

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



■ REVISIÓN MONOGRÁFICA

- Dislipemia en la enfermedad renal crónica: consideraciones clínicas y novedades terapéuticas

■ ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- Avances en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos: ¿es felzartamab la respuesta a una necesidad no satisfecha?

■ VISUAL ABSTRACT

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- La importancia de la histopatología en el diagnóstico de patología glomerular. Discordancia entre hallazgos serológicos e histológicos

■ CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

- La implicación de la vía del complemento en la anemia falciforme y la glomerulonefritis C3: dos caras de un mecanismo poliédrico

■ CASOS CLÍNICOS

- Tubulointerstitial nephritis as an exclusive renal manifestation of MPO-ANCA-associated vasculitis
 - Esclerosis peritoneal: ¿tamoxifeno hasta cuándo?
- Erythropoietin resistance reveals ICD lead endocarditis in a hemodialysis patient
- Rabdomiólisis de repetición secundaria a enfermedad de depósito del glucógeno. A propósito de un caso
- Collapsing focal segmental glomerulosclerosis due to SARS-CoV-2: A scary diagnosis

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Desafíos clínicos en la exteriorización de un catéter de diálisis peritoneal enterrado: caso clínico

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Herramientas clave en la evaluación de donantes y receptores de órganos

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

Versión original íntegra en www.revistanefrologia.com



ELSEVIER

ELSEVIER ESPAÑA SLU
C/ Tarragona, 161, pl. 15
Edificio Tarragona
08014 Barcelona
Spain
t +34 932000711
f +34 932091136
elsevier.com

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, dirijase a CEDRO [www.cedro.org]).

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

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

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

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

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



FUNDACIÓN **RENAL**
— ESPAÑOLA —

Nefrodiet

Una APP para ayudar a los
enfermos renales a alimentarse mejor



◦ Cálculo del:

fósforo

sodio

potasio

proteínas

ratio P/proteínas

hidratos de carbono

carga glucémica

índice glucémico

**¡Más de 44.000
descargas!**

*en más de 1.000 alimentos!!!

Nueva versión 2025

- Más práctica y adaptada a las necesidades del día a día
- Te permite generar y exportar recetas en pdf con la información nutricional y los pasos para su elaboración
- Nuevo apartado "Enlaces de interés" con recomendaciones nutricionales, consejos prácticos, talleres de cocina y técnicas culinarias en vídeo

Disponible **en inglés y en español**

Versión **ios® y Android®**

Quinta mejor App
de salud de España
según iSYScore

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

Con el patrocinio de:

 **Santander Fundación**

Avalada por:



Convocados los **Premios Íñigo Álvarez de Toledo de Investigación en Nefrología**

XXXVII Edición de los Premios en
Investigación básica y clínica

XXV Edición de los Premios en
Enfermería nefrológica

II Edición de los Premios en
Humanización de la atención sociosanitaria
de las personas con enfermedad renal

Información y bases
fundacionrenal.es



Los premios
más veteranos
de la nefrología
española



REVISIÓN MONOGRÁFICA

- 1 • **Dislipemia en la enfermedad renal crónica: consideraciones clínicas y novedades terapéuticas**
Adriana Puente García, Esther Rubio González, Diana Rodríguez Espinosa, Aleix Cases Amenós

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- 16 • **Avances en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos: ¿es felzartamab la respuesta a una necesidad no satisfecha?**
Anna Buxeda Porras, María Dolores Redondo-Pachón, Marta Crespo Barrio

VISUAL ABSTRACT

- 23 • **Presentación de la sección**
- 24 • **Sistema de apoyo a la decisión clínica en hipertensión y enfermedad renal crónica: Ensayo aleatorizado**
Jacqueline Del Carpio Salas, Hilda Villafuerte

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 26 • **¿Podría sibeprenlimab, un nuevo fármaco dirigido contra APRIL, un actor clave en la producción de inmunoglobulina A (IgA), reducir efectivamente la proteinuria y retrasar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía por IgA?**
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. doi: 10.1056/NEJMoa2305635.
Análisis crítico: Jorge Alexander Sánchez Olaya, Jorge Iván Zamora Carrillo, Héctor Bedoya Orozco, Juan Carlos León Román, Marc Patricio Liébana, Sara Núñez-Delgado, Marina López-Martínez, Néstor Toapanta, María José Soler
- 30 • **¿Serán los activadores la guanilato-ciclasa soluble, como el avenciguat, los nuevos fármacos revolucionarios para reducir la albuminuria y el riesgo renal residual?**
Heerspink HJL, Cherney D, Gafor AHA, Górriz JL, Pergola PE, Tang SCW, et al. Effect of Avenciguat on Albuminuria in Patients with CKD: Two Randomized Placebo-Controlled Trials. J Am Soc Nephrol. 2024;35:1227-39.
Análisis crítico: Elena Giménez Civera, Francesc Moncho Francés
- 33 • **¿Las pautas antibióticas de corta duración son tan eficaces como las pautas estándar más prolongadas en el tratamiento de las infecciones febriles del tracto urinario en la edad pediátrica?**
Montini G, Tessitore A, Console K, Ronfani L, Barbi E, Pennesi M; STOP Trial Group. Short oral antibiotic therapy for pediatric febrile urinary tract infections: a randomized trial. Pediatrics. 2024;153: e2023062598. doi: 10.1542/peds.2023-062598
Análisis crítico: Carlos Rodríguez Márquez, Flor A. Ordóñez Álvarez
- 37 • **¿Son los anticuerpos antinefrina un simple biomarcador de actividad de la enfermedad de cambios mínimos y el síndrome nefrótico idiopático, o contribuyen a su patogenia?**
Hengel FE, Dehde S, Lassé M, Zahner G, Seifert L, Schnarre A, et al. Autoantibodies Targeting Nephritin in Podocytopathies. N Engl J Med. 2024;391:422-33. doi: 10.1056/NEJMoa2314471
Análisis crítico: Francisco José Roca Oporto, Cristina Andrades Gómez, José Manuel Muñoz-Terol, Virginia Cabello Chaves

- 41 • **Sistema de apoyo a la toma de decisiones clínicas para el tratamiento de la hipertensión en la enfermedad renal crónica: un ensayo clínico aleatorizado**
Samal L, Kilgallon JL, Lipsitz S, Baer HJ, McCoy A, Gannon M, et al. Clinical Decision Support for Hypertension Management in Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2024;184:484-92. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8315.
Análisis crítico: Jacqueline Del Carpio Salas, Hilda Mercedes Villafuerte Ledesma
- 44 • **¿Ofrece ventajas la reducción de sodio en el concentrado de diálisis?**
Miskulin DC, Tighiouart H, Hsu CM, Weiner DE. Dialysate Sodium Lowering in Maintenance Hemodialysis. A Randomized Clinical Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19:712-22. doi: 10.2215/CJN.0000000000000431
Análisis crítico: Consuelo Martínez Antolinos, Fuensanta Clavijo Sánchez, Silvia Soto Alarcón, Manuel Molina Núñez
- 47 • **¿Ofrece clazakizumab la posibilidad de reducir la inflamación de nuestros pacientes en diálisis de forma segura?**
Chertow GM, Chang AM, Felker GM, Heise M, Velkoska E, Fellström B, et al. IL-6 inhibition with clazakizumab in patients receiving maintenance dialysis: a randomized phase 2b trial. Nat Med. 2024;30:2328-36. doi: 10.1038/s41591-024-03043-1
Análisis crítico: Manuel Parra, Paula Gandía, Pablo Molina
- 51 • **¿Es capaz de reducir la incidencia de hipotensión intradiálisis el ajuste de la ultrafiltración guiada por la medida del volumen absoluto de sangre respecto al ajuste estándar?**
Jongejan M, Gelinck A, van Geloven N, Dekker FW, Vleming LJ. Effect of absolute blood volume measurement-guided fluid management on the incidence of intradialytic hypotension-associated event: a randomised controlled trial. Clin Kidney J. 2024;17:sfae128. doi: 10.1093/ckj/sfae128
Análisis crítico: Juan Manuel Buades Fuster
- 55 • **¿Los resultados iniciales tras la colocación del catéter para diálisis peritoneal dependen del tipo de cirujano?**
Ku E, Copeland T, McCulloch CE, Freise C, Legaspi S, Weinhandl E, et al. Peritoneal Dialysis Catheter Complications after Insertion by Surgeons, Radiologists, or Nephrologists. J Am Soc Nephrol. 2024;35:85-93. doi:10.1681/ASN.0000000000000250.
Análisis crítico: Lide López Arsuaga, María Crucio López
- 58 • **¿Es posoleucel una alternativa segura para tratar la infección por poliomavirus BK en trasplantados renales?**
Chandraker A, Regmi A, Gohh R, Sharma A, Woodle ES, Ansari MJ, et al. Posoleucel in Kidney Transplant Recipients with BK Viremia: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. J Am Soc Nephrol. 2024;35:618-29.
Análisis crítico: Nerea Ormaetxe, Oihane Abaunza, Patricia Jiménez, Sofía Zárraga

CASO CLÍNICO CERRADO

- 62 • **La importancia de la histopatología en el diagnóstico de patología glomerular. Discordancia entre hallazgos serológicos e histológicos**
Rami Ghais Fernández, Carlos M. Hidalgo Ordoñez, María Inés Rodríguez Pastore, Gera Andrea Latino García, M. Josefa Martín Gago, Miguel Carvajal Álvarez, Andrea Soria Montoya, Alfonso Pobes Martínez de Salinas

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

- 66 • **La implicación de la vía del complemento en la anemia falciforme y la glomerulonefritis C3: dos caras de un mecanismo poliédrico**
Daniela Medina García, Fayna González Cabrera, Rafael Camacho Galán, Elena Oliva Dámaso, Yuliana Daruiz D'Orazio, Patricia Fernández Navarro, Miriam Valcárcel Herrera, Antonio Fernández Gómez, Adonay Santana Quintana, Raquel Santana Estupiñán, Juan Carlos Quevedo Reina, Tania Raquel Monzón Vázquez, Manuel L. Macía Heras, Patricia Pérez Borges

CASOS CLÍNICOS

- 75 • **Tubulointerstitial nephritis as an exclusive renal manifestation of MPO-ANCA-associated vasculitis**
Joana Trigo Medeiros, José Mário Bastos, Johanna Viana, Catarina Silva, Renata Carvalho, Raquel Vaz, Rui Miguel Costa
- 80 • **Esclerosis peritoneal: ¿tamoxifeno hasta cuándo?**
Leire Muñoz Hernando, Pablo Noriega Menéndez, Elena Astudillo Cortés, Carmen Rodríguez Suarez
- 84 • **Erythropoietin resistance reveals ICD lead endocarditis in a hemodialysis patient**
Özant Helvacı, Asil Demirezen, Özden Seçkin, Burak Sezenöz, Serkan Ünlü, Galip Güz
- 88 • **Rabdomiólisis de repetición secundaria a enfermedad de depósito del glucógeno. A propósito de un caso**
María Elena Pérez Arenas, Laura García Espinosa, José David Andrade, Leticia Eguiraun Hernando, Juan Bravo Feito, Diego Morante Martínez
- 92 • **Collapsing focal segmental glomerulosclerosis due to SARS-CoV-2: A scary diagnosis**
Carolina Freitas Henriques, José Mário Durães, Luís Resende, Rubina Miranda, Gil Silva

