compared with the blockade of mineralocorticoid receptors? *Hypertens Res.* 2023;46:1056-7. doi: 10.1038/s41440-023-01188-z.**
25. Agarwal R. Blocking aldosterone or its receptor—what is the difference? *Lancet.* 2024;403:330-2. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02542-4.
26. Hirooka Y. Sympathetic Activation in Hypertension: Importance of the Central Nervous System. *Am J Hypertens.* 2020;33:914-26. doi: 10.1093/ajh/hpaa074.
27. Götzinger F, Kunz M, Lauder L, Mahfoud F, Böhm M. Radio frequency-based renal denervation: a story of simplicity? *Future Cardiol.* 2023;19:431-40. doi: 10.2217/fca-2023-0059.**
Se realiza una revisión histórica del desarrollo de la denervación renal.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99:S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
29. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. *Hypertension.* 2017;69:950-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08952.
30. Chen C, Zhu X-Y, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Medicine.* 2020;99:e21694. doi: 10.1097/MD.00000000000021694.
31. Feldman JM, Frishman WH, Aronow WS. Emerging Therapies for Treatment-Resistant Hypertension: A Review of Lorundrostat and Related Selective Aldosterone Synthase Inhibitors. *Cardiol Rev.* 2024 Feb 15. doi: 10.1097/CRD.0000000000000665.*
Se analiza en profundidad el estudio Bright-HTN.
32. Zoccali C, Mallamaci F, De Nicola L, Minutolo R. New trials in resistant hypertension: mixed blessing stories. *Clin Kidney J.* 2024;17: sfad251. doi: 10.1093/ckj/sfad251.**
Analizan todas las terapias para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente incluyendo los temas tratados en esta revisión y hacen un análisis de los últimos ensayos.
33. Rodríguez-Leor O, Jaén-Águila F, Segura J, Núñez-Gil IJ, García-Touchard A, Rubio E, et al. Renal denervation for the management of hypertension. Joint position statement from the SEH-LELHA and the ACI-SEC. REC: interventional cardiology (Eng Ed). 2022. doi: 10.24875/RECICE.M21000235.
34. Rao A, Krishnan N. Update on Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24:1261-71. doi: 10.1007/s11886-022-01753-x.
35. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:614-28. doi: 10.1038/s41569-020-0364-1.
36. Rey-García J, Townsend RR. Renal Denervation: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022;80:527-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.03.015.
37. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
38. Symplicity HTN-2 Investigators 1; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.

39. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Eng J Med.* 2014;370:1393-401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.
40. Simonetti F, Piccolo R, Esposito G. Renal denervation and long-term results. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Supplement_B):B85-9. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad073.
41. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, Gosse P, Monge M, Bobrie G, et al. Adherence to Antihypertensive Treatment and the Blood Pressure-Lowering Effects of Renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation.* 2016;134:847-57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022922.
42. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020;395:1444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
43. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2022;399:1401-10. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X.
44. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:2335-45. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1.
45. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet.* 2021;397:2476-86. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00788-1.
46. Azizi M, Saxena M, Wang Y, Jenkins JS, Devireddy C, Rader F, et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension. *JAMA.* 2023;329:651. doi: 10.1001/jama.2023.0713.
47. Dimitriadis K, Schmieder RE, Iliakis P, Nickel L, Tsioufis K, Weil J. Long-term efficacy and safety of renal denervation: an update from registries and randomised trials. *Blood Press.* 2023;32: 2266664. doi: 10.1080/08037051.2023.2266664.**
Se resumen los resultados de todos los estudios importantes de denervación renal y su eficacia a largo plazo.
48. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, et al. Cardiovascular Risk Reduction After Renal Denervation According to Time in Therapeutic Systolic Blood Pressure Range. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1871-80. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.802.
49. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope L, Hutton DW, et al. Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPPLICITY registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2023;9:575-82. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac056.
50. Kirtane AJ, Sharp ASP, Mahfoud F, Fisher NDL, Schmieder RE, Daemen J, et al. Patient-Level Pooled Analysis of Ultrasound Renal Denervation in the Sham-Controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO Trials. *JAMA Cardiol.* 2023;8:464. doi: 10.1001/jamacardio.2023.0338.
51. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention.* 2020;16:89-96. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00902.
52. Nawar K, Mohammad A, Johns EJ, Abdulla MH. Renal denervation for atrial fibrillation: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2022;36:887-97. doi: 10.1038/s41371-022-00658-0.
53. Schmieder RE. Renal denervation in patients with chronic kidney disease: current evidence and future perspectives. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1089-96. doi: 10.1093/ndt/gfac189.

Genética y enfermedad renal: un futuro que ya es realidad

Eduardo Gutiérrez Martínez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2024;16(1):25-28

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

*En el futuro lejano veo un gran campo
para investigaciones mucho más interesantes...
Se arrojará mucha luz sobre el origen del hombre
y sobre su historia.*

Charles Darwin,

El origen de las especies, 1859, capítulo 14

La ciencia es una empresa de colaboración y la idea de unos científicos solitarios que trabajan incansablemente durante toda una vida esperando ese momento de eureka no es más que un mito. En la investigación, uno espera que los datos sean ciertos, pero su interpretación requiere discusión debate y argumentación¹. Esta es la intención de este modesto editorial sobre un trabajo necesario como el publicado recientemente por Dahl et al. sobre la potencial utilidad del estudio genético en los pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC)².

Es probable que todo empezara en mayo de 2000, en Cold Spring Harbor, en la costa norte de Long Island, donde muchos de los mejores genetistas del mundo se reunieron para resolver el rompecabezas más difícil jamás abordado. El Proyecto Genoma Humano llevaba 8 años en marcha y ya se veía el final de la interpretación de esos 23 cromosomas constituidos por 3.000 millones de letras del código genético¹.

La ERC constituye un problema de salud pública a nivel mundial. La ERC afecta aproximadamente al 10% de la población global adulta (800-850 millones de personas). Este porcentaje sigue en aumento y supone una reducción en la calidad de vida de los pacientes afectados y un importante problema socioeconómico (hasta el 5% de los presupuestos de los sistemas sanitarios)³. Hasta la fecha, más de 600 genes han sido implicados en las enfermedades renales monogénicas (mendelianas). Las

variantes monogénicas afectan aproximadamente al 30-50% de las causas de ERC en estadio G3b-G5 en niños y al 10-30% en adultos. La tasa de diagnóstico genético exitoso varía entre el 12 y el 65% de acuerdo con las diferentes series estudiadas⁴. La ERC conlleva una importante morbimortalidad, en gran parte debido al infradiagnóstico o diagnóstico incorrecto, que origina pobres resultados clínicos con tratamientos poco dirigidos. La biopsia renal continúa siendo la prueba diagnóstica esencial para establecer un diagnóstico de certeza, aunque en los últimos años hayan surgido nuevos biomarcadores (anticuerpos anti-PLA2R en nefropatía membranosa). A pesar de los nuevos avances, sigue existiendo un porcentaje significativo de pacientes que alcanzan la ERC terminal sin un diagnóstico preciso. Los diferentes registros europeos y americanos siguen hablando de porcentajes cercanos al 20%⁵⁻⁷. Es preciso también enfatizar que, además del alarmante porcentaje de pacientes con ERC de etiología desconocida, muchos otros enfermos tienen el diagnóstico de presunción de nefropatía hipertensiva, nefropatía diabética o glomerulonefritis crónica.

Ahí surge la necesidad de estudios como el que se analiza y comenta en este editorial. Al albur de los alarmantes datos sobre el desconocimiento de la etiología de la ERC en muchos de nuestros pacientes, surge la iniciativa del estudio RenaCare (Renasight Clinical Application, Review, and Evaluation, NCT05846113). Se trata de un estudio abierto, intervencionista, de grupo único, prospectivo y multicéntrico para la evaluación del diagnóstico y la utilidad de una prueba genética con NGS (*next-generation sequencing*) basado en 385 genes renales (Renasight test). En el estudio se incluyó a 1.623 pacientes de 31 centros americanos con importante variabilidad étnica y amplia distribución geográfica. La media de edad de los pacientes fue de 55 años y el 51% eran mujeres. En el 36,1% de los pacientes existía historia familiar de ERC, porcentaje que se incrementó al 46,7% cuando se analizaron los casos, es decir, los enfermos con estudio genético positivo. El rendimiento genético fue del 20,8% (338 casos). Los pacientes con diagnóstico positivo eran más jóvenes (48 frente a 57 años; $p < 0,001$) y en el 6,2% se objetivaron alteraciones en más de un gen. Los hallazgos positivos implicaron principalmente a 54 genes, destacando: *PKD1* (26,2%), *COL4A3/4/5* (5,8%, 7,2%, 5%; 18% en total), *APOL1* (16,9%) y *PKD2* (8,8%). El 82% de los estudios positivos se encontraron en las seis principales categorías de enfermedades renales aunque en las nefropatías quísticas se evidenció una

Correspondencia: Eduardo Gutiérrez Martínez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avenida de Córdoba, s/n. 28042 Madrid.

eduardogutmat90@gmail.com

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

mayor rentabilidad (38,5%). En las glomerulonefritis primarias el 11,8% presentaron un estudio positivo con una tasa de rendimiento del 16,9% (el 31,8% mutaciones en *COL4A* y el 45,5%, en *APOL1*). Es reseñable que en las nefropatías asociadas a hipertensión arterial (10,9%), en cerca del 50% se evidenciaron mutaciones correspondientes con enfermedades quísticas (85,3% en *PKD1* + *PKD2*). En los pacientes con diabetes mellitus se encontraron resultados positivos en el 5,3%. En los enfermos en los que se solicitó el estudio por microhematuria se obtuvo una rentabilidad del 100% (15/15) y del 75% (30/40) en los pacientes con glomerulonefritis proteinúricas.

Sin embargo, pese a que la rentabilidad diagnóstica es adecuada, la enseñanza más notable es que estos resultados comportaron un nuevo diagnóstico o una reclasificación del previo en el 48,8% de los casos. Todo ello conduce al hecho de que en un porcentaje muy elevado se produzca un cambio en el abordaje del paciente: el 90,7% (284/313) de los casos positivos y el 50,1% (597/1.192) de los casos negativos ($p < 0,001$). Estos cambios se jalonaron principalmente en cambios en tratamiento (32,9% de los casos positivos), en asesoramiento genético, en planificación familiar, en estudio de otros familiares y en remisión a otros especialistas. Una de las consecuencias más importantes de estos estudios es evitar tratamientos agresivos en pacientes que no lo precisan, aunque el ejemplo del tratamiento inmunosupresor en pacientes con lesiones de hialinosis segmentaria y focal con mutaciones finales en colágeno es uno de los más ilustrativos.

A su vez, la positividad del estudio genético tuvo otros muchos beneficios: sirvió para confirmar el diagnóstico en el 34% de los casos, para establecer un diagnóstico de certeza en el 30,8%, para llegar a un diagnóstico parcial en 53 pacientes (15,7%), aproximarse a un riesgo diagnóstico en el 17,2% y para reclasificar al 8% de los casos. El mayor porcentaje de éxito diagnóstico se obtuvo en los estudios que se realizaron por microhematuria, por enfermedades congénitas y por trastornos hidroelectrolíticos. Otro dato muy interesante de este estudio es que en 196 pacientes con biopsia renal no «confirmatoria» previa al estudio genético se obtuvo un estudio genético positivo en 38 (19,4%), lo que permitió que en el 71% (27) se estableciera un diagnóstico definitivo.

Una de las grandes fortalezas del estudio RenaCare se sustenta en ser el primer estudio en el mundo *real*, lo que le confiere un gran valor, que demuestra la utilidad del estudio genético en una cohorte de ERC con versatilidad geográfica y étnica. En resumen, un panel de 385 genes para enfermedades renales supone un diagnóstico de enfermedad renal genética en uno de cada 5 pacientes con ERC abarcando, fundamentalmente, 54 genes que abren un amplio abanico de patologías renales. Variantes patogénicas en *COL4A3/4/5* fueron identificadas en pacientes con 12 categorías clínicas diferentes. De esta manera, en las guías de la enfermedad de Alport ya se comenta que el estudio genético es más sensible y específico que la biopsia renal⁸.

Los hallazgos de este estudio demuestran que los trastornos genéticos son frecuentes en nefropatías bien atribuidas a hipertensión arterial o diabetes mellitus, como otros autores habían reflejado con anterioridad^{9,10}.

Otra enseñanza de enorme relevancia se basa en el hecho de que en los casos positivos se produjo un cambio en el manejo del paciente en el 90,7%, resultados superponibles a los publicados previamente por Groopman et al.¹¹.

Toda la evidencia recogida en este estudio y otros trabajos previos ha originado que numerosas guías prácticas recomienden actualmente el estudio genético como una herramienta de primera línea para el diagnóstico de ERC^{12,13}. En este sentido, recogiendo la preocupación creciente sobre el elevado porcentaje de pacientes con ERC sin etiología, en la reciente publicación de las guías KDIGO para el manejo y evaluación de la ERC se recoge la siguiente afirmación: «*Given that up to 25% of all current CKD registries or study cohorts have "unknown etiology" documented, there is renewed interest in enabling clinicians and people with CKD to understand, if possible, the cause of CKD*»¹⁴. Estas guías internacionales recomiendan el estudio genético en pacientes con enfermedad renal para alcanzar un diagnóstico más temprano y preciso, lo que puede evitar procedimientos diagnósticos más invasivos y costosos, permitir que los pacientes puedan recibir terapias dirigidas y ser seleccionados en ensayos clínicos con estratificación genética. Además, los estudios de seguimiento que se deriven del estudio RenaCare van a permitir apreciar los cambios de manejo acontecidos tras el diagnóstico genético. En definitiva, una de las lecturas más importantes que se deriva de este esencial estudio es el de las implicaciones clínicas sobre la progresión de las nefropatías, la información y consejo familiar, la utilidad a la hora de poder seleccionar un familiar como potencial donante de vivo, las implicaciones sistémicas que el diagnóstico etiológico pueda originar, así como la posibilidad de realizar tratamientos a la medida (*tailored therapies*) y, finalmente, evitar procedimientos invasivos innecesarios¹⁵.

Sin embargo, a pesar de la abrumadora evidencia a favor de la necesidad de incorporar el estudio genético en la práctica clínica habitual de la nefrología, continúan existiendo importantes reticencias para su rutinario y juicioso empleo^{11,16}. Estas barreras para la adopción de los estudios genéticos se deben evaluar para intentar traspasarlas. Es posible que estos impedimentos se sustenten en varios puntos cardinales: falta de formación médica en enfermedades genéticas, falta de formación sobre las pruebas genéticas más adecuadas, falta de acceso al consejo genético y referencia al especialista adecuado, dudas sobre la seguridad para el paciente y necesidad de familiaridad y creencia en los exámenes genéticos.

La ERC continúa siendo una entidad clínica con una ambigüedad causal significativa con muchas áreas grises aún sobre el principal mecanismo biológico que conduce al daño renal. En los últimos años, y una clara demostración es el trabajo que se analiza, los nuevos métodos de análisis genético están permitiendo reducir estas áreas grises. Pese a todo, no debemos olvidar que las causas monogénicas de ERC pueden explicar un 10-20% de las causas. La visión clásica de la genética mendeliana, en la que una única variante génica causa directamente una enfermedad, está lejos del modelo multigénico de enfermedad renal, donde la interacción entre muchas variantes de material genético con pequeños efectos es necesaria para la explicación de un fenotipo determi-

nado. El conocimiento de las bases poligénicas de la ERC contribuirá a una mejor categorización de los pacientes con ERC y a un mejor diseño de estudios e intervenciones en nefrología. De hecho, la heterogeneidad en la ERC se ha propuesto como una de las principales causas de fracaso de muchos ensayos clínicos para determinar los potenciales beneficios de un fármaco. En definitiva, es conocido con elevada certeza que la ERC es una entidad patológica compleja con una elevada diversidad de modificadores moleculares y hasta con 100 diferentes vías biológicas implicadas en su fisiopatología¹⁷. Esta circunstancia, en vez de desanimarnos, nos debe llevar a estudios más profundos y concienzudos que permitan que en un futuro se puedan aplicar terapias génicas dirigidas¹⁸. No nos debemos conformar y asumir en nuestro quehacer diario la frase de Kierkegaard: «La angustia es la conciencia de la posibilidad».

Los estudios genéticos pueden permitir que muchas de estas enfermedades, que se consideran raras, se diagnostiquen con mayor precocidad. El diagnóstico de las enfermedades raras, a menudo, se retrasa. Un número importante de pacientes pueden progresar hacia el daño renal y precisar de tratamiento renal sustitutivo. El registro británico de enfermedades raras ha analizado a 27.285 pacientes entre 2010 y 2020 con 28 tipos de enfermedades renales en 108 unidades renales. Este estudio refleja que estos pacientes tienen un riesgo cinco veces superior de desarrollar fallo renal frente a los enfermos con el resto de las enfermedades renales¹⁹. De aquí se puede deducir que estudios genéticos correctamente dirigidos pueden reducir este retraso en el diagnóstico de certeza con importantes repercusiones en la evolución clínica de los enfermos.

Finalmente, España no es una excepción en cuanto al porcentaje de pacientes con ERC terminal sin un diagnóstico de certeza. Entre los 64.666 pacientes prevalentes en tratamiento renal sustitutivo en 2020, el 18% (11.639) tuvieron el diagnóstico de ERC de etiología no filiada y sólo el 2% tenía un diagnóstico de causa genética⁷. Por este motivo, la Sociedad Española de Nefrología (SEN) puso en marcha el estudio de detección de enfermedades hereditarias en pacientes con ERC avanzada de etiología no filiada (estudio GENSEN). La segunda causa de inicio de diálisis de los pacientes con enfermedad renal en España es la «no filiada», sin origen conocido (18%), sólo por detrás de la diabetes (26%). En muchos casos de enfermedad renal existe un alto riesgo de recidiva tras el trasplante renal y antecedentes familiares que hacen sospechar un origen hereditario; de ahí que, de manera muy acertada, la SEN haya puesto en marcha el estudio GENSEN para pacientes que hayan alcanzado el estadio V de ERC antes de los 45 años sin causa clara, cuyos resultados esperamos con sumo interés.

En definitiva, podemos afirmar a modo de epílogo y haciendo nuestras las palabras de Herbert Eugene Walter que: «La mejora del ambiente y de la educación puede favorecer a la generación ya nacida. La mejora de la sangre favorecerá a todas las generaciones futuras»²⁰.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflictos de interés en relación con el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rutherford A. Breve historia de todos los que han vivido. El relato de nuestros genes. Barcelona: Pasado y Presente, 2017.
- Dahl NK, Bloom MS, Chebib FT, Clark D, Westemeyer M, Jandaska S, et al. The clinical utility of genetic testing in the diagnosis and management of adults with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34:2039-50.
- GBD Chronic kidney disease collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709-33.
- Devuyst O, Knoers N, Remuzzi G, Schaefer F, Board of the Working Group of Inherited Kidney Disease of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014;383:1844-59.
- United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2022.
- Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG, Bjerrie AK, et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(Suppl 4):iv1-8.
- Sociedad Española de Nefrología (SEN). Diálisis y trasplante. Informe de 2022. Congreso de Nefrología 2023, Mallorca [consultado el 14 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN_2023_REER_V2_1_.pdf.
- Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:143-54.
- Carriazo S, Pérez-Gómez MV, Ortiz A. Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology. *Clin Kidney J.* 2020;13:504-9.
- Torra R, Furlano M, Ortiz A, Ars E. Genetic kidney diseases as an underrecognized cause of chronic kidney disease: the key role of international registry reports. *Clin Kidney J.* 2021;14:1879-85.
- Groopman EE, Marasa ME, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *Engl J Med.* 2019;380:142-51.
- KDIGO Conference participants. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2022;101:1126-41.
- Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:239-54.

14. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney disease: known knowns known unknowns. *Kidney Int.* 2024;105:684-701.
15. Gutiérrez E, Trujillo H, Aubert L, Sandino J, Hernández E, Auñón P, et al. ¿Por qué se debe incorporar el estudio genético a la práctica clínica habitual en nefrología? La utilidad de consultas monográficas. Una necesidad emergente. *Nefrología.* 2023;43:161-6.
16. Jayasinghe K, Stark Z, Kerr PG, Gaff C, Martyn M, Whitlam J, et al. Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease. *Genet Med.* 2021;23:183-91.
17. Fountoglou A, Deltas C, Siomou E, Dounousi E. Genome-wide association studies reconstructing chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:395-402.
18. Schambach A, Buchholz CJ, Torres-Ruiz R, Cichutek K, Morgan M, Trapani I, et al. A new age of precision gene therapy. *Lancet.* 2024;403:568-82.
19. Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. *Lancet.* 2024;403:1279-89.
20. Walter HE. *Genetics: An introduction to the study of heredity.* Nueva York: The Macmillan Company, 1914.

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

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

Resumen gráfico: **Cristina Castro**

Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Peset. Valencia

NefroPlus 2024;16(1):30

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.



REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Collins MG, Fahim MA, Pascoe EM, Hawley CM, Johnson DW, Varghese J, Hickey LE, Clayton PA, Dansie KB, McConnochie RC, Vergara LA, Kiriwandeniya C, Reidlinger D, Mount PF, Weinberg L, McArthur CJ, Coates PT, Endre ZH, Goodman D, Howard K, Howell M, Jamboti JS, Kanellis J, Laurence JM, Lim WH, McTaggart SJ, O'Connell PJ, Pilmore HL, Wong G, Chadban SJ; 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 Jul 8;402(10396):105-117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00642-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00642-6)

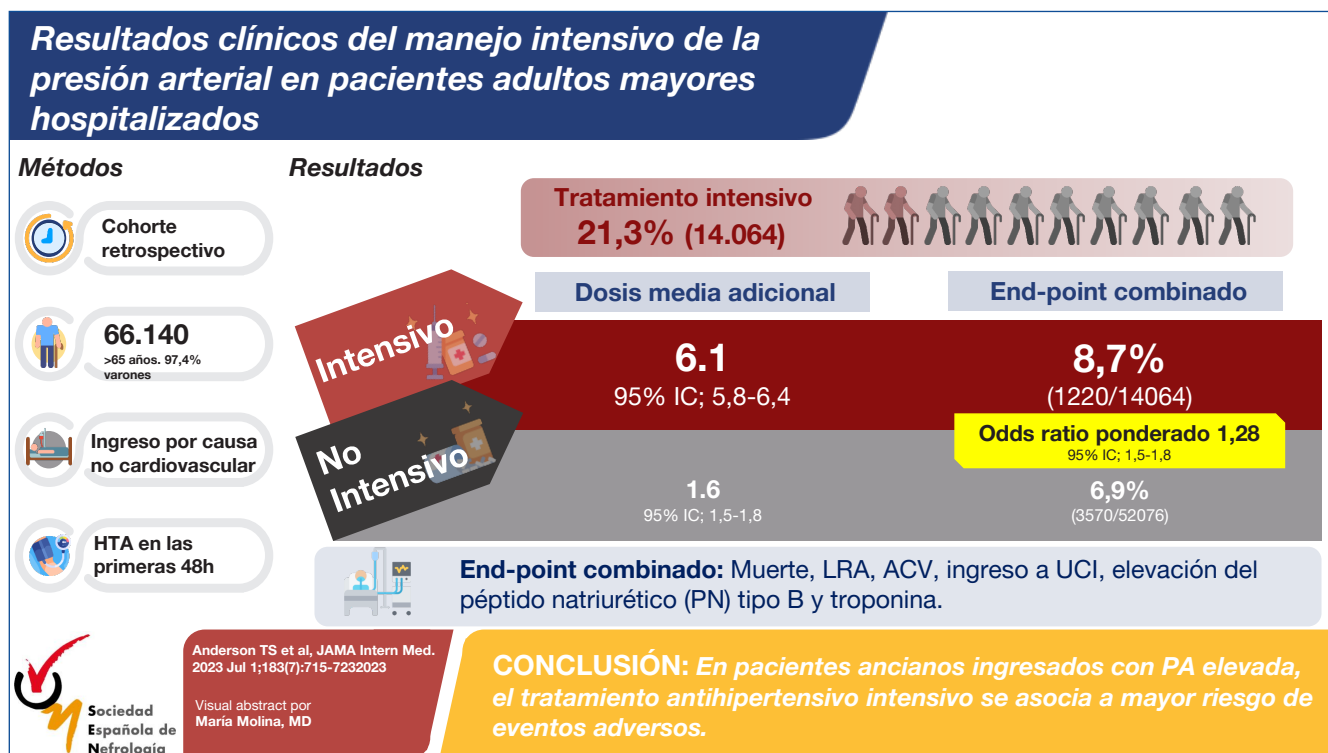
Resultados clínicos del manejo intensivo de la presión arterial en pacientes adultos mayores hospitalizados

Resumen gráfico: **María Molina**

Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

NefroPlus 2024;16(1):31

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.



REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Anderson TS, Herzig SJ, Jing B, Boscardin WJ, Fung K, Marcantonio ER, Steinman MA. Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults. JAMA Intern Med. 2023 Jul 1;183(7):715-723. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1667>

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

¿En pacientes pediátricos con nefropatía lúpica proliferativa (III o IV) añadir hidroxiclороquina al tratamiento estándar disminuye la actividad lúpica sistémica o renal?

Gheet F, Dawoud H, El-Shahaby W, Elrifayea S, Abdelnabi H. Hydroxychloroquine in children with proliferative lupus nephritis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr.* 2023;182:1685-95. doi: 10.1007/s00431-023-04837-0.

Análisis crítico: **Matilde Gil Villena¹, Joan Pacheco Campello², Pedro José Ortega López²**

¹Nefrología Infantil. Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

²Nefrología Infantil. Pediatría. Hospital Politécnico y Universitario La Fe. Valencia

NefroPlus 2024;16(1):33-37

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico en fase III, prospectivo, controlado con placebo, con un tiempo de seguimiento de 12 meses.

■ Asignación

- Aleatorización adaptativa covariable. Se utilizaron contenedores numerados y sellados para ocultar la asignación.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Unicéntrico en el Hospital Universitario de Tanta, Egipto.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Niños ≤ 18 años.
- Diagnósticos de lupus eritematoso sistémico (criterios SLICC) realizados *de novo* en el periodo de marzo de 2019 y diciembre de 2021.
- Diagnóstico de nefropatía lúpica por biopsia renal.
- Nefropatía lúpica III o IV, o mixta (III o IV con otra clase).

■ Criterios de exclusión

- Nefropatía lúpica I, II o V.
- Enfermedad renal crónica de grado 5.
- Evidencia de retinopatía en la presentación inicial.
- Neurolupus.
- Falta de adherencia al tratamiento y seguimiento.
- Enfermos graves.

■ Intervención

Se establecen dos grupos que reciben de base el *standard of care* de la nefropatía lúpica proliferativa (III o IV).

El grupo experimental se trata, además, con hidroxiclороquina (HCQ), 5 mg/kg/día y el otro, con placebo.

■ Variables de resultado

■ Variables primarias

- Actividad sistémica de la enfermedad: se utiliza la escala *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000* (SLEDAI) y se considera ausencia de actividad si SLEDAI < 4.
- Actividad renal. Definida por 3 escenarios:
 - Remisión parcial: disminución de la proteinuria al menos el 50% y menos de 3 g de proteinuria al día o índice de proteínas-creatinina (IPC) < 300 mg/mmol y función renal estable en el 10-15% de la basal.
 - Remisión completa: disminución de la proteinuria al menos el 50% y menos de 0,5 g de proteinuria al día o IPC < 50 mg/mmol y función renal estable en el 10-15% de la basal.
 - Sin remisión: no se ha alcanzado remisión parcial ni completa.

■ Variables secundarias

- Brotes de actividad lúpica (SLEDAI ≥ 4).
- *LN activity* (edema, proteinuria > 0,5 g al día, función renal disminuida).
- Efectos secundarios de la HCQ en 12 meses de seguimiento.

■ Tamaño muestral

Se estableció un tamaño muestral de 60 pacientes con ayuda del *software* G*Power 3.1.9, estableciendo una magnitud de efecto de 0,15, un error alfa de 0,05 y una potencia del 95%.

■ Promoción

The Science, Technology & Innovation Funding Authority en colaboración con The Egyptian Knowledge Bank.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.
Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

- Se constituyeron 2 grupos iniciales de 38 pacientes por grupo. Se excluyeron para el análisis los pacientes que no cumplieron el tratamiento o que perdieron el seguimiento, por lo que quedaron dos grupos de 30 pacientes cada uno.
- La exclusión por falta de cumplimiento del tratamiento fue mayor en el grupo HCQ que en el grupo placebo (5 frente a 2 pacientes).
- No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a los parámetros demográficos, analíticos e histopatológicos.
- La actividad inicial de la enfermedad (referida con la media y desviación estándar del índice SLEDAI) fue igual entre los grupos, pero no se especificó cuántos pacientes de cada grupo se incluían en cada categoría de actividad que estratifica este índice.
- Aunque no fueron estadísticamente significativas, se observaron las siguientes diferencias:
 - Mayor proporción de mujeres en el grupo de tratamiento (ratio varón/mujer: 1:9 frente a 1:5).
 - Se incluyeron dos casos de clase mixta IV-V en el grupo de tratamiento y ninguno en el de placebo.
 - En el grupo placebo, la proteinuria inicial fue ligeramente mayor (mediana: 2,8 g/día [rango intercuartílico (RIQ): 1,4-5,1] frente a 2,2 g/día [RIQ: 1,3-4,3]).
 - El colesterol inicial fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento (media: 286,3 mg/dl \pm 82,2 frente a 251,3 mg/dl \pm 52,9).
- La proteinuria se refirió sin ajustar por superficie corporal y la creatinina como valor absoluto, sin cálculo de filtrado glomerular estimado.

Análisis de resultados de las variables principales

Para completar el análisis realizado en el artículo en cuanto a las variables principales, procedemos al cálculo de índices terapéuticos en función de los resultados de las variables principales en las tablas 1 y 2.

Análisis de resultados de las variables secundarias

Variable secundaria 1

Pacientes con brote sistémico de enfermedad (SLEDAI \geq 4)

En la tabla del artículo original, en lo referente a los resultados de esta variable secundaria, no se aportan p en la tabla de resultados. Al hacer la tabla de contingencia 2 \times 2 y calcular χ^2 , obtenemos p = 0,044 a los 12 meses, con lo que, al haber significación estadística, realizamos el cálculo de los índices terapéuticos tomando como evento las recaídas a los 12 meses (tabla 3).

Al hacer el análisis de sensibilidad, suponiendo que el evento (recaídas) sucede en el 100% de los pacientes perdidos del grupo de tratamiento con HCQ, los intervalos incluyen el cero y, por tanto, no tienen significación estadística.

Variable secundaria 2

LN activity (edema, proteinuria > 0,5 g al día, función renal disminuida)

En esta segunda variable secundaria, no encontramos descrito en el artículo el grado de edema en los distintos grupos, ni en la tabla de resultados ni en el texto. Se describen los valores, comparados entre ambos grupos, de proteinuria en 24 h y creatinina plasmática con una p = 0,031 y p = 0,108 respectivamente. Sobre la recaída a los 6 y a los 12 meses, en el artículo no se aporta un valor de p. Se calcula p sin encontrar significación estadística al elaborar la tabla de contingencia, por lo que no realizamos los índices terapéuticos.

Variable secundaria 3

Efectos secundarios de la hidroxicloroquina en 12 meses de seguimiento

Los investigadores buscaron la aparición de efectos secundarios mucocutáneos (alopecia e hiperpigmentación) y oftalmológicos, explorando el fondo de ojo y la agudeza visual.

Tabla 1. Variable principal 1

Cálculo de índices terapéuticos tomando como evento deseable la «falta de actividad» a los 12 meses del tratamiento

IAB (%) (IC95%)	20% (-4,3-44,3%)
IRB (%) (IC95%)	40% (-8,7-114,7%)
NNT (IC95%)	5 (-23-2)

IAB: incremento absoluto del beneficio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRB: incremento relativo del beneficio; NNT: número necesario para tratar .

Tabla 2. Variable principal 2**Cálculo de índices terapéuticos tomando como evento deseable la remisión completa a los 12 meses del tratamiento**

IAB (%) (IC95%)	20% (-4,8-44,8%)
IRB (%) (IC95%)	50% (-11,4-154%)
NNT (IC95%)	5 (-21-2)

Cálculo de índices terapéuticos tomando como evento deseable la remisión completa o la remisión parcial a los 12 meses del tratamiento

IAB (%) (IC95%)	13,3% (-1,5-28,1%)
IRB (%) (IC95%)	16% (-2,5-37,9%)
NNT (IC95%)	8 (-67-4)

Cálculo de índices terapéuticos tomando como evento que debe evitarse las recaídas a los 12 meses del tratamiento

RAR (%) (IC95%)	-10% (-23,8-3,8%)
RRR (%) (IC95%)	-75% (-97-110,8%)
NNT (IC95%)	10 (-4-26)

IAB: incremento absoluto del beneficio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRB: incremento relativo del beneficio; NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Tabla 3. Cálculo de índices terapéuticos para variable secundaria 1

RAR (%) (IC95%)	-16,7% (-32,4- - 1%)
RRR (%) (IC95%)	-83,3% (-97,9-30,2%)
NNT (IC95%)	6 (3-100)

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

- Efectos mucocutáneos a los 12 meses:
 - Tres casos de hiperpigmentación en el grupo de tratamiento frente a ninguno en el control.
 - Un caso de alopecia frente a 2 casos en el grupo de placebo.
 - Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- Efectos oftalmológicos a los 12 meses:
 - Se objetivaron «cambios leves» (no se describen) en el fondo de ojo de 2 de los pacientes tratados con HCQ, aunque son normales todos los del grupo placebo. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
 - No hubo diferencias en la agudeza visual.

Otras variables

Los investigadores midieron y compararon entre los grupos los niveles de triglicéridos, colesterol, nitrógeno ureico en sangre (BUN), albúmina sérica, detección de anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) y complemento (C3 y C4).

A los 12 meses existieron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de tratamiento en los niveles medios de triglicéridos, colesterol y anticuerpos anti-dsDNA.

Efectos secundarios

Descritos en el apartado de variables secundarias.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que el tratamiento adyuvante con hidroxiclороquina en niños diagnosticados de nefritis lúpica proliferativa (clases III, IV y IV-V) mejora el pronóstico renal, aumentando las tasas de remisión y disminuyendo las recaídas, todo ello con pocos efectos secundarios (hiperpigmentación y retinopatía leve).

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

- Se trata de un ensayo clínico de fase III unicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos. El objetivo está claramente expuesto. Tras la lectura del artículo apreciamos limitaciones metodológicas que pasamos a detallar.
- En primer lugar, a la hora de hacer el cálculo del tamaño muestral no se especifica qué variable de resultado se ha tenido en cuenta para el cálculo de la magnitud del efecto. De esta forma no sabemos interpretar este parámetro ni si los grupos cuentan con los pacientes necesarios para la validez del estudio.
- En segundo lugar, en cuanto a los criterios de selección de la muestra, hay dos aspectos que cabe destacar.
 - Por un lado, en los criterios de exclusión entran los pacientes graves o *seriously compromised patients*. Los autores no definen las características de los pacientes de este grupo.
 - Por otro lado, incluyen como criterio de exclusión la pérdida del seguimiento o el abandono del tratamiento. Se utiliza un evento que sucede durante el seguimiento, con el estudio en marcha, para definir la población objetivo de estudio. Esto queda de manifiesto en el esquema CONSORT del ensayo. Tras valorar como aptos a 98 pacientes, se excluye a 24 pacientes inicialmente y queda un grupo de 76 que se distribuyen aleatoriamente en dos grupos de 38. De ellos, 8 pacientes en cada grupo se excluyen del análisis por ser malos cumplidores del fármaco o pérdida de seguimiento. Estos pacientes son, en realidad, pérdidas que se han excluido del análisis, realizado por grupos finales y no por intención de tratar, como veremos más adelante.
- En tercer lugar, en el apartado donde se definen las variables del estudio encontramos limitaciones.
 - Las variables principales están bien descritas.
 - Las variables secundarias no están bien definidas; en particular, la variable actividad de la nefropatía o *LN activity*. Se trata de una variable compuesta por la combinación de 3 elementos: edema, incremento de proteinuria > 0,5 g/día e *increased kidney functions*. Ninguno de los 3 elementos está bien definido. No hay conjunción *o/y* entre ellos. Interpretamos que *increased kidney functions* quiere decir en realidad creatinina en ascenso.
 - En cambio, encontramos un apartado de «recaída» en la exposición de resultados, que no se ha nombrado previamente como variable secundaria. Esto nos hace pensar que, en el planteamiento, cuando hablan de *LN activity*, se pueden estar refiriendo a recaída de la enfermedad a nivel renal. Así lo hemos interpretado en el análisis de resultados.
 - Todo ello genera una importante confusión a la hora de interpretar los resultados.
 - A este mismo respecto, consideramos una limitación importante, al tratarse de población pediátrica, el uso de algunas determinaciones en valores absolutos; en concreto, la proteinuria y la creatinina sérica como marcador de función renal. La proteinuria se recoge sin ajustar por superficie corporal y la creatinina sérica, como valor absoluto sin tener en cuenta que en el amplio rango de edad de la población pediátrica los valores de normalidad cambian. Se echa en falta el cálculo del filtrado glomerular estimado como índice funcional de mayor calidad.
- En cuarto lugar y como limitación importante de este estudio de cara a la validez interna, es el manejo de las pérdidas y el análisis realizado por grupos finales, y no por intención de tratar. El número de pérdidas en ambos grupos (21%) es muy importante. Además, las pérdidas en el grupo de la intervención se produjeron por abandono del tratamiento experimental, hecho trascendente a la hora de analizar los resultados.
- Con las limitaciones metodológicas descritas hasta ahora, los resultados son de entrada poco valorables. Aun así, si nos adentramos en el estudio de los resultados observamos que:
 - Se analizan las dos variables principales (actividad sistémica medida por SLEDAI y actividad renal) y las tres secundarias (recaídas en forma de brote sistémico, recaída de actividad renal y efectos secundarios del tratamiento).
 - Los estudios estadísticos realizados proporcionan un grado de significación estadística para las comparaciones en ambos grupos de forma general para cada variable.
 - El problema surge cuando se intenta hacer un estudio pormenorizado por subgrupos cuando la comparación alcanza un grado de significación estadística. Resulta muy complicado hallar la explicación detallada en el artículo.
- A esto se añaden algunos elementos que nos han llamado la atención y que consideramos que son más «erratas» que limitaciones metodológicas.
 - El ya mencionado *increased kidney function* en el que asumimos que se refieren a un aumento de la creatinina sérica.
 - En la tabla 3, parece que están invertidos el orden, la media y las desviaciones estándar de la albúmina sérica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Por todas las razones expuestas con anterioridad consideramos que se trata de un ensayo clínico con graves limitaciones metodológicas. Este hecho hace que los resultados sean poco valorables pese a la significación estadística expuesta por los autores en el artículo. Pensamos que el ensayo aquí reflejado no tiene la repercusión clínica deseada ni es lo suficientemente sólido para tener una adecuada validez.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefritis lúpica

Subespecialidad: Nefrología pediátrica

Tipo de artículo: Tratamiento. Ensayo clínico en fase III

Palabras clave: Hidroxicloroquina. Nefritis lúpica. Pediatría

NIVEL DE EVIDENCIA: Muy baja

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

¿Ofrecen los antagonistas selectivos de la endotelina A algún beneficio añadido a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o a los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el tratamiento de la enfermedad renal crónica?

Heerspink HJL, Kiyosue A, Wheeler DC, Lin M, Wijkmark E, Carlson G, et al. Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial. *Lancet*. 2023;402:2004-17. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02230-4.

Análisis crítico: Patricia Muñoz Ramos¹, Antonio de Santos Wilhelmi², Ana Sánchez Horrillo³, Alicia Cabrera Cárdenas⁴, Yohana Gil Giraldo⁵

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

⁴Servicio de Nefrología. Centro de diálisis Los Llanos II. Getafe. Madrid

⁵Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

NefroPlus 2024;16(1):38-41

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico en fase 2b aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con una mediana de seguimiento de 14 semanas, de las cuales 12 semanas fueron de tratamiento activo y 2 semanas posteriores de lavado.

■ Asignación

- Aleatorizada 2:1:2 a zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg o zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg o placebo + dapagliflozina 10 mg y estratificada según diabetes (sí/no) y filtrado glomerular (≤ 45 frente a > 45 ml/min/1,73 m²).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- En el estudio ZENITH-CKD se incluyó a pacientes de 170 centros de 18 países pertenecientes a los cinco continentes.

■ Pacientes

Se incluyó a 449 pacientes.



■ Criterios de inclusión

- Adultos de ambos sexos.
- Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular estimado de hasta 20 ml/min/1,73 m²
- Ratio albúmina/creatinina entre 150 y 5.000 mg/g.
- Si había tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), no se modificaba la dosis en las 4 semanas previas (no es criterio de inclusión estricto el tratamiento con IECA/ARA-II; de hecho hay un 14% aproximadamente de pacientes en cada grupo sin dicho tratamiento).
- Sin tratamiento previo con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el mes previo.

■ Criterios de exclusión

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Poliquistosis renal autosómica dominante o recesiva.
- Síndrome coronario agudo en los últimos 3 meses.
- Insuficiencia cardíaca aguda con necesidad de hospitalización.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.
Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Péptido natriurético cerebral (BNP) basal \geq 200 pg/ml o propéptido natriurético cerebral aminoterminal (NT-proBNP) basal \geq 600 pg/ml.
- BNP \geq 400 pg/ml o NT-proBNP \geq 1.200 pg/ml si tenían fibrilación auricular.

■ Intervención

La intervención fue añadir zibotentán o placebo al tratamiento indicado para la enfermedad renal crónica de cualquier causa (IECA/ARA-II e iSGLT2). La distribución por grupos fue:

- **Grupo 1:** zibotentán a dosis de 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg.
- **Grupo 2:** zibotentán a dosis de 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg.
- **Grupo 3:** placebo + dapagliflozina 10 mg.

El análisis se ha realizado por protocolo.

■ Variables de resultado

El objetivo primario fue evaluar el efecto del zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg frente a placebo + dapagliflozina 10 mg sobre el cambio en el cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) tras 12 semanas de tratamiento. Otros objetivos secundarios fueron: la

diferencia de presión arterial tras 12 semanas de tratamiento, el cambio en el filtrado glomerular en las semanas 1, 12 y 14, y la comparación entre el grupo de zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina y dapagliflozina + placebo en el cambio en el UACR tras 12 semanas de tratamiento.

■ Tamaño muestral



Se estableció un tamaño muestral de 150 pacientes en el grupo de zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg y 150 pacientes el grupo de dapagliflozina 10 mg + placebo para alcanzar una potencia del 80% para detectar una reducción del UACR de al menos el 25% con un error de tipo I de 1 cola del 5%, suponiendo una tasa de abandono del 10%.

Para los modelos de dosis y respuesta, se estimó un tamaño de muestra de 150 participantes en los grupos de zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg y placebo + dapagliflozina 10 mg, y 77 participantes evaluables en el grupo de zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg para alcanzar una potencia del 78%.

■ Promoción

El ensayo clínico fue financiado por Astra Zeneca.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se trata de grupos de características comparables, aunque cabe destacar un discreto mayor porcentaje de pacientes de raza negra y blanca (frente a asiáticos y otras) en el grupo de dapagliflozina + placebo y un leve incremento del UACR basal en este grupo. Además, el grupo de dapagliflozina + placebo tiene el 10% de insuficiencia cardíaca (IC) mientras que los grupos tratados con zibotentán tienen menos, el 3% los de 0,25 mg y el 6% los de 1,5 mg.

Resultados de la variable principal

Los pacientes tratados en el grupo de zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg presentaron una reducción del cociente albúmina/creatinina del 52,5% (intervalo de confianza del 90% [IC90%] del -59 al -44,9%), mientras que los pacientes tratados en el grupo de placebo + dapagliflozina 10 mg presentaron una reducción del 28,3% (IC90% del -37,8 al -17,4%) tras 12 semanas de tratamiento, lo que suponía una reducción del UACR del 33,7% (IC90% del -42,5 al -23,5%; $p < 0,0001$) entre ambos grupos.

Resultados de las variables secundarias

La reducción de la presión arterial fue mayor en los pacientes de los grupos tratados con zibotentán tras 12 semanas de tratamiento, la caída del filtrado glomerular estimado (FGe) se produjo en los tres grupos tras la primera semana de tratamiento aunque fue mayor en el grupo tratado con zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg (-0,8 ml/min/1,73 m² respecto a dapagliflozina 10 mg + placebo en la semana 1 y -1,1 ml/min/1,73 m² en la semana 12). En la semana 14, tras el periodo de lavado, los pacientes que recibieron tratamiento con zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg y aquellos que recibieron placebo + dapagliflozina 10 mg recuperaron valores basales de FGe, mientras que en los pacientes que recibieron zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg el FGe se mantuvo estable respecto a la semana 12. Por último, se produjo una reducción del 27% (IC90% del -38,5 al -13,6%; $p = 0,0022$) del UACR en el grupo tratado con zibotentán a dosis de 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg frente al grupo tratado con placebo + dapagliflozina 10 mg.

Efectos secundarios

La notificación del efecto adverso preespecificado de retención hídrica fue más frecuente en el grupo tratado con dosis más elevadas de zibotentán + dapagliflozina (18%), seguido del grupo tratado con dosis menores de zibotentán + dapagliflozina (9%) y en últi-

mo lugar de aquellos que recibieron placebo + dapagliflozina (8%). Solo se comunicaron seis casos de descompensación de IC, cuatro en el grupo de zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina y dos en el grupo de zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que el tratamiento combinado con dosis bajas de zibotentán 0,25 mg y dapagliflozina 10 mg es eficaz en la reducción de la albuminuria en pacientes con enfermedad renal crónica con un aceptable perfil de seguridad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio ZENITH-CKD nos vuelve a confirmar la eficacia de los antagonistas de los receptores de la endotelina en la reducción de la albuminuria¹ y, además, aporta dos aspectos novedosos: se utiliza un antagonista selectivo y se ha realizado en pacientes en tratamiento con IECA/ARA-II e iSGLT2. Entre las fortalezas del estudio nos encontramos que se trata de un ensayo clínico aleatorizado a grupo activo-grupo control y con una muestra con buena representación de los diferentes estadios de enfermedad renal, tanto de filtrado glomerular como de albuminuria, así como una distribución homogénea de las diferentes comorbilidades de los pacientes con enfermedad renal.

Entre los efectos positivos que encontramos del zibotentán, vemos que consigue reducciones de albuminuria del 50% aproximadamente y que este efecto es independiente del descenso de la presión arterial, que es otro de los efectos positivos de este fármaco. Al igual que los iSGLT2, al iniciar el tratamiento, se produce un descenso del filtrado glomerular, pero sin diferencias significativas respecto a los pacientes que sólo están en tratamiento con dapagliflozina.

Uno de los aspectos más importantes del estudio es la presencia de efectos adversos, en concreto la denominada «retención de líquidos». Este hecho se dio con tanta frecuencia que fue necesario detener el estudio durante la fase de selección y modificar el protocolo para eliminar el grupo que estaba recibiendo tratamiento con zibotentán 5 mg, tanto en monoterapia como en combinación con dapagliflozina.

El estudio tuvo el reclutamiento previsto para obtener conclusiones clínicamente relevantes. Sin embargo, sólo el 85% de los participantes completaron el estudio, lo que supuso una tasa del abandono del 15%, frente al 10% estipulado para calcular el tamaño de la muestra. Además, sólo el 74% completaron el tratamiento y la principal causa de interrupción fue la aparición de efectos adversos, lo cual puede constituir un sesgo de selección y puede influir en el hecho de que el estudio no cuente con la potencia estadística suficiente como para detectar diferencias en episodios de retención hídrica e insuficiencia cardiaca.

En cuanto a la representatividad de la muestra, debido a los criterios de exclusión planteados en el protocolo, la población de pacientes con mayor riesgo de retención hídrica y desarrollo de descompensación de IC no están incluidos en el estudio, lo cual puede sobreestimar la seguridad del zibotentán. Uno de los aspectos más llamativos es que el grupo tratado con dapagliflozina + placebo presentaba una mayor prevalencia de IC respecto a los grupos tratados con zibotentán, lo cual les confería una predisposición más favorable a presentar episodios de retención hidrosalina y a pesar de ello fueron los grupos tratados con zibotentán los que presentaron más episodios de este efecto adverso. Si bien es cierto que los pacientes tratados con zibotentán 1,5 mg presentaban menor proporción de tratamiento con diuréticos (el 34 frente al 40% del grupo tratado con zibotentán 0,25 mg y el 42% del grupo tratado con dapagliflozina + placebo).

Asimismo, como exponen los autores, el tiempo de seguimiento de 12 semanas puede resultar escaso cuando se trata de evaluar la reducción de la proteinuria y la progresión de enfermedad renal crónica y no se pueden extraer conclusiones sobre el efecto del zibotentán sobre objetivos renales a largo plazo.

Otra de las limitaciones del estudio fue que en la semana 12, el 33% de los pacientes incluidos no contaban con determinación del UACR cuyo descenso constituía el objetivo primario del presente trabajo. Además, el objetivo primario de seguridad de dosis de zibotentán más elevadas no se cumplió debido a un aumento de riesgo de la retención hídrica a pesar del mayor beneficio sobre la reducción de la proteinuria.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento con dosis bajas de zibotentán es eficaz en la reducción de la proteinuria en pacientes con tratamiento optimizado según las guías de práctica clínica, si bien es cierto que no lo vemos indicado en pacientes con antecedentes de IC debido al elevado riesgo de retención hídrica. Se necesitan estudios en fase III para confirmar los resultados obtenidos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Tema: Proteinuria y progresión de la ERC

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Proteinuria. Progresión de la ERC. Retención hídrica. Insuficiencia cardiaca. Zibotentán

NIVEL DE EVIDENCIA: Elevado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses en relación con el artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heerspink HJL, Xie D, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, et al.; on behalf on the SONAR Investigators. Early Response in Albuminuria and Long-Term Kidney Protection during Treatment with an Endothelin Receptor Antagonist: A Prespecified Analysis from the SONAR Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:2900-11. doi: 10.1681/ASN.2021030391. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34551995; PMCID: PMC8806086.

¿Mejora el esparsentán el pronóstico renal en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria?

Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Canetta P, Chae DW, et al.; DUPRO Steering Committee and DUPLEX Investigators. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2023;389:2436-45. doi: 10.1056/NEJMoa2308550.

Análisis crítico: Javier Naranjo Muñoz¹, Marina Sánchez-Agosta Martínez², Ignacio Lorenzo Ferris³

¹Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

²Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz

³Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

NefroPlus 2024;16(1):42-45

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico internacional de fase 3, aleatorizado, activo-controlado con una duración de 108 semanas.

■ Asignación

- Aleatorización (1:1) para recibir esparsentán (dosis objetivo: 800 mg por día) o irbesartán (dosis objetivo: 300 mg por día). La aleatorización de pacientes se estratificó según el cociente proteína/creatinina en orina ($\leq 3,5$ o $> 3,5$ para pacientes ≥ 18 años; ≤ 2 o > 2 para pacientes < 18 años) y tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) (de ≥ 30 a < 60 o ≥ 60 ml por minuto por $1,73$ m²).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Se incluyó a pacientes de 240 centros de investigación a nivel mundial.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes entre 8 y 75 años, ambos inclusive.
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) con confirmación histológica en biopsia renal o con una variante patogénica en una proteína podocitaria asociada a la GEFS en el estudio genético.
- Cociente proteína/creatinina en orina mayor de $1,5$ g/g.
- TFGe > 30 ml/min/ $1,73$ m².

■ Criterios de exclusión

- GEFS secundarias a otra causa.

■ Intervención

- Análisis realizado por intención de tratar. Se distribuyó aleatoriamente a 371 pacientes de la siguiente manera:
- A 184 se les asignó esparsentán; de éstos, 166 (90,7%) recibieron la dosis objetivo.
 - A 187 se les asignó irbesartán; de éstos, 169 (90,4%) recibieron la dosis objetivo.

■ Variables de resultado

La **variable principal** analizada fue el descenso de la TFGe (en EE. UU. se consideró el descenso de la TFGe desde el día 1 hasta la semana 108, mientras que en el resto de los países se consideró el descenso de la TFGe desde la semana 6 hasta la semana 108).

Las **variables secundarias** analizadas fueron:

- Descenso de la TFGe desde el día 1 hasta la semana 108 (EE.UU.).
- Descenso de la TFGe desde la semana 6 hasta la semana 108 (todos los países excepto EE. UU.).
- Descenso de la TFGe desde el día 1 hasta la semana 112 (4 semanas después de la última dosis del fármaco).
- Variación en el cociente proteína/creatinina en orina.
- Remisión parcial de la proteinuria (cociente proteína/creatinina en orina menor de $1,5$ g/g o reducción del 40% respecto al basal).
- Remisión completa de la proteinuria (cociente proteína/creatinina en orina $< 0,3$ g/g en algún momento del ensayo).
- Insuficiencia renal terminal (inicio de terapia renal sustitutiva o una TFGe < 15 ml/min/ $1,73$ m² de forma mantenida).
- Variable renal compuesta: descenso de la TFGe $> 40\%$, fallo renal o muerte.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

- Variable renal compuesta: descenso de la TFGe > 50%, fallo renal o muerte renal.
- Variación de la presión arterial respecto a la basal.

■ Tamaño muestral



Se estimó que 300 pacientes proporcionarán al ensayo al menos un 90% de potencia para diferenciar entre tratamientos si existiera una diferencia en el descenso del filtrado de 2,5 ml/min/1,73 m².

■ Promoción

Estudio diseñado y financiado por Travele Therapeutics; DUPLEX Clinical Trials (NCT03493685). Fue apro-

bado por las autoridades sanitarias pertinentes y las juntas de revisión institucionales. Un comité directivo independiente supervisó la realización del ensayo y fue responsable de la integridad científica. Un comité independiente de seguimiento de datos y seguridad evaluó la seguridad. La adquisición de datos fue realizada por los investigadores. Un proveedor independiente analizó los datos con la supervisión del patrocinador. Los autores garantizan la exactitud e integridad de los datos y la fidelidad del ensayo al protocolo. Existían acuerdos de confidencialidad entre el patrocinador y los autores.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

De un total de 724 pacientes, 371 fueron distribuidos al azar; a 184 se les asignó a esparsentán y a 187, irbesartán. Las características de los pacientes fueron similares en los dos grupos (edad, filtrado glomerular basal, cifras de presión arterial, nivel de albúmina y potasio basal, historia de síndrome nefrótico, tratamiento inmunosupresor).

Variable principal

Tras las 108 semanas de seguimiento, no hubo diferencias significativas en el descenso de la TFGe entre los grupos. Se observó una disminución de la TFGe durante las primeras 6 semanas con esparsentán y, en menor grado, con irbesartán (-4,1 ml/min/1,73 m² frente a -0,8 ml/min/1,73 m²). La pendiente de la TFGe de la semana 6 a la semana 108 fue menor en el grupo de esparsentán, pero sin objetivar diferencias significativas (tabla 1).

Variables secundarias

Se objetivó una mayor reducción del cociente proteína/creatinina en orina en los pacientes con esparsentán a las 6 semanas y esta reducción se mantuvo hasta las 108 semanas.

Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de esparsentán que en el grupo de irbesartán tuvieron una remisión parcial de la proteinuria (el 37,5 frente al 22,6%; riesgo relativo: 1,60; intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 1,13 a 2,25) al final del seguimiento. La remisión completa fue más frecuente con esparsentán que con irbesartán (el 18,5 frente al 7,5%; riesgo relativo: 2,47;

Tabla 1. Descenso y cambio de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe)

Variable	Esparsentán (n = 184)	Irbesartán (n = 187)	Diferencia	Valor p
Descenso medio de la TFGe (mínimos cuadrados, ml/min)				
Pendiente total de la TFGe (del día 1 a la semana 108)	-5,4 (de -6,9 a -3,9)	-5,7 (de -7,2 a -4,3)	0,3 (de -1,7 a 2,4)	0,75
Pendiente crónica de TFGe (de la semana 6 a la semana 108)	-4,8 (de -6,3 a -3,3)	-5,7 (de -7,2 a -4,2)	0,9 (de -1,3 a 3,0)	0,42
Cambio medio de la TFGe desde el inicio hasta la semana 112 (mínimos cuadrados, ml/min)*	-10,4 (de -12,6 a -8,1)	-12,1 (de -14,4 a -9,9)	1,8 (de -1,4 a 4,9)	

*Pacientes que completaron las 108 semanas de tratamiento (129 pacientes en el grupo de esparsentán y 136 pacientes en el grupo de irbesartán).

IC95%: de 1,37 a 4,45). Esta remisión se produjo antes con esparsentán que con irbesartán. En el grupo de esparsentán, 29 de los 34 pacientes (85,3%) que tuvieron remisión completa mantuvieron la remisión sin regresar al cociente proteína/creatinina urinario inicial y la remisión completa se mantuvo por más tiempo en el grupo de pacientes con esparsentán.

Un total de 12 pacientes (6,5%) en el grupo de esparsentán y de 21 pacientes en el grupo de irbesartán (11,2%) presentaron insuficiencia renal (riesgo relativo: 0,58; IC95%: de 0,31 a 1,07).

La variable renal compuesta de descenso de la TFGe > 40%, fallo renal o muerte ocurrió en 37 pacientes en el grupo de esparsentán frente a 43 en el grupo de irbesartán (el 20,1 frente al 23,0%); riesgo relativo: 0,87; IC95%: de 0,60 a 1,23. La variable renal compuesta de descenso de la TFGe > 50%, fallo renal o muerte renal ocurrió en 21 pacientes en el grupo de esparsentán frente a 31 en el grupo de irbesartán (el 11,4 frente al 16,6%); riesgo relativo: 0,68; IC95%: de 0,43 a 1,10.

Efectos secundarios

Los eventos adversos más comunes fueron la infección por SARS-CoV-2, el edema periférico e hiperpotasemia. Se interrumpió el tratamiento a causa de los efectos secundarios en 26 pacientes (14,1%) en el grupo de esparsentán y en 22 pacientes (11,8%) en el grupo de irbesartán. Se produjeron elevación de transaminasas (más de 3 veces el límite superior del rango normal) en 5 de 184 pacientes (2,7%) en el grupo de esparsentán y en 4 de 185 pacientes (2,2%) en el grupo de irbesartán. No hubo casos de lesión hepática inducida por el fármaco.

Hubo 4 muertes (2,2%) en el grupo de esparsentán y 3 (1,6%) en el grupo de irbesartán. Se consideró que una de las muertes en el grupo de esparsentán (por carcinoma neuroendocrino) estaba posiblemente relacionada con el tratamiento.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores establecen que, en este ensayo, no se observaron diferencias significativas en el declive de la TFGe entre el grupo de esparsentán y el grupo de irbesartán a las 108 semanas de tratamiento, a pesar de una reducción relativa de la proteinuria con esparsentán. El perfil de seguridad de esparsentán fue similar al de irbesartán.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Varios estudios han demostrado que los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los antagonistas del receptor de la endotelina 1 reducen la proteinuria 1-2¹⁻³. En el ensayo clínico de fase 2 (DUET) se pudo observar cómo el uso de esparsentán redujo significativamente la proteinuria después de 8 semanas de tratamiento respecto al irbesartán⁴.

En el presente estudio de fase 3 (DUPLEX) no se ha demostrado una diferencia significativa en el descenso de la TFGe entre los dos fármacos. Sin embargo, se han obtenido unos resultados similares al estudio DUET en cuanto a la reducción de la proteinuria y a la remisión parcial con el esparsentán. Esta reducción se observó a las 36 semanas y se mantuvo hasta el final del seguimiento. Al finalizar el estudio (108 semanas), todos los resultados relacionados con la proteinuria favorecieron al esparsentán: mayor reducción de proteinuria y mayor número de pacientes con remisión parcial y completa. Numerosos estudios en la bibliografía han demostrado que la remisión parcial o completa de la proteinuria se asocian con beneficios a largo plazo en el enlentecimiento del descenso de la TFGe⁴⁻⁶; por tanto, es posible que sea necesario un tiempo de seguimiento más prolongado para demostrar la preservación de la función renal a lo largo del tiempo.

El estudio DUPLEX presenta ciertas limitaciones que han podido contribuir a la falta de significación estadística en relación con el descenso de la TFGe: la heterogeneidad de la población (en edad y raza, y en los criterios utilizados para el diagnóstico de la enfermedad), la utilización de inmunosupresores, la naturaleza recurrente de la GEFS y el descenso inicial de la TFGe que se observó tras el inicio de esparsentán. El tamaño muestral del estudio fue elegido teniendo en cuenta una reducción de la proteinuria del 30% y en el estudio únicamente es del 16%.

El perfil de seguridad general de esparsentán fue similar al de irbesartán. No se identificaron problemas respecto a la retención de líquidos con esparsentán, a diferencia de los datos observados en el uso de este fármaco en la nefropatía por IgA⁷.

Un aspecto positivo del estudio fue que con las dos variables renales compuestas utilizadas en este ensayo se observó una menor proporción de pacientes en el grupo de esparsentán (20 y 11,4% frente al 23 y 16,6%). Por ello, aunque no se alcanzará una reducción significativa del descenso de la TFGe, un retraso en la necesidad de una terapia de reemplazo renal es un resultado de gran importancia clínica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El esparsentán no ha demostrado una reducción en el descenso de la TFGe. La población del estudio fue muy heterogénea y el seguimiento pudo ser insuficiente para sacar conclusiones en relación con la preservación de la función renal. Sin embargo, la reducción de la proteinuria y el aumento del porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión parcial y total con esparsentán lo hacen ser un fármaco que debe tenerse en cuenta para el manejo de la GSFS. Estudios futuros mostrarán si este efecto beneficioso presenta nefroprotección a largo plazo.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Glomerulonefritis

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Proteinuria. Esparsentán. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Remisión. Tasa de filtrado glomerular

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

Los Dres. Naranjo Muñoz, Sánchez-Agosta Martínez y Lorenzo Ferris declaramos que no tenemos conflictos de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campbell KN, Pennese N, Zaffalon A, et al. Efficacy and safety of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker therapies in primary focal segmental glomerulosclerosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med.* 2022;4:100457.
2. Du Y-H, Guan C-J, Li L-Y, Gan P. Efficacy and safety of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2022;11:1093-101.
3. Benigni A, Buelli S, Kohan DE. Endothelin- targeted new treatments for proteinuric and inflammatory glomerular diseases: focus on the added value to antirenin- angiotensin system inhibition. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:763-75.
4. Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, Derebail VK, Gambaro G, et al.; DUET Study Group. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2745-54. doi: 10.1681/ASN.2018010091. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:518. PMID: 30361325; PMCID: PMC6218860.
5. Troost JP, Trachtman H, Spino C, Kaskel FJ, Friedman A, Moxey-Mims MM, et al. Proteinuria Reduction and Kidney Survival in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:216-25. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.014. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32791086; PMCID: PMC7854818.
6. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1061-8. doi: 10.1681/ASN.2004070593. Epub 2005 Feb 16. PMID: 15716334.
7. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al.; PROTECT Investigators. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet.* 2023;401:1584-94. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00569-X. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37015244.

¿Es factible y útil la dieta cetogénica en la poliquistosis renal autosómica dominante?

Cukoski S, Lindemann CH, Arjune S, Todorova P, Brecht T, Kühn A, et al. Feasibility and impact of ketogenic dietary interventions in polycystic kidney disease: KETO-ADPKD-a randomized controlled trial. *Cell Rep Med.* 2023;4:101283.

Análisis crítico: Cecilia Dall'Anese Siegenthaler, Esther Nájera Galarreta, Aránzazu Pardo Ruiz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Pedro. Logroño

NefroPlus 2024;16(1):46-49

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- KETO-ADPKD fue un ensayo exploratorio prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto y unicéntrico del Hospital Universitario de Colonia (Alemania). La duración del estudio fue de 5 meses, incluido un periodo de intervención dietética de 3 meses y un periodo de seguimiento posterior de 4 semanas.

■ Asignación

- Los pacientes fueron asignados en una proporción de 1:1:1 a los grupos de intervención, estratificados por edad (< 45 años, ≥ 45 años) y sexo. En cada estrato se utilizaron bloques permutados aleatorios de tamaño 3.

■ Enmascaramiento

- Ninguno (estudio abierto).

■ Ámbito

- Realizado en un solo centro (Hospital Universitario de Colonia, Alemania)

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), enfermedad renal crónica en estadio G1-3 y presencia de, al menos, uno de los siguientes:
 - Clase 1C-E de Mayo.
 - Mutación *PKD1* truncada.
 - Aparición de hipertensión arterial o síntomas urológicos en menores de 35 años.
 - Familiares de primer o segundo grado que alcanzan insuficiencia renal antes de los 60 años.
 - Puntuación del algoritmo *Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease* (PROPCKD) > 6.

■ Criterios de exclusión

- Peso insuficiente u obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≤ 18,5 kg/m² o ≥ 35 kg/m²).

- Exposición a una dieta cetogénica durante más de 2 semanas en los últimos 6 meses.
- Participación en un programa de pérdida de peso en los últimos 6 meses.
- Estilo de vida vegano.
- Tratamiento actual (o en los últimos 6 meses) con tolvaptán o un análogo de la somatostatina.
- Patologías que prohíben el uso de una dieta cetogénica (trastornos de la alimentación, abuso de alcohol, diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2 dependiente de insulina).
- Contraindicaciones para la resonancia magnética.
- Embarazo o lactancia.
- Ausencia de medidas anticonceptivas seguras o falta de aparición de la menopausia.

■ Intervención

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de intervención: un grupo que recibió una dieta baja en carbohidratos y alta en grasas (grupo Keto), un grupo que siguió una dieta líquida de 3 días una vez al mes (grupo Ayuno) y un grupo de control que recibió asesoramiento dietético de rutina para pacientes con PQRAD (grupo Control).

■ Variables de resultado

El criterio de valoración principal de este ensayo, destinado a evaluar la factibilidad de las intervenciones dietéticas cetogénicas, se definió como una combinación de una prueba metabólica capaz de detectar la cetosis (ácido β-hidroxibutírico [BHB] en la sangre y acetona en el aliento) y los resultados de un cuestionario de viabilidad comunicado por los pacientes.

Se evaluaron otros resultados secundarios. Cabe destacar los siguientes:

- Efectos sobre el peso y la composición corporal.

- Diferencias en el peso renal (htTKV) y/o hepático (htTLV) total ajustado por altura.
- Impacto sobre la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) basada en la creatinina sérica y la cistatina-C, valorando el potencial papel/implicación de la hiperfiltración glomerular (a través del cociente albúmina/creatinina) y la presión arterial (PA) en dichos resultados.

■ Tamaño muestral



No fue necesario establecer un tamaño muestral, ya que se asumió que el 75% cumplían los criterios de inclusión y eran capaces de seguir las intervenciones dietéticas.

■ Promoción o patrocinio

El ensayo se realizó con el apoyo de la PKD Foundation y la Universidad de Colonia (Alemania).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Un total de 66 pacientes fueron aleatorizados en el estudio y asignados a uno de los tres grupos de intervención. Un primer grupo siguió una dieta cetogénica (KD, por sus siglas en inglés), baja en carbohidratos y azúcar, pero alta en grasas, durante 3 meses. El segundo grupo hizo 3 días de ayuno con agua (WF, por sus siglas en inglés) cada mes durante el periodo de estudio, lo que también conduce al metabolismo cetogénico. El tercer grupo de control siguió las recomendaciones dietéticas generales para pacientes con PQRAD, es decir, una ingesta baja de sal (< 5-7 g/día) y una ingesta suficiente de agua (> 3 l/día). Concretamente, 23 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo KD, 22 al grupo WF y 21 al grupo control.

Se planificaron 6 visitas (V1-V6) durante el transcurso de este estudio de 5 meses, incluido un periodo de intervención dietética de 3 meses. En la V1, se obtuvo el consentimiento informado y los pacientes fueron asignados a su grupo de estudio. La V2 sirvió como línea de base (BL) para nuestros análisis. La V5 marcó el final del tratamiento (EOT) para los grupos de intervención. La V6 se programó para evaluar un periodo de seguimiento (FU) de 4 semanas después de regresar a una dieta rica en carbohidratos.

Un participante asignado al grupo WF no cumplió con los criterios de inclusión después de la revisión de la resonancia magnética inicial (BL) y fue excluido antes de la visita BL, y dos participantes asignados al grupo de control se retiraron del estudio por razones personales antes de comenzar la intervención.

De los 63 pacientes que iniciaron la fase de intervención, todos los pacientes del grupo KD y el grupo de control completaron todo el estudio. Dos pacientes del grupo WF se perdieron durante el seguimiento: un paciente abandonó debido a problemas de viabilidad relacionados con el WF en sí y el otro adujo razones personales que impedían una mayor participación (incluido el viaje al centro). Estos pacientes se incluyeron en los análisis de viabilidad y seguridad, pero no se incluyeron en todos los demás análisis debido a la falta de disponibilidad de datos para la comparación de BL y final del tratamiento (EOT).

Análisis basal de los grupos

Entre los 63 participantes incluidos en el ensayo KETO-ADPKD, 32 pacientes (50,79%) eran varones y la media de edad en la cohorte de estudio era de $41,41 \pm 9,55$ años. El volumen medio de riñón total ajustado por altura (htTKV) en BL fue de $958,04 \pm 651,57$ ml/m y la TFGe mediante la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) fue de $84,01 \pm 24,00$ ml/min/1,73 m². Un total de 26 pacientes (41,27%) refirieron complicaciones urológicas antes de los 35 años y 53 pacientes (84,13%) habían sido diagnosticados de hipertensión arterial antes de los 35 años. En BL, el IMC medio fue de $25,65 \pm 3,86$ kg/m². No hubo diferencias significativas en las características basales entre los tres grupos

Resultados en la variable principal

Para valorar la *eficacia metabólica* (determinada por la evidencia objetiva de cetosis), en cada visita programada al centro se evaluaron los niveles en sangre de BHB y los niveles de acetona en el aliento. Además, en el periodo de tiempo transcurrido entre las diferentes visitas, los pacientes realizaron mediciones domiciliarias de cetosis en el aliento (dos análisis diarios durante 3 días consecutivos a su elección). En el grupo KD, se midieron niveles de BHB $\geq 0,6$ mmol/l en 10 de 23 (43%) participantes en todas las visitas del estudio y en 18 de 23 (78%) en dos de tres visitas. De forma similar, en el grupo WF, la evidencia de cetosis se mostró en las mediciones del 85% de los participantes durante las tres fases de la intervención. Además, cuando se examinaron los tres momentos de la medición de BHB durante la intervención, el 78% del grupo KD exhibió valores más altos que antes de su inicio mientras que sólo un paciente en el grupo de control alcanzó este objetivo. Las mediciones domiciliarias de acetona en el aliento también revelaron un claro aumento en comparación con el grupo de control.

La *viabilidad informada por el paciente* se evaluó mediante un cuestionario de 23 preguntas. Los pacientes podían calificar cada pregunta en una escala de -4 (intervención nada factible) a +4 (intervención muy factible). Las puntuaciones medias fueron $1,59 \pm 0,95$ en el grupo KD y $0,86 \pm 1,70$ en el grupo WF. La viabilidad se definió como una puntuación promedio ≥ 0 en todas las visitas

durante el periodo de intervención. En total, 22 pacientes (95%) en el grupo KD y 18 pacientes (85%) en el grupo WF alcanzaron el umbral de viabilidad predefinido.

El *criterio de valoración principal* fue un análisis de viabilidad que combinaba tanto la viabilidad informada por el paciente (cuestionario) y la eficacia metabólica (ácido β -hidroxibutírico [BHB] en sangre y acetona en el aliento). En este estudio, el criterio de valoración principal combinado se alcanzó en el 78% de los pacientes.

Resultados en las variables secundarias

Efectos en el peso y composición corporal

El peso corporal total descendió desde la fase basal hasta la de intervención en los grupos KD y WF, mientras que mostró un ligero incremento en el grupo control (control: +0,27%; KD: -7,2%; WF: -0,77%). Este hallazgo fue estadísticamente significativo para el grupo KD ($p = 0,007$), pero no en el grupo WF ($p = 0,574$) en relación con el grupo control.

Esta disminución de peso se produjo principalmente por reducción de la masa grasa, la cual fue de -20,5% mientras que mostró un ligero incremento en el grupo control (+2,64%) y en el grupo WF (+1,15%). Este hallazgo fue estadísticamente significativo en el grupo KD comparado con el grupo control ($p < 0,001$) y no hubo diferencia entre el grupo WF y el control ($p = 0,303$). La pérdida de peso y masa grasa fue considerada, además, un marcador de adherencia a la intervención dietética.

Efectos en el volumen renal total (VRT)/m

Tanto el grupo WF como el grupo control mostraron un aumento en el VRT/m medio entre la fase basal y la de intervención, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. En el grupo KD se observó una disminución del 0,55% en el VRT/m normalizado desde la fase basal, pero sin alcanzar significación estadística respecto al grupo control.

Efectos en el VHT/m

Hubo un ligero aumento del VHT en los grupos control y WF, y una ligera disminución en el grupo KD, pero no se alcanzó significación estadística.

Impacto sobre la TFGe, excreción urinaria de albúmina y PA

La dieta cetogénica no sólo ralentizó la disminución de la TFGe, sino que mejoró la función renal con el tiempo, un hallazgo inesperado y clínicamente relevante.

Se analizó la TFGe basada en la creatinina desde el inicio hasta el final del tratamiento. Se observaron disminuciones del $1,74 \pm 11,7\%$ para el grupo de control, del $0,20 \pm 6,82\%$ para el grupo con dieta baja en carbohidratos, pero un aumento del $5,51 \pm 11,4\%$ para el grupo con dieta cetogénica. En comparación con el grupo de control, el cambio en la TFGe basada en creatinina fue estadísticamente significativo en el grupo KD ($p = 0,027$), pero no en el grupo WF.

Para tener en cuenta el impacto de las dietas y posibles cambios en la masa muscular en las mediciones de creatinina, también se cuantificó la cistatina C (CysC). La TFGe basada en CysC confirmó una diferencia significativa en el desarrollo de la TFGe entre los grupos KD y control.

Para examinar posibles signos de hiperfiltración como base para el aumento de la TFGe en el grupo KD, se analizó la proporción albúmina-creatinina. No hubo diferencia significativa en la proporción albúmina-creatinina entre el grupo de control y los grupos KD/WF (KD: $p = 0,196$; WF: $p = 0,704$).

Si se considera el impacto de la presión arterial en los cambios agudos en la TFGe, también se compararon los cambios en la presión arterial media a lo largo del tiempo. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en el desarrollo de la presión arterial desde BL hasta EOT entre los grupos. Después de volver a una dieta rica en carbohidratos, se observó una pérdida parcial de la diferencia en la TFGe entre los grupos KD y control. Estos cambios no alcanzaron significancia estadística ($p = 0,311$).

Efectos en metabolismo lipídico

En comparación con los grupos de control y la dieta baja en grasas (WF), el grupo de dieta cetogénica experimentó cambios significativos en varios marcadores lipídicos, como un aumento significativamente mayor en los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (no HDL), colesterol remanente, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y apolipoproteína B (ApoB). Sin embargo, algunos parámetros, como el tamaño de VLDL, triglicéridos y ácidos grasos omega 3, no mostraron cambios significativos.