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 97 • **Desafíos clínicos en la exteriorización de un catéter de diálisis peritoneal enterrado: caso clínico**
Camila Solano Rivera, Miguel González-Rico, Marco Montomoli, Caterina Rodríguez Velásquez, Boris Marcelo Gonzales Candia

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 100 • **Herramientas clave en la evaluación de donantes y receptores de órganos**
Marco Montomoli

www.fundacionrenal.es



FUNDACIÓN **RENAL**
— ESPAÑOLA —

RENATA,

mi nefróloga



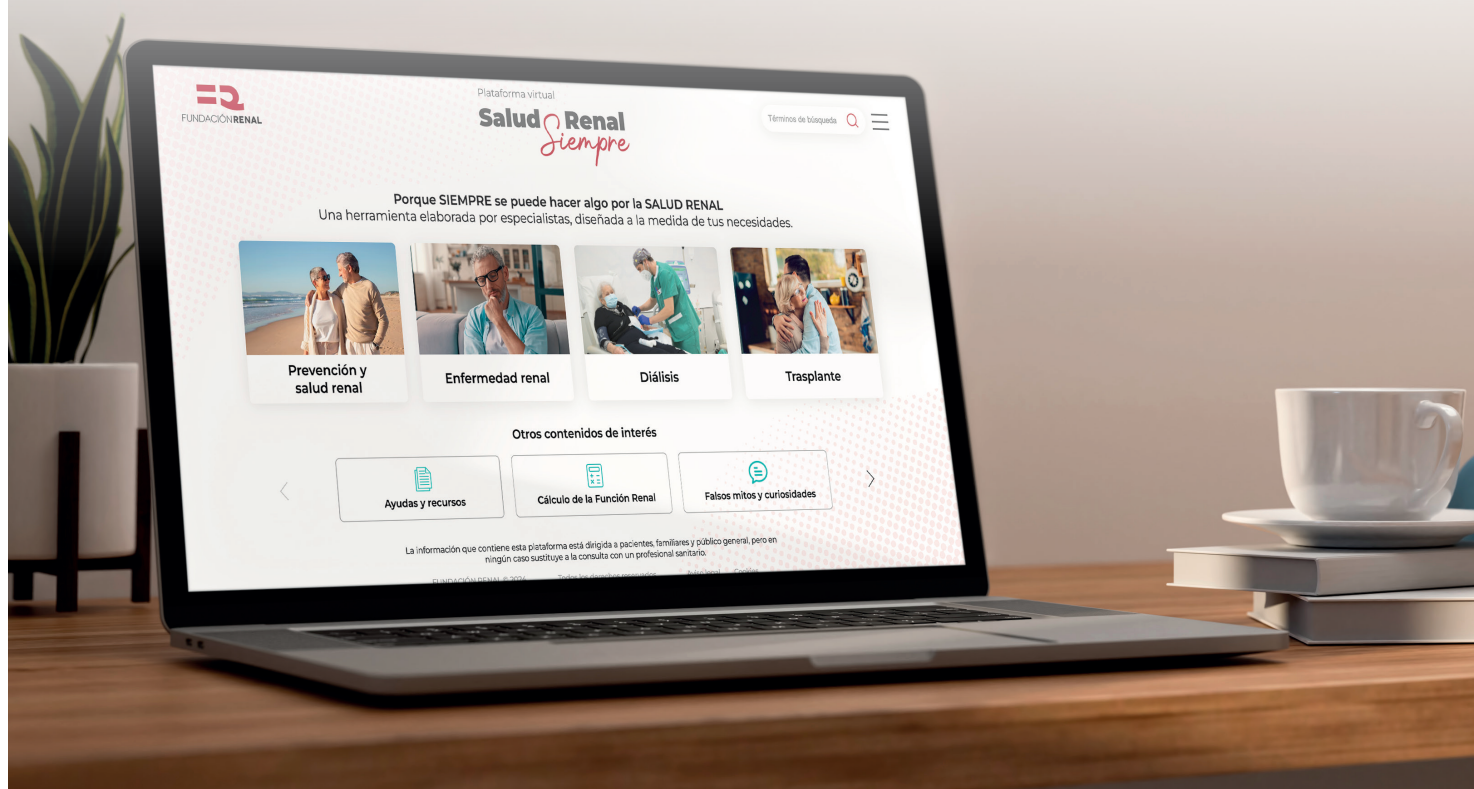
**Un libro ilustrado para
fomentar la salud renal
desde la infancia**

Distribución gratuita en colegios y centros educativos
Solicitud de ejemplares info@fundacionrenal.es



Escanéame!!

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



Salud Renal *Siempre*

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



Entra e infórmate www.saludrenalsiempre.org

Una iniciativa de:



Con el aval de:



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



Dislipemia en la enfermedad renal crónica: consideraciones clínicas y novedades terapéuticas

Adriana Puente García¹, Esther Rubio González², Diana Rodríguez Espinosa³, Aleix Cases Amenós³

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda. Madrid

³Servicio de Nefrología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2024;16(2):1-15

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

RESUMEN

Las alteraciones lipídicas en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC) aumentan de forma considerable el riesgo de patología cardiovascular e incrementan su morbimortalidad. Es importante conocer las alteraciones cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas en la ERC, además de tener en cuenta qué parámetros se deben medir y los objetivos terapéuticos para hacer un abordaje adecuado. El manejo terapéutico no solo con la terapia estándar, sino también con las estrategias actuales de tratamiento permite lograr en muchos casos el objetivo marcado por las guías de riesgo cardiovascular. La revolución de los tratamientos hipolipemiantes y las nuevas líneas de investigación ofrecen una visión de futuro con múltiples dianas terapéuticas y abren un campo que hasta hace poco había estado muy limitado, especialmente en la ERC. Esta revisión tiene como finalidad ofrecer una actualización para ampliar el conocimiento y mejorar el enfoque holístico de la dislipemia en el paciente renal.

Palabras clave: Dislipemia. Enfermedad renal crónica. Riesgo cardiovascular. Tratamiento hipolipemiante.

INTRODUCCIÓN

En la enfermedad renal crónica (ERC), tanto un filtrado glomerular (FG) disminuido como un cociente albúmina/creatinina en orina aumentado se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular (ateroesclerótico o no) y de mayor progresión de la ERC. Además, la presencia de ambas tiene un efecto multiplicativo, independiente de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos¹.

En la diabetes *mellitus* (DM), con otros FRCV y renal, hasta un 40% de los pacientes diabéticos desarrollan ERC durante el seguimiento, lo que incrementa su ya elevado riesgo de morbimortalidad cardiovascular^{2,3}.

Por todo ello, las guías de prevención cardiovascular consideran al paciente con ERC como de riesgo alto o muy alto, y al paciente diabético con ERC, de riesgo muy alto. Esta estratificación del paciente renal traslada hacia un control más intensivo de los FRCV modificables (hipertensión, diabetes, dislipemia, etc.)⁴. Respecto al control lipídico, las guías de cardiología aconsejan unos niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) < 70 mg/dl en pacientes de riesgo alto o < 55 mg/dl en pacientes de riesgo muy alto, con una reducción del 50% respecto al basal⁵. Las guías *Kidney Disease – Improving Global Outcomes* (KDIGO) sobre manejo de la dislipemia en la ERC del año 2013 adoptaron una posición de «dispara y olvida», y, aunque las nuevas guías KDIGO de evaluación y manejo de la ERC lo siguen recomendando, en opinión de los autores requiere actualización con las nuevas evidencias en pacientes renales^{6,7}.

Esta revisión describe las características de la dislipemia en la ERC, la valoración del riesgo vascular, los tratamientos actuales, las novedades terapéuticas y las moléculas de futuro focalizadas en el paciente renal.

DISLIPEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La dislipemia es frecuente en pacientes con ERC debido a una desregulación de las vías metabólicas y enzimas clave, alteracio-

Correspondencia: Adriana Puente García

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Camino del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada. Madrid.

adriana.puente@salud.madrid.org

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

nes en las lipoproteínas o modificaciones postraslacionales de estas, lo que conlleva alteraciones cuantitativas y cualitativas del perfil lipídico, con una disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), aumento de los triglicéridos y lipoproteínas ricas en triglicéridos, así como de la lipoproteína (a) [Lp(a)]⁸ (fig. 1).

Respecto a las alteraciones cualitativas, las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son pequeñas, con niveles anormalmente elevados de triglicéridos residuales que las vuelven más densas y aterogénicas, más susceptibles de oxidación y más difíciles de eliminar por el receptor de LDL (LDL-R) y sí por los receptores *scavenger* de los macrófagos, que generan células espumosas liberadoras de citocinas proinflamatorias, que aceleran el desarrollo de aterosclerosis⁹. Además, existen modificaciones postraslacionales de la partícula de LDL-C (glicación, carbamilación y oxidación), que la hacen más aterogénica; así, en la ERC y en diálisis existe un aumento de la subfracción L5 electronegativa de LDL-C, con propiedades proinflamatorias, y asociada al estrés oxidativo^{10,11}.

El HDL-C no solamente está disminuido, sino que cambios en su composición reducen su papel cardioprotector, e incluso puede ser dañino. Al progresar la ERC, disminuyen los niveles de apolipoproteína A-I (ApoA-I), lecitin-colesteriléster transferasa (LCAT) y la enzima antioxidante paroxonasa 1, mientras se

observan aumentos de acetil-CoA acetiltransferasa 1, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP, *cholesterol ester transfer protein*), cuya función es el intercambio de ésteres de colesterol desde HDL-C hacia LDL-C; la oxidación de las HDL o su carbonilación genera una disminución del transporte inverso del colesterol, disfunción endotelial con disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico, aumento del estrés oxidativo o alteración de sus propiedades antiagregantes plaquetarias¹².

Los triglicéridos forman parte principalmente de los quilomicrones y de las fracciones de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoproteins*); aumentan en la ERC en paralelo al deterioro de la función renal, así como los niveles de VLDL, remanentes de quilomicrones y ApoC3 (esta última inhibe la lipoproteinlipasa y se cree que inhibe la captación hepática de partículas ricas en triglicéridos). El aumento sérico de triglicéridos es debido a disminución de esta enzima, con disminución del aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRT). Las LPRT y sus remanentes pueden penetrar en el subendotelio, acumularse y promover aterogénesis. Estudios epidemiológicos y genéticos han establecido que estas partículas son aterogénicas (incluso más que el LDL-C) y contribuyen a la enfermedad cardiovascular, también en la ERC^{13,14}.