Efectos secundarios

Se analizaron los eventos de laboratorio relevantes para la seguridad, así como todos los eventos probablemente relacionados con las intervenciones dietéticas y aquellos que llevaron a la hospitalización del paciente durante el periodo de intervención. Las diferen-

cias en el número de eventos relevantes para la seguridad sólo alcanzaron la significación estadística para los síntomas típicamente asociados con el inicio de una dieta cetogénica, comúnmente conocida como «gripe cetogénica». Estos síntomas pueden incluir dolor de cabeza, fatiga y náuseas, pero generalmente son transitorios y se resuelven por sí solos. Aunque de forma no significativa, el grupo KD se asoció con más casos de aumento de los niveles de ácido úrico y colesterol.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores establecen que se trata de un estudio prometedor, pero que requiere estudios a largo plazo. A pesar de los resultados alentadores, el estudio no respalda la recomendación general de la dieta cetogénica para la PQRAD.

Los resultados abren la puerta a ensayos más amplios y prolongados, y sugieren posibles vías terapéuticas adicionales, como el uso de cuerpos cetónicos exógenos y medicamentos existentes que inducen cetosis.

■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

La PQRAD presenta una carga significativa y las opciones terapéuticas actuales son limitadas, pues sólo ralentizan modestamente la progresión de la enfermedad. El efecto beneficioso inesperadamente grande de las intervenciones dietéticas cetogénicas en modelos animales ha atraído mucha atención. Hay un interés creciente en el impacto de las intervenciones dietéticas, específicamente las dietas cetogénicas, en la enfermedad poliquística renal.

Las primeras intervenciones en seres humanos muestra resultados alentadores, pero de baja potencia. Aún faltan datos de ensayos aleatorios sobre intervenciones a más largo plazo que amplíen el conocimiento sobre la viabilidad y proporcionen información real sobre la seguridad y la eficacia. Esta es la base sobre la cual surge el estudio KETO-ADPKD.

Uno de los resultados más importantes fue que el 95% de los pacientes del grupo cetogénico y el 85% del grupo de ayuno de agua consideraron que la dieta era factible. Además, los investigadores pudieron utilizar biomarcadores (cuerpos cetónicos) medidos en muestras de sangre que demostraron que los participantes habían seguido la dieta prescrita. A diferencia de muchos otros estudios dietéticos, el diseño de este estudio corresponde al de un ensayo farmacológico común (aleatorizado y controlado), por lo que cumple las normas más estrictas. Como criterios de valoración secundarios, quizás el resultado más prometedor fue el aumento observado en la TFGe en el grupo de dieta cetogénica. Se necesitarán investigaciones futuras para establecer si el aumento de la TFGe en la KD indica un efecto beneficioso sobre la gravedad de la enfermedad o puede ser perjudicial a largo plazo porque refleja una hiperfiltración glomerular.

Aunque los resultados de KETO-ADPKD son prometedores, aún no son suficientes para hacer una recomendación general sobre una dieta cetogénica para la PQRAD. Por ejemplo, el estudio no incluyó a ningún paciente con obesidad y eso puede variar los resultados.

■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

El estudio KETO-ADPKD proporciona datos prometedores sobre el efecto de una dieta cetogénica en la PQRAD. Se necesitarán estudios de eficacia a más largo plazo para obtener una imagen completa de la eficacia y la seguridad. En consecuencia, esto no resulta en una recomendación general para una dieta cetogénica como estrategia terapéutica para la PQRAD. Sin embargo, los resultados ya proporcionan una base para mejorar el asesoramiento de los pacientes y son claramente suficientes para motivar el diseño de ensayos más grandes.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología Clínica

Tema: Nefrología metabólica o nutricional

Tipo de artículo: Ensayo exploratorio prospectivo

Palabras clave: Enfermedad renal poliquística. Dieta cetogénica. Viabilidad. Impacto. KD. KETO-ADPKD. Cuerpos cetónicos

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.

¿El uso de hidroclorotiazida disminuye la recurrencia de la litiasis renal? A propósito del estudio NOSTONE

Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. *N Engl J Med.* 2023;388:781-91.

Análisis crítico: **Verónica Rubio Menéndez, Raquel Barba Teba, Esther Valle Álvarez, Miryam Elena Polo Cánovas, Roberto Alcázar Arroyo**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2024;16(1):50-54

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico, con una mediana de seguimiento de 2,9 años.

■ Asignación

- Aleatorización mediante listas aleatorias creadas de forma centralizada: 1:1:1:1 (placebo: 12,5; 25; 50 mg/día de hidroclorotiazida). Estratificada en función del número de episodios de litiasis en los últimos 10 años (2-3 o ≥ 4).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Doce centros de Suiza.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Dos o más episodios de nefrolitiasis en los 10 años previos a la selección.
- Una litiasis previa con al menos el 50% de oxalato cálcico, fosfato cálcico o una mezcla de los dos.

■ Criterios de exclusión

- Causas secundarias de litiasis.
- En tratamiento con fármacos que pudieran interferir en la formación de litiasis renal.

■ Intervención

Un grupo placebo y tres grupos que recibieron hidroclorotiazida a dosis de 12,5; 25, y 50 mg/día. Asignación: 1:1:1:1. Duración: 2-3 años.

Todos los grupos recibieron las mismas indicaciones higiénico-dietéticas.

A todos los pacientes se les realizó una consulta telefónica cada 3 meses y una consulta telefónica anualmente. En todas se preguntaba por crisis renoureterales sintomáticas, para evaluar la recurrencia clínica.

A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada renal sin contraste de baja intensidad basalmente y al finalizar el seguimiento, para evaluar la recurrencia radiológica.

Basal y anualmente se realizaron a todos los pacientes estudios bioquímicos en sangre y en orina de 24 h.

El análisis se realizó por intención de tratar.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Variable combinada de recurrencia sintomática o radiológica de litiasis renal.

■ Variables secundarias

- Componentes individuales de la variable primaria:
 - Recurrencia sintomática de litiasis renal.
 - Recurrencia radiológica de litiasis renal.
- Cambios en la bioquímica urinaria inducida por hidroclorotiazida o placebo.
- Impacto de la gravedad de la enfermedad litiasica renal (estimada por el número de episodios renoureterales en los 10 años previos a la aleatorización) y anomalías bioquímicas en la recurrencia de litiasis.
- Impacto de la composición de las litiasis en su recurrencia.

■ Tamaño muestral



Se estableció un tamaño muestral necesario de 416 pacientes (104 por grupo) para alcanzar una potencia de, al menos, el 80% con un error de tipo 1 de dos colas del 5% y un seguimiento de 2 a 3 años, con una pér-

didada de seguimiento del 10% de los pacientes, para objetivar una reducción del objetivo primario del 10, el 35 y el 50% con las dosis de 12,5; 25, y 50 mg de hidroclorotiazida frente a placebo.

■ Promoción

Estudio financiado por la Swiss National Science Foundation (beca: 33IC30_166785) y por el Hospital Universitario Inselspital de Berna (Suiza).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias en los cuatro grupos en ninguna de las variables basales. Edad: 49 años (intervalo de confianza [IC]: 39-55), con el 20% de mujeres y el 99% de raza blanca. La mediana de crisis renoureterales en los 10 años previos fue de 3 (IC: 2-4). El 63% de los pacientes presentaban hipercalciuria (definida como calciuria > 200 mg/24 h).

Resultados de la variable principal

Se exponen en la figura 1. No hubo diferencias entre la toma de hidroclorotiazida y la tasa de eventos de la variable principal (recurrencia clínica y/o radiológica), independientemente de la dosis de hidroclorotiazida utilizada. Razón de tasas frente a placebo: 1,33 (0,92-1,93); 1,24 (0,86-1,79); 0,92 (0,63-1,36), en los grupos de 12,5; 25, y 50 mg de hidroclorotiazida, respectivamente.

Resultados de las variables secundarias

- La recurrencia clínica y la recurrencia radiológica se exponen en la figura 1. Tampoco hubo diferencias en las recurrencias clínicas, pero las hubo en las radiológicas, con menos recurrencia en el grupo tratado con 25 mg (*odds ratio* [OR]: 0,49; IC: 0,27-0,87) y con 50 mg de hidroclorotiazida (OR: 0,54; IC: 0,29-0,98).
- En las variables bioquímicas no hubo diferencias en el seguimiento ni en el volumen de diuresis entre los cuatro grupos, ni en la excreción urinaria de sodio que fue globalmente elevada (> 181 mmol/24 h), ni en los índices de sobresaturación de la orina. Sin embargo, hubo diferencias en la calciuria en 24 h, que disminuyó significativamente con la intervención farmacológica. Placebo: 277,46 ± 137,07; hidroclorotiazida 12,5 mg: 231,96 ± 119,53; hidroclorotiazida 25 mg: 232,52 ± 156,80; hidroclorotiazida 50 mg: 236,82 ± 139,19.
- La falta de adherencia (definida como pérdida superior al 20% de las dosis diarias de fármaco, comunicadas por el propio paciente) fue del 26% en el grupo placebo y del 15, 24 y 26% en los grupos de 12,5; 25, y 50 mg de hidroclorotiazida, respectivamente.

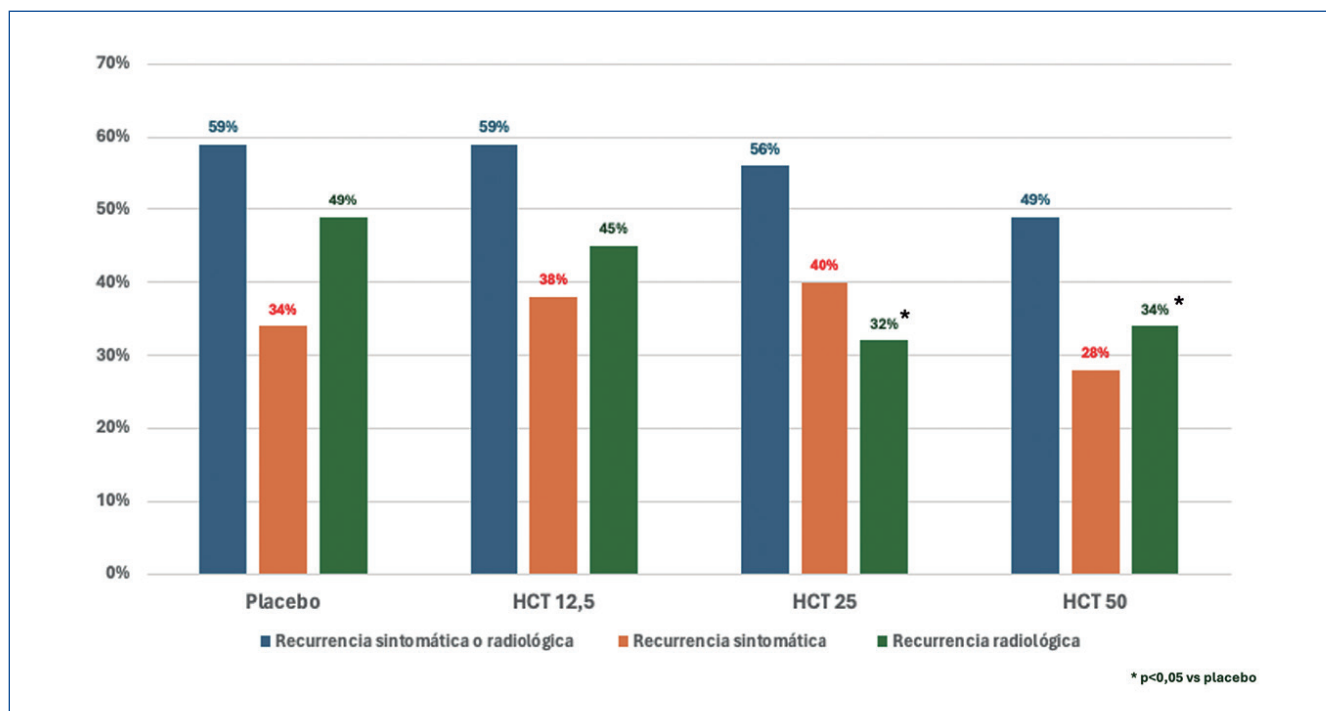


Figura 1. Recurrencia sintomática y/o radiológica (variable principal) y recurrencia sintomática y radiológica individualizadas (variables secundarias) en los cuatro grupos. HCT: hidroclorotiazida (en mg/día). Elaboración propia.

Efectos secundarios

La incidencia de eventos adversos graves no fue superior en los pacientes tratados con hidroclorotiazida que en el grupo placebo.

Sin embargo, hubo más casos de diabetes mellitus nueva, hipopotasemia, gota, reacciones cutáneas e incremento de la creatinina plasmática por encima del 150% de la basal, en los grupos tratados con hidroclorotiazida respecto a placebo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con hidroclorotiazida no difiere sustancialmente del placebo en la prevención de la recurrencia de litiasis renal en pacientes de alto riesgo (dos o más episodios previos de nefrolitiasis).

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio NOSTONE¹ muestra cómo el tratamiento con hidroclorotiazida durante al menos 2 años, independientemente de la dosis, no es eficaz para disminuir un combinado de recurrencia clínica o radiológica de litiasis renal en pacientes con dos o más crisis re-oureterales previas. Es un estudio estadísticamente robusto, con sólo el 7% de pérdidas de seguimiento y que plantea lógicas dudas sobre si hay que utilizar tiazidas en el tratamiento de la litiasis renal, como se contempla actualmente en todas las guías de práctica clínica sobre litiasis renal.

Sin embargo, el estudio tiene varios sesgos que hay que tener en cuenta antes de extrapolar sus resultados a un paciente en concreto:

- Sólo el 60% de los pacientes seleccionados tenían hipercalciuria, con una definición bastante arbitraria (< 200 mg/día, independientemente del peso corporal). Los pacientes con hipercalciuria son los que, *a priori*, más se beneficiarían del tratamiento con tiazidas y el hecho de que no todos los pacientes la presentaran podría quitar poder estadístico a los resultados observados.
- Las recurrencias clínicas podrían representar litiasis que ya estaban presentes antes del inicio del tratamiento con hidroclorotiazida y que se expulsan durante el seguimiento, con lo que de alguna forma penalizarían estadísticamente al grupo de intervención. De hecho, los pacientes tratados con dosis de 25 y 50 mg de hidroclorotiazida tuvieron menos recurrencias radiológicas.
- Los pacientes no siguieron bien la dieta pobre en sal que se recomienda en estos pacientes. De hecho, la excreción media de sodio en el seguimiento fue superior a 181 mmol/día, muy por encima de las recomendaciones de una dieta pobre en sodio (< 87 mmol/día). Es bien conocido que la alta ingesta de sodio puede disminuir el efecto hipocalciúrico de las tiazidas. De hecho, la reducción observada en la calciuria en el grupo de intervención fue del 9 al 17%, mientras que en otros ensayos con tiazidas la reducción en la calciuria observada fue del 20-30%^{2,3}.
- Se utilizó una tiazida de vida media relativamente corta (6-12 h). Cabe la duda de si los resultados hubieran sido iguales con una tiazida de mayor duración de acción (clortalidona o indapamida).
- En algunos estudios con tiazidas, las curvas comienzan a separarse a partir de los 2 o 3 años de tratamiento. El tiempo de seguimiento de 2,9 años del NOSTONE podría ser insuficiente como para mostrar diferencias. Bien es cierto que los análisis estadísticos de sensibilidad realizados por los autores no muestran ninguna tendencia en este sentido⁴.

Estas matizaciones hacen que haya que individualizar la idoneidad de las tiazidas en cada paciente concreto, teniendo en cuenta algo que es una constante en todos los estudios con estos fármacos: el hecho de que tienen efectos secundarios que hay que tener en cuenta a la hora de su prescripción.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio NOSTONE muestra que en pacientes con litiasis renal recidivante y que no siguen una dieta pobre en sodio, la hidroclorotiazida no es útil para prevenir recurrencias.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Litiasis renal

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Recurrencia. Hidroclorotiazida. Hipercalciuria

NIVEL DE EVIDENCIA: I

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

■ NOTAS CLÍNICAS

¿Debemos prescribir tiazidas a los pacientes con litiasis renal cálctica recidivante?

La litiasis renal es un problema de salud pública, de prevalencia creciente que afecta al 20% de hombres y al 10% de mujeres en los países desarrollados, y que presenta elevada recurrencia. Sin intervenciones terapéuticas, tras un primer episodio de litiasis, el 40 y el 75% de los pacientes presentarán recurrencias a los 5 y 20 años, respectivamente⁵.

En la prevención de recurrencias, el abordaje es multifactorial, con el objetivo de disminuir la sobresaturación urinaria, e incluye cambios en el estilo de vida (aumentar la ingesta de líquidos, dieta sin sal y sin abusar de las proteínas animales) y el uso de tiazidas, especialmente en la litiasis cálctica y/o si se demuestra hipercalciuria.

Los diuréticos tiazídicos y semejantes a tiazidas se utilizan desde hace más de 50 años para prevenir la recurrencia de litiasis renal, ya que han demostrado que disminuyen la calciuria y el riesgo de formación de cristales de calcio. Hay muchos estudios que han demostrado su beneficio para disminuir recurrencias, si bien con una calidad de evidencia limitada, como se recoge en un metanálisis reciente⁶. El estudio NOSTONE viene a cubrir esta falta de evidencia con un diseño sólido y unos resultados que son clínicamente muy relevantes, y que no hablan a favor de seguir utilizando las tiazidas, fármacos que, además, se asocian a efectos secundarios como consecuencia de sus acciones renales (hipopotasemia, alteración del filtrado glomerular, hiperglucemia e hiperuricemia), unido a la preocupación sobre la asociación del uso prolongado de hidroclorotiazida con cáncer de piel⁷.

Sin embargo, hay dos interrogantes como consecuencia del estudio NOSTONE. El primero es si los resultados hubieran sido los mismos si los pacientes hubieran seguido bien la dieta sin sal, ya que la respuesta hipocalciúrica fue muy inferior a la observada en otros estudios, y el segundo es referente a las implicaciones a largo plazo del descenso observado en este ensayo en las recurrencias radiológicas, que fueron menores en el grupo tratado con hidroclorotiazida. Probablemente sean necesarios estudios adicionales con pacientes más cumplidores, con otras tiazidas de vida media más larga, y con seguimiento más prolongado, antes de concluir que las tiazidas no son útiles para evitar la recurrencia de litiasis renal.

Recientemente se ha publicado un abordaje epidemiológico diferente, la aleatorización mendeliana de indicadores genéticos de las tiazidas y la reducción del riesgo de cálculos renales, en el que se observa un efecto beneficioso de las tiazidas⁸. Este tipo de abordajes permite obtener estimaciones no sesgadas y sin las limitaciones inherentes al tiempo de seguimiento, a diferencia de los ensayos clínicos tradicionales.

Con todo ello, probablemente todavía queda recorrido para las tiazidas en la litiasis renal. Es difícil para los profesionales sanitarios prescindir de fármacos, especialmente si no hay otras alternativas farmacológicas disponibles. Por ello, los autores de esta nota clínica proponen mantener su uso en determinadas circunstancias que se resumen en la tabla 1.

Conflictos de intereses

No hay conflictos de interés para este artículo de ninguno de los autores del resumen estructurado.

Tabla 1. Uso de tiazidas para disminuir la recurrencia de litiasis renal cálctica

Indicar siempre como primera línea terapéutica

- Aumentar la ingesta hídrica para conseguir un volumen de diuresis cercano a los 2,5 l/día
- Dieta sin sal
- Evitar dietas ricas en proteínas

Como segunda línea

- Si se confirma la adherencia a la dieta sin sal mediante estudio en orina de 24 horas:
 - Iniciar tiazidas a dosis equipotentes a 25-50 mg de hidroclorotiazida al día.

Siempre que se use una tiazida, monitorizar periódicamente (cada 6-12 meses)

- Efectos secundarios bioquímicos: hipopotasemia, diabetes, hiperuricemia y alteración del filtrado glomerular
- Aparición de lesiones cutáneas
- Sodio en orina de 24 h para confirmar la adherencia a la dieta sin sal

En función del resultado de esta monitorización, valorar la idoneidad de continuar con las tiazidas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, et al. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med.* 2023;388:781-91.
2. Pasilan RM, Pawar N, Alawieh R, Hiremath S, Teakell J. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney Stone Recurrence: A #NephJC Editorial on the NOSTONE Trial. *Kidney Med.* 2023;5:100739.
3. Scholz D, Schwille PO, Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol.* 1982;128:903-7.
4. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002;346:77-84.
5. Bargagli M, Trelle S, Bonny O, Fuster DG. Thiazides for kidney stone recurrence prevention. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33:427-32.
6. Li DF, Gao YL, Liu HC, et al. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2020;18:106.
7. Haisma MS, Greven N, Logendran M, et al. Chronic use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer in Caucasian adults: a pharmlines initiative inception cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv3933.
8. Triozzi JL, Hsi RS, Wang G, Akwo EA, Wheless L, Chen HC, et al.; VA Million Veteran Program. Mendelian Randomization Analysis of Genetic Proxies of Thiazide Diuretics and the Reduction of Kidney Stone Risk. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2343290.

¿Las mujeres que han padecido preeclampsia grave tienen mayor rigidez arterial que aquellas con preeclampsia sin criterios de gravedad?

Belmar Vega L, Pérez Canga JL, Heras Vicario M, Rodrigo Calabia E, Ruiz San Millán JC, Díaz López L, et al. Asociación de preeclampsia grave y daño vascular valorado por marcadores no invasivos de rigidez arterial. *Nefrología*. 2023;43:703-13.

Análisis crítico: **Rodrigo García Marina, David Arroyo Rueda, Andrea J. Hernández, Rosa Melero Martín, Patrocinio Rodríguez Benítez**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid


NefroPlus 2024;16(1):55-57

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio prospectivo de cohortes con 6 meses de seguimiento.


■ Asignación

 Asignación a grupo de preeclampsia grave si cumplían los criterios del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

■ Ámbito

 Unicéntrico (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander).

■ Pacientes

 Mujeres consecutivas derivadas de la Unidad de Patología Gravídica con el diagnóstico de preeclampsia entre el 1 de enero de 2023 y el 30 de junio de 2023.

■ Variables de resultado

La variable resultado primaria del ensayo es la rigidez arterial (RA) evaluada con parámetros como la velocidad de onda de pulso carótida-femoral (VOPcf), la presión arterial sistólica central (PASC) y diastólica central (PADc) y la amplificación de pulso, al mes y a los 6 meses posparto. Otras variables estudiadas incluyeron la evolución intragrupo de los parámetros de RA al mes y a los 6 meses del parto, la correlación entre diferentes parámetros de RA y los factores asociados a RA.

■ Tamaño muestral

 Sesenta y cinco pacientes consecutivas.

■ Promoción

El estudio no utilizó financiación pública ni privada.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se clasificó a las 65 pacientes en dos grupos: 30 con preeclampsia sin criterios de gravedad y 35 con preeclampsia grave. No hubo diferencias en la media de edad ni en la prevalencia de factores de riesgo vascular o antecedentes ginecoobstétricos.

Las únicas diferencias estadísticamente significativas fueron la mayor tasa de cesáreas en el grupo de preeclampsia grave (el 51,4 frente al 26,7%; $p = 0,042$), con menor duración de la gestación ($35,7 \pm 4,1$ frente a $38,1 \pm 2,3$ semanas; $p = 0,006$).

Además, el grupo de preeclampsia grave presentó menos prevalencia de proteinuria (el 80,0 frente al 100,0%; $p = 0,010$) y valores más altos de presión arterial sistólica ($165,9 \pm 20,4$ frente a $150,9 \pm 7,5$ mmHg; $p < 0,001$) y diastólica ($98,1 \pm 12,4$ frente a $91,3 \pm 7,5$ mmHg; $p = 0,010$).

No hubo diferencias en cuanto a resultados del recién nacido.

*Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.
Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.*

Variable principal

Las mujeres con preeclampsia grave presentaron valores más altos en varios parámetros de rigidez arterial, como fueron:

- Presión arterial sistólica central (PASC) al mes (119,0 frente a 107,0 mmHg; $p < 0,001$) y a los 6 meses (119,0 frente a 108,0 mmHg; $p = 0,004$).
- Presión arterial diastólica central (PADc) al mes (82,0 frente a 72,0 mmHg; $p = 0,001$) y a los 6 meses (82,5 frente a 73,5 mmHg; $p = 0,001$).
- Índice de aumento central normalizado a 75 lpm (IAC75) a los 6 meses (el 23,0 frente al 14,0%; $p = 0,027$).
- VOPfc al mes (10,2 frente a 8,8 m/s; $p = 0,003$) y a los 6 meses (10,0 frente a 8,8 m/s; $p = 0,006$).

Otros parámetros de rigidez arterial, como la presión de aumento central o la amplificación de pulso, no mostraron diferencias significativas entre grupos.

Variables secundarias

En el estudio de evolución temporal intragrupo, se objetivó que en el grupo de preeclampsia sin criterios de gravedad hubo un aumento a los 6 meses de PADc y del IAC75, mientras que, en el grupo de preeclampsia grave, se observó un aumento de la PADc y de todos los parámetros de evaluación de amplificación de pulso.

En el análisis de correlación, se objetivaron asociaciones entre varios de los diferentes parámetros de RA, tanto en el grupo de preeclampsia grave como en el grupo de preeclampsia sin criterios de gravedad al mes y a los 6 meses del parto.

En cuanto al análisis multivariante, no se encontró correlación entre los parámetros de RA y variables como la talla, el índice de masa corporal, la presencia de factores de riesgo vascular o las comorbilidades.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Las mujeres que han tenido preeclampsia grave presentan parámetros de rigidez arterial más acusados que aquellas con preeclampsia sin criterios de gravedad, como signo indirecto de un mayor riesgo cardiovascular.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Es conocido que el antecedente de preeclampsia supone un aumento del riesgo cardiovascular por diferentes mecanismos. Según algunos estudios preliminares, el aumento de la rigidez arterial podría ser uno de ellos, pero no se conoce si la gravedad de la preeclampsia influye en una mayor rigidez arterial. Se trata de un estudio novedoso por presentar la primera cohorte prospectiva que realiza un seguimiento, de hasta 6 meses posparto, de los parámetros de RA en mujeres con diagnóstico de preeclampsia.

La conclusión principal es muy interesante, pues el estudio demuestra que, en las pacientes con preeclampsia grave, varios parámetros estandarizados de rigidez arterial, como la VOPfc, la PASC, la PADc y el IAC75 están más elevados (aunque no otros, como las medidas de amplificación de pulso). Además, permite observar la evolución temporal de estos parámetros hasta 6 meses posparto. Se valora muy positivamente el hecho de que todas las determinaciones hayan sido realizadas por un mismo evaluador. En cambio, como limitación del estudio consideramos el corto tiempo de seguimiento, ya que con estas dos mediciones no se puede asegurar que los datos de RA no vuelvan a la normalidad con posterioridad.

Los autores no encuentran relación entre los datos de RA y otras variables de riesgo vascular y comorbilidades. Este hallazgo va en contra de lo descrito en otros estudios con grandes tamaños muestrales, como el Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. Esta diferencia se podría explicar por el carácter unicéntrico del estudio, su pequeño tamaño muestral, con mujeres eminentemente jóvenes y el corto periodo de seguimiento, que pueden presentar un sesgo de selección que dificulte la validación externa del resultado. Sin embargo, cabe destacar que los grupos de preeclampsia grave y preeclampsia sin criterios de gravedad resultan bien equilibrados en cuanto a parámetros demográficos y clínicos.

Otra limitación importante es la ausencia de correlación o estratificación por determinadas variables específicas de gravedad de la preeclampsia, como la plaquetopenia, la refractariedad al tratamiento antihipertensivo o los niveles de algunos factores inmunológicos o de crecimiento vascular que podrían ser de interés (anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina IgM, factor soluble tirosina-cinasa 1 *fms-like*, endoglina soluble, factor de crecimiento placentario, factor de crecimiento endotelial vascular).

Por último, cabe destacar la ausencia de un análisis estadístico multivariante que incluya el factor o factores de gravedad de la preeclampsia, para confirmar si la asociación detectada en el análisis univariante está influida por potenciales factores de confusión.

Pese a las diversas limitaciones, se trata de un estudio original, que aporta información novedosa sobre los mecanismos, por lo que la preeclampsia se asocia a un aumento del riesgo vascular (en este caso, la rigidez arterial). Además, anima a continuar el seguimiento de las mujeres con antecedente de preeclampsia, con la potencial utilidad de la medición de parámetros de RA y la estratificación por la gravedad del cuadro inicial.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio demuestra que las mujeres que presentan preeclampsia grave tienen valores más altos de parámetros de rigidez arterial que aquellas que no tienen criterios de gravedad, en los 6 meses posparto. Son necesarios estudios a más largo plazo que ratifiquen estos resultados y confirmen las implicaciones pronósticas de estos hallazgos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hipertensión arterial

Tema: Trastornos hipertensivos del embarazo

Tipo de artículo: Estudio de cohortes

Palabras clave: Preeclampsia. Rigidez arterial. Velocidad de onda de pulso. Presión arterial central. Riesgo cardiovascular

NIVEL DE EVIDENCIA: IIb

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés relacionados con este artículo.

BIBLIOGRAFÍA RELACIONADA

Kirillos S, Skilton M, Patel S, Arnott C. A Systematic Review of Vascular Structure and Function in Pre-eclampsia: Non-invasive Assessment and Mechanistic Links. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:166. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2019.00166>.

Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, et al. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2012;30:17–33. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f>.

Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, Rossen NB, Knudsen UB. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? *Pregn Hypertens.* 2016;6:110–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2016.04.001>.

¿Es beneficiosa la suplementación con vitamina K₂ en forma de menaquinona 7 en la densidad mineral ósea de los pacientes en hemodiálisis?

Levy-Schousboe K, Marckmann P, Frimodt-Møller M, Peters CD, Kjærgaard KD, Jensen JD, et al. Vitamin K supplementation and bone mineral density in dialysis: results of the double-blind, randomize, placebo-controlled RenalKvit trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:2131-42. doi: 10.1093/ndt/gfac315.

Análisis crítico: **Hugo Vergara Pérez, Javier Reque Santiviáñez**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitari de Castelló. Castellón de la Plana

NefroPlus 2024;16(1):58-60

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 2 años de duración.

■ Asignación

- Aleatorización en bloques de 4 (2:2). Cada bloque consiste en pacientes con la misma modalidad de diálisis y del mismo centro.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Estudio realizado en diferentes centros de Dinamarca.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Adultos ≥ 18 años.
- En programa crónico de diálisis, incluyendo diálisis peritoneal o hemodiálisis.

■ Criterios de exclusión más importantes

- Pacientes en tratamiento con suplementos de vitamina K, antagonistas de la vitamina K, hormona paratiroidea recombinante o fármacos antiosteoporóticos.
- Esperanza de vida ≤ 2 años.
- En programa de diálisis ≤ 3 meses.
- Antecedentes de paratiroidectomía total o subtotal.

■ Intervención

La intervención del ensayo consistió en administrar 360 µg de vitamina K₂ en forma de menaquinona 7

oral diaria. El grupo de comparación recibió una pastilla idéntica de placebo diaria.

■ Variables de resultado

La variable de resultado primaria del ensayo es el cambio en la densidad mineral ósea del tercio distal del radio medido por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) como predictor de fracturas en pacientes en diálisis. Las variables secundarias evaluadas fueron la medición de la densidad mineral ósea en el resto del radio, el cuello femoral, espina lumbar (L1-L4) y cuerpo completo. Asimismo, también se midieron marcadores bioquímicos del estado de la vitamina K y el metabolismo óseo, cambios en la calcificación de la aorta abdominal y parámetros clínicos (fracturas óseas, paratiroidectomía, muerte y eventos tromboembólicos).

■ Tamaño muestral

A pesar de que se calculó un tamaño muestral de 140 pacientes para asegurar una adecuada potencia del estudio, finalmente, de los 689 pacientes que fueron evaluados se incluyó a 123 pacientes en el estudio (61 pacientes recibieron menaquinona 7 y 62 recibieron placebo). Tras los 2 años de seguimiento tan sólo 62 pacientes completaron el seguimiento.

■ Promoción

El estudio fue financiado por la Sociedad Danesa de Nefrología, la Asociación Danesa del Riñón, la Fundación de Investigación de Zealand, Kappa Bioscience AS, la Fundación Aase and Ejnar Danielsens, la Fundación Beckett, la Fundación Karen Elise Jensens, Orkla Care AS y DiaSorin.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Tras 2 años de seguimiento hubo una disminución significativa en la densidad mineral ósea del tercio distal del radio en el grupo de menaquinona 7 [-0,041 g/cm² (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: de -0,052 a -0,030)] y en el grupo de placebo [-0,018 g/cm² (de -0,029 a -0,00)]. Sin embargo, la disminución fue significativamente mayor en el grupo de menaquinona 7 (p = 0,004).

Variabes secundarias

Tras 2 años de seguimiento, la densidad mineral ósea de la columna lumbar se mantuvo en el grupo de pacientes de menaquinona 7, mientras que hubo un descenso estadísticamente significativo en el grupo de placebo.

Los niveles plasmáticos de menaquinona 7 fueron mayores en el grupo de menaquinona 7 que en el grupo de placebo.

El resto de las variables secundarias estudiadas fueron similares en ambos grupos.

Efectos secundarios

Durante el ensayo hubo un total de 968 eventos adversos en 110 pacientes, de los cuales 481 fueron considerados graves. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. Entre los eventos adversos más frecuentes destacan infecciones y trombosis del acceso vascular, estenosis central y muerte.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La conclusión a la que llegan los autores es que al parecer la suplementación de vitamina K en pacientes en hemodiálisis acelera la pérdida de la densidad mineral ósea del tercio distal del radio, mientras que disminuye dicha pérdida en la columna lumbar. Por ello, los autores no pueden recomendar la suplementación de vitamina K para la preservación de la densidad mineral ósea del hueso en pacientes en diálisis.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio RenalKvit intenta demostrar el potencial beneficio que tiene la suplementación de vitamina K en pacientes con elevado riesgo de fracturas óseas como son los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, beneficio que ya ha sido demostrado en diferentes estudios en otros grupos de riesgo vulnerables, como las mujeres posmenopáusicas.

Al tratarse de un estudio doble ciego, aleatorizado con placebo, se pudieron eliminar grandes sesgos en la metodología. Asimismo, se demostró una gran adherencia al tratamiento mediante el recuento de las pastillas y la medición de las concentraciones plasmáticas.

Sorprendentemente, los resultados del estudio no sólo no consiguen demostrar el beneficio de la vitamina K en la mejora de la densidad mineral ósea de los pacientes, sino que se produce una pérdida del 3% de dicha densidad en el radio distal de estos pacientes, lo que representa un aumento del 10% de la probabilidad de fracturas. Quizás, estos resultados son producidos debido a algunos errores metodológicos del estudio, que ellos mismos comentan, como el bajo reclutamiento de pacientes. A pesar de haber calculado un tamaño muestral de mínimo 140 pacientes, finalmente sólo se distribuyó al azar a 123. Además, tan sólo el 79% de los pacientes completaron el primer año de seguimiento y sólo el 53% completaron los 2 años que estaba previstos. Esto puede haber contribuido al hecho de que no se haya alcanzado la potencia estadística necesaria para poder demostrar los beneficios del tratamiento.

Quizás, algo más que debe tenerse en cuenta es que la mayor parte de los estudios publicados en la bibliografía sobre dicho tema están realizados en mujeres posmenopáusicas. No obstante, dicho estudio tan sólo incluye a 28 mujeres (22,74%), lo que puede haber contribuido a los resultados del estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente aquellos que se encuentra en diálisis, tienen una mayor tasa de eventos cardiovasculares y riesgo de fracturas, debido en gran parte a la calcificación vascular y la disminución de la densidad ósea mineral. En estos pacientes, se ha demostrado una disminución de los niveles de diferentes vitaminas, entre los cuales se encuentra la vita-

mina K¹, la cual al parecer tiene implicaciones en la disminución de la calcificación vascular y en la salud ósea de los pacientes². Por tanto, parece lógico pensar que la suplementación de vitamina K en estos pacientes tendrá efectos beneficiosos al disminuir la calcificación y mantener la densidad mineral ósea. No obstante, este estudio, siguiendo la misma línea que otros publicados anteriormente^{3,4}, no ha conseguido demostrar dichos beneficios en la práctica clínica. Por tanto, de acuerdo con todo lo anterior, no parece que haya evidencia suficiente para recomendar la suplementación de vitamina K en pacientes en diálisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Metabolismo óseo-mineral

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Hemodiálisis. Densidad mineral ósea. Vitamina K. Fracturas

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients*. 2013;5:4390-8.
2. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Ann Rev Nutr*. 2009;29:89-110.
3. Holden RM, Booth SL, Zimmerman D, Moist L, Norman PA, Day AG, et al. Inhibit progression of coronary artery calcification with vitamin K in hemodialysis patients (the iPACK-HD study): a randomized, placebo-controlled multi-center, pilot trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:746-56. doi: 10.1093/ndt/gfac191. PMID: 35641194; PMCID: PMC9976736.
4. Levy-Schousboe K, Frimodt-Møller M, Hansen D, Peters CD, Kjærgaard KD, Jensen JD, et al. Vitamin K supplementation and arterial calcification in dialysis: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled RenaKvit trial. *Clin Kidney J*. 2021;14:2114-23. doi: 10.1093/ckj/sfab017. PMID: 34476095; PMCID: PMC8406073.

¿Es superior la solución de cebado con taurolidina/heparina frente a heparina, en términos de eficacia y seguridad, para prevenir la bacteriemia relacionada con el catéter tunelizado de pacientes en hemodiálisis?

Agarwal AK, Roy-Chaudhury P, Mounts P, Hurlburt E, Pfaffle A, Poggio EC. Taurolidine/Heparin Lock Solution and Catheter-Related Bloodstream Infection in Hemodialysis. A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18:1446-55.

Análisis crítico: Ramon Roca-Tey  <https://orcid.org/0000-0003-2659-5578>

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Mollet. Fundació Sanitària Mollet. Mollet del Vallès. Barcelona. Presidente del GEMAV (Grupo Español Multidisciplinar del Acceso Vascular) 2019-2023. Coordinador del grupo de trabajo del acceso vascular de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Coordinador del grupo de trabajo del acceso vascular de la Sociedad Catalana de Nefrología (SCN). Miembro del Patronato de la Fundación Española de Diálisis (FED). Miembro de la Junta Directiva de la Vascular Access Society (VAS) 2011-2023

NefroPlus 2024;16(1):61-64

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico denominado LOCK IT-100 en fase 3, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de control activo. Respecto al tiempo de seguimiento (días con catéter) fue de 43,954 para el grupo de cebado con taurolidina/heparina y de 44,836 para el grupo de cebado únicamente con heparina hasta el análisis provisional del estudio efectuado por el Data and Safety Monitoring Board (DSMB), entidad independiente que recomendó la finalización anticipada del ensayo por motivos de eficacia demostrada sin problemas de seguridad.