La Lp(a) está constituida por una molécula de LDL-C unida a una apolipoproteína (a) mediante un puente disulfuro. En la pobla-

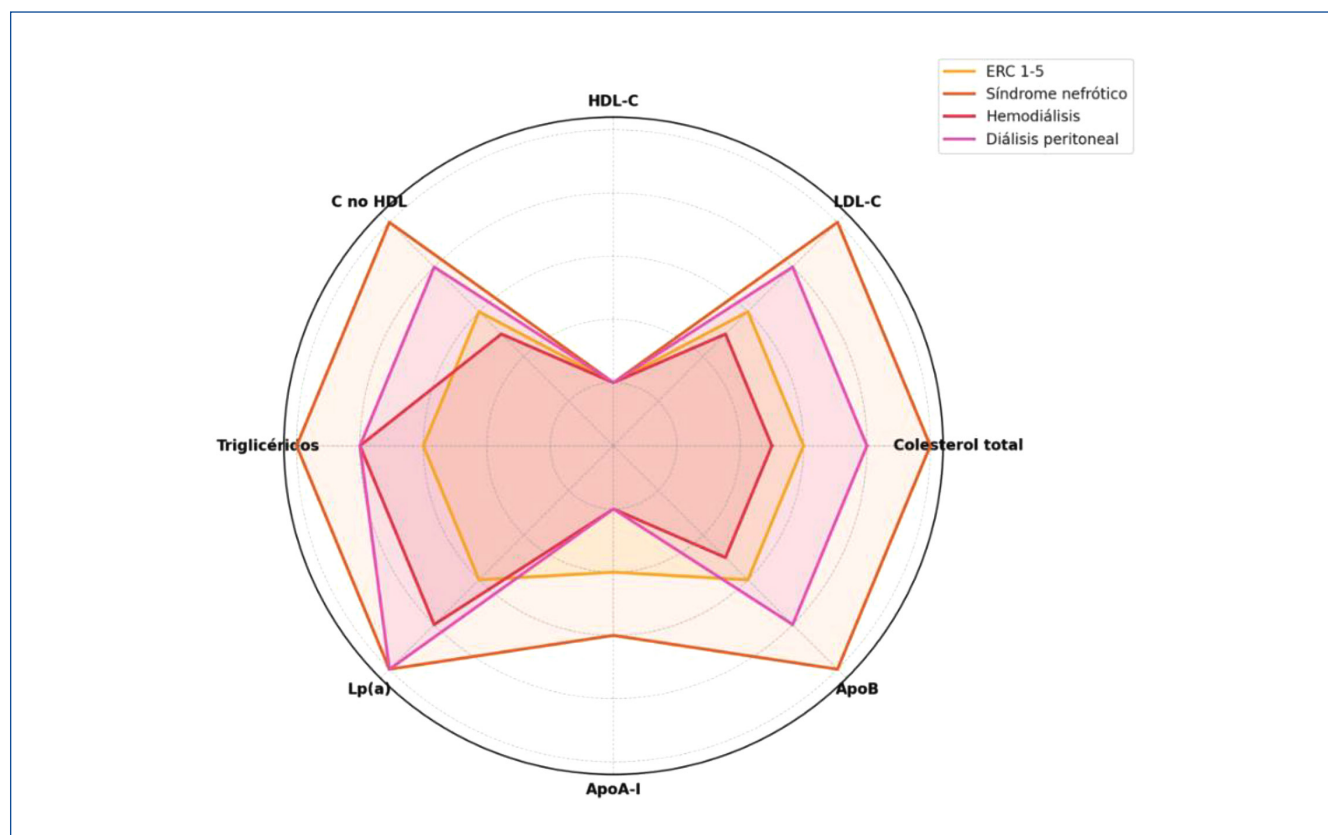


Figura 1. Cambios en el perfil lipídico según la afectación renal. Apo: apolipoproteína; ERC: enfermedad renal crónica; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a). Modificado de Pascual V *et al.* [16].

ción general, sus niveles están determinados genéticamente y valores elevados representan un FRCV independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), a través de una mayor aterogénesis, efecto proinflamatorio y protrombótico; de hecho, es más aterogénica que la LDL-C y es un FRCV también en la ERC¹⁵.

PERFIL LIPÍDICO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Se debe determinar periódicamente al menos colesterol total (CT), LDL-C, HDL-C, triglicéridos y colesterol no HDL (C no HDL). Este último es de especial utilidad en pacientes con hipertrigliceridemia, en los cuales no está disponible la determinación de otras moléculas para medir el riesgo residual⁶.

La apolipoproteína B (ApoB) está presente en las principales lipoproteínas aterogénicas, permite su medición, dado que cada una contiene una única molécula de ApoB. Este parámetro que debe considerarse no está afectado por el ayuno o la presencia de hipertrigliceridemia. Otro parámetro es la Lp(a) y en población de riesgo se recomienda su determinación al menos una vez en la vida; en los pacientes con ERC y con síndrome nefrótico, presenta amplia variabilidad¹⁷.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y OBJETIVO LIPÍDICO EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El objetivo de LDL-C se basa en la valoración del RCV mediante el uso de escalas, técnicas de imagen como la ecografía Doppler vascular (valoración de placas ateroscleróticas) o tomografía computarizada (medición de la puntuación de calcio coronario), así como el componente hereditario. Para pacientes con ERC, los objetivos de control marcados varían según el FG estimado (FGe), la albuminuria y la diabetes^{4,5} (tabla 1).

TERAPIA ESTÁNDAR

Hasta ahora, el tratamiento de la dislipemia en la ERC ha consistido en estatinas de alta potencia asociadas a ezetimiba o no. Estudios de eficacia y metanálisis han demostrado una reducción del riesgo de eventos CV que parece que depende del grado de disfunción renal, y no es significativo en pacientes en diálisis¹⁹. En la tabla 2 se describen las dosis de estatinas para pacientes con ERC.

La ezetimiba actúa sobre la proteína intestinal tipo Niemann-Pick C1 (NPC1L1), inhibe la absorción de colesterol biliar y dietético, y consigue una reducción del 15-20% de los niveles de LDL-C. El estudio IMPROVE-IT evaluó el efecto de simvastatina/ezetimiba frente a simvastatina en pacientes con ECV y demostró un mayor beneficio CV en pacientes con menores niveles de función renal. El Estudio SHARP mostró que la terapia combinada con simvastatina reducía el riesgo de eventos CV ateroscleróticos comparado con placebo en personas con ERC en estadios G3a-G5²⁰. No precisa ajuste de dosis en ERC.

Los fibratos son activadores del receptor activado por proliferadores peroxisómicos de tipo alfa (PPAR α). Están indicados para el tratamiento de la dislipemia aterogénica por su capacidad de reducir los triglicéridos, LPRT e incrementar el HDL-C. Según un metanálisis de la Cochrane, el tratamiento con fibratos reducía el riesgo del combinado de muerte por ECV, infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular (ACV) no mortal (MACE3) respecto a placebo en la era previa a las estatinas, pero asociado a estatinas no mostraron beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares²¹. En pacientes con ERC también reducen los niveles de triglicéridos y aumentan el HDL-C y en un metanálisis parecía que reducían el riesgo de eventos CV, aunque muchos estudios eran sin estatinas²². Estudios en pacientes

Tabla 1. Riesgo vascular según el estadio de la enfermedad renal crónica (ERC) y albuminuria

Estratificación del riesgo vascular	Afectación renal y comorbilidad	Objetivo lipídico
Riesgo muy alto	ERC G4, A1-A3 ERC G3b, A2-A3 DM2 + ERC G3b, A1-A3 DM2 + ERC G3a, A2-A3 DM2 + ERC G1-G2, A3 DM2 + ERC G1-G2, A2 + enfermedad microvascular	– LDL-C < 55 mg/dl – Reducción del 50% del valor basal – Colesterol no HDL < 85 mg/dl – ApoB < 65 mg/dl
Riesgo alto	ERC G3b, A1-A3 ERC G3a, A2-A3 ERC G1-G2, A3 DM2 + ERC G1-G2, A2 DM2 + ERC 3a, A1	– LDL-C < 70 mg/dl – Reducción del 50% del valor basal – Colesterol no HDL < 100 mg/dl – ApoB < 80 mg/dl

A: grado de albuminuria; ApoB: apolipoproteína B; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; G: estadio de enfermedad renal crónica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Modificado de Marx N *et al.* [18].

Tabla 2. Tipos de estatinas y ajuste de dosis según filtrado glomerular

Estatina	Dosis habitual (mg/día)	FGe ≥ 60 ml/min	FGe 30-59 ml/min	FGe < 30 ml/min
Atorvastatina	10-80	No requiere ajuste	No requiere ajuste	No requiere ajuste
Rosuvastatina	5-40 w	No requiere ajuste	Iniciar con 5 mg, máximo 20 mg/día	Iniciar con 5 mg, máximo 10 mg/día
Simvastatina	10-40	No requiere ajuste	Precaución con dosis > 20 mg/día	Evitar dosis > 20 mg/día
Pravastatina	10-40	No requiere ajuste	No requiere ajuste	No requiere ajuste
Fluvastatina	20-80	No requiere ajuste	No requiere ajuste	20-40 mg
Pitavastatina	1-4	No requiere ajuste	No requiere ajuste	1-2 mg/día
Lovastatina	20-80	No requiere ajuste	Precaución con dosis > 20 mg/día	20 mg/día

FGe: filtrado glomerular estimado.

Atorvastatina no requiere ajuste en pacientes en diálisis o trasplante renal. **Rosuvastatina** requiere ajustes y debe ser usada con precaución en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Está contraindicada según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en enfermedad renal crónica (ERC) 4-5. Debe evitarse el uso de **simvastatina** a dosis altas en ERC avanzada. **Pravastatina** es preferida en pacientes trasplantados debido a su menor potencial de interacciones con medicamentos inmunosupresores. **Pitavastatina** y **fluvastatina** también son seguras en pacientes en diálisis o trasplante. Con fluvastatina hay una experiencia limitada con dosis > 40 mg en ERC 4-5. **Lovastatina** no se recomienda en pacientes en diálisis y debe usarse con precaución en pacientes trasplantados por sus interacciones con inmunosupresores.

tratados con estatinas y ERC han arrojado resultados neutros en protección CV. Combinados con estatinas se potencian los efectos adversos renales, hepáticos y musculoesqueléticos, lo cual ha llevado a una menor prescripción. A nivel renal, aumentan los niveles de creatinina y cistatina C y, aunque el mecanismo no está claro, parece relacionado con la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras, efecto generalmente reversible. El fenofibrato, desaconsejado en pacientes con ERC en la guía KDIGO salvo que los niveles de triglicéridos sean > 1.000 mg/dl y las guías de dislipemia europeas limitan su uso para pacientes con FGe > 50 ml/min/1,73 m² e indican la reducción de dosis en estadio 3, pero contraindicada en estadios ≥ 4 . El gemfibrozilo con menor eliminación renal puede darse en hipertrigliceridemia grave con FGe > 15 ml/min/1,73 m², pero está desaconsejado su uso asociado a estatinas por riesgo de miopatía²². El pemafibrato, con alta afinidad para el receptor PPAR α y excreción biliar, parecía una alternativa prometedora en la ERC, pero los resultados del estudio PROMINENT no demostraron una reducción de eventos CV mayores, a pesar de una marcada reducción de los triglicéridos, VLDL o ApoC3 en pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica, la mayoría tratados con estatinas y con una mayor tasa de efectos adversos renales^{23,24}.

ESTRATEGIAS ACTUALES DISPONIBLES MÁS ALLÁ DE LA TERAPIA ESTÁNDAR

El objetivo ambicioso para el paciente renal es difícil de lograr con el tratamiento estándar. Actualmente, disponemos de estrategias terapéuticas dirigidas a distintas dianas, cuyo uso combinado consigue el objetivo de control lipídico (fig. 2).