■ Asignación

- Asignación al azar 1:1 a taurolidina/heparina o heparina únicamente. La aleatorización se realizó de forma centralizada utilizando bloques permutados de tamaño 4 sin estratificación adicional. Todos los pacientes, investigadores, personal del estudio y personal del centro de diálisis desconocían la asignación del tratamiento.

■ Enmascaramiento

- Seguimiento enmascarado doble ciego.

■ Ámbito

- Estudio realizado en 70 centros de diálisis de EE. UU. Según los autores del artículo, participaron en el estudio 3 tipos de centros de diálisis distintos entre sí: grandes organizaciones de diálisis, centros independientes y el US Veterans Affairs System.

■ Pacientes

■ Criterios relevantes de inclusión de los pacientes

- Edad \geq 18 años.
- Pacientes prevalentes tratados mediante hemodiálisis 2 veces o más por semana en una unidad de hemodiálisis para pacientes ambulatorios.
- Acceso vascular consistente en un catéter venoso central tunelizado de poliuretano o silicona con manguito o *cuff*.
- Los catéteres debían estar colocados durante 14 días o más tiempo.
- Los catéteres debían haberse utilizado con éxito para dializar al participante 2 veces o más antes de la selección.

■ Criterios relevantes de exclusión de los pacientes

- Tratamiento con antibióticos 14 días o menos desde la selección.
- Infección en el sitio de salida del catéter.
- Tratamiento trombolítico (activador del plasminógeno tisular) en el catéter actual del paciente a los 30 días o menos de la aleatorización.
- Inmunosupresión sistémica (p. ej., pacientes en tratamiento activo con inmunosupresores).
- Cáncer con esperanza de vida de 6 meses o menos.

■ Número de pacientes en cada grupo

Hubo 397 en el grupo de taurolidina/heparina y 398 en el grupo de heparina.

■ Intervención

La intervención del ensayo fue la administración de una solución compuesta por la asociación del fármaco anti-

biótico taurolidina (13,5 mg/ml) y heparina (1.000 U/ml) para cebar el catéter venoso central tunelizado para hemodiálisis.

El grupo de comparación recibió únicamente el cebado del catéter venoso central tunelizado para hemodiálisis mediante heparina (1.000 U/ml).

El análisis se ha realizado según el principio de intención de tratar de forma preventiva la bacteriemia relacionada con el catéter venoso central para hemodiálisis.

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de un evento de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central para hemodiálisis. Las variables de resultado secundarias evaluaron el impacto del fármaco del estudio sobre la función del catéter e incluyeron la retirada del catéter por cualquier motivo y su pérdida de la permeabilidad.

■ Tamaño muestral



Se realizó una evaluación del tamaño muestral necesario para probar la hipótesis planteada. Este ensayo se diseñó para lograr una potencia del 80% para la comparación del criterio de valoración principal entre los grupos del estudio de acuerdo con las siguientes especificaciones: pruebas realizadas con un nivel alfa del 5% global bilateral, solución de taurolidina/heparina

asociada con una reducción del 55% en el riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter en relación con el control (es decir, reducción del riesgo que podría esperarse sobre la base de estudios previos) y un análisis provisional realizado en el punto medio del ensayo con un nivel alfa ajustado utilizando el método de Pocock. En total, se calcularon 56 eventos de bacteriemia relacionada con el catéter para lograr la potencia deseada y las tasas de eventos fueron monitorizadas durante el transcurso del ensayo para determinar los tiempos de los análisis estadísticos provisionales y finales. Se determinó que, aproximadamente, 900 pacientes fueran aleatorizados.

■ Promoción o patrocinio

Este ensayo clínico fue patrocinado por la empresa CorMedix Inc. Consta la declaración de conflicto de intereses de todos los coautores del estudio publicado. Este manuscrito fue publicado en línea el 6 de septiembre de 2023. A raíz de este ensayo principalmente, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en noviembre de 2023 que la combinación taurolidina/heparina fuera la primera solución antimicrobiana de cebado del catéter autorizada en EE. UU. para la reducción de la incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central en pacientes adultos tratados con hemodiálisis. La empresa CorMedix ha comercializado en esta solución de cebado en EE. UU. con el nombre de DefenCath®.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes antes de iniciar el estudio. Todas las características demográficas y clínicas basales eran comparables entre los grupos del estudio.

Resultados de la variable principal

En la población de análisis completo (n = 795), 9 participantes en el grupo de taurolidina/heparina (n = 397; 2%) y 32 participantes en el brazo de heparina (n = 398; 8%) tuvieron una bacteriemia relacionada con el catéter. Las tasas de eventos por 1.000 días de catéter fueron 0,13 y 0,46, respectivamente, y la diferencia en el tiempo hasta la bacteriemia fue estadísticamente significativa, lo que favoreció al grupo de taurolidina/heparina (p < 0,001). La *hazard ratio* fue de 0,29 (intervalo de confianza del 95%, de 0,14 a 0,62), lo que corresponde a una reducción del 71% en el riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter con taurolidina/heparina frente a heparina.

Resultados de las variables secundarias

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos del estudio en el tiempo hasta la retirada del catéter por cualquier motivo o por la pérdida de permeabilidad del catéter.

Efectos secundarios

La seguridad de la solución taurolidina/heparina fue comparable a la de la heparina en solitario. Globalmente, 314 pacientes (79%) en el grupo de taurolidina/heparina y 315 (79%) en el grupo de heparina experimentaron un efecto adverso. La mayoría de estos fueron de intensidad leve a moderada y no hubo ningún efecto secundario grave con una relación probable o definitiva con el fármaco del estudio. No se informaron efectos adversos asociados con el paso inadvertido y poco frecuente de taurolidina/heparina al torrente circulatorio a través del catéter. La retirada precoz del estudio debido a un efecto secundario fue rara y similar entre

ambos grupos. La tasa de mortalidad fue comparable entre ambos grupos (5%). La cardiopatía fue la causa más frecuente de muerte (cinco casos en cada brazo).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La solución antimicrobiana de cebado con taurolidina/heparina reduce el riesgo de desarrollar una bacteriemia relacionada con el catéter en comparación con la heparina estándar en los pacientes del estudio tratados con hemodiálisis mediante catéter venoso central y con un perfil de seguridad comparable.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Análisis crítico de la metodología

Existen varios aspectos de este estudio que merecen ser comentados (v. Notas metodológicas): promoción del ensayo clínico, ámbito del estudio, número de sesiones semanales de hemodiálisis y tasa basal de bacteriemia relacionada con el catéter.

Consecuencias clínicas del estudio

Si el resultado de este ensayo clínico se ratifica en otros estudios sin algunas de sus limitaciones metodológicas, el cebado del catéter tunelizado mediante la solución de taurolidina/heparina permitirá la prevención de la bacteriemia relacionada con el catéter y, por tanto, la reducción de la morbilidad del paciente prevalente tratado con hemodiálisis mediante un catéter venoso central tunelizado.

Evidencia conceptual que aporta

Administración de una solución de cebado antimicrobiana de forma rutinaria a todos los enfermos en hemodiálisis a través de un catéter venoso central tunelizado.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La solución del cebado de taurolidina/heparina puede ser eficaz para reducir la incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central tunelizado en pacientes prevalentes tratados con hemodiálisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Acceso vascular para hemodiálisis

Tema: Bacteriemia relacionada con el catéter de diálisis

Palabras clave: Hemodiálisis. Acceso vascular. Catéter venoso central. Infección. Bacteriemia relacionada con el catéter. Antibiótico. Solución antimicrobiana de cebado del catéter

NIVEL DE EVIDENCIA: 1a

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

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

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Promoción del ensayo clínico

Estoy convencido de que la promoción de este estudio por la empresa que ha comercializado la solución de cebado con taurolidina/heparina no ha repercutido en su calidad, resultados y conclusiones. Como consta en su declaración de conflicto de intereses, casi todos los coautores del estudio tienen una relación directa o indirecta con la empresa que ha comercializado esta solución de cebado. Sin embargo, hay que destacar que la DSMB, como entidad independiente, recomendó la finalización anticipada del ensayo por motivos de eficacia demostrada y que la FDA autorizó que la combinación taurolidina/heparina fuera la primera solución antimicrobiana de cebado del catéter autorizada en EE. UU. para reducir la incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter.

Ámbito del estudio

Este ensayo clínico ha sido realizado en 3 tipos de centros de diálisis distintos entre sí (n = 70): grandes organizaciones de diálisis, centros independientes y el US Veterans Affairs System. Aunque los autores comentan que «todos los participantes recibieron una

atención estándar según las guías de práctica actuales para todos los aspectos de la hemodiálisis», es posible que las medidas de asepsia no fueran iguales y/o que los protocolos de manipulación del catéter fueran distintos. Los métodos de asepsia en el manejo del catéter constituyen la piedra angular para evitar su infección.

Número de sesiones semanales de hemodiálisis

Según los criterios de inclusión, los pacientes fueron tratados con hemodiálisis a través del catéter 2 veces a la semana como mínimo, pero no se especifica el porcentaje de los tratados 2, 3 o más de 3 días a la semana. Como es de suponer, cuanto mayor es el número de sesiones/semana, mayor será la manipulación del catéter por semana y, por tanto, mayor será también el riesgo de infección de este.

Tasa basal de bacteriemia relacionada con el catéter

No he podido encontrar en el artículo la tasa basal de bacteriemia relacionada con el catéter de cada centro. Es lógico suponer que la reducción de la incidencia de bacteriemia será superior en los centros con tasas basales elevadas y, viceversa, la solución de cebado antimicrobiano no tendrá una gran repercusión en los centros con tasas basales bajas de bacteriemia. En este sentido, la última actualización de la Guía KDOQI sugiere que puede considerarse el uso selectivo de cebados antibióticos profilácticos específicos en pacientes que necesitan un catéter venoso central de larga duración con un riesgo elevado de bacteriemia relacionada con el catéter (p. ej., múltiples bacteriemias relacionadas con el catéter previas), especialmente en centros con tasas altas de bacteriemia por catéter (> 3,5/1.000 días de catéter).

■ NOTAS CLÍNICAS

- Es importante recordar que el seguimiento estricto de los protocolos de asepsia durante el manejo del catéter tunelizado debe ser la piedra angular para evitar cualquier infección de este: orificio de salida, tunelitis y bacteriemia por catéter¹. Se considera que una tasa elevada de bacteriemia relacionada con el catéter indica un mal cumplimiento con las medidas universales de asepsia².
- Hasta la fecha, se recomendaba no utilizar habitualmente la profilaxis antibiótica en el sellado del catéter² o bien únicamente de forma restringida en las unidades de diálisis con tasas altas de bacteriemia por catéter³. Parece que este ensayo clínico abre una puerta para generalizar el cebado antimicrobiano a todos los pacientes portadores de catéter tunelizado.
- En ocasiones, los árboles no nos dejan ver el bosque. Aunque pueda parecer demagógico, cuanto mayor es el porcentaje de pacientes dializados a través de un catéter venoso tunelizado en una Unidad de diálisis, mayor es el riesgo de infección de este acceso vascular y de tener una tasa elevada de bacteriemia relacionada con el catéter con la consiguiente morbimortalidad asociada⁴. Por tanto, además de dedicar recursos a la prevención y tratamiento de la infección del catéter, el mayor esfuerzo de los gestores sanitarios debería concentrarse en aumentar el porcentaje de pacientes prevalentes en hemodiálisis mediante un acceso arteriovenoso y reducir así el número de pacientes dializados por catéter⁵.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albalade M, Pérez-García R, de Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, et al. Have we forgotten the most important thing to prevent bacteremias associated with tunneled hemodialysis catheters? *Nefrologia (Engl Ed)*. 2010;30:573-7.
2. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monrós A, et al.; by the Spanish Multidisciplinary Vascular Access Group (GEMAV). Spanish Clinical Guidelines on vascular access for hemodialysis. *Nefrologia* 2017;37(Suppl 1):1-191.
3. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al.; KDOQI Vascular Access Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(Suppl 2):S1-S164.
4. Roca-Tey R, Arcos E, Comas J, Cao H, Tort J; Catalan Renal Registry Committee. Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: persistent association in a competing risk analysis. *J Vasc Access*. 2016;17:20-8.
5. Roca-Tey R. Vascular access for haemodialysis: an unresolved issue. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2010;30:280-7.

¿Existen diferencias en cuanto al desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo y calcificación vascular en pacientes en diálisis peritoneal con hiperparatiroidismo secundario avanzado tratados con cinacalcet o mediante paratiroidectomía?

Wang AYM, Lo WK, Cheung SCW, Tang TK, Yau YY, Lang BHH. Parathyroidectomy versus oral cinacalcet on cardiovascular parameters in peritoneal dialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism (PROCEED): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1823-35. doi: 10.1093/ndt/gfad043.

Análisis crítico: **José Manuel Valdivielso, Juan Miguel Díaz Tocados**

Vascular and Renal Translational Research Group. Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLleida). Lleida

NefroPlus 2024;16(1):65-72

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, con un seguimiento de 12 meses.

■ Asignación

- Aleatorización ciega (1:1) realizada mediante sorteo por cada investigador.

■ Enmascaramiento

- No hay enmascaramiento (estudio abierto).

■ Ámbito

- Hospitalario. Participan 2 hospitales especializados afiliados a la Universidad de Hong Kong (China): el Hospital Queen Mary y el Hospital Tung Wah.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes renales adultos (18-75 años) en diálisis peritoneal (DP) domiciliaria.
- Niveles séricos de paratohormona (iPTH) \geq 84 pmol/l (800 pg/ml).
- No aptos para tratamiento con análogos de vitamina D (no responden a éste o presentan calcio sérico $>$ 2,5 mM).
- Hiperplasia paratiroidea nodular o difusa.

■ Criterios de exclusión

- Paratiroidectomía (PTx) previa.
- Historial de enfermedad valvular cardiaca o infarto agudo de miocardio en los 2 meses previos al inicio del estudio.
- Neoplasia maligna activa o diseminada.
- Disfunción hepática.

- Mal estado general.

- No apto para anestesia general.

- Pacientes que esperan un trasplante de riñón de donante vivo en menos de 1 año desde el inicio del estudio.

■ Intervenciones

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a tratamiento quirúrgico mediante PTx con autoimplante en antebrazo o tratamiento con cinacalcet oral (Regpara, Kyowa Kirin). La dosis inicial de cinacalcet fue 25 mg, que podía aumentarse otros 25 mg cada 4 semanas los 3 primeros meses o cada 12 semanas; de ahí en adelante, hasta un máximo de 100 mg, con el objetivo de mantener los niveles de iPTH en un rango entre 2 y 9 veces los valores máximos de referencia.

La titulación de las dosis de cinacalcet y el uso de análogos de vitamina D y captadores de fósforo (tanto cálcicos como no cálcicos) quedó a criterio del médico.

■ Variables de resultado

Las variables de resultado primarias del estudio son los cambios en el índice de la masa ventricular izquierda (IMVI) y la puntuación de calcificación de las arterias coronarias tras los 12 meses de intervención. Como resultados secundarios, también se estudiaron la puntuación de calcificación de la válvula aórtica y del anillo mitral, el índice del volumen del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección, la velocidad de la onda de pulso aórtico y las medidas basadas en el análisis de la onda de pulso, la calidad de vida relacionada con la salud y algunos parámetros bioquímicos de metabolismo mineral (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina e iPTH).

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

■ Tamaño muestral



El estudio partió de 158 pacientes, de los que 93 fueron excluidos. Los restantes 65 pacientes fueron aleatorizados, 33 en el grupo de cinacalcet y 32 en el grupo de PTx, de los que 28 en el grupo de cinacalcet y 29 en el grupo de PTx completaron el estudio a 12 meses.

■ Promoción

Este estudio fue subvencionado por la Universidad de Hong Kong (200004576) y una beca de investigación otorgada por la Sociedad de Nefrología de Hong Kong y la Fundación del Riñón de Hong Kong.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Al inicio del estudio, el grupo que recibiría cinacalcet incluyó a un mayor número de pacientes con historial de fallo cardiaco que el que sería tratado con PTx ($p = 0,023$). Este grupo también tenía menores niveles de iPTH en comparación con los que serían tratados con PTx ($p = 0,011$), mientras que la presión sanguínea diastólica mostró una tendencia a ser más elevada en el grupo escogido para tratamiento con cinacalcet ($p = 0,05$). Además, también tuvieron una mayor masa ventricular izquierda por talla y por superficie corporal aérea ($p = 0,04$ y $0,01$, respectivamente).

Los demás parámetros no fueron significativamente diferentes en este punto del estudio. Véase la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio

	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Parámetros demográficos y clínicos		
Sexo (hombre/mujer)	12/20	14/19
Edad (años)	56 ± 12	57 ± 10
Consumo de tabaco, n (%)		
Fumador actual	0 (0)	1 (3)
Exfumador	5 (15,6)	3 (9,1)
Historial de diabetes, n (%)	3 (9,4)	8 (24,2)
Historial de enfermedad coronaria, n (%)	4 (12,5)	6 (18,2)
Historial de aterosclerosis vascular, n (%)	5 (15,6)	8 (24,2)
Historial de ictus isquémico/hemorragico, n (%)	1 (3,1)	5 (14,7)
Historial de fallo cardiaco, n (%)	2 (16,7)	10 (30,3)*
Puntuación de comorbilidad de Charlson	3,87 ± 1,7	4,36 ± 1,7
Clasificación de insuficiencia cardiaca de la New York Heart Association (NYHA), n (%)		
I	13 (40,6)	10 (30,3)
II	14 (43,8)	15 (45,5)
III	5 (15,6)	5 (15,1)
IV	0 (0)	3 (9,1)
Tiempo en diálisis peritoneal (meses)	59,6 ± 36,1	62 ± 38,7
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23,5 ± 4,2	23,2 ± 4,4
Presión arterial sistólica (mmHg)	129 ± 16	133 ± 17
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 ± 13	80 ± 12

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio (cont.)

	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Parámetros de diálisis		
Total por semana (KtV)	2,10 ± 0,3	2,04 ± 0,3
Total por semana, DP (KtV)	1,85 ± 0,4	1,82 ± 0,4
Total por semana, aclaramiento de creatinina (l/semana/1,73 m ²)	60,6 ± 18,6	59,5 ± 18,6
Total por semana, DP aclaramiento de creatinina (l/semana/1,73 m ²)	46,9 ± 12,1	47,4 ± 11,4
Tasa catabólica de proteínas normalizada (g/kg/m ²)	1,02 ± 0,2	1,06 ± 0,3
Anuria, n (%)	17 (53,1)	20 (60,6)
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²) [mediana (rango intercuartílico, RIC)]	0 (0; 1,31)	0 (0; 0,95)
Uso de calcio bajo (2,5 mEq/l) en fluidos de DP, n (%)	32 (100)	31 (93,9)
Medicamentos		
Uso de análogos de la vitamina D, n (%)		
No usa	8 (25)	11 (33,3)
Calcitriol	22 (68,8)	22 (66,7)
Alfacalcidol	1 (3,1)	0 (0)
Paricalcitol	1 (3,1)	0 (0)
Dosis semanal de análogos de la vitamina D (μg) [mediana (RIC)]	0,9 (0; 3,1)	1,3 (0; 2,2)
Quelantes de fósforo cálcicos, n (%)	16 (50)	11 (33,3)
Dosis de calcio elemental (mg) [mediana (RIC)]	200 (0; 800)	0 (0; 800)
Quelantes de fósforo basados en aluminio, n (%)	9 (28,1)	7 (21,2)
Dosis diaria de quelantes de fósforo basados en aluminio (mg) [mediana (RIC)]	0 (0; 600)	0 (0; 0)
Número total de antihipertensivos	2,03 ± 1,4	2,36 ± 1,5
Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, n (%)	15 (44,1)	21 (63,6)
Inhibidores de los canales del calcio, n (%)	19 (59,4)	20 (60,6)
Bloqueadores beta, n (%)	22 (55)	18 (54,5)
Estatina o fibratos, n (%)	10 (35,7)	19 (57,6)
Aspirina, n (%)	6 (18,6)	9 (27,3)
Parámetros bioquímicos		
Calcio en plasma (mmol/l)	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,1
Fósforo en plasma (mmol/l)	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,4
Fosfatasa alcalina (UI/l) [mediana (RIC)]	225 (172; 342)	164 (138; 239)
iPTH (pmol/l) (pg/ml × 9,43)	173 ± 59	136 ± 46*
T50 sérico (min)	177 ± 73	181 ± 82
Albumina sérica (g/l)	35,4 ± 4,8	35,2 ± 4,8

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio (cont.)

	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Glucosa en ayunas (mmol/l)	5,4 ± 1,1	5,6 ± 1,5
Colesterol HDL (mmol/l)	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,6
Colesterol LDL (mmol/l)	2,48 ± 0,7	2,33 ± 0,9
Colesterol total (mmol/l)	4,5 ± 0,1	4,3 ± 0,2
Triglicéridos (mmol/l)	2,0 ± 1,4	1,6 ± 1,0
Hemoglobina (g/l)	10,2 ± 1,6	10,0 ± 1,6
Hematocrito (%)	30,6 ± 4,8	30,0 ± 4,8

Datos expresados como media ± desviación típica, excepto en aquellos en que se observó una distribución asimétrica, que se muestran como mediana (RIC).

Traducida y adaptada de Wang AYM et al., 2023. Publicada con permiso del propietario del copyright.

Variables principales

Véase la tabla 2.

Tabla 2. Cambios en las variables principales

Variable principal	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Variable principal 1 IMVI por talla (g/m²)		
Inicio	23,4 (18,2; 27,8)	28,7 (19,6; 36,8)
12 meses	23,0 (19,1; 28,4)	29,6 (19,1; 38,4)
Cambio a los 12 meses	0,8 ± 1,1	1,0 ± 1,3
Variable principal 2 IMVI por superficie corporal (ml/m²)		
Inicio	51,0 (37,9; 64,0)	61,8 (41,9; 77,4)
12 meses	53,0 (41,3; 58,3)	61,3 (46,2; 86,1)
Cambio a los 12 meses	1,7 ± 3,1	2,7 ± 3,0
Variable principal 6 Calcificación de las arterias coronarias (puntuación)		
Inicio	309 (29; 1.539)	492 (20; 1.508)
12 meses	468 (54; 1.574)	602 (33; 2.099)
Cambio a los 12 meses	66 (0; 165)	149 (8; 260)

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o como media ± error estándar si se ajustan a una distribución normal. El análisis estadístico utilizado para estudiar los cambios a los 12 meses fue la prueba de la U de Mann-Whitney. No se observaron diferencias entre los grupos.

IMVI: índice de la masa ventricular izquierda.

Traducida y adaptada de Wang AYM et al., 2023. Publicada con permiso del propietario del copyright.

Variables secundarias

Los autores no observaron diferencias en la velocidad de la onda de pulso entre los dos grupos. El grupo de cinacalcet tuvo niveles más bajos de calcio en plasma a lo largo del estudio. El grupo de PTx mostró unos niveles de fósforo en plasma más bajos que el grupo tratado con cinacalcet los primeros 6 meses, coincidiendo con los menores niveles de PTH y probablemente con un mayor uso de suplementos de calcio. La PTx disminuyó la iPTH de manera más pronunciada que el cinacalcet, aunque a los 12 meses no hubo diferencias entre ambos grupos.

No se comunican diferencias en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud a los 12 meses de la intervención a pesar del control de los niveles de iPTH en ambos grupos, lo cual se puede relacionar con otras complicaciones.

Cabe destacar que se observaron trayectorias diferentes en los niveles de fosfatasa alcalina sérica a lo largo del estudio en ambos grupos. Véase la tabla 3.

Tabla 3. Cambios en variables secundarias

Variable secundaria	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Variable principal 3		
IVTDVI por talla (ml/m²)		
Inicio	35,1 (28,6; 40,7)	35,6 (22,0; 45,0)
12 meses	32,7 (27,7; 40,3)	35,5 (22,2; 53,7)
Cambio a los 12 meses	+0,9 (-2,0; +3,7)	0 (-3,6; +5,7)
Variable principal 4		
IVTSVI por talla (ml/m²)		
Inicio	13,2 (10,4; 15,0)	13,0 (8,5; 22,0)
12 meses	13,8 (9,9; 16,7)	14,3 (7,1; 23,3)
Cambio a los 12 meses	+0,5 (-1,7; +2,8)	0 (-1,8; +3,2)
Variable principal 5		
FEVI (%)		
Inicio	61,7 (55,3; 66,1)	60,7 (52,2; 65,8)
12 meses	61,7 (56,4; 66,1)	58,8 (48,1; 66,5)
Cambio a los 12 meses	-1,2 ± 1,3	-1,1 ± 1,4
Variable principal 7		
Calcificación de la válvula aórtica (puntuación)		
Inicio	6 (0; 99)	18 (0; 311)
12 meses	18 (0; 136)	57 (4; 247)
Cambio a los 12 meses	2 (0; 44)	11 (0; 114)
Variable principal 8		
Calcificación del anillo mitral (puntuación)		
Inicio	0 (0; 124)	1 (0; 453)
12 meses	0 (0; 219)	1 (0; 506)
Cambio a los 12 meses	0 (0; 8,5)	0 (0; 71)

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o como media ± error estándar si se ajustan a una distribución normal. El análisis estadístico utilizado para estudiar los cambios a los 12 meses fue la prueba de la U de Mann-Whitney. No se observaron diferencias entre los grupos.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IVTDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; IVTSVI: índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Traducida y adaptada de Wang AYM et al., 2023. Publicada con permiso del propietario del copyright.

Efectos secundarios

En general, el grupo tratado con cinacalcet tuvo más episodios de hospitalización por causas cardiovasculares que el grupo tratado mediante PTx ($p = 0,008$), incluso después de ajustar por edad, género, antecedentes de diabetes, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular aterosclerótica, duración de la diálisis, iPTH, fosfatasa alcalina, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona ($p = 0,006$). El grupo tratado mediante PTx registró un mayor número de hospitalizaciones, debido a episodios de hipercalcemia, que el grupo tratado con cinacalcet (el 16,7 frente al 1,8%; $p = 0,024$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes en DP con hiperparatiroidismo secundario avanzado, sin posibilidad de uso de análogos de la vitamina D, la PTx y el tratamiento con cinacalcet son igualmente eficientes en el control de los parámetros bioquímicos de metabolismo mineral y óseo a 1 año. Los dos tratamientos estabilizaron (pero no redujeron) la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la calcificación vascular y valvular, sin cambios en los parámetros de calidad de vida relacionada con la salud después de 1 año de intervención. En definitiva, los autores sugieren el uso de cinacalcet en aquellos pacientes en diálisis en los que no se puede realizar una PTx o son refractarios a análogos de la vitamina D.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Tanto la PTx como el tratamiento con calcimiméticos son intervenciones comunes y útiles para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario avanzado en pacientes con enfermedad renal crónica. Conocer si existen efectos distintos de estas intervenciones sobre la salud cardiovascular y el metabolismo mineral es de relevancia e interés clínico.

El estudio PROCEED realiza una comparación entre ambas intervenciones sobre la hipertrofia ventricular izquierda, el metabolismo mineral y la calcificación vascular y valvular a 1 año de seguimiento; sin embargo, existe una serie de factores que podrían influir de manera negativa en la comparativa entre los grupos de estudio.

Así, aunque el estudio es de distribución aleatoria, los autores comunican un mayor número de pacientes con historial de fallo cardiaco en el grupo de cinacalcet, algo que podría explicar el incremento de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares en este grupo. Esta variabilidad es discutida por los autores y resaltan que las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares son similares en ambos grupos tras ajustar por fallo cardiaco.

Asimismo, los pacientes incluidos en el grupo de cinacalcet tenían un índice de hipertrofia del ventrículo izquierdo más elevado en el momento de la aleatorización en comparación con los asignados a PTx. Además, tanto la mediana como el cuartil 3 para la puntuación de calcificación de la válvula aórtica fue 3 veces más elevada en el grupo de cinacalcet al inicio del estudio, aunque no llegó a alcanzar la significación estadística ($p = 0,1$).

Todos estos factores provocan una desigualdad a nivel cardiovascular al inicio del estudio que podría afectar de manera negativa a los resultados de los parámetros cardiovasculares en el grupo de cinacalcet.

Adicionalmente y de manera relativa, la variación porcentual de la mediana de la puntuación de calcificación coronaria a los 12 meses de intervención en el grupo de PTx fue del 50%, mientras que en el grupo de cinacalcet fue del 22%. Este posible efecto beneficioso del cinacalcet sobre la calcificación coronaria se debería haber estudiado más en profundidad o al menos discutido, ya que estudios previos han observado una disminución de la calcificación valvular y vascular en pacientes en hemodiálisis¹.

En cuanto a los efectos adversos, se comunicaron episodios de anemia en 7 pacientes tratados con cinacalcet, mientras que no hubo ninguno en el grupo de PTx. Este posible efecto negativo del calcimimético sobre la anemia no ha sido previamente descrito y es un tema que requeriría más atención, siempre que estas diferencias no puedan ser explicadas por otros factores.

En general, el calcio en plasma se redujo en ambos grupos, manteniéndose más bajo en el grupo de cinacalcet a lo largo del estudio; sin embargo, se registró un mayor número de episodios de hipercalcemia en los pacientes tratados mediante PTx a pesar de la mayor caída en los niveles de iPTH, un hecho que los autores relacionan con un mayor uso de suplementos de calcio y calcitriol en este grupo. En cualquier caso, existe un mal control de los niveles de calcio en el grupo de PTx.

Una extraña coincidencia comunicada en este estudio es que la concentración de fosfatasa alcalina sérica incrementó en el grupo tratado mediante PTx al mismo tiempo que se produce una caída acusada en los niveles de iPTH y de fósforo sérico. Estos cambios pudieron deberse, al menos en parte, al uso de suplementos de calcio y análogos de la vitamina D en este periodo de tiempo.

En el grupo de cinacalcet, los niveles de iPTH sérica disminuyeron más lenta y progresivamente, alcanzando concentraciones similares a los del grupo PTx a los 12 meses.

Es importante destacar que, aunque el tratamiento con cinacalcet redujo los niveles de iPTH sérica alrededor del 40% a los 3 meses, la concentración de fosfatasa alcalina sérica se mantuvo similar, lo que podría sugerir un efecto directo del calcimimético sobre la actividad osteoblástica que ha sido descrito en modelos animales de insuficiencia renal². No obstante, los autores no comunican haber medido la fosfatasa alcalina específica de hueso, por lo que no es posible extraer conclusiones precisas.

Por último, una aparente observación que merece ser mencionada y que los autores no describen en el artículo es la tendencia a la baja de la presión arterial en el grupo de cinacalcet a los 12 meses ($p = 0,01$ en ambas, diastólica y sistólica), la cual podría tener una relevancia clínica, ya que el efecto antihipertensivo de cinacalcet ha sido previamente comunicado³.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

A pesar de que los grupos tenían distinta iPTH al inicio del estudio, el trabajo tiene valor clínico en cuanto a los efectos de cinacalcet y PTx sobre parámetros de metabolismo óseo y mineral. Sin embargo, algunas de las conclusiones en las variables principales, particularmente el efecto de los tratamientos sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo, son dudosas dadas las diferencias basales en algunos parámetros cardíacos, como el historial de fallo cardíaco.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hiperparatiroidismo secundario/Diálisis peritoneal

Tema: Progresión de la enfermedad cardiovascular

Tipo de artículo: Tratamiento. Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Cinacalcet. Paratiroidectomía. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Calcificación vascular. Hiperparatiroidismo secundario

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

El Dr. Jose Manuel Valdivielso declara que no tiene conflictos de interés.

El Dr. Juan Miguel Díaz-Tocados declara que no tiene conflictos de interés.

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Hay que destacar que, aunque la aleatorización es el medio por excelencia para eliminar sesgos y aunque los grupos que se comparan sean iguales y, por tanto, los cambios detectados al final del estudio sean solamente debidos a la intervención, en este caso no funcionó (seguramente por azar). En estos casos, existen algunas alternativas, pero requieren métodos estadísticos avanzados que no se suelen usar demasiado. Además, es importante recalcar que hay errores en algunas de las tablas que se deben mencionar. Por ejemplo, de cada grupo solo terminaron el estudio 28 pacientes, por lo que es imposible que los datos de cambios en los parámetros de estudio (v. tabla 2) sean de los 32 y 33 pacientes de cada grupo.

■ NOTAS CLÍNICAS

El estudio presenta algún avance, aunque su resultado principal no haya aportado ninguna diferencia entre los tratamientos. Sin embargo, el tratamiento con cinacalcet presenta un mejor perfil en el control de los parámetros del metabolismo mineral, con una corrección gradual de los niveles de PTH y menos episodios de hipercalcemia. Esto podría conllevar menor incidencia de eventos cardiovasculares a largo plazo. Asimismo, el estudio está realizado en pacientes con diálisis peritoneal, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a pacientes en otras modalidades de tratamiento renal sustitutivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, *et al.* The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1327-39.
2. Diaz-Tocados JM, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y, *et al.* Calcimimetics maintain bone turnover in uremic rats despite the concomitant decrease in parathyroid hormone concentration. *Kidney Int.* 2019;95:1064-78.
3. Zitt E, Woess E, Mayer G, *et al.* Effect of cinacalcet on renal electrolyte handling and systemic arterial blood pressure in kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2011;92:883-9.

¿Es útil el uso de monitorización remota en términos de mejora de los resultados clínicos, según los resultados estandarizados en nefrología-diálisis peritoneal (SONG-DP) en los pacientes en diálisis peritoneal automatizada?

Centellas-Pérez FJ, Ortega-Cerrato A, Vera M, Devesa-Such RJ, Muñoz-de-Bustillo E, Prats M, et al. Impact of Remote Monitoring on Standardized Outcomes in Nephrology-Peritoneal Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2023;9:266-76. doi: 10.1016/j.ekir.2023.10.034.

Análisis crítico: Ester Cholbi Vives, Ramón Devesa Such

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

NefroPlus 2024;16(1):73-77

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohorte prospectivo, observacional. La selección de pacientes se realizó entre el 1 de junio y el 31 de diciembre de 2021. Los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos durante un mínimo de 6 meses.

■ Asignación

- No aleatorizado. Los pacientes son clasificados en dos cohortes: aquellos en diálisis peritoneal automatizada con monitorización remota (DPA-RPM) y aquellos en diálisis peritoneal automatizada sin monitorización remota (DPA-sin RPM).

■ Enmascaramiento

- Sin enmascaramiento específico.

■ Ámbito

- Multicéntrico (16 hospitales españoles).

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Edad \geq 18 años.
- Enfermedad renal terminal en DP y DPA.

■ Criterios de exclusión más importantes

- Enfermedad sistémica activa grave con una expectativa de vida inferior a 3 meses.
- Participación en los últimos 3 meses en estudios que podrían interferir en el estudio actual.
- Mujeres embarazadas o lactantes.

■ Intervención

No se realizó ninguna intervención específica por parte de los investigadores. Por el contrario, se ob-

servó y se recopiló información sobre las variables de interés.

■ Variables de resultado

■ Variables de resultado principal

- Infección asociada a la diálisis peritoneal:
 - Número de peritonitis por paciente durante el seguimiento.
 - Definido de acuerdo con los criterios de la Sociedad de Diálisis Peritoneal.
- Enfermedad cardiovascular:
 - Ocurrencia de enfermedad cardiovascular durante el seguimiento.
 - Definido como la aparición después de la inscripción del primero de los siguientes eventos: angina o infarto coronario agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o eventos arteriales periféricos.
- Tasa de mortalidad:
 - Número de muertes durante el seguimiento.
- Supervivencia de la técnica:
 - Éxito o fallo de la técnica.
 - Definido como criterio de valoración compuesto de transferencia a hemodiálisis $>$ 30 días o muerte.
- Participación en la vida:
 - Relacionada con factores necesarios para rutinas diarias y actividades de ocio.
 - Evaluada mediante un cuestionario descriptivo EuroQol-5D (EQ-5D).

Variables de resultado secundarias: número de teleconsultas no programadas, número de visitas presenciales no programadas, número de ingresos hospitalarios por paciente-año y número de medicamentos antihipertensivos por paciente.

■ Tamaño muestral



Se incluyó a 232 pacientes, 176 (75,9%) en el grupo DPA-RPM y 56 (24,1%) en el grupo de DPA-sin RPM con un tiempo medio de seguimiento de $10,4 \pm 2,8$ meses en el grupo DPA-RPM y de $9,4 \pm 3,1$ meses para DPA-sin RPM. Posteriormente, se realizó un emparejamiento

cuya muestra final incluyó a 56 pacientes en la cohorte DPA-RPM y 56 pacientes en la cohorte DPA-sin RPM.

■ Promoción o patrocinio

El estudio fue financiado por una subvención de investigación del programa CAC de Baxter Renal Care.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En cuanto a las características demográficas, el 80% de los pacientes eran mujeres, la media de edad fue $55,6 \pm 15,22$ años. Referente a los antecedentes personales, el 26,7% tenían diabetes y hasta el 86,6% presentaban hipertensión arterial. Respecto a los antecedentes nefrourológicos, la principal causa de enfermedad renal crónica fueron las glomerulonefritis (22,4%), seguido de la no filiada (19,8%); el 31,5% de los pacientes procedían de otra modalidad de tratamiento renal sustitutivo y hasta el 72,4% mantenían diuresis residual superior a 400 ml/día. La única diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fue el tiempo de seguimiento ($10,4 \pm 2,8$ meses en el grupo de DPA-RPM y $9,4 \pm 3,1$ meses en DPA-sin RPM).

Se utilizaron métodos de emparejamiento para compensar la falta de aleatorización y equilibrar las características iniciales entre las dos cohortes, que mostraron que las características iniciales estaban bien equilibradas. La muestra emparejada final incluyó a 56 pacientes en la cohorte DPA-RPM y 56 pacientes en la cohorte DPA-sin RPM.

Resultados de las variables principales

Se evaluaron los resultados de cinco variables primarias en la diálisis peritoneal (DP) tanto en la población general del estudio como en una muestra emparejada. En la tabla 1 se resumen los hallazgos para cada variable.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a infección asociada a la diálisis, enfermedad cardiovascular o calidad de vida entre ambos grupos. Sin embargo, la cohorte DPA-RPM se asoció a una tasa de mortalidad más baja y a una mayor tasa de supervivencia de la técnica; tras el emparejamiento de la muestra mediante puntuación de propensión, no se observaron diferencias en cuanto a tasa de mortalidad entre ambos grupos, pero continuó objetivándose una mayor tasa de supervivencia de la técnica en la cohorte DPA-RPM en comparación con DPA-sin RPM.

Resultados de las variables secundarias

El resto de las variables estudiadas (número de teleconsultas no programadas, número de visitas presenciales no programadas, número de ingresos hospitalarios por paciente-año y número de medicamentos antihipertensivos por paciente) fueron similares en ambos grupos.

Efectos secundarios

No hubo efectos secundarios.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Con los resultados obtenidos en este estudio, los autores concluyen que los programas de monitorización remota en diálisis peritoneal podrían considerarse una estrategia segura y eficaz para la supervivencia de la técnica. Además, aunque en la población general estudiada su uso también demostró relación con una tasa de mortalidad más baja, estos resultados no se confirmaron tras el emparejamiento de la muestra mediante emparejamiento por puntuación de propensión.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio se centra en la evaluación de la eficacia de los programas de monitorización remota en paciente con enfermedad renal crónica que reciben diálisis peritoneal automatizada. Los resultados sugieren que la monitorización remota se asocia con una mejor supervivencia de la técnica, un punto clave identificado por la iniciativa SONG-PD¹, lo que coincide con hallazgos previos que muestran una mejora en la adherencia al tratamiento, identificación temprana de problemas, mejora de la calidad de vida y menor tasa de fracaso de la técnica.²⁻³ Aunque el estudio no pudo demostrar de manera definitiva que la mayor supervivencia de la técnica se

Tabla 1. Resultados en las variables principales: infección asociada a la diálisis peritoneal, enfermedad cardiovascular, tasa de mortalidad, calidad de vida y supervivencia de la técnica

Infección asociada a la diálisis peritoneal				
Población general de estudio	DPA-RPM (n = 176)	0,23 (0,52)	0,75 (0,36-1,59)	p = 0,445
	DPA-sin RPM (n = 56)	0,30 (0,63)		
Muestra emparejada	DPA-RPM (n = 56)	0,34 (0,79)	1,11 (0,49-2,56)	p = 0,792
	DPA-sin RPM (n = 56)	0,30 (0,63)		
Enfermedad cardiovascular				
Población general de estudio	DPA-RPM (n = 176)	14 (8,0)	1,94 (0,44-8,52)	p = 0,440
	DPA-sin RPM (n = 56)	2 (3,6)		
Muestra emparejada	DPA-RPM (n = 56)	9 (16,1)	3,92 (0,84-18,2)	p = 0,081
	DPA-sin RPM (n = 56)	2 (3,6)		
Tasa de mortalidad				
Población general de estudio	DPA-RPM (n = 176)	1 (0,6)	0,08 (0,01-0,69)	p = 0,022
	DPA-sin RPM (n = 56)	4 (7,1)		
Muestra emparejada	DPA-RPM (n = 56)	1 (1,8)	0,24 (0,03-2,16)	p = 0,204
	DPA-sin RPM (n = 56)	4 (7,1)		
Supervivencia de la técnica				
Población general de estudio	DPA-RPM (n = 176)	10 (6,4)	0,25 (0,11-0,59)	p = 0,001
	DPA-sin RPM (n = 56)	11 (21,6)		
Muestra emparejada	DPA-RPM (n = 56)	3 (5,6)	0,23 (0,06-0,83)	p = 0,016
	DPA-sin RPM (n = 56)	11 (21,6)		
Calidad de vida (EQ-5D-3L)				
EQ índice (basal)	DPA-RPM	0,84 (0,24)		p = 0,064
	DPA-sin RPM	0,74 (0,38)		
EQ índice (seguimiento)	DPA-RPM	0,86 (0,25)		p = 0,198
	DPA-sin RPM	0,80 (0,24)		
Movilidad			p = 0,594	
Cuidados personales			p = 0,853	
Actividades habituales			p = 0,407	
Dolor/Malestar			p = 0,278	
Ansiedad/Depresión			p = 0,607	

La tabla muestra los resultados clínicos asociados con RPM en la población general del estudio y en la muestra emparejada. Modificadas del artículo original: Centellas-Pérez FJ, Ortega-Cerrato A, Vera M, et al. Impact of Remote Monitoring on Standardized Outcomes in Nephrology-Peritoneal Dialysis. *Kidney Int reports*. 2024;9(2):266-276. doi:10.1016/j.ekir.2023.10.034

deba a una mejor adherencia y a la identificación temprana de problemas mecánicos, este es un punto que estudios anteriores también han postulado como una causa plausible.⁴

A pesar de las mejoras observadas en la supervivencia de la técnica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de hospitalización o peritonitis, lo que resulta intrigante dado que la peritonitis sigue siendo una de las principales causas de fallo de la técnica. Factores no considerados, como el contexto social o los efectos del centro, podrían haber influido en estos resultados. En otros estudios, como el de Corzo et al.³, también se observó un menor fallo de la técnica en pacientes con monitorización remota, aunque sin diferencias en la tasa de peritonitis. De manera similar, Milan Manani et al.² tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto a este resultado en particular.

Respecto a la mortalidad, los hallazgos de este estudio son contradictorios. En la población general, la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo APD-RPM. Sin embargo, tras el emparejamiento por puntuación de propensión, estas diferencias desaparecieron. Esto concuerda con estudios anteriores que tampoco hallaron una relación clara entre la RPM y la mortalidad, como se observó en las investigaciones de Corzo et al.³ y Nygård et al.⁴, quienes demostraron que los beneficios de la monitorización remota, si bien son evidentes en la mejora de ciertos parámetros clínicos, no siempre se traducen en una reducción significativa de la mortalidad.

Otro aspecto relevante es que no se encontraron diferencias en la calidad de vida entre los grupos con y sin RPM, un hallazgo que concuerda con estudios previos. Este hecho puede deberse a la falta de cuestionarios diseñados específicamente para evaluar el impacto de la monitorización remota en la vida diaria de los pacientes.² Esto resalta la necesidad de herramientas de evaluación más especializadas que capturen con mayor precisión los beneficios percibidos por los pacientes en su vida diaria.

En cuanto a las limitaciones metodológicas, es importante destacar que la falta de aleatorización y los factores de confusión no controlados podrían haber sesgado los resultados, a pesar del uso del emparejamiento por puntuación de propensión para mitigar estos problemas. Además, la comparación entre dispositivos de diferentes fabricantes podría haber influido en los resultados observados. Por último, el periodo de seguimiento, inferior a los 12 meses, podría ser insuficiente para evaluar adecuadamente los efectos a largo plazo del uso de RPM en la APD, un punto que los propios autores reconocen y que refuerza la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados de mayor duración.⁵

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la monitorización remota en pacientes en diálisis peritoneal automatizada puede mejorar la supervivencia de la técnica, posiblemente a través de una mejor adherencia y detección temprana de problemas mecánicos. Aunque los hallazgos son prometedores, las posibles limitaciones metodológicas de este estudio y la incoherencia de los resultados de mortalidad hacen necesarias futuras investigaciones que aborden las limitaciones identificadas y confirmen la validez y aplicabilidad clínica de los resultados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tema: Impacto de la monitorización remota en los resultados estandarizados en diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Estudio de cohorte prospectivo, observacional y multicéntrico

Palabras clave: Monitorización remota. Diálisis peritoneal. Resultados clínicos. Supervivencia técnica. Calidad de vida

Nivel de evidencia: III (estudio observacional)

Grado de recomendación: C (evidencia limitada, se necesita más investigación)

Conflicto de intereses

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Manera KE, Johnson DW, Craig JC, et al. Establishing a Core Outcome Set for Peritoneal Dialysis: Report of the SONG-PD (Standardized Outcomes in Nephrology-Peritoneal Dialysis) Consensus Workshop. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2020;75:404-12. doi:10.1053/j.ajkd.2019.09.017
2. Milan Manani S, Rosner MH, Virzi GM, et al. Longitudinal Experience with Remote Monitoring for Automated Peritoneal Dialysis Patients. *Nephron.* 2019;142:1-9. doi:10.1159/000496182

3. Corzo L, Wilkie M, Vesga JI, et al. Technique failure in remote patient monitoring program in patients undergoing automated peritoneal dialysis: A retrospective cohort study. *Perit Dial Int J Soc Perit Dial.* 2022; 42:288-96. doi:10.1177/0896860820982223
4. Nygård HT, Nguyen L, Berg RC. Effect of remote patient monitoring for patients with chronic kidney disease who perform dialysis at home: a systematic review. *BMJ Open.* 2022;12:e061772. doi:10.1136/bmjopen-2022-061772
5. Ali H, Mohamed MM, Fülöp T, Hamer R. Outcomes of Remote Patient Monitoring in Peritoneal Dialysis: A Meta-Analysis and Review of Practical Implications for COVID-19 Epidemics. *ASAIO J.* 2023;69:e142-e148. doi:10.1097/MAT.0000000000001891

¿Es rentable el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con enfermedad renal crónica detectados mediante cribado en la población general?

Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease. A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2023;176:788-97. doi: 10.7326/M22-3228.

Análisis crítico: **Pedro Rosa Guerrero, Cristina González Ruiz-Moyano, Juan Jesús Payán López**

Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Costa del Sol. Marbella. Málaga

NefroPlus 2024;16(1):78-80

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y estudio

- Estudio de rentabilidad de tipo cohorte, modelo de Markov, de progresión de enfermedad renal crónica.

■ Asignación

- Modelo de calibración bayesiana (remuestreo por importancia) ajustado con datos de encuestas del registro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de EE. UU. Se escogen las encuestas entre 2013 y 2018. Se realizan 5.000 encuestas al año donde se registran las patologías asociadas y las exploraciones realizadas.

■ Ámbito

- Datos clínicos de EE. UU. extraídos de: Medicare, Medicaid Services Data, estudios de cohortes y ensayos clínicos, incluido el Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD).

■ Intervención

- Cribado (adultos mayores de 35 años con enfermedad renal crónica [ERC], diabéticos (DM) o no DM. Clasificados mediante 5 estadios (G1-5) y cociente albúmina/creatinina (A1-A3).
- Se evalúa la efectividad en pacientes con filtrado glomerular inferior a 60 ml/min y albuminuria A2-A3, ya en tratamiento convencional con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II

(ARA-II) junto a la adición de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Si el filtrado glomerular es superior o igual a 60 ml/min y sin albuminuria, se excluye del cribado.

- En el grupo de terapia estándar, se evaluó la efectividad, costes y rentabilidad de los cribados en las cohortes de edad (35, 45, 55, 65 y 75 años).

■ Variables de resultado

- Principal: análisis de costes, años de vida ajustados por calidad (AVAC/QALY), y relación de coste-eficacia incremental (RCEI) en todos los estadios de la ERC ajustados por mortalidad, extraídos de la bibliografía.
- Secundaria: análisis de sensibilidad de la rentabilidad de los iSGLT2 en función de la efectividad clínica.

■ Tamaño muestral



Extrapolación de la base de datos NHANES basada en encuestas en el periodo entre 2013 y 2018 (N = 25.000 encuestas).

■ Promoción

Estudio financiado por la Agency for Healthcare Research and Quality, Veterans Affairs Office of Academic Affiliations y el Instituto de Enfermedades Digestivas y Renales Diabéticas (NIDDK). Los promotores no tuvieron rol asignado en el diseño del estudio, en la recolección de datos, la interpretación o el desarrollo del artículo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se aportan los datos de los pacientes de 55 años que representan la mediana del grupo.

Si se añade un cribado único consistente en pacientes en tratamiento activo con IECA/ARA-II con adición de iSGLT2, se obtiene: reducción de la incidencia acumulada de terapia renal sustitutiva (TRS) de 2,33 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,66-5,01)

*Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.
Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.*

a 2,04 (IC95%: 0,51-4,52); aumento de los años de vida ganados de 17,29 (IC95%: 17,09-17,45) a 17,45 (IC95%: 17,24-17,63). Esta estrategia también aumentó los AVAC/QALYs de 12,62 (IC95%: 11,10-13,70) a 12,73 (IC95%: 11,19-13,82). Esto supone también un aumento de costes de 249.800 (IC95%: 189.000-318.800) a 259.000 dólares estadounidenses (\$) (IC95%: 197.700-328.300). El coste por uso de iSGLT2 conlleva un sobrecoste de 5200 (IC95%: 3300-7500) dólares estadounidenses. Podemos observar que esta tendencia en las variables analizadas se mantiene cuando el cribado se realiza cada 5 y 10 años, aunque con escasas diferencias entre ambos manteniéndose también en los costes totales (tabla 1).

Tabla 1. Costes en las intervenciones de cribado en el grupo de 55 años

	Cribado cada 5 años	Cribado cada 10 años
Incidencia acumulada de terapia renal sustitutiva (%) (IC95%)	1,87 (0,45-4,22)	1,92 (0,47-4,30)
AVAC/QALYs (%) (IC95%)	12,78 (11,23-12,78)	12,77 (11,23-13,86)
Años de vida ganados (%) (IC95%)	17,52 (17,30-17,73)	17,51 (17,29-17,71)
Costes totales (\$) (IC95%)	264.000 (202.400-333.600)	262.500 (200.800-331.900)
Costes iSGLT2 (\$) (IC95%)	7.100 (4.500-10.400)	6.700 (4.200-9.700)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Tabla realizada a partir de los datos del artículo original analizado de *Cusick et al. Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease: A Cost-Effectiveness Analysis*¹.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la utilización de un cribado basado en el cociente albúmina/creatinina en pacientes con ERC tratados mediante bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona y con adición de iSGLT2 es rentable en población estadounidense mayor de 35 años.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se estima que la ERC presenta una alta prevalencia (en torno al 15%) en la población estadounidense². Esto conlleva un alto coste sanitario de, aproximadamente, 87 billones de dólares anuales, con un incremento extra de 37 billones en aquellos pacientes que requieren tratamiento renal sustitutivo según datos de EE. UU. En la última década, la introducción de los iSGLT2 ha supuesto una mejora sustancial en eventos cardiovasculares (mortalidad e ingresos por insuficiencia cardíaca) y en la progresión de la ERC. Ante estos datos, la realización de un cribado donde se evalúe la rentabilidad de la adición de iSGLT2 al tratamiento convencional (IECA y ARA-II) podría suponer beneficios clínicos y económicos para esta población.

Desde el punto de vista metodológico, se ha realizado un estudio basado en el modelo probabilístico de Markov, con datos extraídos de NHANES, Medicare y otros estudios como DAPA-CKD³. Se realiza un análisis de costes, años de vida ajustados por calidad (AVAC/QALY) y ratio de rentabilidad incremental en todos los estadios de la ERC ajustados por mortalidad extraídas de la bibliografía. En segundo lugar, los autores realizan un análisis de sensibilidad diferenciando entre pacientes diabéticos y no diabéticos para validación interna.

El estudio refleja la importancia de la realización de un cribado de ERC basado en grupos de edad. Los autores proponen dos grupos principales de cribado: cada 10 años en menores de 55 años y cada 5 años en mayores de 55 años. Una vez realizado el cribado, la utilización de iSGLT2 añadidos a la terapia convencional con bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona resulta rentable: aumenta las expectativas de vida, disminuye la morbilidad medida mediante AVAC/QALYs y la necesidad de inicio de terapia renal sustitutiva.

Cabe destacar que, al ser un modelo probabilístico extraído de bases de datos formadas por encuestas, es menos extrapolable a la población general. Además, el uso de iSGLT2 en la ERC se encuentra aún en una fase temprana y no existen estudios con resultados a largo plazo en grandes series poblacionales. Por tanto, es un estudio limitado para realizar recomendaciones dirigidas a la población general.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología

Tema: Rentabilidad en el uso de iSGLT2

Tipo de artículo: Estudio de costes

Palabras clave: iSGLT2, cribado, ERC, rentabilidad

Nivel de evidencia: Bajo

Grado de recomendación: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2023;176:788-97.
2. Chronic Kidney Disease Basics | Chronic Kidney Disease Initiative | CDC [Internet]. [citado el 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/kidney-disease/about/index.html>
3. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46.

Daño renal agudo e hipertensión arterial maligna

Guillermo Pereda Bengoa¹, Fernando Gil Catalinas¹, María Victoria Muruzábal Sitges², Hermann Hernández Vargas², Esther Nájera Galarreta¹, Aránzazu Pardo Ruiz¹, Karla Jackeline López Espinosa¹, Emma Huarte Loza¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Pedro. Logroño

²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario San Pedro. Logroño

NefroPlus 2024;16(1):81-84

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica (MAT) constituye una lesión histológica desencadenada por disfunción y/o lesión endotelial observada en un amplio espectro de enfermedades. Habitualmente se presenta en forma de anemia hemolítica microangiopática (AHMA) con esquistocitos en extensión de sangre periférica, trombopenia y afectación de órganos diana, entre los cuales el riñón frecuentemente es el más afectado. En la práctica clínica también podemos encontrar formas de MAT limitadas exclusivamente al riñón, sin expresión a nivel sistémico (AHMA y trombopenia), lo que puede plantear un desafío diagnóstico y a menudo retrasar el inicio de un tratamiento específico¹. Aunque todas comparten manifestaciones clínicas y un mismo sustrato anatomopatológico, obedecen a entidades con distintas etiologías y fisiopatología^{2,3}. La expresión a nivel histológico es común y se caracteriza por la presencia de daño del endotelio vascular y afectación de arteriolas y capilares con engrosamiento e inflamación subendotelial, desprendimiento de las células endoteliales y obstrucción de los pequeños vasos afectados por trombos plaquetarios³. Tradicionalmente se han clasificado en MAT primarias (púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico) y secundarias a multitud de procesos (embarazo, fármacos, trasplante, rechazo humoral, enfermedades sistémicas, glomerulonefritis, etc.). Actualmente se han propuesto nuevas clasificaciones que reflejan una mayor comprensión de los mecanismos de la enfermedad, incluido el impacto de los antecedentes genéticos y los desencadenantes etiológicos¹. En periodos iniciales puede resultar difícil establecer un diagnóstico etiológico y, dado que el manejo difiere sustancialmente dependiendo de la causa que lo origine, es importante disponer de algunas claves que nos permitan establecer un diagnóstico diferencial de forma precoz.

Correspondencia: Guillermo Pereda Bengoa

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario San Pedro.
C. Piqueras, 98. 26006 Logroño.
gpereda@riojasalud.es

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

La alteración de la vía del complemento es una causa importante de MAT descrita fundamentalmente en relación con el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) primario⁴. Sin embargo, la evidencia reciente apoya el papel de la activación del complemento en grupos etiológicos específicos, conocidos como SHUa secundario y, particularmente, en el caso de pacientes que presentan emergencia hipertensiva coexistente, embarazo y trasplante renal, lo que ha cambiado el paradigma de la enfermedad⁴⁻⁶.

Presentamos el caso de un paciente varón de 53 años que se presentó con un cuadro de MAT y afectación renal importante en el seno de una crisis renal esclerodérmica. Por las características clínicas y los hallazgos de laboratorio supuso un reto tanto diagnóstico como terapéutico. Se realiza una revisión de todos los aspectos mencionados, incluyendo la evidencia científica disponible acerca del papel de la activación del complemento en la fisiopatología de las MAT secundarias y la eficacia de las terapias que bloquean la actividad del sistema del complemento.

CASO CLÍNICO

Varón de 53 años, natural de Eslovaquia (barrera idiomática importante) y camionero de viajes internacionales como profesión. Fumador de larga evolución, sin antecedentes conocidos. No toma medicación habitual. En nuestro sistema informático figura una asistencia a urgencias en 2020 por edemas, entonces con función renal y cifras de presión arterial normales. Como antecedente familiar destaca una tía paterna con hipertensión arterial y enfermedad renal crónica en hemodiálisis, aunque desconocemos la causa, con un primer trasplante fallido y actualmente con un segundo trasplante funcionante.

Acude a Urgencias por cuadro de 10 días de evolución de ortopnea y disnea de moderados esfuerzos. A su llegada afebril, con una presión arterial de 214/122 mmHg, con auscultación cardiopulmonar normal y edemas distales en extremidades inferiores. Inicialmente fue tratado con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y diurético intravenoso, y se consiguió una mejora de las cifras tensionales. Se realizó un electrocardiograma que mostraba datos compatibles con hipertrofia del ventrículo izquierdo y una radiografía de tórax con un

índice cardiotorácico ligeramente aumentado. En la analítica de urgencias presentaba deterioro de la función renal (creatinina [Cr]: 4,47 mg/dl) respecto a 2020 (1,04 mg/dl). Se solicitó una ecografía abdominal aunque no se describieron alteraciones. En el hemograma destacaba anemia (hemoglobina: 8,8 g/dl), lactato deshidrogenasa (LDH) elevada (633 U/l) y trombopenia (90.000/ μ l), con bilirrubina normal. No refería consumo de tóxicos ni ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Tampoco presentaba hematuria, lesiones dérmicas, ni otra manifestación clínica de interés. Finalmente ingresó en Nefrología.

En planta se iniciaron hipotensores orales y se consiguió una rápida normalización de las cifras tensionales. También se realizó un fondo de ojo con diagnóstico de retinopatía hipertensiva de grado IV bilateral. En el momento del ingreso se confirmó el deterioro de la función renal (Cr: 4,9 mg/dl), anemia con datos de hemólisis intravascular (hemoglobina [Hb]: 9 g/dl; LDH: 498 U/l, y haptoglobina indetectable), trombopenia (95.000/ μ l) y esquistocitos en sangre periférica (15/1.000), con prueba de Coombs directa e indirecta negativas en ambos casos. El sedimento de orina fue normal y en orina de 24 h se encontró proteinuria de 420 mg.

Con los hallazgos descritos, compatibles con microangiopatía trombótica, solicitamos diferentes pruebas para identificar la etiología (tabla 1).

También solicitamos estudios para descartar causas de hipertensión arterial (HTA) secundaria: renina, aldosterona, cortisol, así como metanefrinas en orina, todos en rangos normales. Además, se realizó un eco-Doppler renal que no mostró alteraciones.

Pese al rápido control tensional, persistió el empeoramiento de la función renal hasta alcanzar cifras de creatinina de 8,88 mg/dl, así que se decidió realizar una biopsia renal. La muestra presentaba 10 glomérulos, algunos incompletos y 3 completamente esclerosados. Los glomérulos presentaban cambios isquémicos inespecíficos, sin fenómenos de mesangiolisis, trombos intracapilares ni necrosis fibrinoide de ninguna estructura glomerular o arteriolar. Se evidenció fibrosis intersticial difusa, con ligera atrofia tubular y una arteriola de mediano calibre con engrosamiento intimal, que ocluía parcialmente la luz por proliferación de células fusiformes con disposición en capas de cebolla. La inmunofluorescencia (inmunoglobulina G, A y M, albúmina, fibrinógeno, kappa, lambda, C1q y C3) fue negativa.

También se solicitó un estudio genético en busca de mutaciones causantes de SHUa. Unas semanas después se recibió el informe, aunque no se identificaron variantes descritas como patogénicas en los genes estudiados.

Debido a la evolución tan agresiva del proceso, los datos analíticos de microangiopatía, así como la presencia de anticuerpos frente a factor H, junto con los antecedentes familiares referidos, se decidió iniciar tratamiento con eculizumab. En principio se planteó dosis de 900 mg/semanal durante 4 semanas para continuar posteriormente con 1.200 mg/2 semanas según evolución clínica. Se asoció profilaxis antibiótica para microorganismos encapsulados.

Tabla 1. Pruebas solicitadas para identificar la etiología

Actividad de la ADAMTS13: 78%
Coprocultivo/PCR de enterobacterias toxigénicas: negativo
C3: 83 mg/dl (88-200), C4: normal
Factores del complemento: FI, FH, B, C5, CH50, C2, C1q normales
Índice de anticuerpos anti-FH: 2,29 (0-1)
Proteinograma normal
Cribado de ENA (incluye Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo1 y centrómetro): negativo
Cribado de ANA (IFI): 1/160, anti-ADN negativos
ANCA y anti-MBG negativos. Inmunocomplejos circulantes: 4,4 (0-4)
Inmunoglobulinas normales
Factor reumatoide normal
Antifosfolípido negativo
Vitamina B ₁₂ normal
Drogas de abuso negativas
Serologías: VHB, VHC, VIH y sífilis negativas
Ecocardiograma transtorácico con HVI moderada. FE conservada

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos; ENA: antígeno nuclear extraíble; FE: fracción de eyección; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tras varias semanas de ingreso y encontrándose asintomático, el paciente refirió manifestaciones clínicas de rigidez matutina en manos y discreto dolor articular, aunque sin datos evidentes de artritis. Por el cuadro de microangiopatía y afectación renal, y a pesar de la autoinmunidad inicialmente poco expresiva (ENA negativo, ANA positivo débil), se solicitó inmunotransferencia específica de esclerodermia y se detectó la presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III. Se solicitó valoración por Reumatología, quienes confirmaron el cuadro de esclerodermia sistémica mediante la realización de una capilaroscopia.

El paciente nos indicó su deseo de viajar inmediatamente a su país, por lo que tras completar 4 dosis iniciales de eculizumab y a pesar de no haber recuperado la función renal, se le dio el alta, pero con la clara indicación de ponerse en contacto con un servicio de Nefrología, así como de Reumatología, en su ciudad de destino para optimizar sus cuidados. Posteriormente hemos tenido la oportunidad de ponernos en contacto con su nefrólogo de

referencia en su país. Continuaron la terapia con eculizumab, a dosis de 1.200 mg cada 2 semanas y el paciente ha mostrado una lenta, pero favorable evolución clínico-analítica hasta alcanzar valores de creatinina en torno a 5 mg/dl a los pocos meses del alta de nuestro hospital. Lamentablemente hemos perdido el seguimiento dado que el paciente ya no reside en su ciudad natal.

DISCUSIÓN

La crisis renal esclerodérmica (CRE) constituye una complicación infrecuente de la esclerodermia sistémica caracterizada por la tríada de hipertensión arterial, fracaso renal y microangiopatía trombótica. Se ha descrito una forma de CRE normotensiva que paradójicamente implica un peor pronóstico renal, así como un aumento de la mortalidad. Dicha entidad, debido a su complejidad diagnóstica, debe diferenciarse de otras causas de microangiopatía trombótica⁷. La patogenia de la enfermedad aún no es bien conocida, aunque parece que está en relación con una lesión inicial en el endotelio de los vasos interlobulares, las arterias arciformes y los capilares glomerulares, lo que en última instancia produce un engrosamiento y proliferación de la capa íntima con una disposición característica en «capas de cebolla». Además, se produce una disminución de sustancias vasodilatadoras y mediadores antiagregantes, lo que implica un aumento en la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos. Simultáneamente se produce un aumento de mediadores de vasoconstricción y proteínas del factor VIII, lo que genera una disminución en la perfusión renal⁸. Todo ello conduce al desarrollo de fenómenos isquémicos y a la liberación de renina y angiotensina II por parte del aparato yuxtglomerular; de ahí que el manejo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina suponga un papel clave en el manejo de la CRE.

Existen autoanticuerpos específicos de la esclerodermia que al parecer están involucrados en la lesión endotelial inicial. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en el 90% de los pacientes, en particular los anticuerpos anti-SCL7, anti-ARN polimerasa y anti-RNP⁹. Se ha demostrado una relación directa entre la presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III y un mayor riesgo de desarrollar una CRE¹⁰. Además, se consideran factores predictivos de padecer CRE los siguientes: forma difusa, rápida progresión de afectación cutánea, evolución inferior a 4 años, anemia de reciente aparición, derrame pericárdico o insuficiencia cardíaca congestiva y la toma de altas dosis de corticoides¹¹.

A pesar de que la introducción de los IECA ha mejorado el manejo de esta enfermedad, un alto porcentaje de los casos (hasta el 50%) continúa presentando un mal pronóstico renal, progresando a enfermedad renal terminal con necesidad de terapia de reemplazo renal de forma temporal o definitiva¹². Varios estudios han demostrado que los valores de creatinina al inicio de la terapia con IECA se relacionan directamente con el pronóstico a nivel renal, estableciéndose que mayores niveles de creatinina implican peores resultados, a pesar del control de la presión arterial mediante el bloqueo del eje renina-angiotensina^{13,14}. Se ha descrito en algunos casos mejora de la función renal al cabo de varios meses, por lo que el trasplante renal no se considera una opción hasta pasado al menos 1 año tras la crisis. Exceptuando la introducción de los

IECA, en los últimos años ningún tratamiento ha demostrado eficacia suficiente en el tratamiento de la CRE^{7,8}. En algunos casos comunicados se han utilizado terapias que bloquean la actividad del sistema del complemento (eculizumab) con resultados prometedores, fundamentalmente a expensas de la resolución del fenómeno microangiopático, aunque con resultados dispares en cuanto a la evolución de la función renal, lo que sugiere un papel del sistema del complemento en la fisiopatología en probable relación con el daño endotelial producido en la enfermedad^{15,16}.

CONCLUSIONES

Presentamos un caso complejo y de evolución agresiva, con datos analíticos compatibles con MAT en el contexto de una CRE. La elevación de la creatinina persistió durante varios días a pesar del rápido control de la presión arterial. La ausencia de un diagnóstico previo de esclerodermia y de manifestaciones típicas de la enfermedad, junto con la autoinmunidad inicialmente poco expresiva (cribado de ENA negativo, cribado de ANA positivo débil) dificultó aún más el diagnóstico. Por las características clínicas de microangiopatía se descartó rápidamente la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) mediante la medición de la actividad de ADAMTS13, que fue del 78%. Se descartó la presencia de un SHU típico y se exploró la posibilidad de una alteración de la vía del complemento a través de la cuantificación de proteínas y factores reguladores, así como un estudio de los genes implicados en el desarrollo de esta patología. En el estudio de factores del complemento se detectó la presencia de anticuerpos anti-factor H medidos por ELISA (índice: 2,29), con factor H en suero de 54 mg/dl, factor I de 3,8 mg/dl, factor B de 30,4 mg/dl y C5 de 18,7 mg/dl, todos en rangos normales. El estudio genético se realizó mediante NGS (secuenciación masiva), analizando los exones y zonas intrónicas flanqueantes de los genes: ADAMTS13, C3, CD46, CFB, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, CFP, DGKE, THBD, haplotipo rs2796268, rs2796267, rs1962149, rs859705, rs7144, rs3753394, aunque no se encontraron variantes descritas como patogénicas en los genes estudiados. La biopsia renal mostró datos inespecíficos compatibles con hipertensión acelerada, con imágenes de isquemia glomerular y proliferación intimal en capas de cebolla, pero sin evidencia de microtrombos ni depósito de complemento en la inmunofluorescencia. Ante la evolución agresiva del proceso, revisando la bibliografía disponible decidimos administrar eculizumab, lo que consiguió la normalización de la cifra de plaquetas, aunque no se produjo una mejora significativa en la función renal. Varios meses tras el alta, se evidenció una lenta, pero progresiva mejoría a nivel renal, que persistía aún en situación de enfermedad renal avanzada.

Dado que la histología habitualmente no permite identificar la etiología, es importante que el patólogo proporcione un diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes con hipertensión grave en los que atribuir cambios a la hipertensión por sí sólo puede llevar a no identificar otras causas específicas, como la disfunción del complemento¹⁷. En el presente caso, el diagnóstico de MAT se realizó tras los hallazgos analíticos, por lo que de manera urgente se inició un amplio proceso de diagnóstico diferencial para identificar la etiología. La biopsia renal se realizó días después tras no evidenciar mejoría en la función renal a pesar de

la optimización del tratamiento y la situación clínica del paciente. La histología no fue específica de MAT, dado que no se evidenció la presencia de trombos, mesangiólisis, ni necrosis fibrinoide de ninguna estructura. En cambio, se encontraron lesiones arteriolas consistentes en engrosamiento intimal con disposición en capas de cebolla. Los trombos glomerulares o arteriolas son patognomónicos, pero pueden pasarse por alto en un muestreo limitado. Teniendo en cuenta que no existen cambios histológicos patognomónicos respecto a las múltiples causas, no es necesaria una confirmación histológica para su diagnóstico, aunque es útil en casos de presentación clínica atípica y para establecer el pronóstico. Los trombos glomerulares se han descrito más frecuentemente en la MAT asociada a alteraciones en el complemento y los cambios arteriolas suelen ser más prominentes en la CRE y la MAT relacionada con la HTA¹.

La MAT en el seno de una CRE característicamente se resuelve al controlar la presión arterial, dado que la gran mayoría de publicaciones señalan que, al limitarla a valores normales, el fenómeno microangiopático debe desaparecer¹⁶. Sin embargo, cuando ésta persiste, debemos iniciar procesos diagnósticos encaminados a diferenciar la MAT debida a la CRE de otras causas de MAT, como

lo es el SHUa. La vía del complemento ha sido implicada en la patogenia de ambas entidades. En algunos casos, como en los pacientes que presenten cierta susceptibilidad, ya sea genética (portadores de variantes de riesgo en determinados genes de la vía del complemento) o adquirida (presencia de anticuerpos frente a proteínas reguladoras del complemento), la lesión endotelial producida en la CRE puede desencadenar una activación anormal de la vía del complemento y producir un cuadro clínico compatible con MAT; hablaríamos en este supuesto de un SHUa secundario o asociado a CRE^{5,6}. Varios estudios han demostrado que los niveles de algunos componentes del complemento se encuentran alterados en pacientes con CRE, por lo que los inhibidores del complemento se presentan como terapias prometedoras en el tratamiento de la enfermedad en determinados contextos clínico-analíticos al reducir la inflamación y el daño tisular asociado^{15,16}. A pesar de todo, aún se necesita más experiencia clínica y ensayos dirigidos para responder a esta cuestión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés relacionado con el contenido de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2023;81:591-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36509342.
- Gómez-Laguna J, de Arriba G, González-Casas ML, Guerrero JE. Diagnóstico y tratamiento de la microangiopatía trombótica: revisión de la literatura. *Med Clin (Barc).* 2015;144:167-74. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.013.
- Barbour T, Johnson S, Cohn S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2673-85. doi: 10.1093/ndt/gfs279. PMID: 22802583; PMCID: PMC3398067.
- Timmermans S, van Paassen P. The syndromes of thrombotic microangiopathy: A critical appraisal on complement dysregulation. *J Clin Med.* 2021;10:3034. doi: 10.3390/jcm10143034.
- Roman E, Mendizabal S, Jarque I, de la Rubia J, Sempere A, Morales E, et al. Secondary thrombotic microangiopathy and eculizumab: A reasonable therapeutic option. *Nefrologia.* 2017;37:137-43. doi: 10.1016/j.nefro.2017.01.006.
- Cavero T, Praga Terente M. Síndrome Hemolítico Urémico. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindrome-hemolitico-uremico-628>.
- Verde Moreno E, Torres Aguilera E, Macías Carmona N. Enfermedades Sistémicas y Riñón. Vasculitis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/186>.
- Roda-Safont A, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Segarra-Medrano A, Vilardell-Tarrés M. Clinical features and prognosis of patients with scleroderma renal crisis. *Med Clin (Barc).* 2011;137:431-4.
- Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005.
- Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM Int J Med.* 2007;100:485-94.
- Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:687-94.
- Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(Suppl 3):iii32-5. doi: 10.1093/rheumatology/ken483.
- Whitman HH 3rd, Case DB, Laragh JH, Christian CL, Botstein G, Maricq H, et al. Variable response to oral angiotensin-converting-enzyme blockade in hypertensive scleroderma patients. *Arthritis Rheum.* 1982;25:241-8. doi: 10.1002/art.1780250301. PMID: 6279117.
- Waeber B, Schaller MD, Wauters JP, Brunner HR. Deterioration of renal function in hypertensive patients with scleroderma despite blood pressure normalization with captopril. *Klin Wochenschr.* 1984;62:728-30. doi: 10.1007/BF01725706. PMID: 6387262.
- Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M, Demoulin N, Stordeur P, Lambert C, et al. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4459. doi: 10.1097/MD.0000000000004459. PMID: 27472742; PMCID: PMC5265879.
- Miranda Bucheli A, Mora Alfonso S, Saldarriaga Rivera LM. Eculizumab como opción terapéutica en paciente con crisis renal esclerodérmica asociada a síndrome hemolítico urémico. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2020;27:205-9. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.08.002>.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al.; & Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-51. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>.

Deterioro de función renal asociado a una neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica en tratamiento prolongado con inmunoglobulinas por vía intravenosa. Buscando al culpable ante un diagnóstico sorprendente

María Muñiz Rincón¹, Mercedes Velo Plaza¹, Ana María Colino Gallardo²,
Arianne Sofía Aiffil Meneses¹, Cristina Rianza Ortiz¹, Rómulo Katsu Loayza López¹,
Alejandro Pascual Martín², Ana Sánchez Fructuoso¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2024;16(1):85-90

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La toxicidad renal de las inmunoglobulinas por vía intravenosa (IgIV) es un efecto adverso bien conocido y potencialmente grave, y pueden llegar a producir incluso un daño irreversible sobre la función renal en pacientes con enfermedad renal subyacente. Por este motivo es importante el cribado de riesgo de enfermedad renal crónica en estos pacientes previamente al inicio del tratamiento y la monitorización de la función renal durante este. Presentamos el caso de una paciente de 59 años con antecedentes de HTA, sobrepeso, anemia ferropénica, cáncer de tiroides tratado con I¹³¹ y neuropatía desmielinizante crónica que es derivada desde Neurología por deterioro de función renal y proteinuria subnefrótica tras inicio de tratamiento con IgIV. Se realiza estudio completo con perfil inmunológico, electroforesis de sangre y orina, serología viral y ecografía renal sin hallazgos relevantes. En la biopsia renal se objetivan datos compatibles con amiloidosis secundaria (AA) con extenso daño tubular con necrosis tubular y depósito sin restricción de cadenas lambda y kappa en las zonas de depósito amiloide. Dada la discrepancia clínica y anatomopatológica, se suspenden las IgIV y se detiene la progresión del deterioro de la función renal. Se discute si quizás el uso de IgIV haya podido agravar el daño renal de una amiloidosis AA previamente silente.