Ácido bempedoico (AB)

Inhibe la adenosín-trifosfato (ATP)-citrato liasa, enzima situada por encima de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa, en la síntesis de colesterol *de novo*²⁵. Es un profármaco activado por la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga para convertirse en el metabolito activo, presente en el hígado, y minimizar la exposición del fármaco activo en el músculo.

Los ensayos clínicos en fase 3 del programa CLEAR han demostrado que en monoterapia o asociado a terapia de base mejoró el perfil lipídico en pacientes con enfermedad vascular asintomática, hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFH) y prevención primaria. Un metanálisis de 3.788 pacientes demostró reducción significativa del nivel de colesterol total (-14,94%), C no HDL (-18,17%), LDL-C (-22,94%), ApoB (-15,18%) o HDL-C (-5,83%), sin cambios en los niveles de triglicéridos, VLDL, apolipoproteína A1 (ApoA1) o Lp(a)²⁶. Su uso se asoció con un menor riesgo de desarrollar/agravar diabetes, probablemente relacionado con la estimulación de AMPK por el AB, que reduce la gluconeogénesis. La activación de AMPK también inhibe la síntesis de ácidos grasos.

La combinación de AB/ezetimiba en dosis fijas redujo significativamente el LDL-C en un 38% frente al placebo con un perfil de seguridad favorable²⁷. En otro pequeño estudio, la triple terapia (AB, ezetimiba y atorvastatina) redujo los niveles de LDL-C hasta en un 60,5% respecto al placebo con buena tolerabilidad. El AB ha demostrado además y de forma coherente reducir los niveles de PCR ultrasensible y la inflamación, factor de riesgo residual de ECV.

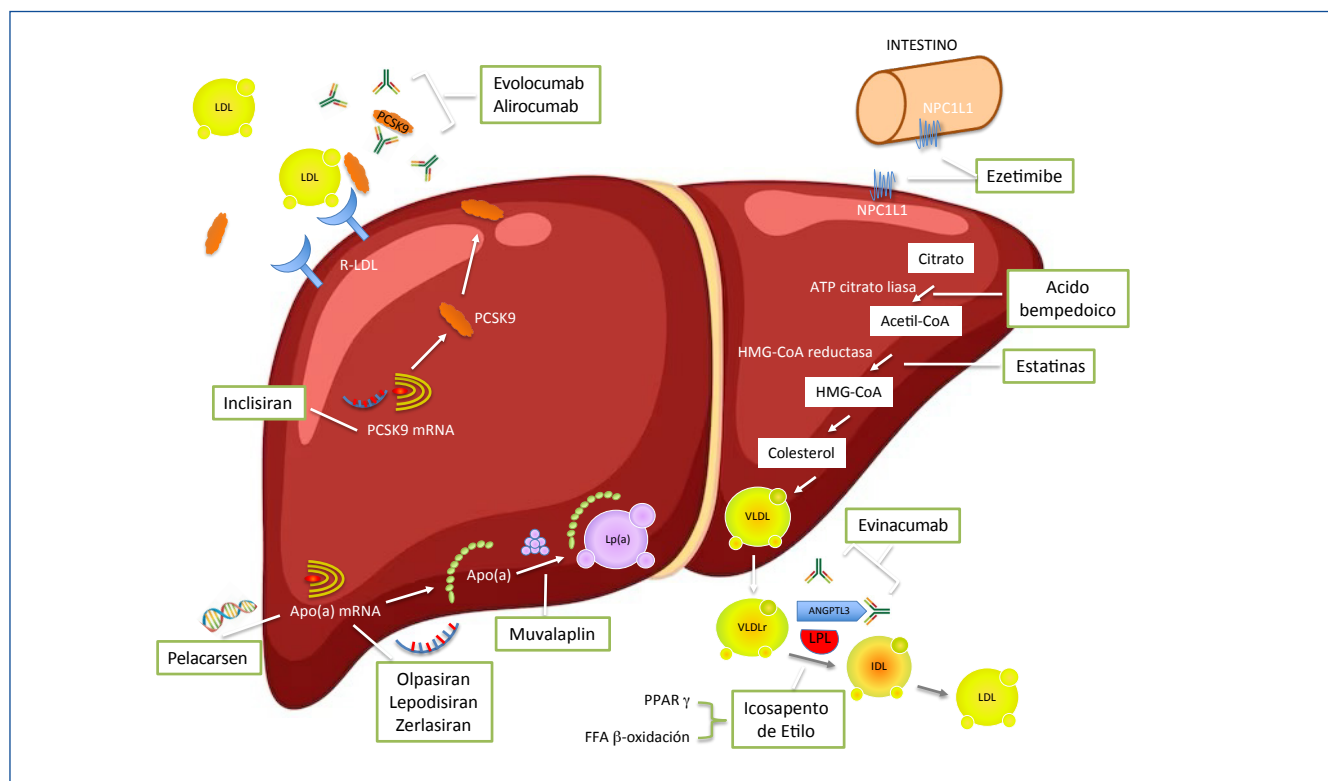


Figura 2. Dianas del tratamiento hipolipemiante actuales y de futuro.

El estudio CLEAR OUTCOMES, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó si el tratamiento con AB (180 mg/día) reducía la morbimortalidad CV en pacientes con intolerancia a las estatinas y alto riesgo o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ECVA) ($n = 13.970$; 6.992 recibieron AB y 6.978, placebo). La reducción de LDL-C tras 6 meses de tratamiento fue mayor con AB (29,2 mg/dl) frente a placebo. Se produjo una reducción significativa del evento compuesto primario (muerte de causa cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria) (cociente de riesgos = 0,87; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79-0,96; $p = 0,004$). Asimismo, redujo la incidencia de MACE (-15%); de IM mortal y no mortal (-23%), y revascularización coronaria (-19%). El AB no mostró beneficio sobre el riesgo de ACV mortal o no mortal, la muerte CV y la mortalidad total. La presencia de enfermedad glomerular o FGe < 30 ml/min/1,73 m² fueron criterio de exclusión, aunque el beneficio CV del tratamiento fue similar en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m² frente a FGe superiores. En un análisis de subgrupos preespecificado se mostró una reducción más marcada del riesgo CV en pacientes en prevención primaria comparado con prevención secundaria²⁸.

Respecto a la seguridad, el AB no aumenta el riesgo de miopatía, pero su uso se asoció con mayor tasa de abandono por efectos adversos y puede causar aumentos leves del nitrógeno ureico, creatinina, enzimas hepáticas, CPK y ácido úrico, que revierten tras la interrupción del tratamiento^{26,29}. La incidencia de gota (especialmente en pacientes con antecedentes de gota)

y colestiasis fueron mayores con AB que con placebo. Los aumentos de los niveles de creatinina y ácido úrico probablemente sean el resultado de su efecto sobre el transportador de aniones orgánicos tipo 2. También se han descrito reducciones reversibles leves y raras en los niveles de hemoglobina.

La Agencia Europea del Medicamento ha autorizado el AB y su combinación con ezetimiba a dosis fijas para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la dislipemia mixta, en pacientes con ERC con FGe > 30 ml/min/1,73 m².

Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9)

Los anticuerpos frente a PCSK9 han revolucionado el tratamiento de la dislipemia en los pacientes con alto RCV. La enzima PCSK9 se une de manera no covalente al receptor de LDL (R-LDL) y promueve su degradación en los lisosomas impidiendo su reciclaje y consecuente reutilización. Los anticuerpos frente a PCSK9, al ligarse a esta enzima, evitan la degradación del R-LDL y favorecen su expresión en la superficie del hepatocito para permitir un aclaramiento más eficiente del LDL-C³⁰.

Actualmente están disponibles evolocumab y alirocumab, que demostraron en los estudios DESCARTES y ODYSSEY LONG TERM su capacidad para disminuir en más del 50% los niveles basales de LDL-C, mejorando también el C no HDL, ApoB, tri-

glicéridos y Lp(a), e incluso un modesto incremento del HDL-C (5-10%) y ApoA1^{31,32}.

Los ensayos clínicos FOURIER y ODYSSEY-OUTCOMES incluyeron a pacientes con alto RCV que no alcanzaban el objetivo de LDL-C con tratamiento hipolipemiente optimizado, para recibir evolocumab o alirocumab, o placebo. En ambos se demostró que los iPCSK9 reducían la tasa de eventos cardiovasculares mayores en aproximadamente un 15% al final del seguimiento. Respecto a la ERC, en el estudio FOURIER se incluyeron pacientes con un FGe hasta de 20 ml/min/1,73 m², mientras que el ODYSSEY-OUTCOMES incluyó hasta 30 ml/min/1,73 m²^{33,34}. Los subanálisis centrados en la mejoría del perfil lipídico y en la reducción de eventos cardiovasculares mayores demostraron efectos similares en pacientes con y sin insuficiencia renal, e incluso resultaron mayores en términos absolutos que aquellos con insuficiencia renal^{35,36}. Además, el FOURIER-OLE mostró que la reducción del LDL-C a largo plazo con evolocumab es segura, bien tolerada y efectiva, con una mayor reducción de eventos cardiovasculares comparado con un tratamiento más breve³⁷.

Son fármacos bien tolerados, no aumentan el riesgo de desarrollo/agravamiento de diabetes, trastornos neurocognitivos o problemas musculares. A nivel renal, el subanálisis del estudio FOURIER no encontró diferencias significativas en la función renal entre ambos grupos y simplemente se publicó un leve aumento de rabdomiólisis como efecto adverso en el grupo tratado³⁴.

En los análisis *a posteriori* de estos ensayos clínicos, se observó una reducción moderada (~25%) del nivel de Lp(a), lo cual se asoció de forma independiente con una reducción de los eventos cardiovasculares³⁸. Los iPCSK9 son eficaces en monoterapia y combinados con estatinas de potencia de moderada a alta.

En el síndrome nefrótico (SN) existe un aumento de las concentraciones plasmáticas PCSK9 y podría contribuir a la hiperlipidemia observada en estos pacientes. La expresión renal de PCSK9 está aumentada en el túbulo colector cortical de pacientes y animales nefróticos, lo que sugiere que el riñón podría ser una fuente importante de PCSK9 plasmática en el SN. De hecho, en un estudio realizado con 12 pacientes con SN primario refractario a tratamiento inmunosupresor, los iPCSK9 pueden ser una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la hipercolesterolemia asociada a esta patología^{39,40}.

Inclisiran

Es un ARN pequeño de interferencia bicatenario (ARNpi) químicamente modificado, conjugado con N-acetilgalactosamina triantenaria, que degrada el ARNm que codifica PCSK9 e inhibe la producción hepática de esta enzima.

Diferentes ensayos clínicos del programa ORION evaluaron la eficacia de inclisiran en pacientes con alto riesgo de ECV, ECVA establecida e HFH. El ORION-10 y el ORION-11 de fase 3, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con ECVA o equivalente de riesgo de ECVA mostraron una reducción del LDL-C del 53,8 y del 49,2%, respectivamente, respecto al placebo.

Asimismo, la proporción de pacientes que conseguían una reducción del 50% del LDL-C fue mayor en el grupo de inclisiran. Además, se observó una reducción de los niveles de colesterol no HDL, ApoB, triglicéridos y Lp(a), y un aumento de los niveles de HDL-C en el día 510. En un criterio de valoración cardiovascular exploratorio preespecificado, que incluyó muerte cardíaca, cualquier signo o síntoma de paro cardíaco, IM no mortal o ACV se observó que 58 pacientes (7,4%) del grupo de inclisiran y 79 (10,2%) del grupo de placebo experimentaron uno o más de estos eventos en el ORION-10, y con resultados similares con 63 pacientes (7,8%) en el grupo de inclisiran y 83 (10,3%) en el grupo de placebo en el ORION-11⁴¹.

El ensayo ORION-9 evaluó inclisiran en la hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota y mostró un cambio porcentual en el LDL-C del -47,9% hasta el día 510 frente a placebo. Adicionalmente, se asoció con una reducción significativa del CT, C no HDL, ApoB, Lp(a) y triglicéridos, así como aumento del HDL-C frente a placebo. Es importante resaltar que se encontraron marcadas reducciones en el LDL-C en todos los genotipos de HF⁴².

Inclisiran se elimina en parte a nivel renal. A pesar de la mayor exposición al fármaco en la ERC, un análisis que incluyó a participantes con función renal normal y ERC leve, moderada y grave en el estudio en fase 1 ORION-7 (n = 31) y en el estudio en fase 2 ORION-1 (n = 247), concluyó que los efectos farmacodinámicos y el perfil de seguridad fueron similares en los participantes del estudio con función renal normal y alterada⁴³. No se dispone de evidencia sobre el uso en ERC grave.

Aprobado para su uso en la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, en pacientes que no alcanzan objetivos de LDL-C a pesar de recibir estatinas a la máxima dosis tolerada, o con contraindicación o intolerantes a estatinas. Se administra mediante inyecciones subcutáneas de 284 mg al inicio, 3 meses y luego cada 6 meses. Actualmente está en marcha el ensayo de resultados cardiovasculares.

Icosapento de etilo

Los ácidos grasos ω -3 están indicados en la ERC en caso de hipertrigliceridemia, dislipemia mixta o dislipemia aterogénica, en monoterapia o asociados con estatinas. Representan una alternativa a los fibratos, ya que pueden administrarse de forma segura en pacientes con ERC avanzada o en diálisis, en dosis de 2-4 g/día, sin necesidad de ajuste según función renal y sin riesgo de miopatía asociados a estatinas. Hay pocos datos sobre su utilidad en la ERC, con resultados variables, pero en un metanálisis de pacientes en hemodiálisis, aquellos que recibieron un suplemento de aceite de pescado mostraron reducción del riesgo de episodios cardiovasculares, microinflamación, hiperparatiroidismo secundario y de la hipertrigliceridemia⁴⁴. El ácido eicosapentaenoico (EPA) es un ácido graso ω -3 que reduce los triglicéridos y las LPRT. Se incorpora a la membrana celular, especialmente en los fosfolípidos, y a la placa aterosclerótica, y contribuye a la estabilización de ésta, además del efecto beneficioso sobre una amplia variedad de mecanismos inflamatorios y oxidativos implicados en la aterosclerosis⁴⁵. Los niveles séricos de EPA tienen una correlación

inversa con los niveles de citocinas proinflamatorias, proteinuria en pacientes con ERC y con eventos CV adversos en cohortes de hemodiálisis. El icosapento de etilo, es un éster purificado del EPA, que en el estudio REDUCE-IT RENAL mostró frente a placebo con aceite mineral una reducción del compuesto de muerte y eventos cardiovasculares mayores, con una mayor reducción del riesgo absoluto y una reducción relativa similar para el criterio principal de valoración compuesto en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m², y respecto a la tasa de efectos adversos, aumentó el riesgo de fibrilación auricular⁴⁶.

El ensayo VITAL no encontró beneficio de la vitamina D y el EPA sobre la función renal en pacientes con diabetes tipo 2 y en el análisis *a posteriori* del estudio STRENGTH que evaluaba el ácido carboxílico ω -3 comparado con aceite de maíz, no se asociaron con ningún beneficio o efectos adversos en pacientes de riesgo cardiovascular elevado^{47,48}.

Sobre los resultados dispares entre el REDUCE-IT y el STRENGTH, se ha planteado que una elevación del riesgo del grupo placebo (aceite mineral) pudo haber aumentado el riesgo de eventos, que los niveles plasmáticos moderadamente más altos de EPA alcanzados sean los responsables de los beneficios o que en el estudio STRENGTH la administración de ácido docosahexaenoico contrarrestó los posibles efectos beneficiosos del EPA.

TRATAMIENTOS DE FUTURO DE LA DISLIPEMIA CON POSIBLES IMPLICACIONES EN LA ERC

Inhibidor de la PCSK9 oral

El MK-0616 es un péptido macrocíclico, iPCSK9 con biodisponibilidad oral gracias a un potenciador de la permeación (PP), de excreción renal. En los ensayos clínicos ha demostrado reduccio-

nes significativas y dependientes de la dosis del LDL-C de hasta un 60,9% en la semana 8. Es bien tolerado durante el tratamiento y tras 8 semanas adicionales de seguimiento. En este ensayo clínico menos del 8% de los pacientes tenían un FG < 60 ml/min, por lo que por el momento no tenemos datos en población con ERC⁴⁹. Como posibles limitaciones en ERC son su excreción renal, la necesidad de PP e interacciones con la ingesta.

En 2029 se esperan resultados del estudio CORALreef Outcomes en la reducción del riesgo de MACE en adultos con hipercolesterolemia y ECVA, o de alto riesgo de ECVA.

Tratamientos para reducir los niveles de lipoproteína (a)

La progresión de la ERC se asocia con aumento de los niveles de Lp(a), independientemente de factores genéticos. En una revisión reciente se encontró una asociación positiva entre los niveles altos de Lp(a) y eventos cardiovasculares mortales y no mortales, incluso en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal⁵⁰.

Entre los fármacos actualmente disponibles, la niacina disminuye los niveles de Lp(a) en un 20-25%, sin reducir los MACE⁵¹. Los iPCSK9 también disminuyen los niveles, aunque presenta menos eficacia cuando el valor de Lp(a) > 50 ml/min⁵². Actualmente hay varios fármacos en desarrollo dirigidos a la reducción de la Lp(a) (tabla 3). Entre los principales agentes en fase avanzada de investigación se encuentran los que se describen a continuación.

Pelacarsen

Es un oligonucleótido antisentido (ASO), que inhibe la síntesis de Apo(a), permite una reducción entre el 30 y el 80% de la Lp(a) según la dosis administrada, y del LDL-C hasta un 20% adicional en pacientes ya tratados con otros fármacos hipolipemiantes. En el ensayo clínico en fase 2, los pacientes con ERC

Tabla 3. Nuevas terapias para la reducción de la lipoproteína (a)

Agente	Vía de administración	Mecanismo de acción	Reducción de Lp(a)	Fase de desarrollo
Pelacarsen	Subcutánea	Oligonucleótido antisentido que reduce la formación de Apo(a)	Hasta un 80%	Ensayo de resultados cardiovasculares totalmente reclutado
Olpasirán	Subcutánea	ARNpi que bloquea la síntesis de Apo(a)	> 95%	Ensayo de resultados cardiovasculares totalmente reclutado
Lepodisirán	Subcutánea	ARNpi que bloquea la síntesis de Apo(a)	> 95%	Ensayo de resultados cardiovasculares en reclutamiento
Zerlasirán	Subcutánea	ARNpi que bloquea la síntesis de Apo(a)	> 95%	Fase clínica temprana
Muvalaplin	Oral	Bloqueo de la unión Apo(a) con ApoB	Hasta un 65%	Fase clínica temprana

Apo: apolipoproteína; ARNpi: ARN de interferencia pequeño; Lp(a): lipoproteína (a).

Tabla 4. Tratamientos de futuro de la dislipemia con posibles implicaciones en la ERC

Fármaco	Clase	Función renal	Vía de administración	Mecanismo de acción	Efecto	Indicación	Efectos adversos	Evidencia
Evanicumab	Anticuerpo monoclonal ⁶¹	No requiere ajuste por función renal ⁶¹	Dosis de 15 mg/kg al mes por vía intravenosa ⁶¹	Inhibición de ANGPTL3 que actúa en los receptores VLDL/ remanentes de manera independiente del receptor LDL ⁶¹	Reduce LDL en un 49% en HFHo	Aprobado por la EMA. Tratamiento complementario en la HFHo (ausencia de receptor LDL) en adultos y pediátricos de 5 años o más.	Nasofaringitis 16% y síntomas gripales 7% ⁶¹	Ensayo clínico fase 3 ⁶¹
					En pacientes con hipertrigliceridemia grave y pancreatitis induce reducciones marcadas de triglicéridos excepto en pacientes con mutaciones de la LPL en ambos alelos ⁶¹	Parado estudio en hipertrigliceridemia severa y pancreatitis por el patrocinador ⁶¹		
Zodasirán	ARNpi ⁶²	Ausencia de datos de seguridad con FGe < 45 ml/min/1,73 m ²⁶²	Dosis de 50, 100 y 200 mg Administración subcutánea día 1 y semana 12 ⁶²	Inhibe síntesis hepática de ANGPTL3, que inhibe la LPL ⁶²	Reducción de triglicéridos en un 50-63%, LDL en un 16-20%, Apo-B en un 11-22% y C no HDL en un 36% ⁶²	Pacientes con hiperlipidemia mixta. Aún sin aprobación ⁶²	Peor control glicémico en pacientes con diabetes. Aumento de infecciones de orina ⁶²	Ensayo clínico fase 2b ⁶²
Plozasirán	ARNpi ⁶³	Ausencia de datos de seguridad con FGe < 30 ml/min/1,73 m ²⁶³	Dosis de 10, 25 y 50 mg Administración subcutánea trimestral ⁶³	Inhibe síntesis de apolipoproteína C3 (ApoC3), proteína que inhibe la LPL ⁶³	Reduce triglicéridos en un 50-62% ⁶³	Pacientes con hiperlipidemia mixta. Aún sin aprobación ⁶³	Peor control glicémico vs placebo en pacientes con diabetes en la dosis de 50 mg ⁶³	Ensayo clínico fase 2b ⁶³

Obicetrapib	Molécula pequeña ⁶⁴⁻⁶⁷	No requiere ajuste por función renal Ausencia de datos de seguridad con FGe < 30 ml/min/1,73 m ² ⁶⁴⁻⁶⁷	Dosis de 10 mg sola o en combinación con ezetimiba de 10 mg Administración oral diaria en cápsulas ⁶⁴⁻⁶⁷	Inhibidor de la proteína de transferencia de colesterol de éster (CETP) ⁶⁴⁻⁶⁷	Reducción de LDL en un 43-45%, + ezetimiba en un 63,4%, apolipoproteína B en un 30%, C no HDL en un 38-44%, + ezetimiba en un 56% Aumenta HDL en un 136-165% ⁶⁴⁻⁶⁷	Pacientes con LDL > 70 mg/dl, triglicéridos < 400 mg/dl tratados con estatinas de alta potencia. Aún sin indicación ⁶⁴⁻⁶⁷	Náuseas, infección urinaria y cefalea ⁶⁴⁻⁶⁷	Ensayo clínico fase 2b ^{64,65} Ensayos clínicos fase 3 en curso ^{66,67}
Olezarsen	Oligonucleótido antisentido ⁶⁸	No hay datos	Dosis de 50 y 80 mg subcutánea una vez cada 4 semanas ⁶⁸	Bloquea la producción de apolipoproteína C-III (inhibidor de LPL) y lipoproteínas ricas en triglicéridos ⁶⁸	Reducción de triglicéridos en un 43,5% dosis de 80 mg y no significativa, dosis de 50 mg ⁶⁸	Tratamiento complementario de quilomicronemia familiar. Pendiente de aprobación por FDA ⁶⁸	Eritema en la zona de punción ⁶⁸	Ensayo clínico fase 3 ⁶⁸
Volanesorsen	Oligonucleótido antisentido ⁶⁹	No requiere ajuste por función renal Ausencia de datos de seguridad con FGe < 30 ml/min/1,73 m ² ⁶⁹	Dosis de 285 mg subcutánea semanal por 3 meses y luego, cada 2 semanas ⁶⁹	Inhibe la producción de apolipoproteína C-III (inhibidor de LPL) ⁶⁹	Reducción de triglicéridos en más del 70% ⁶⁹	Tratamiento complementario en la quilomicronemia familiar ⁶⁹ . Aprobado por la EMA	Eritema en la zona de punción ⁶⁹	Ensayo clínico fase 3 ⁶⁹