Palabras clave: Amiloidosis AA. IgIV. Nefrotoxicidad.

Acute kidney failure associated with chronic inflammatory demyelinating neuropathy in prolonged intravenous immunoglobulin treatment: Unraveling the culprit in the face of a surprising diagnosis

ABSTRACT

The renal toxicity of intravenous immunoglobulins (IVIg) is a well-known and potentially severe adverse effect, capable of causing even irreversible damage to renal function in patients with underlying kidney disease. Therefore, it is important to screen for chronic kidney disease risk in these patients before initiating treatment and to monitor renal

Correspondencia: María Muñiz Rincón

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico San Carlos.

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

mariamunizrincon@gmail.com

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

function during the treatment. We present the case of a 59-year-old patient with a history of hypertension, overweight, iron-deficiency anaemia, thyroid cancer treated with I131, and chronic demyelinating neuropathy. The patient was referred from Neurology due to deteriorating renal function and subnephrotic proteinuria after the initiation of IVIG treatment. A comprehensive study was conducted, including an immunological profile, blood and urine electrophoresis, viral serology, and renal ultrasound, all of which revealed no relevant findings. Renal biopsy showed features consistent with AA amyloidosis, extensive tubular damage with tubular necrosis, and unrestricted deposition of lambda and kappa chains in the amyloid deposits. Given the clinical and anatomopathological discrepancy, IVIG was discontinued, leading to the cessation of further deterioration in renal function. There is a discussion regarding whether the use of IVIG may have exacerbated the renal damage in a previously silent AA amyloidosis.

Keywords: Amyloidosis. IVIG. Renal toxicity.

INTRODUCCIÓN

La administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa (IgIV) o subcutánea (IgSC) constituye un pilar fundamental en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias. Se emplea también con fin inmunomodulador en una amplia variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como es el caso de neuropatías inflamatorias crónicas.

La toxicidad renal es una complicación infrecuente, pero potencialmente grave de este tratamiento. Parece que esta toxicidad está asociada con los excipientes añadidos al preparado, especialmente la sacarosa, que producen un daño de predominio tubular. Suele manifestarse durante la primera semana tras el inicio del tratamiento, normalmente en forma de fracaso renal agudo (FRA) con o sin hematuria y proteinuria, que, en caso de aparecer, suele ser de carácter leve-moderado¹. A pesar de que en la mayoría de los casos es reversible tras la suspensión del tratamiento, en pacientes con enfermedad renal preexistente, puede producirse un daño irreversible sobre la función renal².

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 59 años enviada a consultas externas de Nefrología en septiembre de 2020 por deterioro del filtrado glomerular. Como antecedentes destacan:

- Exfumadora de 20 cigarrillos/día desde hace 24 años. No es bebedora.
- Hipertensión arterial (HTA) verosíblemente esencial desde 2015 con buen control de automedicación de la presión arterial. Sin dislipidemia ni diabetes mellitus (DM). Sobrepeso desde la adolescencia, con un peso máximo de 96 kg.
- Anemia ferropénica.
- Hiperuricemia.
- Cáncer de tiroides intervenido en 2009 y tratado con I¹³¹.

La paciente es diagnosticada en abril de 2018 de una neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica y se inicia tratamiento en octubre de 2018 con inmunoglobulinas intravenosas (35 g 2 días cada 8 semanas). Desde septiembre de 2018 se objetiva deterioro progresivo de la función renal de creatinina sérica de 0,8 a 2,18 mg/dl en octubre de 2020, proteinuria de 0,56 mg/24 h (24% albuminuria) y sedimento nor-

mal. Se realiza ecografía abdominal que no muestra hallazgos relevantes. Estudio inmunológico completo (anticuerpos anti-nucleares [ANA], anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos [ANCA], anticuerpos contra la membrana basal glomerular [anti-MBG] y estudio de complemento) normal. Estudio electroforético en sangre y orina, cadenas ligeras en sangre y niveles de IgA, IgG e IgM normales. Oxaluria y citraturia normales. Serología de virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis negativa.

En octubre de 2020 se realiza finalmente biopsia renal. En ella se identifica un material amorfo eosinófilo mesangial (en 2/11 glomérulos; el resto son normales) y en la pared arteriolar (fig. 1A). En el intersticio ocupa el 30% de la superficie del cilindro, se extiende a los túbulos renales necrosando el epitelio tubular y oblitera la luz tubular (fig. 1B). presenta rojo Congo positivo en los depósitos con birrefringencia, verde manzana con luz polarizada (fig. 1C). Inmunohistoquímica positiva para amiloide A (fig. 1D). La inmunofluorescencia directa presenta cadenas ligeras kappa y lambda positiva en las zonas de depósitos en glomérulos, intersticio, túbulos y arterias. IgG, IgA, IgM, C3 y C1q son negativas (fig. 2). La microscopía electrónica presenta cortical sin glomérulos, material acelular que rodea los vasos compuesto por depósito masivo de fibrillas de disposición aleatoria de 10 nm.

Dada la discrepancia de los hallazgos histológicos con la presentación clínica sin datos que apoyen una amiloidosis sistémica, se solicita microdissección láser y estudio de proteómica que demuestra abundantes péptidos de amiloide A (47 emparejamientos correspondientes a 11 péptidos) y confirma el diagnóstico de amiloidosis AA. Medicina Interna realiza nueva anamnesis y búsqueda exhaustiva de causas secundarias asociadas a amiloidosis. Se descartan neoplasias ocultas, causas infecciosas, inflamatorias crónicas, reumatológicas y autoinmunes que justifiquen el desarrollo de amiloidosis AA. Ecocardiograma, propéptido natriurético cerebral (pro-BNP) y panendoscopia oral con biopsias gástricas e intestinales normales, que descartan afectación significativa de otros órganos. Se realiza estudio de secuenciación de nueva generación (NGS) de genes asociados a patologías autoinflamatorias hereditarias y grisolina que han resultado negativos. Esto nos situaría ante una amiloidosis AA idiopática.

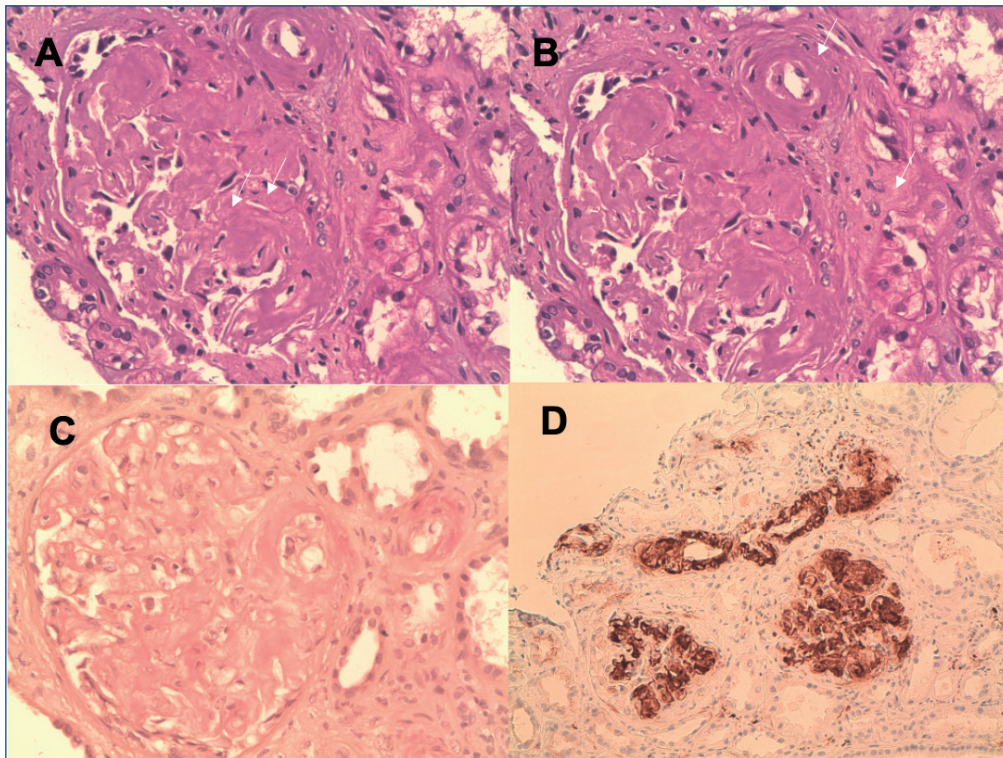


Figura 1. A) Cilindro de tejido renal cortical en el que se contabilizan hasta 11 glomerulos, uno de ellos esclerosado. En dos glomerulos se identifica un depósito de un material amorfo eosinófilo que expande de forma segmentaria los ejes mesangiales y oblitera las luces de los capilares glomerulares. El resto de los glomerulos no presenta alteraciones histológicas significativas (H&E, 400×). B) El material amorfo eosinófilo también se observa en el intersticio renal y ocupa un 30% de la superficie del cilindro, se extiende a los túbulos renales necrosando el epitelio tubular y obliterando la luz de éstos. En las paredes de las arterias también aparecen depósitos del material anteriormente descrito (H&E, 400×). C) La técnica de histoquímica para rojo Congo es positiva en los depósitos descritos y presenta birrefringencia de color verde manzana con luz polarizada (rojo Congo, 400×). D) La técnica de inmunohistoquímica para amiloide A es positiva (amiloide A, 200×).

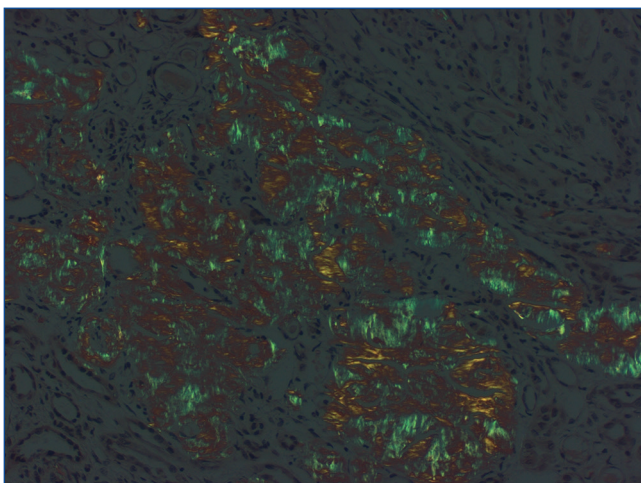


Figura 2. Las técnicas de inmunofluorescencia directa para cadenas ligeras kappa y lambda son positivas en las zonas de depósitos descritas en glomerulos, intersticio, túbulos y arterias. Las técnicas para IgG, IgA, IgM, C3 y C1q son negativas (kappa, 400×).

En octubre de 2020 se suspendió la administración de las IgIV, lo que detuvo el deterioro renal. Nuevamente tuvo que reiniciarse por mal control de su patología neurológica en febrero de 2021, presentando nuevamente deterioro de la función renal progresivo hasta mayo de 2021, en que se suspende definitivamente, deteniendo el daño renal en situación de ERC estadio IV (tabla 1). Se discute que la nefrotoxicidad de este tratamiento tuviera un papel en el precipitado o agravamiento de su lesión renal.

DISCUSIÓN

La toxicidad renal asociada a la administración de IgIV constituye una complicación poco frecuente, pero potencialmente grave. El mecanismo de daño renal al parecer guarda relación con los excipientes añadidos al preparado para su estabilización, especialmente la sacarosa. Esto es debido al hecho de que todos los demás excipientes utilizados (como otros azúcares, albúmina, glicina o polietilenglicol) se metabolizan en el hígado con la excepción de la sacarosa, que se degrada por la enzima sacarasa en la pared intestinal. Las IgIV administradas de forma intra-

Tabla 1. Evolución analítica

	Inicio de IgIV			Final de IgIV. Biopsia renal			Reinicio de IgIV			Final de IgIV		
	Agosto de 2018	Agosto de 2019	Febrero de 2020	Octubre de 2020	Noviembre de 2020	Diciembre de 2020	Febrero de 2021	Marzo de 2021	Mayo de 2021	Julio de 2021	Octubre de 2021	
Hemoglobina (g/dl)	12,3	11,8	11,8	11,2	11,2	10,9		11,1	12,2	12,1	12,1	
Leucocitos (10 ³ /μl)	9,6	9,8	9,5	9,8	12	12,8		11,2	12,5	11,1	11,8	
Plaquetas (10 ³ /μl)	373	418	441	424	412	460		439	372	413	413	
Glucosa (mg/dl)	99	94	78	103	90	97		94	96	102	92	
Creatinina (mg/dl)	0,82	1,17	1,47	2,18	1,95	2,05		2,34	2,7	2,28	2,4	
FGe CDK/EPI (ml/min/1,73 m ²)	81	52	39	24	28	26		22	19	23	21	
Urea (mg/dl)	30			83	72	81		82	80	66	76	
Proteínas totales (g/dl)		6,7	7	7,7	7,1	7,1		7,1	7,4	6,8	7	
Albumina (g/dl)		3,5	3,7	3,7		4,1		3,8	3,6	3,6	3,7	
Na (mmol/l)	141			141	140	142		139	141	141	138	
K (mmol/l)	4			4,6	4,8	5,5		4,5	4,5	4,5	4,8	
Cl (mmol/l)	106			107	105	106		106	107	108	105	
PCR (mg/l)				3,8					4,86	43,9	32,9	

FGe: filtrado glomerular estimado; PCR: proteína C-reactiva.

venosa alcanzan las células del epitelio tubular proximal renal sin metabolizar. Estas células son incapaces de hidrolizar la sacarosa, por lo que, al introducirse por pinocitosis, se produce su acumulación intracelular. Este depósito se sigue de inflamación y deterioro de las células epiteliales tubulares por un mecanismo osmótico^{1,3}. En una revisión de la Food and Drug Administration (FDA) sobre los efectos adversos renales en relación con las IgIV entre 1985 y 1998, se objetivaron 88 pacientes con algún tipo de efecto adverso a nivel renal, el 61% de los cuales cursó con FRA. De estos pacientes, el 90% habían recibido IgIV con sacarosa como excipiente⁴.

La primera descripción histológica del daño osmótico tubular de la sacarosa data del año 1930. Las lesiones iniciales son microvacuolas apicales que convergen formando vacuolas más grandes identificadas como lisosomas por inmunohistoquímica. El resultado histológico final incluye degeneración vacuolar de las células tubulares de predominio proximal acompañada de necrosis tubular⁵. La incidencia de esta complicación se estima que es entre el 1 y el 7% en pacientes con función renal normal previa⁶. En una revisión de la FDA, se registraron 90 pacientes con FRA tras administración de IgIV entre 2004 y 2009, y se mostró que esta complicación se producía sobre todo en pacientes tratados con IgIV a altas dosis (1-2 g/kg) por trastornos neuromusculares (37%) o hematológicos (36%)⁷.

La toxicidad renal suele ocurrir en la primera semana tras el inicio de tratamiento con IgIV (entre el día 1 y el día 10 de inicio del tratamiento). Las manifestaciones clínicas más habituales incluyen: hematuria, proteinuria (que suele ser leve-moderada) y FRA (aunque es más frecuente el FRA oligúrico que no oligúrico)³. En la mayoría de los pacientes, el FRA es reversible en el mes siguiente a la suspensión del tratamiento, aunque hasta el 40% requirieron al menos una sesión de hemodiálisis. De este subgrupo, la mayoría recuperó función renal en las 2 semanas siguientes tras el inicio de hemodiálisis⁸. Sin embargo, hay un porcentaje no desdeñable de pacientes cuya lesión renal no es reversible. En un estudio retrospectivo se midió el filtrado glomerular estimado (FGe) de 166 pacientes que recibían dosis altas de IgIV de forma crónica por indicaciones neurológicas. Se demostró que a los 12 meses de terapia el 10% de los pacientes experimentó una caída del 20% o incluso mayor del FGe. Estos resultados son especialmente significativos, pues los pacientes seleccionados no tenían ninguno de los factores de riesgo típicos asociados a esta complicación⁹ como son edad avanzada (> 65 años), HTA, DM, enfermedad cardiovascular, enfermedades autoinmunes, enfermedad renal crónica preexistente, sepsis o paraproteinemia. En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la infusión, los más importantes son la deshidratación periinfusión, el tratamiento concomitante con otros nefrotóxicos, las dosis altas de IgIV y las soluciones que utilicen sacarosa como excipiente¹.

En una revisión reciente de 2022³, se recomienda que en todos los pacientes que vayan a recibir IgIV se realice cribado de riesgo de ERC y determinación de creatinina sérica previa al tratamiento. Debe monitorizarse la función renal cada 3 meses en pacien-

tes con ERC moderada (30-59 ml/min) y de forma mensual en pacientes con ERC grave (FGe < 29 ml/min). En función de la evolución se valorará modificar la dosis o, incluso, su suspensión.

Las estrategias de manejo específico para minimizar el daño renal incluyen reducir el ritmo de infusión, aumentar los intervalos de dosificación (disminuyendo así el volumen diario) y asegurar una hidratación adecuada^{3,10}. Algunos autores plantean el cambio de IgIV a IgSC, ya que parece que es una estrategia efectiva que atenúa los efectos adversos sistémicos, especialmente en aquellos pacientes con efectos adversos sistémicos previos o que tienen alto riesgo de presentarlos¹¹. En un metanálisis publicado en 2017¹⁰, en el cual se incluyeron 8 estudios y un total de 128 pacientes diagnosticados de polineuropatía desmielinizantes, se observó que el riesgo relativo de efectos adversos sistémicos se redujo el 28% en aquellos pacientes tratados con IgSC respecto a aquellos tratados con IgIV (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,11-0,76), mostrando una eficacia terapéutica similar. Sin embargo, estos estudios tenían la limitación de pequeño tamaño muestral, por lo que se necesitan más ensayos clínicos para ahondar en la eficacia de la IgSC. Tampoco concretan el papel de este tipo de preparación en el daño renal en particular.

En nuestro caso, la presentación clínica atípica de un cuadro de rápido deterioro de la función renal y proteinuria no nefrótica asociado al empleo de IgIV y la presencia en la biopsia renal de un extenso daño tubular con necrosis tubular y depósito sin restricción de cadenas lambda y kappa en las zonas de depósito amiloide nos hace pensar que quizás el uso de IgIV haya podido precipitar o agravar el daño renal de una amiloidosis AA previamente silente. Esta sospecha se apoya además en el hecho de que, al suspender la infusión de IgIV, se detuvo el deterioro de la función renal de la paciente.

CONCLUSIONES

Las IgIV son un tratamiento eficaz para un gran número de patologías y son cada vez más utilizadas debido a sus efectos inmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La toxicidad a nivel renal es una complicación rara, pero potencialmente grave, por lo que es fundamental intentar minimizar el daño renal, especialmente en aquellos individuos con mayor riesgo. Asimismo, el cribado de ERC previo a su administración y la monitorización de función renal durante el tratamiento resulta importante para ajustar dosis o plantear incluso su suspensión según evolución.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas A, Rajabally YA. Complications of immunoglobulin therapy and implications for treatment of inflammatory neuropathy: A Review. *Curr Drug Saf.* 2019;14:3-13. <https://doi.org/10.2174/1574886313666181017121139>.
2. Itkin YM, Trujillo TC. Intravenous immunoglobulin-associated acute renal failure: case series and literature review. *Pharmacotherapy.* 2005;25:886-92. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.6.886>.
3. Kobayashi RH, Rigas MT. Immune globulin therapy and kidney disease: Overview and screening, monitoring, and management recommendations. *Am J Health Syst Pharm.* 2022;79:1415-23. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac139>.
4. Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *QJM.* 2000;93:751-5. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/93.11.751>.
5. Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:491-503. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.044>
6. Luque Y. Toxicité Rénale des immunoglobulines intraveineuses. *Médecine Intensive Réanimation.* 2018;27:324-30. <https://doi.org/10.3166/rea-2018-0059>.
7. Lin RY, Rodriguez-Baez G, Bhargava GA, Lin H. Intravenous gammaglobulin-associated renal impairment reported to the FDA: 2004-2009. *Clin Nephrol.* 2011;76:365-72. <https://doi.org/10.5414/cn106824>.
8. Hamrock DJ. Adverse events associated with immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:535-42. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.11.015>.
9. Levine AA, Levine TD, Clarke K, Saperstein D. Renal and hematologic side effects of long-term intravenous immunoglobulin therapy in patients with neurologic disorders. *Muscle Nerve.* 2017;56:1173-6. <https://doi.org/10.1002/mus.25693>.
10. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2017;55:802-9. <https://doi.org/10.1002/mus.25409>.
11. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01299>.

Presentación tardía del síndrome de Bartter tipo 2: revisión de 11 casos y descripción de una nueva mutación

Ricardo Salcedo¹, Alicia Díaz², Miguel G. Madariaga³, Lucy Cajas¹, María Pilar Churampi¹

¹Clínica SANNA El Golf, Lima, Perú

²Genética Molecular, Lima, Perú

³Infectious Disease Associates of Naples Comprehensive Health. Naples, Florida, EE. UU.

NefroPlus 2024;16(1):91-96

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El síndrome de Bartter es una tubulopatía debida a la malabsorción de sodio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Por lo general, se presenta con poliuria, hipopotasemia y alcalosis metabólica desde el nacimiento. El síndrome de Bartter tipo 2 es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por mutaciones en el gen *KCNJ1* que codifica la proteína ROMK, un canal de potasio. Presentamos un caso de síndrome de Bartter tipo 2 de inicio en la edad adulta y describimos variantes genéticas no descritas previamente en el gen *KCNJ1* que podrían explicar el retraso en la presentación de la enfermedad. Además, revisamos todos los casos de síndrome de Bartter tipo 2 de inicio tardío descritos en la bibliografía.

Palabras clave: Síndrome de Bartter. Hipopotasemia. Mutación.

Delayed presentation in Bartter syndrome type 2: review of 11 cases and description of a new mutation

ABSTRACT

Bartter syndrome is a tubulopathy due to malabsorption of sodium in the thick ascending limb of the loop of Henle. It typically presents with polyuria, hypokalemia, and metabolic alkalosis from birth. Bartter type 2 is an autosomal recessive disease that occurs due to mutations in the *KCNJ1* gene encoding the ROMK protein, a potassium channel. We present a case of Bartter type 2 of adult onset and describe genetic variants not previously described in the *KCNJ1* gene that could explain the delayed onset of the disease. Additionally, we review all cases of delayed onset Bartter type 2 described in the literature.

Key words: Bartter syndrome. Hypokalemia. Mutation.

INTRODUCCION

El síndrome de Bartter (SB)¹ es una tubulopatía congénita autosómica recesiva que afecta, aproximadamente, a 1:1.000.000

de personas. La afección se desarrolla debido a la incapacidad de la rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGAH) de absorber sodio y causa poliuria, polidipsia, depleción de volumen, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipocalcemia, nefrocalcinosis e hipercalciuria². El SB se clasifica fenotípicamente según el momento de presentación clínica, como prenatal o posnatal, dependiendo de la presencia de polihidramnios gestacional. También se puede clasificar genotípicamente según las proteínas mutadas³. En este caso presentamos un caso de síndrome de Bartter tipo 2 (SB-2) con presentación tardía, asociado a una nueva mutación en el gen *KCNJ1* y revisamos la bibliografía de otros casos similares.

Correspondencia: Ricardo Salcedo, MD

Jefe de Medicina Hospitalaria Clínica SANNA El Golf, Lima, Perú
Av Aurelio Miro Quesada 1030, San Isidro, Lima 15036, Perú
Ricardo.salcedo@sanna.pe

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

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 20 años con antecedentes de paladar hendido submucoso, asma bronquial, dermatitis de contacto y depresión, que acudió a evaluación ambulatoria con polidipsia (ingería de 7 a 8 l de líquidos diarios) y poliuria desde hace unos 10 años, con episodios recurrentes de diarrea, vómitos y debilidad extrema de miembros superiores e inferiores, así como parestesia y espasmo carpopedal durante los últimos 3 años. Los síntomas eran lo suficientemente graves como para requerir visitas a la sala de Urgencias, donde era tratado habitualmente como un posible trastorno de conversión. Dos años antes de su presentación, desarrolló apendicitis aguda y se descubrió que tenía nefrocalcinosis en una tomografía computarizada de abdomen. Sin embargo, no se realizaron pruebas adicionales.

El paciente nació a término y su desarrollo fue normal. No había antecedente de polihidramnios durante el embarazo de su madre. Tomaba venlafaxina diariamente y negaba uso de diuréticos. Sus constantes vitales eran estables y su exploración física no era reveladora, excepto por la presencia de úvula bifida y una cicatriz en el labio superior. Los resultados de las pruebas de laboratorio revelaron glucosa (80 mg/dl), urea (31,6 mg/dl), creatinina (1,19 mg/dl), calcio total (7,5 mg/dl), calcio iónico (0,88 mEq/l), fósforo (4,35 mg/dl), sodio (135 mEq/l), potasio (2,18 mEq/l), cloro (95,6 mg/l), bicarbonato (30 mEq/l), osmolalidad sérica (283 mOsm/kg) y vasopresina (6,1 pg/ml). La recolección de orina de 24 h confirmó volumen (7.150 ml), aclaramiento de creatinina (107 ml/min), creatinina urinaria (1,95 g/24 h), osmolalidad urinaria (185 mOsm/kg/24 h), sodio urinario (125 mmol/l/24 h), cloro urinario (114 mmol/l/24 h), potasio urinario (90,7 mEq/24 h), calcio urinario (400 mg/24 h) y relación urinaria calcio/creatinina (0,7). Resultados adicionales mostraron parathormona (PTH: 43 pg/ml), 25-hidroxivitamina D (34 ng/ml) y 1,25-hidroxivitamina D (17,1 pg/ml). Más pruebas adicionales incluyeron un nivel de aldosterona de 27,4 ng/dl (que es en rango elevado en la posición supina) y una actividad normal de renina plasmática de 4,1 ng/ml/h. Cabe destacar que las muestras de aldosterona y renina se tomaron después de la repleción intravenosa de potasio y calcio, y sin que el paciente

recibiera espironolactona o indometacina. Dada la probabilidad de SB y el antecedente neonatal de paladar hendido, se obtuvo una secuenciación del exoma completo y se encontraron 2 variantes de significado incierto (VUS, por sus iniciales en inglés) en el gen *KCNJ1* asociados al SB-2 (Ceboxome®, Centogene, Alemania): c.524G > A [p. (Cys175Tyr)] y c. 607C > T [p. (Arg-203Trp)], localizadas en cis. No se pudieron realizar estudios genéticos a los familiares de primer grado.

DISCUSIÓN

Nuestro joven paciente presentó poliuria, polidipsia y episodios de debilidad extrema asociados a espasmo carpopedal sugestivos de hipopotasemia e hipocalcemia. Las pruebas auxiliares revelaron hipopotasemia, hipercaliuria, alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipercaliuria y nefrocalcinosis.

La elevada excreción de cloro y sodio en orina descartó las pérdidas extrarrenales como causa del desequilibrio hidroelectrolítico del paciente, entre ellas la del vomitador subrepticio. Las altas concentraciones de potasio y calcio en orina despertaron la sospecha de tubulopatía como causa de estas manifestaciones. No recibía medicamentos distintos a la venlafaxina y no presentaba manifestaciones de enfermedades vasculares del colágeno (condiciones que pudieran estar asociadas a tubulopatías adquiridas). La diabetes mellitus y la diabetes insípida fueron excluidas por niveles séricos normales de glucosa y sodio, respectivamente. La entrevista médica descartó el uso de diuréticos. Los episodios recurrentes de debilidad podrían sugerir parálisis periódica hipopotasémica. Sin embargo, esta afección se debe a la translocación de potasio al espacio intracelular, por lo que el potasio en orina suele ser normal⁴ y en nuestro paciente estaba elevado. Encontramos hipocalcemia, pero otras causas de metabolismo anormal del calcio fueron rechazadas dados los valores normales de fósforo, PTH intacta, 25-hidroxivitamina D y 1,25-hidroxivitamina D, por lo que la hipercaliuria de origen renal debería ser la causa. Finalmente, ante un caso de hipopotasemia con alcalosis metabólica, pérdida renal de potasio y cloro, sin hipertensión arterial, quedamos ante la disyuntiva de que se tratara del síndrome de Bartter o el de Gitelman (fig. 1),

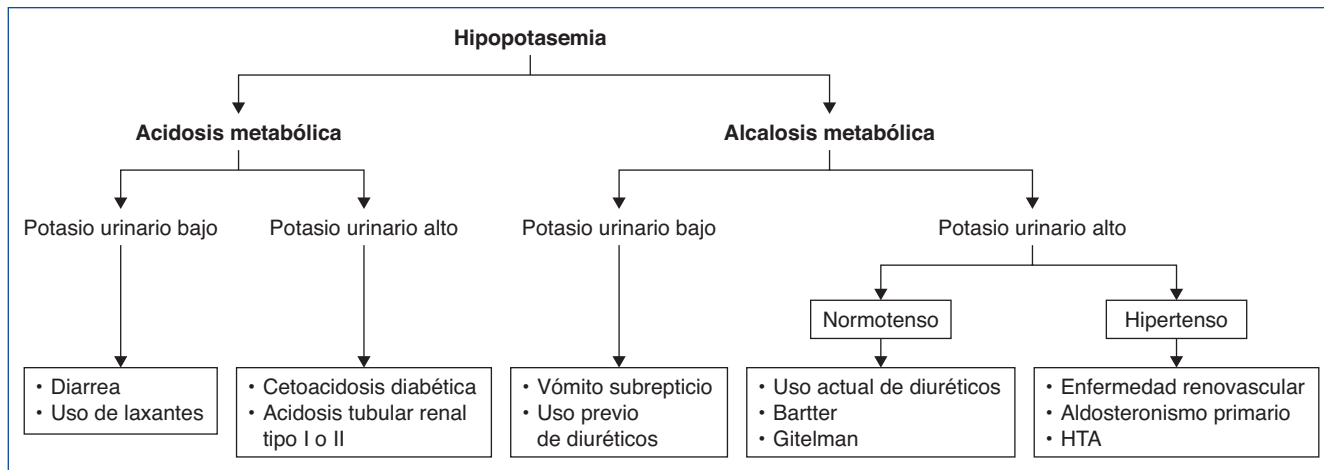


Figura 1. Diagnóstico de la hipopotasemia basado en el estado ácido-básico. HTA: hipertensión arterial.

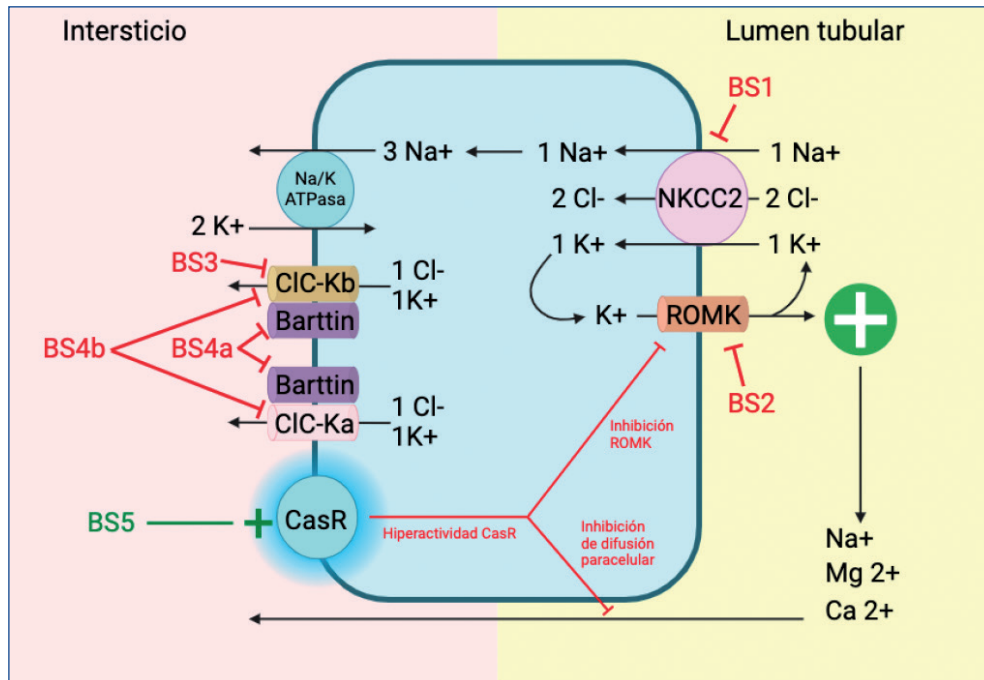


Figura 2. Gráfico de una célula renal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que muestra las diferentes proteínas transportadoras que pueden ser afectadas en los subtipos del síndrome de Bartter. Barttin: proteína Barttin; CaSR: receptor sensor de calcio; CIC-Ka: canal de cloro Ka; CIC-Kb: canal de cloro Kb; Na/K-ATPasa: bomba sodio-potasio-ATPasa; NKCC2: cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻; ROMK: canal de potasio medular externo renal. BS1, BS2, BS3, BS4a, BS4b y BS5 representan los diferentes subtipos del síndrome de Bartter.

los que podrían distinguirse entre sí por la presencia de hipocalcemia, hiper calciuria y nefrocalcinosis en el primero. Otras tubulopatías congénitas mucho más raras (como el síndrome de EAST o la diarrea congénita por cloro) habrían ocurrido más temprano en la vida⁵.

El SB se produce debido a una absorción insuficiente de NaCl en la RAGAH, lo que aumenta la carga de sodio en el túbulo contorneado distal (TCD). Tratando de contrarrestar el exceso de sodio, el TCD lo intercambia por potasio, causando hipopotasemia y aumento de potasio urinario, así como alcalosis metabólica con hipocloremia, debido al intercambio con iones de hidrógeno⁴. Además, la mala absorción de sodio en la RAGAH bloquea el mecanismo de contracorriente e impide la generación de una médula renal hiperosmolar, inhibiendo así la capacidad de concentración del riñón y provocando poliuria e hipostenuria. Del mismo modo, no se genera el gradiente electroquímico necesario para la absorción de calcio y magnesio desde la luz del túbulo hacia el intersticio por la vía paracelular, lo que conlleva la pérdida urinaria de calcio, hipocalcemia, hiper calciuria y nefrocalcinosis, diferente a lo que ocurre en el síndrome de Gitelman, donde la mala absorción de sodio ocurre en el TCD, donde actúan las tiazidas, sin afectar a la absorción de calcio ni magnesio, por lo que en el síndrome de Gitelman no ocurre hipocalcemia, hiper calciuria ni nefrocalcinosis, peculiaridad que permite diferenciarlos mutuamente⁶. En ambos, tanto en el síndrome de Gitelman como en el de Bartter, la depleción de vo-

lumen ocasionada por la poliuria, activa el eje renina-angiotensina-aldosterona e hipertrofia la mácula densa de la RAGAH, lo que provoca un aumento de los niveles séricos de renina y aldosterona.

El SB es una patología predominantemente pediátrica que puede clasificarse fenotípicamente como prenatal o posnatal³. La forma prenatal se asocia con polihidramnios materno (debido a poliuria fetal), parto prematuro y retraso en el desarrollo. La forma posnatal o clásica suele manifestarse tempranamente, es decir, en los primeros días o meses de vida. Además, el SB se puede clasificar genotípicamente en varios subtipos según la proteína específica dañada que afecta a la absorción molecular de sodio en la RAGAH (fig. 2). El SB tipo 1 (SB-1) ocurre debido a mutaciones en el gen *SCL12A1* que codifica el cotransportador NaK2Cl, que es el sitio de acción de los diuréticos del asa⁷. El SB tipo 2 (SB-2) ocurre debido a mutaciones en el gen *KCNJ1*, que codifica el canal de potasio ROMK, necesario para que el potasio regrese a la luz de los túbulos, manteniendo así la concentración intratubular de potasio necesaria para el correcto funcionamiento del transportador de NaK2Cl⁸. El sodio sale desde el espacio intracelular hacia el espacio intersticial gracias a la bomba de Na-K-ATPasa. La salida del cloro desde el espacio intracelular hacia el intersticio es fundamental para mantener su gradiente de concentración. Esto ocurre mayormente a través de los cotransportadores de cloro y potasio: el KCC y el CLC subtipos Ka y Kb. Hay

menor aporte del CLC-Ka ya que éste se encuentra predominantemente en la rama descendente delgada del asa de Henle. Ambos, CLC-Ka y CLC-Kb, necesitan a la proteína Barttin, que actúa como chaperona (dirigiéndolos hacia la membrana basolateral) y como cofactor funcional (aumentando la conductividad del canal). La proteína Barttin es indispensable para la funcionalidad de los transportadores CLC-Ka y CLC-Kb⁹. El SB tipo 3 (SB-3) se debe a la mutación del gen *CLCNKB*, que codifica CLC-Kb¹⁰. El SB tipo 4a (SB-4a) se debe a una mutación del gen *BSND* que codifica Barttin¹¹ y el SB tipo 4b (SB-4b) se debe a una mutación simultánea de los genes *CLCNKB* y *CLCNKA*, que codifican los cotransportadores CLC-Kb y CLC-Ka, respectivamente¹². La imposibilidad de excretar cloro al espacio intersticial conlleva un aumento del cloro intracelular, impidiendo el correcto funcionamiento del cotransportador NaK2Cl y causando SB. En el SB-3, sólo se pierde el canal CLC-Kb y la reabsorción de cloro se mantiene parcialmente con CLC-Ka y KCC, lo que explica por qué el SB-3 es más leve y no se presenta prenatalmente¹⁰. En el SB-4a, la pérdida de la proteína Barttin impide el funcionamiento de ambos transportadores de cloro, bloqueando casi por completo la absorción de cloro en el asa de Henle, lo que provoca un SB grave asociado con sordera, ya que estos cotransportadores también se expresan en el oído interno y son responsables de la generación de endolinfa¹¹. El SB tipo 5 (SB-5) se debe a una mutación hiperfuncional del receptor basolateral sensible al calcio CaSR, el cual actúa como si hubiera hipercalcemia¹³. CaSR inactiva directamente el ROMK, bloqueando el funcionamiento de NaK2Cl e impidiendo la generación del gradiente electroquímico necesario para la absorción de calcio y magnesio por la vía paracelular. El fenotipo prenatal suele ser la manifestación de los subtipos SB-1, SB-2 y SB-4. La forma posnatal o clásica es la manifestación fenotípica del SB-3.