ANGPTL3: similar a angiotensinogenase 3; ARNpi: ARN pequeño de interferencia; C no HDL: colesterol no HDL; EMA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food & Drug Administration; FGe: filtrado glomerular estimado; HDL: lipoproteína de alta densidad; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota; kg: kilogramo; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPL: lipoproteína-lipasa; mg: miligramo; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

fueron escasamente representados. No se han observado efectos adversos en cuanto a nefrotoxicidad. Actualmente está en curso el ensayo clínico en fase 3, tiene como criterio de exclusión «daño renal significativo», por lo que es esperable que podamos observar algún efecto en la ERC⁵³.

Olpasirán

Este ARNpi bloquea la síntesis de Apo(a). En el ensayo clínico en fase 2 ha demostrado una importante disminución, dependiente de la dosis, de los niveles de la Lp(a), de más del 95%, y en títulos muy altos de Lp(a) > 150 nmol/l. Se excluyó a pacientes con FGe < 30 ml/min. Tras la última dosis administrada, se mantuvo la reducción de hasta el 50% casi un año después^{54,55}. El estudio OCEAN(a)-Outcomes está evaluando el efecto del tratamiento administrado cada 12 semanas sobre la incidencia del evento compuesto de muerte debido a enfermedad coronaria, IM o revascularización coronaria urgente en 7.000 pacientes de 18 a 85 años, con antecedentes de ECVA y Lp(a) ≥ 200 nmol/l⁵⁶.

Lepodisirán

Otro ARNpi, similar al anterior, demostró reducciones dependientes de la dosis del 41 al 96% de Lp(a) en pacientes con Lp(a) ≥ 75 nmol/l. Tras 337 días, permanecieron un 94% más bajos respecto al valor inicial en el grupo tratado con dosis mayor⁵⁷. Actualmente está en marcha un ensayo que seleccionará a 12.500 pacientes con Lp(a) ≥ 175 nmol/l con ECVA o prevención primaria para evaluar el compuesto de muerte cardiovascular, IM, ACV o revascularización coronaria⁵⁸.

Zerlasirán

De la familia de ARNpi, ha demostrado en pacientes con Lp(a) ≥ 150 nmol/l reducciones dependientes de la dosis desde el 46 hasta el 98% tras dosis única recibida con efecto mantenido hasta 150 días en pacientes sin afectación vascular y desde el 60 hasta el 89% con efecto hasta 210 días en pacientes con ECVA⁵⁹.

Muvalaplin

Actúa en la formación de la Lp(a), al interferir en la unión de la Apo(a) a la ApoB. En el ensayo clínico en fase 1 presentó buena tolerabilidad sin efectos adversos. Obtuvo una reducción del 65% en los niveles de Lp(a) y persistió hasta 50 días después de la última dosis. No se incluyeron pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m²⁶⁰.

Nuevas dianas terapéuticas

La demostración del papel causal de las LPRT en la aterotrombosis ha acelerado el desarrollo de fármacos que disminuyen sus niveles. Los agentes que reducen la apolipoproteína C-III e inhiben ANGPTL3 y 4 están siendo evaluados actualmente para la reducción de eventos (tabla 4).

CONCLUSIONES

La dislipemia representa una alteración metabólica prevalente y multifactorial en pacientes con ERC y contribuye de manera significativa al riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Un enfoque terapéutico intensivo y personalizado, basado en la estratificación del riesgo CV y el control lipídico riguroso, requiere una intervención farmacológica multimodal. A medida que avanza la investigación, nuevas dianas terapéuticas podrían ofrecer opciones adicionales para mejorar los resultados en esta población vulnerable, aunque son necesarias actualizaciones periódicas en el manejo de la dislipemia en ERC para incluir estas novedades.

Criterios utilizados para la revisión

Se ha realizado una revisión narrativa con una estrategia de búsqueda compleja (anexo 1), cruzando conceptos en texto libre y controlado en MEDLINE (PubMed) y EMBASE. Los términos empleados incluyeron una variedad de sinónimos de enfermedad renal crónica, riesgo cardiovascular, dislipemia y tratamiento hipolipemiante; en mayores de 18 años, publicados en inglés y español en los últimos 5 años. Además, se añadieron artículos de interés seleccionados por los autores tras la búsqueda manual.

Agradecimientos

Agradecemos a Juan Medino Muñoz, responsable de la Biblioteca del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por su apoyo y asesoría en la planificación y ejecución de la estrategia de búsqueda bibliográfica, fundamental y relevante para el desarrollo de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses relacionados con este artículo.

Conceptos clave

1. Los pacientes con ERC tienen un riesgo significativamente aumentado de enfermedades cardiovasculares, en las cuales la dislipemia aterogénica desempeña un papel fundamental.
2. La dislipemia es común en pacientes con ERC y afecta hasta al 70% de éstos en estadios avanzados y se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos, y lipoproteínas ricas en triglicéridos, así como una disminución del HDL-C.
3. Conocer las estrategias terapéuticas actuales y de futuro es fundamental para reducir la morbilidad CV asociada a la dislipemia en la ERC.

ANEXO 1

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

PubMed	Query	Results
1	("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]) AND (("Kidney Failure, Chronic"[Majr] OR "Kidney Diseases"[Majr] AND "Chronic Disease"[Majr]))	24,462
2	(chronic kidney disease[Title] OR renal chronic disease[Title] OR chronic kidney disorder[Title] OR chronic kidney insufficiency[Title] OR chronic nephropathy[Title] OR chronic renal disease[Title] OR chronic renal failure[Title] OR chronic renal insufficiency[Title] OR kidney chronic failure[Title] OR kidney disease, chronic[Title] OR kidney failure chronic[Title] OR kidney function chronic disease[Title] OR renal insufficiency, chronic[Title] OR chronic kidney failure[Title] OR cardiovascular disease[Title] OR cardiovascular risk[Title])	105,07
3	#1 OR #2	120,39
4	"Dyslipidemias"[Majr]	62,179
5	dyslipaemia*[Title] OR dyslipemia*[Title] OR dyslipidaemia*[Title] OR dyslipidemia*[Title] OR lipids management[Title] OR lipid lowering therapy[Title]	8,958
6	#4 OR #5	64,345
7	#3 AND #6	2,778
8	#7 limited to: in the last 5 years, English, Spanish, Adult: 19+ years	278

EMBASE

No.	Query	Results
#1	('chronic kidney disease'/exp OR 'chronic kidney disease':ti OR 'renal chronic disease':ti OR 'chronic kidney disorder':ti OR 'chronic kidney insufficiency':ti OR 'chronic nephropathy':ti OR 'chronic renal disease':ti OR 'chronic renal failure':ti OR 'chronic renal insufficiency':ti OR 'kidney chronic failure':ti OR 'kidney disease, chronic':ti OR 'kidney failure, chronic':ti OR 'kidney function, chronic disease':ti OR 'renal insufficiency, chronic':ti OR 'chronic kidney failure':ti) AND ('cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR 'cardiovascular disease':ti OR 'cardiovascular risk':ti)	115865
#2	'dyslipaemia'/exp/mj OR 'dyslipemia':ti OR 'dyslipidaemia':ti OR 'dyslipidaemias':ti OR 'dyslipidemias':ti OR 'lipidaemia, dys':ti OR 'lipidemia, dys':ti OR 'dyslipidemia':ti OR 'lipids management':ti OR 'lipid lowering therapy':ti	18599
#3	#1 AND #2	519
#4	#3 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [2019-2024]/py	111
#5	#4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it)	31

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*. 2023;330:1266-77. doi: 10.1001/jama.2023.17002. PMID: 37787795; PMCID: PMC10548311.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1813-21. doi: 10.1681/ASN.2008121270. Epub 2009 May 14. PMID: 19443635; PMCID: PMC2723977.
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:302-8. doi: 10.1681/ASN.2012070718. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23362314; PMCID: PMC3559486.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43:4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458. PMID: 34458905.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014. Epub 2019 Aug 31. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;292:160-2. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.020. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;294:80-2. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.004. PMID: 31591002.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259-305.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105:S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
- Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:727-49. doi: 10.1038/s41581-018-0072-9. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:121. doi: 10.1038/s41581-018-0099-y. PMID: 30361677.
- Shen H, Xu Y, Lu J, Ma C, Zhou Y, Li Q, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol*. 2016;17:143. doi: 10.1186/s12882-016-0358-8. PMID: 27716087; PMCID: PMC5053337.
- Apostolov EO, Ray D, Savenka AV, Shah SV, Basnakian AG. Chronic uremia stimulates LDL carbamylation and atherosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1852-7. doi: 10.1681/ASN.2010040365. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20947625; PMCID: PMC3014000.
- Lobo J, Santos F, Grosso D, Lima R, Barreira AL, Leite M Jr, et al. Electronegative LDL and lipid abnormalities in patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract*. 2008;108:c298-304. doi: 10.1159/000127982. Epub 2008 Apr 24. PMID: 18434752.
- Pavanello C, Ossoli A. HDL and chronic kidney disease. *Atherosclerosis Plus*. 2023;52:9-17. doi: 10.1016/j.athplu.2023.04.001. PMID: 37193017; PMCID: PMC10182177.
- Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Rawshani A, Borén J, et al. Triglyceride-rich lipoprotein remnants, low-density lipoproteins, and risk of coronary heart disease: a UK Biobank study. *Eur Heart J*. 2023;44:4186-4195. doi: 10.1093/eurheartj/ehad337. PMID: 37358553; PMCID: PMC10576615.
- Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Baigent C, et al.; SHARP Collaborative Group. Apolipoprotein B, Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Risk of Cardiovascular Events in Persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:47-60. doi: 10.2215/CJN.07320619. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31831577; PMCID: PMC6946066.
- Bajaj A, Damrauer SM, Anderson AH, Xie D, Budoff MJ, Go AS, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators*. Lipoprotein(a) and Risk of Myocardial Infarction and Death in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1971-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309920. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838919; PMCID: PMC5620129.
- Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia [Chronic kidney disease and dyslipidaemia]. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:22-35. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2016.07.004. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27863896.
- Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Piñero M, Valderrama Marcos JF, Pérez Pérez A, et al.; en representación del Grupo Multidisciplinar de Trabajo de Lípidos y Riesgo Vascular. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile? *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35:91-100. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2022.10.002. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36925360.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44:4043-140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44:5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024;45:518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857. PMID: 37622663.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829-39. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27477773.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-