El SB-2 es una enfermedad autosómica recesiva que requiere la existencia de una mutación en cada copia del gen *KCNJ1* para producir síntomas. En la actualidad, se han publicado más de 70 mutaciones del gen *KCNJ1*. La gran mayoría se relaciona con la presentación prenatal⁴. En nuestro caso, encontramos dos variaciones de significado incierto: c.524G > A [p.(Cys175Tyr)] y c.607C > T [p.(Arg203Trp)], localizadas en cis. Una variante de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés) es un cambio en el ADN que no se había visto antes en la población. Las dos VUS identificadas en este paciente son deletéreas, patogénicas y altamente conservadas en el modelado tridimensional de silicoproteína. La posición 175 corresponde a un aminoácido transmembrana y, aunque su mutación no ha sido descrita previamente en SB-2, una mutación en la cercana posición 177 desactiva completamente el canal ROMK¹⁴. Del mismo modo, la mutación p. (Arg203Trp) no ha sido descrita previamente, pero la mutación p. (Arg203Glu) sí lo ha sido¹⁴. El residuo 203 se localiza en la porción intracitoplasmática y es esencial para la interacción inhibitoria del ATP, hasta el punto de que la mutación p. (Arg203Glu) mantiene el canal cerrado¹⁴. Las mutaciones que describimos se localizaron en cis, es decir, se encontraron en la misma copia del gen. Es posible que el alelo normal pueda albergar una tercera variación localizada en una región intrónica profunda de *KCNJ1* que el exoma no fue capaz de analizar,

pero en ausencia de una tercera variación confirmada, planteamos la hipótesis de que la VUS en cis explica el inicio tardío del SB-2 en nuestro paciente. Las mutaciones encontradas en este paciente pueden tener un impacto significativo en la estructura terciaria y cuaternaria, causando una disminución parcial de la actividad de la proteína ROMK, lo que explica el inicio tardío y la gravedad relativamente menor del fenotipo de nuestro paciente.

Hemos revisado la bibliografía buscando informes de casos de SB-2 de presentación tardía e, incluyendo el nuestro, hemos encontrado 11 de ellos (tabla 1). Encontramos que el 63,6% de los casos fueron de sexo femenino y que la poli-dipsia y poliuria estuvieron presentes en el 60% de los casos, pero no fueron el motivo de consulta aun cuando estuvieron presentes muchos años antes del diagnóstico. También es frecuente el antecedente de polihidramnios (63%), aunque no siempre haya estado relacionado con parto prematuro (11%) ni con bajo peso al nacer (20%), lo que hace inferir que la tubulopatía no era tan grave, de modo tal que no se llegó a producir sufrimiento en el producto intrauterino. La hipotasemia fue muy frecuente (81,8%) al igual que la hipercaliuria (75%), seguidos de la alcalosis metabólica (55%), hipocalcemia (40%) e hipercaliuria (62%). Sin embargo, la nefrocalcinosis está invariablemente presente en todos los casos (100%). La nefrocalcinosis hallada de manera incidental en estudio de imágenes provoca la sospecha que lleva al diagnóstico en el 55% de los casos. Los niveles de renina y aldosterona estuvieron elevados en (83,3 y 80%, respectivamente) los casos en los que se hizo la prueba. El estudio genético encuentra que las mutaciones heterocigotas compuestas estuvieron presentes en el 70% de los casos y que las mutaciones eran homocigotas en el 30% restante. En los informes en los que se registró la información, ninguno tuvo antecedentes familiares de Bartter. Sin embargo, en los casos donde los padres estuvieron disponibles para las pruebas genéticas, se les encontró el gen mutado a ambos progenitores en todos los casos.

La revisión de los casos confirma la gran cantidad de mutaciones genéticas que pueden afectar a la función del canal ROMK. La mayoría de ellas son mutaciones sinsentido en el exón 2 que codifican un importante dominio del ROMK y causan la producción de proteínas truncadas que se pliegan anormalmente y pierden su capacidad funcional¹⁵.

En resumen, hemos descrito un caso de SB-2 en un adulto. Proponemos que este y otros genotipos explican el fenotipo de SB de inicio tardío debido a mutaciones que llevan a una pérdida sólo parcial de la función de las proteínas mutadas y que debemos considerar la posibilidad de SB en adultos con hipocalcemia y nefrocalcinosis. Creemos que el diagnóstico de SB se debe considerar más allá de su presentación pediátrica habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y mutaciones genéticas en 11 casos de síndrome de Bartter tipo 2 de presentación tardía

Sexo	Edad (años)	Manifestaciones clínicas	Mutación 1	Mutación 2	Transmisión genética	Referencia
F	13	Poliuria, polidipsia, enuresis, nefrocalcinosis, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipercalcemia, hiper calciuria, nació a término, sin polihidramnios y hubo retraso en el desarrollo	p.Gly90Trp	p. Ile211Ser	Heterocigota compuesta	16
F	35	Polihidramnios, poliuria, nefrocalcinosis y hipopotasemia	c.658C > T p.Leu220Phe		Homocigota	17
F	43	Nefrocalcinosis, polidipsia, poliuria, hipopotasemia, hipocalcemia, hiperaldosteronismo, hiperreninemia, hiper calciuria y sin alcalosis respiratoria	c.197T > A p. Ile66Asn	c.875G > A p. Arg292Gln	Heterocigota compuesta	18
F	17	Polihidramnios, poliuria, nefrocalcinosis y hipopotasemia	c.931C > T p. Arg311trp	c.445-446insCCTGAACAC p.V149Afs, 150X	Heterocigota compuesta	19
F	34	Debilidad, poliuria, polidipsia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiper calciuria, hiperreninemia, polihidramnios y sin problemas de desarrollo	c.701C > T p.Thr234Ile	c.212C>T p.Thr71Met	Heterocigota compuesta	20
M	26	Sed, polidipsia, poliuria, debilidad generalizada, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo, hiperreninemia y nefrocalcinosis	c.658C > T p.Leu220Fen		Homocigota	21
F	14	Poliuria, polidipsia, nefrocalcinosis, polihidramnios, nació a término y bajo peso al nacer	c.146G > A p. Cys49Tyr	c.657C > G p.Ser219Arg	Heterocigota compuesta	22
F	34	Entumecimiento corporal generalizado, convulsiones de una mano, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, parto a término, sin problemas de desarrollo, sed, polidipsia y poliuria	c.619C > A p.Leu207Ile	c.922C > T p. Cys308Arg	Heterocigota compuesta	23
M	10	Nefrocalcinosis, prematuro de 31 semanas y polihidramnios	c.65G > T p.Arg22Met	c.89G > A p.Cys30Tyr	Heterocigota compuesta	24
M	34	Polidipsia, poliuria, nicturia, espasmo carpopedal, sin polihidramnios y parto a término	c.500 G > A p.Gly167Glu		Homocigota	25
M	20	Poliuria, polidipsia, debilidad generalizada, espasmo carpopedal, desarrollo normal, nefrocalcinosis, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipercalcemia, hiper calciuria, nació a término y sin polihidramnios	c.524G > A p.Cys175Tyr	c.607C > T p.Arg203Trp	Heterocigota compuesta	Este caso

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr., MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med.* 1962;33:811-28. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(62\)90214-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(62)90214-0).
2. Núñez-Gonzalez L, Carrera N, García-González MA. Molecular Basis, Diagnostic Challenges and Therapeutic Approaches of Bartter and Gitelman Syndromes: A Primer for Clinicians. *Int J Mol Sci.* 2021;22:11414. doi: 10.3390/ijms222111414. PMID: 34768847; PMCID: PMC8584233.
3. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int.*;62:428-37. doi: 10.1111/ped.14089. Epub 2020 Apr 13. PMID: 31830341.
4. Blanchard A. Pathophysiologic approach in genetic hypokalemia: An update. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84:298-307. doi: 10.1016/j.ando.2022.11.005. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36639120.
5. Bamgbola OF, Ahmed Y. Differential diagnosis of perinatal Bartter, Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J.* 2020;14:36-48. doi: 10.1093/ckj/sfaa172. Erratum in: *Clin Kidney J.* 2021;14:1296. PMID: 33564404; PMCID: PMC7857843.
6. Negri AL. Role of claudins in renal calcium handling. *Nefrologia.* 2015;35:347-52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.011. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26306950.
7. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet.* 1996;13:183-8. doi: 10.1038/ng0696-183. PMID: 8640224.
8. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet.* 1996;14:152-6. doi: 10.1038/ng1096-152. PMID: 8841184.
9. Scholl U, Hebeisen S, Janssen AG, Müller-Newen G, Alekov A, Fahlke C. Barttin modulates trafficking and function of ClC-K channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:11411-6. doi: 10.1073/pnas.0601631103. Epub 2006 Jul 18. PMID: 16849430; PMCID: PMC1544099.
10. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet.* 1997;17:171-8. doi: 10.1038/ng1097-171. PMID: 9326936.
11. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Mairer-Lutz I, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet.* 2001;29:310-4. doi: 10.1038/ng752. PMID: 11687798.
12. Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, et al. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet.* 2008;45:182-6. doi: 10.1136/jmg.2007.052944. PMID: 18310267.
13. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaître X, Paillard M, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2259-66. doi: 10.1097/01.asn.0000025781.16723.68. PMID: 12191970.
14. Welling PA, Ho K. A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: Form and function in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297: F849-F863. <https://doi.org/10.1152/ajp-renal.00181.2009>.
15. Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:291-301. doi: 10.2147/IJNRD.S155397. PMID: 30519073; PMCID: PMC6233707.
16. Sharma A, Linshaw MA. A novel compound heterozygous ROMK mutation presenting as late onset Bartter syndrome associated with nephrocalcinosis and elevated 1,25(OH)₂ vitamin D levels. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:572-6. doi: 10.1007/s10157-011-0431-3. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21431899.
17. Huang L, Luiken GP, van Riemsdijk IC, Petrij F, Zandbergen AA, Dees A. Nephrocalcinosis as adult presentation of Bartter syndrome type II. *Neth J Med.* 2014;72:91-3. PMID: 24659592.
18. Gollasch B, Anistan YM, Canaan-Kühl S, Gollasch M. Late-onset Bartter syndrome type II. *Clin Kidney J.* 2017;10:594-9. doi: 10.1093/ckj/sfx033. Epub 2017 May 8. PMID: 28979772; PMCID: PMC5622898.
19. Li XY, Jiang Y, Xu LJ, Duan L, Peng XY, Chen LM, et al. [A clinical and hereditary analysis of novel complex heterozygous *KCNJ1* mutation in a Bartter syndrome type II patient]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017;56:760-2. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.010. PMID: 29036958.
20. Li J, Hu S, Nie Y, Wang R, Tan M, Li H, et al. A novel compound heterozygous *KCNJ1* gene mutation presenting as late-onset Bartter syndrome: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e16738. doi: 10.1097/MD.00000000000016738. PMID: 31441846; PMCID: PMC6716717.
21. Elfert KA, Geller DS, Nelson-Williams C, Lifton RP, Al-Malki H, Nauman A. Late-Onset Bartter Syndrome Type II Due to a Homozygous Mutation in *KCNJ1* Gene: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2020;21:e924527. doi: 10.12659/AJCR.924527. PMID: 32997650; PMCID: PMC7534490.
22. Khandelwal P, Sabanadesan J, Sinha A, Hari P, Bagga A. Isolated nephrocalcinosis due to compound heterozygous mutations in renal outer medullary potassium channel. *CEN Case Rep.* 2020;9:232-6. doi: 10.1007/s13730-020-00464-y. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32185747; PMCID: PMC7320131.
23. Tian M, Peng H, Bi X, Wang YQ, Zhang YZ, Wu Y, et al. Late-Onset Bartter Syndrome Type II Due to a Novel Compound Heterozygous Mutation in *KCNJ1* Gene: A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:862514. doi: 10.3389/fmed.2022.862514. PMID: 35463019; PMCID: PMC9021870.
24. Yang S, Yao G, Chen X, Shi H, Lou C, Ren S, et al. A novel mutation of *KCNJ1* identified in an affected child with nephrolithiasis. *BMC Nephrol.* 2022;23:227. doi: 10.1186/s12882-022-02783-x. PMID: 35761198; PMCID: PMC9235087.
25. Gaggar P, Raju DSB, Tej MR, Pragna P. Late-Onset Bartter's Syndrome Type II with End-Stage Renal Disease Due to a Novel Mutation in *KCNJ1* Gene in an Indian Adult Male - A Case Report. *Indian J Nephrol.* 2023;33:57-60. doi: 10.4103/ijn.ijn_383_21. Epub 2022 Sep 29. PMID: 37197039; PMCID: PMC10185019.

Acute pericardial effusion with tamponade due to *Coxiella burnetii* infection in end renal disease: A case report

Ana Rita Ramos¹, Filipa Trigo¹, Marisa Roldão¹, Inês Duarte², Rita Valério Alves², Ivan Luz², Paulo Santos³

¹Internal Medicine Resident in Nephrology. Nephrology Department. Centro Hospitalar Médio Tejo – Torres Novas. Portugal.

²Nephrology Assistant. Nephrology Department. Centro Hospitalar Médio Tejo – Torres Novas. Portugal.

³Nephrologist Assistant and Director of the Nephrology Department. Nephrology Department. Centro Hospitalar Médio Tejo – Torres Novas. Portugal.

NefroPlus 2024;16(1):97-99

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

Q fever is a worldwide zoonosis caused by *Coxiella burnetii*, characterized by clinical polymorphism. Pericarditis associated Q fever is reported in around 1% of cases, and when left untreated it can progress to tamponade, a life-threatening condition rarely described. Diagnosis hinges on a heightened antiphase II IgG antibody titer, with tetracyclines being the favored treatment. Presenting a case involving a 27-year-old Algerian man admitted to a Nephrology Department for end-stage renal disease requiring urgent hemodialysis. Fever accompanied by blood test results indicating mild leukocytosis, left deviation, and increased C-reactive protein levels. An echocardiogram unveiled a massive pericardial effusion with right atrial bulging, and an urgent pericardiocentesis was performed. Serological studies showed positive IgG titers to *C. burnetii* and doxycycline treatment was initiated with positive outcomes. In conclusion, Q fever, resulting from *C. burnetii*, links to contact with infected animals or unpasteurized milk. Recognition of the patient's epidemiological context proves pivotal. In Portugal, shifting migration patterns underscore the importance of considering uncommon diagnoses. This case emphasizes the challenges in diagnosing Q fever, particularly in chronic renal disease patients, stressing the importance of a comprehensive approach for accurate diagnosis and effective treatment.

Key words: Q fever. Pericarditis with tamponade. End-stage renal disease.

INTRODUCTION

Q fever is a zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii*, and is transmitted through inhalation of infected aerosols, typically associated with direct or indirect contact with infected animals, or by ingestion of unpasteurized milk from infected animals¹. It is usually divided into acute and chronic forms. Acute infection can be asymptomatic or manifest as an influenza-like illness, atypical or rapidly progressive pneumonia, acute hepatitis, and aseptic meningitis. Chronic Q fever occurs through spontaneous

evolution lasting six months in patients with immunocompromising condition or with cardiovascular abnormalities. It may cause vascular and bone-infections, chronic pulmonary fibrosis and chronic hepatitis^{2,3}.

Both forms of Q fever can cause pericarditis, a rare condition due to the nonspecific presentation of *C. burnetii* infection, resulting in an underestimated incidence. Diagnostic can be established through positive blood culture, PCR detection of *C. burnetii* DNA or serologic tests⁴. Occurring to Portuguese Guidelines, a high antiphase II IgG antibody titer ≥ 200 , antiphase II IgM ≥ 50 and/or a four-fold increase in antiphase II IgG titer make the diagnosis. The most effective treatment for adults is doxycycline (100 mg every 12 hours) for 14 days. For adults with risk factors that could lead to persistent disease (such as cardiovascular abnormalities, aortic aneurysm or prosthesis/graft in vascular territory), treatment involves doxycycline plus hydroxychloroquine (600 mg/daily). A clinical, analytical, and serological reassessment should be conducted after 3 to 6 months

Corresponding author: Ana Rita Ramos

Nephrology Department.

Centro Hospitalar Médio Tejo.

Rua Xanana Gusmão 45. 2350-754 Torres Novas. Portugal

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

to confirm cure or assess the persistent infection. If the anti-phase I IgG antibody titer is <800, further evaluation is unnecessary^{3,4}.

Hereby, we present a case report of a young man with end-stage renal disease, acute pericarditis and cardiac tamponed.

CASE REPORT

A 27-year-old man from Algeria, a farmer who has been living in Portugal for a year with no history of kidney disease or other medical conditions, was admitted to the hospital due to fatigue, asthenia, anorexia, nausea, and lower limbs' edema with one month's duration. He also complained of fever without any other mentioned symptoms during the medical history interview. Analytically tests revealed leukocytosis (15.0 x /L with neutrophils 13.2%) and high C-reactive protein (20.90 mg/dL). Blood and urine cultures were negative, and imaging exams did not show any infectious focus. We were started on piperacillin with tazobactam (4.5 g every 12 hours) for fever without a clear source, which resulted in a normalization of temperature and decreasing inflammatory parameters (leukocytes 7.51 x /L, C-reactive protein 7.91 mg/dL).

From a renal perspective, he presented with elevated in nitrogen retention urea (427 mg/dL) and serum creatinine (22.3 mg/dL), and imaging exams revealed atrophic kidneys without signs of urinary tract obstruction. Considering these findings, he was diagnosed with end-stage renal disease and urgently started hemodialysis via a central venous catheter in the right jugular vein, which was tunneled posteriorly.

On the seventh day of hospitalization, he developed fever again, along with dry cough, myalgia, and fatigue. Blood test showed mild leukocytosis (13.44 x /L with neutrophils 84.9%) and increased C-reactive protein levels (9.19 mg/dL). Vancomycin (1 g every 42 hours) and ceftazidime (2 g every 42 hours) were administered presuming a catheter infection. Blood and urine cultures, as well as serologic testing for zoonosis infections (*C. bur-*

netii, *Leptospira*, *Brucella*, *Echinococcus*, *Borrelia*, *Rickettsia*, *Bartonella*, *Chlamydia*, *Toxoplasma*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*) and *Plasmodium* were collected. A chest X-ray revealed perihilar reinforcement, and abdomen ultrasound showed hepatomegaly.

On the eight day, he continued to have a fever and developed hypotension (90/68 mmHg) and tachycardia (108 bpm) once again. Cardiac auscultation revealed decreased, rhythmic, and regular heart sounds without audible murmurs. Due to the suspicion of an unfocused infection, an echocardiogram was performed, revealing a massive pericardial effusion with right atrial bulging (as shown in figures 1 and 2). An urgent pericardiocentesis was performed, draining 1050 ml of serohematic pericardial fluid.

The results of the zoonotic infection tests came back on the 15th day of hospitalization. Up until that point, the patient continued to have a fever despite being on vancomycin and ceftazidime. Serological studies revealed positive IgG phase II titers to *C. burnetii* (1/512) and based on these results, Doxycycline treatment was initiated (100 mg every 12 hours). Within five days, the fever subsided, and both the blood tests and echocardiogram abnormalities normalized. Ten days after the diagnosis, the patient was discharged due to improvement in his overall condition. Following his hospital discharge, the patient was lost to follow-up, and there was no clinical or laboratory reassessment.

DISCUSSION

As mentioned previously, Q fever is a global zoonosis caused by *Coxiella burnetii*, typically associated with direct or indirect contact with infected animals or the ingestion of unpasteurized milk^{3,4}. Therefore, understanding the patient's epidemiological context is crucial for accurate diagnosis. Given the changing migration patterns in Portugal, it becomes increasingly important to consider diagnoses rarely encountered in our country.

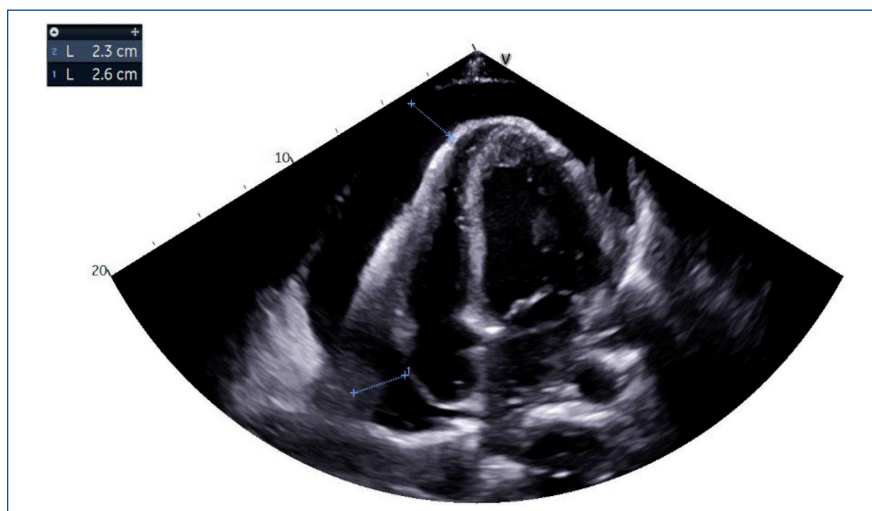


Figure 1. Echocardiogram showing pericardial effusion.

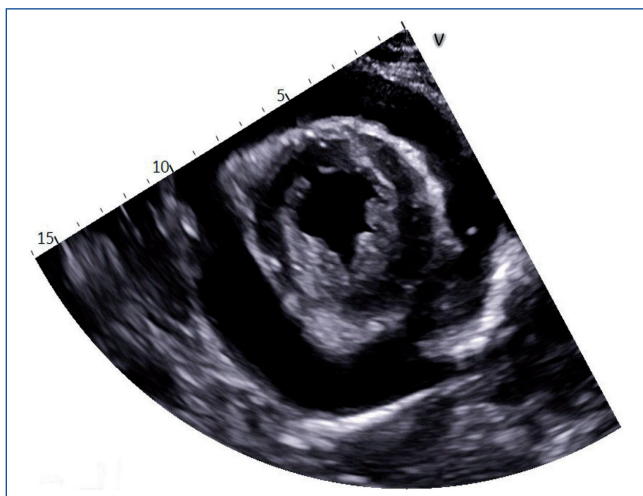


Figure 2. Echocardiogram showing pericardial effusion.

In its acute form, Q fever commonly presents as a nonspecific febrile illness characterized by high-grade fever, headache, fatigue, and myalgias⁴. Consequently, the incidence of *C. burnetii* pericarditis is likely underestimated. This rarity as a cause of infectious pericarditis, especially with tamponade, underscores the diagnostic and therapeutic challenges, especially in patients with end-stage renal disease, as illustrated in this case.

Due to the nonspecific symptoms and diverse clinical presentations, along with varying disease severity, it is essential to consider Q fever as a differential diagnosis for non-specific febrile

illnesses, particularly in patients with a suggestive epidemiological context. This consideration is even more critical in individuals with chronic renal disease and those who are immunosuppressed, as their clinical presentations can be more diverse and severe.

While immunosuppressed patients are more susceptible to chronicity in Q fever, this particular case demonstrated the effectiveness of treatment after clinical and analytical reassessment.

In summary, Q fever is a global zoonosis that requires a high index of suspicion for accurate diagnosis. This case underscores the significance of considering Q fever in the differential diagnosis of unexplained fever in patients with chronic renal disease. Without a comprehensive approach, this rare condition could have had fatal consequences for the patient.

Disclosure of potential conflicts of interest

None declared.

Ethical standards

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report.

REFERENCES

1. Esteban-Zubero E, Alatorre-Jimenez MA, Marin-Medina A, Villada-Gonzalez R, Lopez-Garcia CA, Gomez-Ramos JJ. Acute Pericarditis due to *Coxiella burnetii* infection, a case report. *Health and Primary Care*. 2018;2. <https://doi.org/10.15761/hpc.1000130>.
2. Levy P-Y, Carrieri P, Raoult D. *Coxiella burnetii* pericarditis: Report of 15 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1999;29:393-7. doi: 10.1086/520221.
3. A guide to Q fever and Q fever vaccination. Available at: <https://www.qfeverfacts.com.au/wp-content/uploads/2021/06/Q-Fever-Facts-A-Concise-Guide-to-Q-fever-and-Q-fever-Vaccination.pdf>
4. Nunes-Silva C, Rocha R, Martins A, Ribeiro L, Nuak J, Tavares M, et al. Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Patients with Q Fever. *Acta Med Port*. 2022;35:494-503. <https://doi.org/10.20344/amp.18007>.

Nefropatía sin vasculitis crioglobulinémica en paciente con virus de la hepatitis C

Óscar-Gonzalo Galindo-Contreras¹, Alfredo Lom-García², Nicolás Sánchez-Rodríguez³, Jorge-Emilio Lira-Vera⁴, Jorge Humberto Luna-Domínguez⁵, Clara Cristina Sánchez-Rodríguez^{1,5}

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional 6 (HGR6). Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Ciudad Madero. Tamaulipas. México

²Servicio de Patología. HGR6. IMSS. Ciudad Madero. Tamaulipas. México

³Servicio de Cirugía. HGR6. IMSS. Ciudad Madero. Tamaulipas. México

⁴Servicio de Gastroenterología. Hospital Central Doctor Ignacio Morones Prieto. San Luis Potosí. México

⁵Unidad de Posgrado e Investigación. Zona Sur. Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tampico. México

NefroPlus 2024;16(1):100-104

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La nefropatía asociada al virus de la hepatitis C es la segunda enfermedad extrahepática más grave, sólo después de los linfomas. La glomerulonefritis membranoproliferativa con vasculitis crioglobulinémica es la expresión de daño renal más frecuente. Otras nefropatías, como la glomerulosclerosis focal segmentaria, anecdóticamente han sido asociadas a esta infección y rara vez evolucionan a enfermedad renal terminal. Presentamos el caso de una mujer que desarrolló una nefropatía rápidamente progresiva sin vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C que la llevo rápidamente a enfermedad renal terminal aun después de haber obtenido una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

Palabras clave: Glomerulosclerosis focal segmentaria. Virus de la hepatitis C. Enfermedad renal terminal. Antivirales de acción directa.

Nephropathy without cryoglobulinemic vasculitis in a patient with Hepatitis C Virus

ABSTRACT

Hepatitis C virus-associated nephropathy is the second most severe extrahepatic disease, only after lymphomas. Membranoproliferative glomerulonephritis with cryoglobulinemic vasculitis is the most frequent expression of kidney damage; other nephropathies such as focal segmental glomerulosclerosis anecdotally has reported associated with this infection and rarely evolve to end-stage renal disease. We present the case of a woman who developed a rapidly progressive nephropathy without cryoglobulinemic vasculitis associated with the hepatitis C virus that rapidly led to end-stage renal disease even after having obtained a sustained viral response with direct-acting antivirals.

Keywords: Focal segmental glomerulosclerosis. Hepatitis C virus. End-stage renal disease. Direct-acting antivirals.

Correspondencia: Clara Cristina Sánchez Rodríguez

HGR6. IMSS.

Boulevard Adolfo López Mateos y Avenida Zapotal Esfuerzo Nacional s/n.

89470 Ciudad Madero. Tamaulipas. México

cristinasr2003@yahoo.com.mx

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

INTRODUCCIÓN

La nefropatía asociada al virus de la hepatitis C (VHC) forma parte de la enfermedad extrahepática (EEH) que acompaña frecuentemente a esta infección¹. La nefropatía relacionada con el VHC comúnmente es la glomerulonefritis membranoproliferativa (GMP) con vasculitis crioglobulinémica, crioglobulinas, elevación de inmunoglobulinas tipo G o M con actividad de factor reumatoide y disminución de la fracción del complemento C3 y

C4². Sin embargo, se han descrito otras variantes histopatológicas asociadas al VHC infrecuentes como la microangiopatía trombótica, glomerulopatía inmunotactoide, glomerulonefritis fibrilar y la glomeruloesclerosis focal segmentaria (GEFS)³. La GEFS se ha descrito, además, en otras infecciones virales, como el virus de la hepatitis B (VHB)⁴ o coinfecciones con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁵ y en usuarios de drogas intravenosas⁶, y como una entidad emergente recientemente en la infección con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 o SARS-CoV-2, acompañando algunos casos graves de COVID-19⁷. La expresión clínica de la nefropatía asociada al VHC es muy amplia, desde la proteinuria transitoria autolimitada hasta la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GnRP) con enfermedad renal terminal (ERT)⁸. El diagnóstico temprano del VHC es clave en el manejo de la nefropatía ya que la eliminación del virus con los antivirales de acción directa (AAD) disminuye la progresión del daño mediado directamente por el VHC e, incluso, puede disminuir el mediado inmunológicamente, al contribuir a la autorregulación de la respuesta inmune exacerbada por los componentes virales que actúan como antígenos (Ag), inducción de anticuerpos (Ac) y complejos Ag/Ac en variantes como la GMP o glomerulonefritis membranosa, donde frecuentemente es necesario, además, el uso de esteroides, terapia dirigida con rituximab e incluso plasmaféresis⁹. Presentamos una mujer con GEFS asociada al VHC que la llevó a ERT rápidamente aun después de alcanzar una respuesta viral sostenida con los AAD.

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años, con antecedentes de hipertensión esencial de 15 años de evolución, controlada con losartán 100 mg al día y una cesárea con trasfusión sanguínea 30 años antes. Enviada a consulta por descontrol hipertensivo súbito, con sistólicas en-

tre 180 y 200 mmHg, cefalea, fosfenos y edema en extremidades inferiores positivo, el análisis de orina con densidad en 1020, hematuria (2+), proteinuria 2,4 g en orina de 24 h, con función renal *a priori* normal (creatinina: 0,7 mg/dl y modificación de la dieta en enfermedad renal [MDRD], 84 ml/min). En la analítica sérica con creatinina 4,4 mg/dl, urea 200 mg/dl, potasio 6 mmol/l, calcio 9,14 mg/dl, albúmina 3,5 g/dl, MDRD 12 ml/min, hemoglobina 11g/dl, alanina-aminotransferasa 27 U/l, aspartato-aminotransferasa 22 U/l y glutamil-transpeptidasa 35 U/l. Analítica inmunológica, anticuerpos antinucleares, antineutrófilos, anti-RO, anti-LA y crioglobulinas negativos, factor reumatoide y C4 normales, anticuerpos contra el VIH, antígeno de superficie del VHB negativos, anti-VHC: 12,4 (rango de referencia de 0-1) y carga viral del VHC en 5.459.787 UI/ml, log 6,7 y genotipo 1b. Con ecografía con riñones, hígado, bazo y sistema portal normal (fig. 1), mostramos los eventos clínicos de interés durante su evolución clínica.

La biopsia renal muestra GEFS, paucimune, con lesión tubular aguda extensa, fibrosis intersticial de grado 3, esclerosis glomerular segmentaria, con índice de fibrosis entre el 30 y el 35%, y escasa necrosis fibrinoide en el mesangio (fig. 2).

Como tratamiento recibió esteroides intravenosos en bolos, posteriormente dosis descendente sin respuesta; se agregó ácido micofenólico 500 mg cada 8 h por vía oral sin mejoría. Se iniciaron los AAD con glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg/día durante 12 semanas con respuesta viral sostenida a la semana 12 de finalizar el tratamiento y respuesta clínica con estabilización de la presión arterial, desaparición de los edemas periféricos y disminución de la proteinuria al primer mes con AAD. Sin embargo, llegó a ERT y se encuentra con diálisis peritoneal a 4 años de seguimiento, únicamente con el tratamiento antihipertensivo previo.

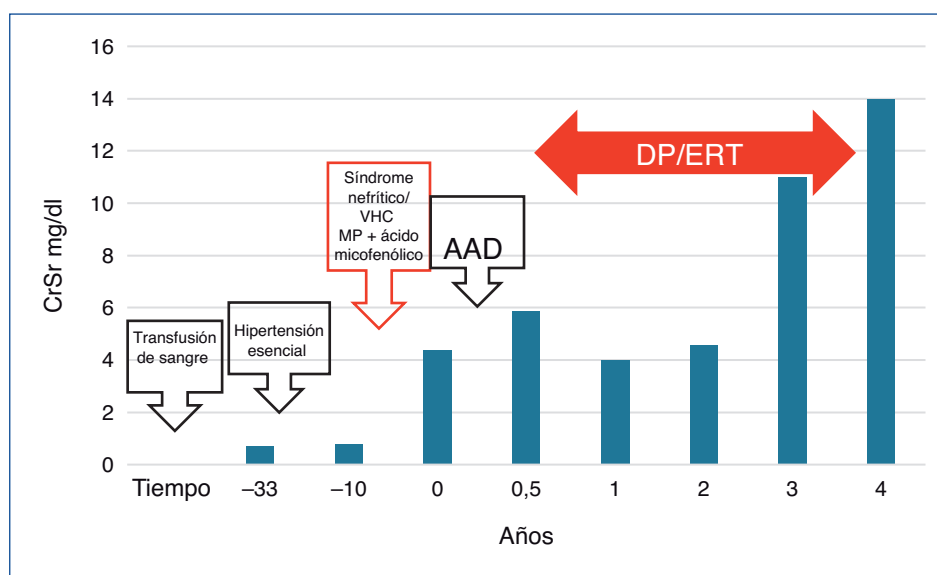


Figura 1. Evolución de la función renal medida por la creatinina sérica, señalando los eventos clínicos de interés y los tratamientos recibidos. AAD: antivirales de acción directa; CrSr: creatinina sérica; DP: diálisis peritoneal; ERT: enfermedad renal terminal; MP: metilprednisolona; VHC: virus de la hepatitis C.

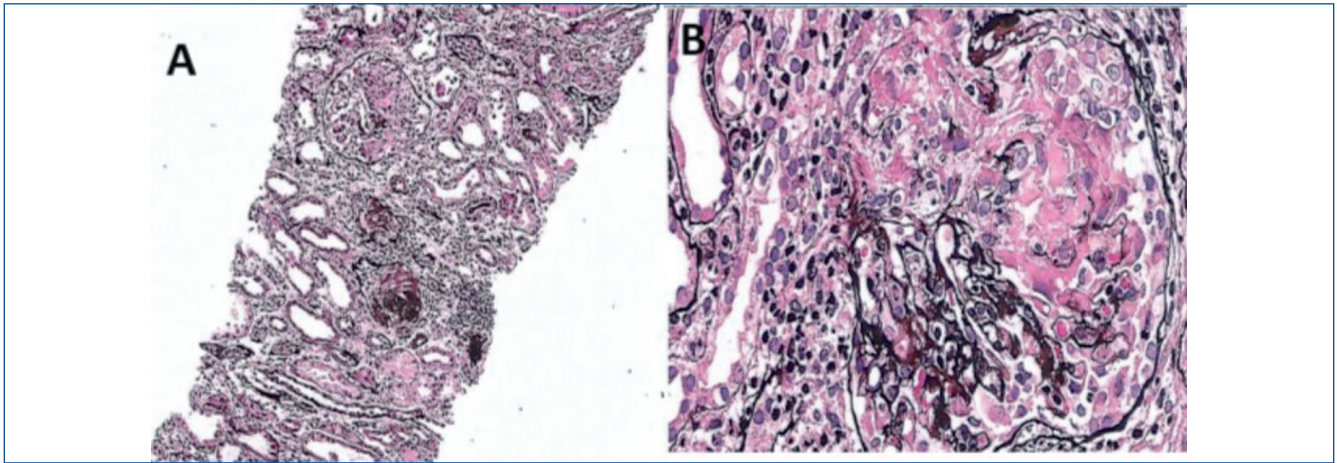


Figura 2. Biopsia renal. Imágenes con microscopio de luz, tinción con metanina de Jones. Se analizaron 10 glomérulos, cuatro con esclerosis completa y tres con esclerosis segmentaria. A) Cilindro renal donde se observa un índice de fibrosis intersticial del 30-35% con engrosamiento de la cápsula de Bowman; no se observan espículas ni plegamientos ni defectos de llenado. B) Glomérulo con fibrosis focal y segmentaria, mesangio con escaso infiltrado linfocitario, lesiones necrosantes fibrinoides y esclerosantes del tipo pauciinmunes. Inmunofluorescencia para inmunoglobulina G (IgG), componente monoclonal y complemento negativas (no se muestran).

DISCUSIÓN

Con este caso clínico queremos resaltar, en primer lugar, la falta de detección del VHC en la paciente, lo cual se presenta en la mayoría de los infectados y la posible relación de esta infección con enfermedades catastróficas como la ERT. En el año 2019, la Organización Mundial de la Salud publicó que había 58 millones de personas con el VHC en todo el mundo, de las cuales solo el 21% (15,2 millones) estaban diagnosticadas, lo que influye directamente en la diseminación y progresión de la infección¹⁰. Las infecciones por el VIH, el VHB y el VHC deben descartarse en población con factores de riesgo. En México, como en la mayoría de los países, el principal factor de riesgo de infección por el VHC es la transfusión sanguínea recibida antes de 1995. Un grupo especialmente afectado fueron las mujeres que recibieron sangre o sus derivados, secundario a una intervención gineco-obstétrica¹¹ y en la actualidad tienen entre 50 y 60 años. Este caso clínico pertenece a esta población afectada. En segundo lugar, la variante de GMP asociada a vasculitis crioglobulinémica es reconocida como un escenario clínico en el cual debe descartarse la infección por el VHC². Otras variantes como la GEFS, microangiopatía trombótica, glomerulopatía inmunotactoide y glomerulonefritis fibrilar que no se acompañan con crioglobulinas no deben excluir la infección por el VHC *per se*, ya que se ha señalado que el VHC puede ocasionar daño glomerular, tubular o vascular sin mediación de crioglobulinas³. La identificación de otras variantes histológicas no-GMP tiene importancia directa con el tratamiento que se va a utilizar, ya que en particular la GEFS del adulto no responde a los esteroides en la mayoría de los casos y podría incluso acelerar el daño renal al facilitar la replicación viral por la inmunosupresión inducida por mecanismos no esclarecidos completamente hasta el día de hoy, por lo que son necesarios más estudios sobre este efecto. Además, en la recomendación de la última guía de práctica clínica

para el manejo de las glomerulonefritis KDIGO, el punto de práctica 1.13.3 señala la exclusión de infecciones «latentes» antes de iniciar protocolos de inmunosupresión y en el 6.2.1.1. recomiendan no utilizar inmunosupresión en la GEFS en el adulto, de causa no determinada o secundaria¹². La biopsia renal debe realizarse tempranamente cuando no sea claro la presencia de una GMP en el escenario clínico de infección por el VHC, ante la falta de respuesta al tratamiento o la presencia de factores ambientales, genéticos u otras comorbilidades, como la cirrosis descompensada, la diabetes y la hipertensión esencial, factores reconocidos de progresión a ERT¹³. En este caso clínico, la paciente presentaba hipertensión esencial y desconocía ser portadora del VHC, como únicos factores de riesgo para progresión a ERT¹⁴. Durante la evolución clínica, la GEFS de nuestra paciente cursó con proteinuria en rango no nefrótico (PRNN), resistencia a los esteroides y ácido micofenólico, así como un índice de fibrosis elevado en la biopsia renal, además de daño difuso y extenso de los túbulos, hallazgos asociados con progresión rápida a ERT¹⁵. La estabilización clínica se alcanzó con los AAD. El uso de los AAD ha sido evaluado con éxito en un gran número de personas con infección crónica por el VHC, lo que demuestra que son seguros y altamente eficaces¹⁶. En este caso clínico, la paciente recibió glecaprevir 300 mg con pibrentasvir 120 mg al día por 12 semanas según los resultados obtenidos en el estudio EXPEDITION-4¹⁷ en que se evaluó la respuesta a este esquema de AAD en pacientes con infección crónica con el VHC *naïve* o pretratados y enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5 con enfermedad hepática estable. Asimismo, se ha agregado al tratamiento el uso de rituximab en casos de GEFS secundaria al VHC con buenos resultados¹⁸. Sin embargo, nuestra paciente no tuvo acceso a este tratamiento. Existen aún muchas interrogantes sin resolver sobre la persistencia del VHC, la evasión inmune y la posibilidad de una especialización de las partículas virales de entrada con un tropismo diferente al hepá-

tico¹⁹ o linfocítico²⁰, y se puede descartar hasta hoy un tropismo renal, que sea el origen de la nefropatía aislada sin daño hepático o EEH mediada inmunológicamente, ya que las células renales poseen los receptores que utiliza el VHC para su ingreso en la célula y la sola unión del virus a los receptores celulares puede mediar el efecto citopático observado en la nefritis, endotelitis, inflamación mesangial y daño al podocito²¹, por lo que necesitamos más estudios para esclarecer la existencia de este probable tropismo. Asimismo, la microscopía electrónica y la mejora en el procesamiento de las biopsias renales han contribuido al conocimiento de la fisiopatología de la GEFS, pues se ha identificado al podocito y sus pedicelos como diana principal en su desarrollo²². Los casos aislados de estas variantes histopatológicas limitan su estudio. Sin embargo, el desarrollo de nuevas tecnologías para la detección de mutaciones y secuenciación simultánea de familias de genes de los podocitos y su microambiente contribuirán a mejorar el diagnóstico y clasificación de la

GEFS y sus tratamientos, además de contribuir en la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos²³.

En este caso clínico, la paciente presentó una evolución catastrófica rápidamente llegando a la ERT, independientemente de haber alcanzado una respuesta virológica sostenida. Esta evolución acelerada probablemente estuvo relacionada con el uso de esteroides administrados antes de los AAD.

Conflicto de intereses

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

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2007;39:S13-21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658\(07\)80005-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658(07)80005-3).
- Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1993;328:465-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199302183280703>.
- Ferri C, Giuggioli D, Colaci M. Renal manifestations of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2017;21:487-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.005>.
- Sakai K, Morito N, Usui J, Hagiwara M, Hiwatashi A, Fukuda K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis as a complication of hepatitis B virus infection. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011;26:371-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq600>.
- Kupin WL. Viral-associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;12:1337-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.04320416>.
- Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: A critical review. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006;1:655-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.00300106>.
- Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: An emerging entity. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020;5:759-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030>.
- Henson JB, Sise ME. The association of hepatitis C infection with the onset of CKD and progression into ESRD. *Semin Dial* [Internet]. 2019;32:108-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12759>.
- Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, Messa P, Donato FM. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2015;16:1815-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1066333>.
- Hepatitis C [Internet]. Who.int. [citado el 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Ramos Flores C, Echeagaray E, Castañeda G, Lourdes Vargas M de, Montes-González R, Luna S, et al. Linking hepatitis C virus infection to pre-1994 blood transfusions in female patients. *Medwave* [Internet]. 2017;17:e6886-e6886. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2017.02.6886>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* [Internet]. 2021;100:S1-276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
- Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: A systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol* [Internet]. 2013;38(3):253-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000354390>.
- Noureddine LA, Usman SA, Yu Z, Moorthi RN, Moe SM. Hepatitis C increases the risk of progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis. *Am J Nephrol* [Internet]. 2010;32:311-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000319456>.
- Kasuno K, Ono T, Matsumori A, Nogaki F, Kusano H, Watanabe H, et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003;41:767-75. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00024-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00024-6).
- Angeletti A, Cantarelli C, Cravedi P. HCV-associated nephropathies in the era of direct acting antiviral agents. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2019;6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2019.00020>.
- Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377:1448-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1704053>.
- Gauckler P, Kronbichler A. The role of rituximab in focal segmental glomerulosclerosis—update from Italy. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2022;7:1731-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2022.06.002>.
- Ploss A, Evans MJ. Hepatitis C virus host cell entry. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2012;2:14-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2011.12.007>.

20. Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* [Internet]. 1993;82:3701-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v82.12.3701.3701>.
21. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury--facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007;22:1840-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm205>.
22. Kim JS, Han BG, Choi SO, Cha S-K. Secondary focal segmental glomerulosclerosis: From podocyte injury to glomerulosclerosis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;2016:1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1630365>.
23. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: A clinico-pathologic approach. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018;29:759-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2017090958>.

Emphysematous pyelonephritis and kidney transplant: A double trouble

Carolina Freitas Henriques¹, Luís Resende², Miguel Gonçalves², Rubina Miranda¹, Gil Silva²

¹Internal Medicine Department. Hospital Central do Funchal. Madeira. Portugal

²Nephrology Department, Hospital Central do Funchal. Madeira. Portugal

NefroPlus 2024;16(1):105-107

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

Emphysematous pyelonephritis is a rare condition characterized by the accumulation of gas resulting from necrosis of the renal parenchyma and/or adjacent urinary tract tissues. There are several well-established risk factors, the most frequent being diabetes. There are very few cases described in literature of emphysematous pyelonephritis in patients with kidney allograft. The management and treatment of this condition is still a challenge. Here we report a case of a 62-year-old man with history of kidney transplant and poor controlled diabetes admitted on the hospital for an emphysematous pyelonephritis with pyelitis and cystitis confirmed by renal computerized tomography. The patient initiated conservative treatment with antibiotic. However, escalation for a large spectrum antibiotic was needed due to clinical deterioration 48 hours after admission. After appropriate escalation of antibiotic therapy and close clinical monitoring, clinical and analytical improvement was achieved, without the need for invasive procedures. The patient was discharged on the 13th day of hospitalization with renal function within the baseline value.

This case report aims to highlight a rare entity, especially in patients who have previously undergone kidney transplantation, whose approach is controversial and not well established.

Keywords: Emphysematous pyelonephritis. Kidney transplant. Adult. Diabetes.

INTRODUCTION

Emphysematous pyelonephritis is a rare infectious condition characterized by the accumulation of gas resulting from necrosis of the renal parenchyma and/or adjacent urinary tract tissues and may be accompanied by emphysematous pyelitis and/or cystitis¹. There are several well-established risk factors for this entity, the most frequent being diabetes, urinary tract obstruction and hypertension. The main microorganisms involved are gram-negative bacteria, most frequently *Escherichia coli*². Rapid diagnosis and appropriate treatment with supportive therapy, antibiotic and possibly invasive procedures are predictors of survival in these patients³. Very rarely, this entity affects patients who underwent kidney transplantation⁴.

Here, the authors present a case of an adult male patient with this rare diagnosis of an emphysematous pyelonephritis in a renal allograft.

CASE REPORT

A 62-year-old Caucasian male patient with a personal history of chronic kidney disease secondary to diabetic nephropathy who underwent a living donor kidney transplant in 2015 and was undergoing triple immunosuppression (tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisone), type 2 diabetes with poor metabolic control and microvascular complications (diabetic retinopathy), benign prostatic hyperplasia, arterial hypertension and hypothyroidism. The patient presented to the hospital with nausea, vomiting and pain in the right iliac fossa, which had been progressively worsening for three days. On physical examination, was noted a blood pressure of 118/79 mmHg, heart rate of 79, mucous membranes dehydrated, febrile with tympanic temperature of 38.5 °C, pain and tenderness on palpation of the kidney graft in the right iliac fossa. Laboratory results showed leukocytosis, neutrophilia, C-reactive protein 203 mg/dL and worsening renal function with serum creatinine (Cr) 1.7 mg/dL and blood urea nitrogen 83 mg/dL. Urine analysis showed countless leukocytes, pyocytes and erythrocytes. The remaining analytic results are presented in table 1.

Corresponding author: Carolina Freitas Henriques

Internal Medicine Department.

Hospital Dr. Nélio Mendonça.

Avenida Luís de Camões n.º 57. 9004-514 Funchal. Ilha da Madeira. Portugal

anacarinah@campus.ul.pt

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

Table 1. Analytical results upon hospital admission

Blood analysis results	Reference value	
Hemoglobin (g/dL)	14.8	13.7–17.3
Hematocrit (%)	44.8	40.0–51.0
White blood cell count (10 ³ /μL)	11.72	4.8–10.8
Platelets (10 ³ /μL)	116.0	144.0–440.0
Creatinine (mg/dL)	1.7	0.70–1.20
Blood urea nitrogen (mg/dL)	83	16.6–48.5
Sodium (mmol/L)	139	136.0–145.0
Potassium (mmol/L)	3.7	3.50–5.10
Chloride (mmol/L)	104	98.0–107.0
Albumin (g/L)	30.9	35.0–62.0
C-reactive protein (mg/dL)	203	< 5

An abdominopelvic computed tomography (CT) scan showed a transplanted kidney in the right iliac fossa, globose, with a longest axis of 12.6 cm; dilatation of the excretory system and renal pelvis with a diameter of 28 mm; an exuberant amount of gas in the collecting system (four gas bubbles, the largest one with a diameter of 4 cm and 2.5 cm), calyces, renal pelvis and on the bladder wall (Figure 1). The diagnosis of emphysematous pyelonephritis and acute kidney injury was therefore assumed, and empirical antibiotic therapy with cefuroxime and metronidazole was started.

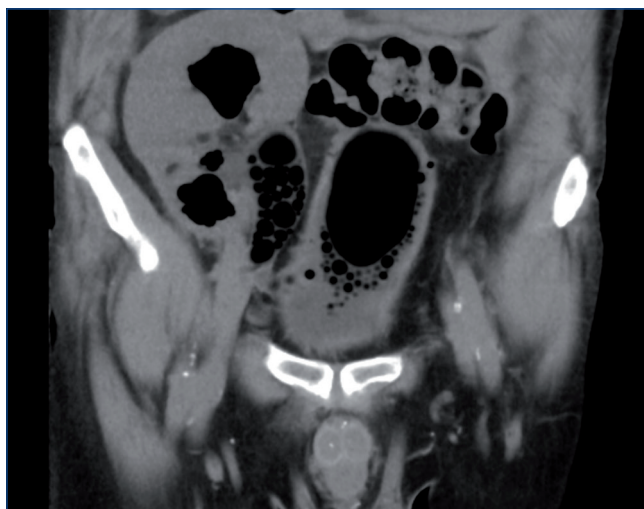


Figure 1. Renal CT scan performed on admission, coronal plane, revealing enlargement of the renal allograft, presence of multiple gas bubbles on the renal parenchyma, calyces, renal pelvis and bladder.

The case was discussed with the urology team, who opted for conservative therapy. Due to clinical and analytical deterioration after 48 hours, antibiotic therapy was changed to meropenem. Initially, urine and blood cultures were taken, which were positive for *Escherichia coli* sensitive to piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin and gentamicin and resistant to ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime. The escalation to meropenem occur before the results of culture test were available. Subsequently, after 72 hours of meropenem, was noted clinical and imaging improvement. Abdominopelvic CT scan was repeated with resolution of the excretory system dilatation and partial reabsorption of the pre-existing gas (Figure 2). He underwent ten days of targeted antibiotic therapy with meropenem, progressed well, without the need for percutaneous or surgical intervention and was discharged on the 13th day of hospitalization with renal function within the baseline value (Cr 1.1 mg/dl).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Emphysematous pyelonephritis is a rare, serious and potentially fatal condition with an untreated mortality rate of up to 80%². The pathogenesis is not well understood and there are only a few cases described in the literature of emphysematous pyelonephritis in patients who have previously undergone kidney transplantation⁴.

In this entity, during the course of the infectious process, there is significant inflammation with destruction and necrosis of the renal parenchyma and consequent gas formation, most often affecting renal function and contributing to an increased risk of developing chronic kidney disease². The occurrence of this entity in patients with kidney grafts is very frightening because of the risk of renal allograft failure⁵.

The most commonly described risk factor is diabetes, especially in patients who are not compliant or in patients whose diabetes medication is not optimized⁶. It is believed that hyperglycemia may be involved in the pathogenesis of this disease, providing a favorable substrate for microorganisms, contributing to necrosis and gas formation. The patient portrayed in this case was not complying adequately with the medication for diabetes and showed poor compliance. Equally important, should be noted the presence of benign prostatic hyperplasia and hypertension as personal antecedents, which are implicated too in the increased risk of EP. In general, women are more affected, but in patients with a kidney allograft, men are more predisposed⁷.

The most common clinical presentation of this entity includes the presence of pyuria, fever (80%) and abdominal pain (70%), with acute kidney injury and/or septic shock occurring in one third of the cases⁸. The diagnosis is confirmed by a renal computed tomography scan, which shows the extent of the infection and allows the best therapeutic approach to be defined.

The challenge of this entity relies on the approach, especially when we are dealing with a kidney transplant patient, since the available data is based only on retrospective studies and a few

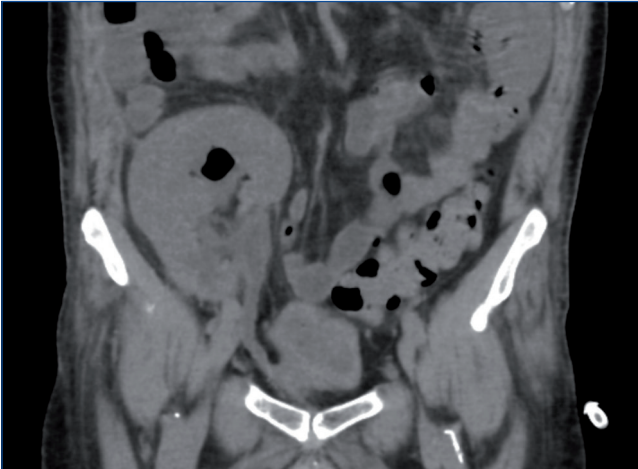


Figure 2. Reevaluation renal CT scan, coronal plane, revealing substantial improvement with resolution of the excretory system dilatation and partial reabsorption of the pre-existing gas.

case reports. Initially, the combination of early nephrectomy and antibiotic therapy were the treatment of choice; however, the percutaneous approach guided by imaging techniques has gained a great deal of attention and, together with antibiotic therapy, is currently the preferred approach.

In a systematic review with 10 retrospective studies, including 210 patients with emphysematous pyelonephritis, the mortality rate was 25% in patients undergoing emergent nephrectomy plus medical treatment, 50% for medical treatment alone and 13% for percutaneous drainage plus medical treatment⁷. In critically ill patients and/or those with emphysematous pyelonephritis and extensive disease, there is a consensus that percutaneous

drainage should be performed together with antibiotic therapy. However, it is essential to remember that if the clinical condition worsens, nephrectomy should be considered and never postponed, as there is a serious risk of death. The prognosis of this entity varies according to the severity of the disease. It is known that the presence of thrombocytopenia, acute kidney injury, bacteremia and septic shock are associated with higher mortality rates⁹.

Concluding, this case demonstrates the importance of medical decision-making in the approach to patients with emphysematous pyelonephritis. In kidney transplanted patients, this is a challenging situation, as we are dealing with a patient with only one viable kidney, which could make the kidney graft definitively unviable. Therefore, the appropriate approach to EP must always take the patient's personal history and clinical severity into account and must always be an individualized decision. In this clinical case, it's important to highlight some poor prognostic factors such as the presence of bacteremia, acute kidney injury, significant extension of the emphysematous process and the presence of urethrohydronephrosis on the CT scan, which could have led to a different outcome. In this clinical case, after appropriate escalation of antibiotic therapy and close clinical monitoring, clinical and analytical improvement was achieved in 48 to 72 hours, without the need for invasive procedures. Hence, the patient evolved favorably with resolution of the clinical condition and recovery of renal function to the baseline value.

Disclosure of potential conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to declare. This case report has not received any contribution, grant or scholarship. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. The patient agreed with the submission of this case report.

REFERENCES

- Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:287. doi:10.1016/s0924-8579(00)00356-3.
- Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis and pathogenesis. *Arch Intern Med*. 2000;160:797. doi: 10.1001/archinte.160.6.797.
- Ubee SS, McGlynn L, Fordham M. Emphysematous pyelonephritis. *BJU Int*. 2011;107:1474-1478. doi: 10.1111/j.1464-410x.2010.09660.x.
- Rajaian S, Pragatheeswaran M, Krishnamurthy K, Murugasen L. Bilateral graft emphysematous pyelonephritis. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e231051. doi: 10.1136/bcr-2019-231051.
- Schmidt S, Foert E, Zidek W, Van der Gier M, Westhof TH. Emphysematous pyelonephritis in a kidney allograft. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:895-897. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.032.
- Archana S, Vijaya C, Geethamani V, Savitha AK. Emphysematous pyelonephritis in a diabetic leading to renal destruction: pathological aspects of a rare case. *Malays J Pathol*. 2013;35:103-106.
- Al-Geizawi SM, Farney AC, Rogers J, Assimos D, Requarth JA, Doreas W, et al. Renal allograft failure due to emphysematous pyelonephritis: Successful non-operative management and proposed new classification scheme based on literature review. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:543-550. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00538.x.
- Boltan LE, Randall H, Barri YM. Iatrogenic emphysematous pyelonephritis in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:409-412. doi:10.1111/j.1399-3062.2008.00319.x.
- Desai R, Batura D. A systematic review and meta-analysis of risk factors and treatment choices in emphysematous pyelonephritis. *Int Urol Nephrol*. 2022;54:717-736. doi: 10.1007/s11255-022-03131-6.

Dos fugas fugaces en diálisis peritoneal

Mercedes Moreiras-Plaza, Jeanette Fernández-Cusicanqui, Lucía López-Peláez-Hamman, Belén Santaclara-Pousada, Adriana M. Cantó-Calviño, Ana Fijó-Prieto

Servicio de Nefrología. Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra

NefroPlus 2024;16(1):108-110

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

Las fugas de dializado son una complicación relativamente frecuente en diálisis peritoneal (DP) y pueden producirse por orificios preexistentes, adquiridos o a través de defectos de la pared abdominal.

El edema genital es una de las presentaciones más frecuentes de fuga de dializado. Puede ocasionarse por el paso del líquido a través del saco de una hernia inguinal, a través de un conducto peritoneovaginal permeable o a través de un defecto de la pared abdominal^{1,2}.

Las técnicas de diagnóstico por la imagen tienen un papel decisivo en el diagnóstico de esta complicación y permiten esclarecer la causa³.

CASOS

Paciente de 57 años, en diálisis peritoneal desde 1,5 años, con pauta de 3 intercambios diarios. Acude por presentar de forma aguda aumento del volumen escrotal, que detectó al levantarse por la mañana. Negaba esfuerzos físicos o estreñimiento importantes el día anterior. En la exploración física se aprecia edema indoloro de pene y escroto, sin evidencia de eritema, cianosis, calor local o presencia de masa. El resto de la exploración física era anodina, sin signos de sobrecarga hídrica. La analítica sanguínea y del dializado no mostraron alteraciones destacables.

Ante la sospecha de fuga, se realizó peritoneografía mediante tomografía computarizada (TC) con contraste intraperitoneal (100 ml de contraste yodado hipoosmolar Optiray® 300 mg/ml

añadidos a 2 l de dializado). Las imágenes demostraron el extremo del catéter situado en la parte anterior de la pelvis, justo en el punto de inicio del canal inguinoescrotal, que claramente se mostraba como el punto de fuga de dializado (fig. 1). Reinterrogado, el paciente refirió haber mantenido relaciones sexuales la noche previa a la mañana que descubrió el edema escrotal.

Recordamos el caso antiguo de un paciente que presentó edema escrotal tras el primer lavado peritoneal posterior al implante de un catéter con punta *coil* (en rabo de cerdo), demostrándose el enclavamiento del catéter, que aparecía estirado, justo en el punto de inicio del canal inguinoescrotal (fig. 2). El catéter se recolocó y aquel paciente pudo iniciar diálisis peritoneal sin que se repitiese el edema genital.

Indicamos a nuestro paciente medidas laxantes para movilizar el extremo del catéter y, tras 48 h sin diálisis, reinició los intercambios, con pauta incremental, sin repetirse el edema escrotal.

DISCUSIÓN

Las fugas de dializado no son infrecuentes en DP y en un elevado porcentaje precisan reparación quirúrgica. El conducto peritoneovaginal es una evaginación del peritoneo parietal, que atraviesa la pared abdominal hacia el escroto o los labios mayores y, en la mayoría de los casos, se cierra en la infancia, aunque el 15-35% puede conservarlo permeable, generalmente sin síntomas. El aumento de la presión intraabdominal puede favorecer su apertura.

La peritoneografía mediante TC permite visualizar la cavidad peritoneal y detectar, con mucha sensibilidad, defectos de la pared abdominal y puntos de fuga de dializado. Frente a otras pruebas de diagnóstico por la imagen, es una prueba accesible, simple, rápida y de menor coste. En nuestros dos casos, el origen del edema genital fue la ubicación casual del extremo del catéter en el inicio del conducto peritoneovaginal. Movilizada la punta del catéter, dicha evaginación volvió a cerrarse y la fuga no se repitió.

Conflicto de intereses

La autora declara que no tiene conflictos de interés.

Correspondencia: Mercedes Moreiras-Plaza

Servicio de Nefrología.

Hospital Álvaro Cunqueiro.

Estrada de Clara Campoamor, 341.

36312 Vigo, Pontevedra.

mercedes.moreiras.plaza@sergas.es

mercemoreiras@gmail.com

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

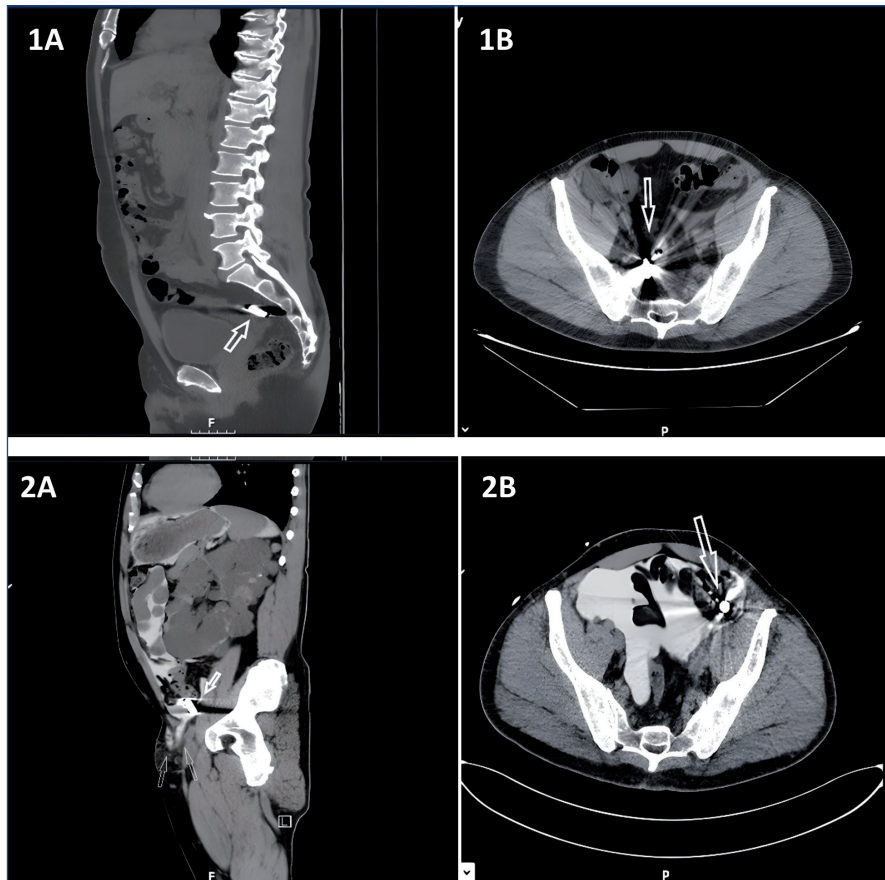


Figura 1. Catéter desplazado a parte anterior y enclavado en el conducto peritoneovaginal. 1A y 1B) Situación normal del extremo del catéter autoposicionante (flecha de bordes gruesos). 2A y 2B) Localización anterior del extremo del catéter autoposicionante (flecha de bordes gruesos) y paso de dializado a través del canal inguinal (flechas de borde fino).

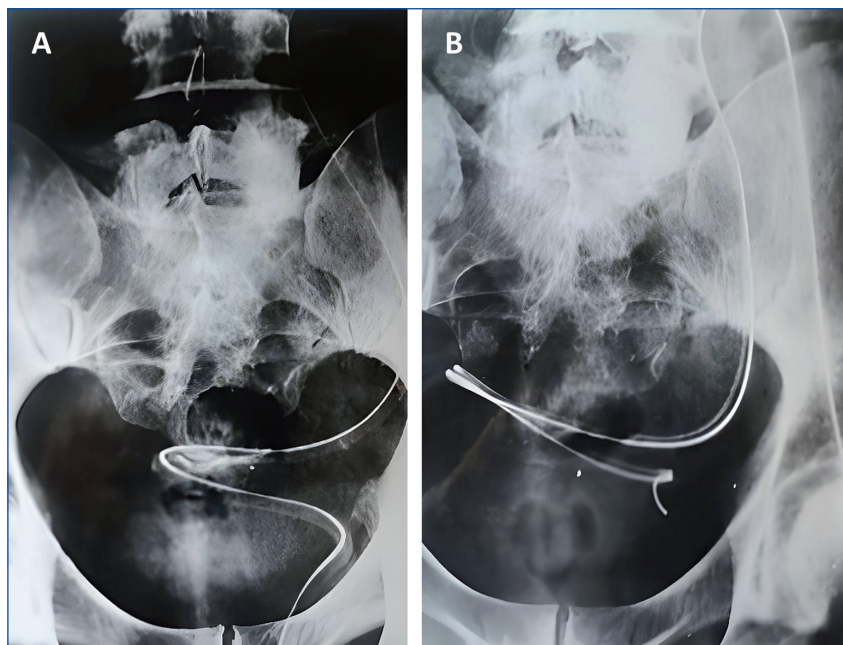


Figura 2. Catéter con punta *coil* enclavado. A) Extremo del catéter de punta *coil* no enrollado y enclavado en el conducto inguinal. B) Extremo del catéter recuperando su forma *coil* al desenclavarlo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tzamaloukas AH. Scrotal edema in patients on CAPD; causes, differential diagnosis, and management. *Dial Transplant*. 1992;21:581-4.
2. Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate Leaks in Peritoneal Dialysis. *Semin Dial*. 2001;14:50-4. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2001.00014.x>.
3. Wan SH, Lau H, Patil NG, Lo WK, Lui SL. Peritoneal computed tomography: a diagnostic tool for genital oedema in patients on peritoneal dialysis. *Hong Kong Med J*. 2007;13:82-3.

Innovando la educación médica: una inmersión en los podcasts en Nefrología

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2024;16(1):111-113

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

En los últimos años, los podcasts han surgido como una herramienta dinámica y accesible para la educación médica, ofreciendo una plataforma conveniente para el aprendizaje y el desarrollo profesional. Con el rápido avance de la tecnología y la creciente demanda de opciones de aprendizaje flexibles, los podcasts se han convertido en una opción popular entre los profesionales médicos que buscan mantenerse actualizados en sus respectivas áreas¹.

El origen de los podcasts médicos, incluso en el campo de la nefrología, se debe al reconocimiento de la necesidad de recursos educativos alternativos que se adapten a los horarios ocupados de los residentes y médicos en ejercicio. Dado que los métodos tradicionales de educación médica continua pueden plantear desafíos logísticos o restricciones de tiempo, los podcasts ofrecen una solución flexible que permite a los estudiantes acceder a contenido educativo de alta calidad a su conveniencia².

La popularidad de los podcasts en la educación médica se puede atribuir a varios factores. En primer lugar, los podcasts ofrecen un formato portátil y a la carta, lo que permite a los estudiantes acceder al material educativo en cualquier momento y lugar. Ya sea durante los desplazamientos, rutinas de ejercicio o en momentos de descanso entre deberes clínicos, los oyentes pueden maximizar sus oportunidades de aprendizaje sin interrumpir sus rutinas diarias³. Además, en los podcasts médicos, las cualidades más desenfadadas y atractivas, propias de las plataformas de entretenimiento, se fusionan con el conocimiento científico para ofrecer una experiencia educativa más dinámica para los profesionales.

Por último, los podcasts a menudo cuentan con oradores expertos, líderes de opinión y médicos reconocidos que comparten sus conocimientos, experiencias y los últimos hallazgos de in-

vestigación. Este acceso directo al conocimiento experto facilita el aprendizaje continuo y promueve la divulgación de información de vanguardia dentro de la comunidad médica⁴.

Sin embargo, aunque los podcasts ofrecen numerosas ventajas, también presentan algunas limitaciones y consideraciones. El control de calidad y la precisión de la información pueden variar entre cada podcast y entre los diferentes episodios, lo que requiere una evaluación crítica y discernimiento por parte del oyente; de ahí la importancia de analizar quién es el autor del contenido y/o si está avalado por sociedades científicas de reconocido prestigio⁵.

Además, en formatos basados en audio, la ausencia de ayudas visuales o elementos interactivos puede limitar la profundidad de comprensión o participación frente a las modalidades educativas tradicionales⁶.



Figura 1. Logotipo del programa *Crónicas Nefróticas* que nace de una colaboración entre el grupo de trabajo de la JOVSEN y la SLANH joven, y cuenta con el aval de las correspondientes sociedades (Sociedad Española de Nefrología y Sociedad Latinoamericana de Nefrología).

Correspondencia: Marco Montomoli

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

Av. de Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

marcomontomoli@hotmail.it

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

No obstante, cuando se integran de manera reflexiva en un plan de estudios educativo integral, los podcasts pueden complementar los recursos existentes y mejorar la experiencia de aprendizaje de los residentes y médicos en ejercicio en Nefrología. Al aprovechar el poder de la tecnología y adoptar modalidades de aprendizaje innovadoras, los profesionales médicos pueden perseverar en su búsqueda de aprendizaje continuo y mantenerse al tanto de los avances en su campo⁶.

Es evidente que, al igual que en otros campos de los contenidos digitales gratuitos y de acceso libre en Nefrología, la mayoría de los contenidos están disponibles en inglés⁷. Sin embargo, es altamente probable que, en poco tiempo, esta brecha lingüística pueda ser superada gracias a herramientas de traducción de voz simultánea basadas en Inteligencia artificial (IA). De hecho, ya están disponibles en grandes plataformas podcasts de alto impacto doblados a diferentes idiomas con estas herramientas⁸.

Quisiera destacar el esfuerzo que está llevando a cabo la Sociedad Española de Nefrología para fortalecer su oferta educativa a través de un canal de podcasts que, a partir de mayo de 2024, se enriquecerá con una ulterior gama de contenidos. Se trata de un programa de podcast, *Crónicas Nefróticas*, que nace de una colaboración entre el grupo de trabajo de JOVSEN y un grupo similar de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología (SLANH Joven), y que tiene como objetivo brindar visibilidad a la investigación y al trabajo de los nefrólogos jóvenes, además de abordar temas de actualidad en el campo de la Nefrología (fig. 1).

Finalmente se resumen los principales podcasts dirigidos a nefrólogos en la tabla 1.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflictos de interés.

Tabla 1. Listado de los principales podcasts de Nefrología dirigidos a profesionales sanitarios, según el autor de este artículo

Nombre	Organizador	Idioma	Enlace
ASN Podcast	American Society of Nephrology (ASN)	Inglés	https://www.asn-online.org/media/podcast.aspx
Clinical Journal of the American Society of Nephrology (CJASN)			
Journal of the American Society of Nephrology (JASN)			
Kidney360			
Global Kidney Care Podcast	International Society of Nephrology (ISN)	Inglés	https://gkcbysn.buzzsprout.com/
A pinch of Salt	European Renal Association (ERA)	Inglés	https://www.era-online.org/research-education/a-pinch-of-salt-podcast/
Conversations in Nephrology	Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) work group	Inglés	https://kdigo.org/podcast/
GN in ten	International Society of Glomerular Disease	Inglés	https://www.is-gd.org/podcast
Podcast – PD Exchange	International Society for Peritoneal Dialysis	Inglés	https://ispd.org/podcast-pd-exchange/
The American Society of Pediatric Nephrology Podcast	American Society of Pediatric Nephrology	Inglés	https://asneph.podbean.com/
Nefropodcast	Sociedad Española de Nefrología	Español	https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=208

Tabla 1. Listado de los principales podcasts de Nefrología dirigidos a profesionales sanitarios, según el autor de este artículo (cont.)

Nombre	Organizador	Idioma	Enlace
NéphrOdio	Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie (CUEN)	Francés	https://www.sfnfdt.org/actualites/nephrodiu-un-podcast-pour-reviser-les-edn
Freely Filtered	NephJC (not-for-profit organization)	Inglés	https://www.nephjc.com/freelyfiltered
Channel Your Enthusiasm		Inglés	https://www.rosebook.club/
The Nephron Segment	NephSIM	Inglés	https://nephsim.com/the-nephron-segment/
Life as a Nephrology Professional	National Kidney Foundation	Inglés	https://www.kidney.org/podcasts/life-nephrology-professional
Kidney Zone	Mo Ibrahim , Assistant Professor, University of Maryland, USA	Inglés	https://rephonic.com/podcasts/kidney-zone-podcast-with-dr-mo
Entre Nephros	Jonathan Samuel Chávez Íñiguez , Profesor asociado de la Universidad de Guadalajara y Dr. Salvador López Gil , Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México.	Español	https://rephonic.com/podcasts/entre-nefros
Kidney Essentials	Sarah E Young , Sophia L Ambruso DO y Parisa Mortaji MD University of Colorado, USA	Inglés	https://open.spotify.com/show/4BJ2EPA0rgUZSBWNFI73tG?si=06bb64b53dca4115

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Singh D, Alam F, Matava C. A Critical Analysis of Anesthesiology Podcasts: Identifying Determinants of Success. *JMIR Med Educ.* 2016;2:e14. doi:10.2196/mededu.5950.
- Little A, Hampton Z, Gronowski T, Meyer C, Kalnow A. Podcasting in Medicine: A Review of the Current Content by Specialty. *Cureus.* 2020;12:e6726. doi:10.7759/cureus.6726.
- Cho D, Cosimini M, Espinoza J. Podcasting in medical education: a review of the literature. *Korean J Med Educ.* 2017;29:229-39. doi: 10.3946/kjme.2017.69. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29207454; PMCID: PMC5717411.
- Berk J, Trivedi SP, Watto M, Williams P, Centor R. Medical Education Podcasts: Where We Are and Questions Unanswered. *J Gen Intern Med.* 2020;35:2176-8. doi:10.1007/s11606-019-05606-2.
- Kelly JM, Perseghin A, Dow AW, Trivedi SP, Rodman A, Berk J. Learning Through Listening: A Scoping Review of Podcast Use in Medical Education. *Acad Med.* 2022;97:1079-85. doi:10.1097/ACM.0000000000004565.
- Rodman A, Trivedi S. Podcasting: A Roadmap to the Future of Medical Education. *Semin Nephrol.* 2020;40:279-83. doi:10.1016/j.semnephrol.2020.04.006.
- Montomoli M. Free Open Access Medical Education (FOAMED). *NefroPlus* 2020;12:104-5.
- Stacy.Goldrick@groupsjr.com. (n.d.). Spotify's AI Voice Translation Pilot Means Your Favorite Podcasters Might Be Heard in Your Native Language — Spotify. Spotify. <https://newsroom.spotify.com/2023-09-25/%20ai-voice-translation-pilot-lex-fridman-dax-shepard-sheven-bartlett/>