- bo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21663949; PMCID: PMC3145073.
21. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD009753. doi: 10.1002/14651858.CD009753.pub2. PMID: 27849333; PMCID: PMC6464497.
22. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2061-71. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.049. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23083786.
23. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387:1923-34. doi: 10.1056/NEJMoa2210645. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36342113.
24. Laguna Egea JC, Roglans Ribas N, Bentanachs Raset R. Pemafibrate: PROMINENT failure or an urgent need for therapeutic replacement? *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35:202-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2023.05.001. Epub 2023 May 25. PMID: 37244762.
25. Albosta M, Grant JK, Michos ED. Bempedoic Acid: Lipid Lowering for Cardiovascular Disease Prevention. *Heart Int*. 2023;17:27-34. doi: 10.17925/HI.2023.17.2.1. PMID: 38419721; PMCID: PMC10900064.
26. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17:e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121. PMID: 32673317; PMCID: PMC7365413.
27. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:593-603. doi: 10.1177/2047487319864671. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31357887; PMCID: PMC7153222.
28. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36876740.
29. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020;14:649-59.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32980290.
30. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:9820-5. doi: 10.1073/pnas.0903849106. Epub 2009 May 14. PMID: 19443683; PMCID: PMC2682542.
31. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al.; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809-19. doi: 10.1056/NEJMoa1316222. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24678979.
32. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.
33. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.
35. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2961-70. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.513. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1162-6. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.041. PMID: 31196453.
36. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022;146:1109-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36031810.39.
37. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57:1086-96. doi: 10.1194/jlr.P065334. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27102113; PMCID: PMC4878192.40.
38. Bittner V, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Fras Z, et al. Lp(a) and cardiovascular outcomes: An analysis from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Atheroscler*. 2018;32(Suppl): 24-5.
39. Molina-Jijon E, Gambut S, Macé C, Avila-Casado C, Clement LC. Secretion of the epithelial sodium channel chaperone PCSK9 from the cortical collecting duct links sodium retention with hypercholesterolemia in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2020;98:1449-60. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.045. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32750454; PMCID: PMC7719084.
40. Jatem E, Lima J, Montoro B, Torres-Bondia F, Segarra A. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors in Hypercholesterolemia Associated with Refractory Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2020;6:101-9. doi: 10.1016/j.ekir.2020.09.046. PMID: 33426389; PMCID: PMC7783565.
41. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
42. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197277.
43. Wright RS, Collins MG, Stoeckenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the

- ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:77-89. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31630870.
44. He L, Li MS, Lin M, Zhao TY, Gao P. Effect of fish oil supplement in maintenance hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72:129-39. doi: 10.1007/s00228-015-1976-y. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26558899.
45. Nelson JR, Wani O, May HT, Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol.* 2017;91:1-9. doi: 10.1016/j.vph.2017.02.004. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28263852.
46. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, Brinton EA, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients with Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation.* 2021;144:1750-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34706555; PMCID: PMC8614567.
47. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, FriedenberG G, Duszak J, Bubes VY, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322:1899-909. doi: 10.1001/jama.2019.17380. Erratum in: *JAMA.* 2020;324:103. doi: 10.1001/jama.2020.10205. PMID: 31703120; PMCID: PMC6865245.
48. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:2268-80. doi: 10.1001/jama.2020.22258. PMID: 33190147; PMCID: PMC7667577.
49. Siddiqui Z, Frishman W. New Oral PCSK9 Inhibitor: "MK-0616". *Cardiol Rev.* 2024. doi: 10.1097/CRD.0000000000000655. Epub ahead of print. PMID: 38285643.
50. Barbagelata L, Masson W, Corral P, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP, Rosa Diez G. Relationship between lipoprotein(a) levels, cardiovascular outcomes and death in patients with chronic kidney disease: a systematic review of prospective studies. *J Nephrol.* 2023;36:1549-59. doi: 10.1007/s40620-023-01590-3. Epub 2023 Apr 8. PMID: 37029883.
51. HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203-12. doi: 10.1056/NEJMoa1300955. PMID: 25014686.
52. Stiekema LCA, Stroes ESG, Verweij SL, Kassahun H, Chen L, Wasserman SM, et al. Persistent arterial wall inflammation in patients with elevated lipoprotein(a) despite strong low-density lipoprotein cholesterol reduction by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody treatment. *Eur Heart J.* 2019;40:2775-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehy862. PMID: 30561610; PMCID: PMC6933872.
53. Study of ISIS 681257 in patients with renal impairment compared to healthy patients - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506854>
54. O'Donoghue ML, Rosenson RS, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, Stout E, et al.; OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators. The Off-Treatment Effects of Olpasiran on Lipoprotein(a) Lowering: OCEAN(a)-DOSE Extension Period Results. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84:790-7. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.058. PMID: 39168564.
55. Evaluate SLN360 in Participants with Elevated Lipoprotein(a) at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events – ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05537571?intr=sln360&rank=1>
56. Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05581303>
57. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330:2075-83. doi: 10.1001/jama.2023.21835. PMID: 37952254; PMCID: PMC10641766.
58. A Study to Investigate the Effect of Lepodisiran on the Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events in Adults with Elevated Lipoprotein(a) - ACCLAIM-Lp(a) - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06292013?intr=lepodisiran&rank=1>
59. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals with Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA.* 2022;327:1679-87. doi: 10.1001/jama.2022.5050. PMID: 35368052; PMCID: PMC8978050.
60. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330:1042-53. doi: 10.1001/jama.2023.16503. PMID: 37638695; PMCID: PMC10463176.
61. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al.; ELIPSE HoFH Investigators. Evincumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383:711-20. doi: 10.1056/NEJMoa2004215. PMID: 32813947.
62. Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, Ballantyne CM, Nicholls SJ, Lucas KJ, et al.; ARCHES-2 Trial Team. Zolasiran, an RNAi Therapeutic Targeting ANGPTL3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2024;391:913-25. doi: 10.1056/NEJMoa2404147. Epub 2024 May 29. PMID: 38809174.
63. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, et al. Plozasiran, an RNA Interference Agent Targeting APOC3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2024;391:899-912. doi: 10.1056/NEJMoa2404143. Epub 2024 May 28. PMID: 38804517.
64. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28:1672-8. doi: 10.1038/s41591-022-01936-7. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35953719.
65. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Nelson AJ, Kling D, Hsieh A, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol.* 2023;17:491-503. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.098. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37277261.
66. Randomized Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05142722>
67. Cardiovascular Outcome Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib in Patients with Cardiovascular Disease - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05202509>

68. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al.; Balance Investigators. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2024;390:1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa2400201. Epub 2024 Apr 7. PMID: 38587247.
69. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381:531-42. doi: 10.1056/NEJMoa1715944. PMID: 31390500.

Avances en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos: ¿es felzartamab la respuesta a una necesidad no satisfecha?

Anna Buxeda Porras, María Dolores Redondo-Pachón, Marta Crespo Barrio

Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

ORCID:

Anna Buxeda Porras, <http://orcid.org/0000-0001-7305-3259>

María Dolores Redondo-Pachón, <http://orcid.org/0000-0002-0458-0052>

Marta Crespo Barrio, <http://orcid.org/0000-0001-6992-6379>

NefroPlus 2024;16(2):16-22

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

INTRODUCCIÓN

El rechazo mediado por anticuerpos (AMR, por sus siglas en inglés) sigue siendo una de las complicaciones más desafiantes en el trasplante renal, pues contribuye significativamente a la pérdida del injerto¹⁻³. Su diagnóstico se basa en los criterios serológicos, morfológicos y moleculares establecidos por la clasificación de Banff⁴. Varios mecanismos están implicados en el desarrollo del AMR, iniciados por respuestas inmunológicas específicas del donante que incluyen tanto vías dependientes como independientes de anticuerpos. Estos procesos activan mecanismos mediados por el complemento y reclutan células inmunitarias, como las células *natural killer* (NK) y los monocitos, lo que culmina en daño endotelial e inflamación^{1,5}. A pesar de los avances en la comprensión de las vías inmunológicas asociadas al rechazo, la identificación de posibles dianas terapéuticas y el desarrollo de estrategias de monitorización, las opciones de tratamiento actuales no logran controlar eficazmente el AMR^{1,6-13}. Los enfoques terapéuticos vigentes se basan principalmente en consensos de expertos y carecen del respaldo sólido de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y controlados^{12,14}. Entre las terapias actuales para el manejo del AMR se encuentran el recambio plasmático y la administración de inmunoglobulina intravenosa, que han demostrado una eficacia parcial^{12,14}. Asimismo, los ensayos clínicos que han evaluado el uso del anticuerpo anti-CD20 (rituximab) han mostrado resultados limitados en términos de eficacia^{6,7,15}. Otras estrategias, como el uso del anticuerpo anti-C5 (eculizumab) y el inhi-

bidor del proteasoma (bortezomib), no han logrado cumplir con los objetivos esperados^{8,9}. Clazakizumab, un anticuerpo monoclonal (mAb, por sus siglas en inglés) dirigido contra la interleucina 6 (IL-6), mostró resultados prometedores en un estudio piloto, pero no se han confirmado en un reciente ensayo clínico de fase 3 interrumpido de forma prematura debido a una eficacia insuficiente^{13,14}. Actualmente, se lleva a cabo un ensayo clínico aleatorizado con tocilizumab, otro inhibidor de la IL-6¹⁶. La figura 1 ilustra las posibles dianas terapéuticas en el AMR. La tabla 1 resume los resultados de ensayos clínicos publicados hasta la fecha que han evaluado la efectividad de tratamientos dirigidos contra el AMR. Existe, por tanto, una necesidad terapéutica no satisfecha de estrategias más eficaces, especialmente en casos activos y crónicos activos. La realización de ensayos clínicos aleatorizados que investiguen nuevas dianas terapéuticas es fundamental.

Recientemente, los mAb dirigidos contra CD38 han demostrado una eficacia significativa en la eliminación de células plasmáticas malignas y han logrado grandes tasas de remisión en pacientes con mieloma múltiple¹⁷⁻¹⁹. El CD38 es una glucoproteína transmembrana ampliamente expresada en células inmunitarias y hematopoyéticas, en particular en células plasmáticas y células NK²⁰. El éxito de los ensayos clínicos en mieloma múltiple ha posicionado a CD38 como una diana terapéutica prometedora en el AMR, con el potencial de eliminar tanto las células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos del donante (DSA, por sus siglas en inglés) como las células NK, que se consideran clave en la inflamación microvascular (MVI, por sus siglas en inglés), lesión característica del AMR²¹⁻²³.

Correspondencia: Anna Buxeda Porras

Servicio de Nefrología.

Hospital del Mar.

Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29. 08003 Barcelona.

abuxeda@hmar.cat

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

DESCRIPCIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

En un estudio publicado en junio de 2024 en el *New England Journal of Medicine*, Mayer *et al.* comunicaron los resultados de un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado y controlado, que evaluaba felzartamab, un mAb IgG1 completamente humanizado

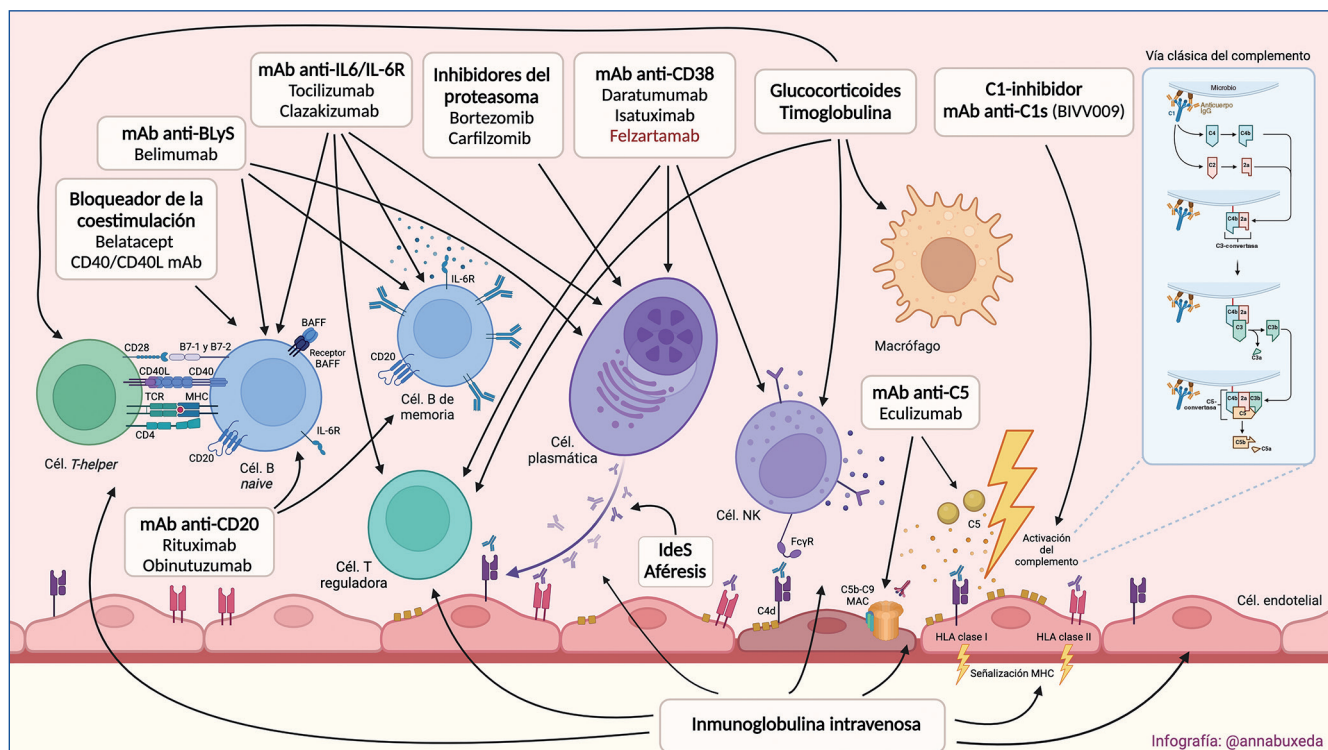


Figura 1. Posibles dianas terapéuticas en el AMR. Imagen creada a partir de Bohmig *et al.* Transpl Int. 2019.³⁰ Creado en BioRender. Buxeda, A. (2024) <https://BioRender.com/j87p565>. Los bloqueadores de la coestimulación, los anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos al eje IL-6/receptor de IL-6 o al factor estimulador de linfocitos B (BlyS) tienen el potencial de inhibir la activación y diferenciación de las células B, además de comprometer la generación y la supervivencia de las células plasmáticas. Adicionalmente, los antagonistas de la IL-6 podrían favorecer la formación de células T reguladoras. Asimismo, los inhibidores del proteasoma y los mAb anti-CD38 destacan por su capacidad para deplecionar células plasmáticas productoras de autoanticuerpos; en el caso de los mAb anti-CD38, también ejercen efectos sobre las células NK y las células T reguladoras. En cuanto a los inhibidores del complemento, estos actúan bloqueando el complejo C1, un componente esencial de la vía clásica del complemento, o interfieren en el componente terminal C5 (como el eculizumab) e impiden la formación del complejo de ataque a la membrana y la generación de la anafilatoxina C5a. Por último, la inmunoglobulina intravenosa tiene un mecanismo de acción multifacético que incluye la modulación de la activación de células B y T, la regulación de la formación y reciclaje de anticuerpos, y la inhibición de la activación del sistema del complemento.

dirigido contra CD38, como tratamiento para el AMR activo y crónico activo²⁴. El objetivo principal del ensayo fue valorar el perfil de seguridad, los efectos adversos y la eficacia preliminar de felzartamab. Entre los objetivos secundarios se incluyó la resolución del AMR (definida como AMR inactivo o no AMR), la reducción de la puntuación total de MVI (suma de la glomerulitis y la capilaritis peritubular), la disminución de la intensidad de fluorescencia media (MFI, por sus siglas en inglés) de los DSA y la estabilización de los marcadores moleculares de daño²⁴.

El ensayo clínico, llevado a cabo en la Medical University of Vienna y la Charité Universitätsmedizin de Berlín entre octubre de 2021 y marzo de 2023, incluyó a 22 receptores de trasplante renal diagnosticados de AMR activo o crónico activo confirmado por biopsia al menos 180 días postrasplante. Los participantes fueron distribuidos al azar en una proporción de 1:1 para recibir felzartamab o placebo. Durante un periodo de 20 semanas, los pacientes recibieron nueve infusiones intravenosas de felzartamab a una dosis de 16 mg/kg de peso corporal o placebo.

bo. Las dosis se administraron en infusiones semanales durante 4 semanas, seguidas de infusiones mensuales durante 5 meses. El grupo placebo recibió infusiones simuladas de solución salina fisiológica siguiendo el mismo esquema. El seguimiento del estudio duró 52 semanas. El análisis se realizó según el principio de intención de tratar. Los pacientes fueron evaluados con frecuencia (17 visitas durante el año de seguimiento) y la recogida de datos relacionados con la seguridad y la eficacia preliminar del fármaco fue exhaustiva. El tiempo medio desde el trasplante hasta la inclusión en el ensayo clínico fue de 9 años (rango intercuartílico, de 5 a 18 años). La media de edad fue superior en el grupo de placebo (42 frente a 56 años) y el filtrado glomerular estimado fue mayor en el grupo de felzartamab [60 (35-69) frente a 36 (31-43) ml/min/1,73 m²]. Siete pacientes presentaban AMR activo (4 en el grupo de felzartamab y 3 en el grupo de placebo) y 15 AMR crónico activo (7 pacientes y 8 pacientes, respectivamente). Tres pacientes tenían rechazo límite concomitante (2 en el grupo de felzartamab y 1 en el grupo de placebo). En cambio, se habían excluido a aquellos con re-

Tabla 1. Ensayos clínicos que evalúan la efectividad de tratamientos dirigidos frente al rechazo mediado por anticuerpos (AMR)

Diana terapéutica		Fase del ensayo clínico	Nombre del ensayo clínico	Autor	Población	Objetivo principal	Hallazgos clave
Célula B (anti-CD20)	Rituximab	Fase 3	RITUX ERAH	Sautenet B et al. ⁶ (2016)	AMR activo < 1 año postTR	Eficacia y seguridad	Rituximab no aporta beneficio adicional al tratamiento convencional con IVIG, recambios plasmáticos o esteroides
	Rituximab + IVIG	Fase 2b	TRITON	Moreso F et al. ⁷ (2018)	AMR crónico HLA-DSA+	Eficacia y seguridad	Reclutamiento detenido prematuramente por dificultades en la inclusión. Pese a similar perfil de seguridad entre grupos, no se observan beneficios clínicos en el grupo de tratamiento frente a placebo
Célula B (anti-CD20)	Rituximab	Fase 4	RituxiCAN-C4	Shiu KY et al. ¹⁵ (2020)	AMR crónico > 6 meses postTR	Función renal y proteinuria	Interrupción prematura del reclutamiento por futilidad
mAb anti-IL-6	Clazakimumab	Fase 2	-	Doberer K et al. ¹¹ (2021)	AMR tardío HLA-DSA+ ≥ 365 días postTR	Seguridad y eficacia	Interrupción del ensayo por eventos adversos secundarios al fármaco
Célula plasmática (inhibidor del proteasoma)	Bortezomib	Fase 2	BORTEJECT	Eskandary F et al. ⁸ (2018)	AMR tardío HLA-DSA+ ≥ 180 días postTR	Función renal (marcador subrogado de supervivencia del injerto)	No aporta beneficios. Mayor toxicidad gastrointestinal y hematológica en el grupo de tratamiento

Célula plasmática y célula NK (mAb anti-CD38)	Felzartamab	Fase 2	-	Mayer KA <i>et al.</i> ²⁴ (2024)	AMR activo y crónico activo HLA-DSA+ ≥ 180 días posTR	Seguridad, eficacia preliminar	Perfil de seguridad y efectos adversos aceptables. Mayor resolución del AMR y MVI en el grupo de tratamiento a las 24 semanas
Complemento (CP, AP, LP)	C1-INH	Fase 2b	-	Montgomery RA <i>et al.</i> ²⁹ (2016)	AMR HLA-DSA+ < 1 año posTR	Seguridad	No se observaron diferencias significativas en cuanto a seguridad entre el grupo de tratamiento frente a placebo
Complemento (mAb anti-C5)	Eculizumab	Fase 3	-	Kulkarni S <i>et al.</i> ⁹ (2017)	HLA-DSA+ y deterioro de función renal (definido como reducción del 20% del FGe durante los 12 meses previos a la inclusión) > 6 meses posTR	Filtrado glomerular	Reclutamiento detenido prematuramente por dificultades en la inclusión. Estudio con poder estadístico insuficiente El tratamiento con eculizumab podría estabilizar la función renal en pacientes con DSA persistentes
Complemento (mAb anti-C1s)	BIVV009	Fase 1b	-	Eskandary F <i>et al.</i> ¹⁰ (2020)	AMR activo o crónico activo tardío HLA-DSA+ ≥ 180 días posTR + Signos de activación del CP (depósito de C4d en CPT o DSA fijadores de complemento)	Seguridad y tolerabilidad	BIVV009 bloquea eficazmente la activación de CP mediada por anticuerpos, pero la corta duración del tratamiento no tuvo efecto en los índices de actividad del AMR tardío

AP: vía alternativa del complemento; CP: vía clásica del complemento; CPT: capilar peritubular; FGGe: filtrado glomerular estimado; HLA-DSA: anticuerpos anti-HLA específicos del donante; IL-6: interleucina 6; IVIG: inmunoglobulinas intravenosas; LP: vía de las lectinas del complemento; mAb: anticuerpo monoclonal; MVI: inflamación microvascular; NK: *natural killer*; TR: trasplante renal.

chazo mediado por células T (TCMR, por sus siglas en inglés), microangiopatía trombótica, glomerulonefritis postrasplante o nefropatía por poliomavirus BK. La mayoría de los receptores (59%) tenían HLA-DSA de clase II de forma exclusiva y el 82% de los pacientes recibían triple terapia inmunosupresora antes de la inclusión.

Globalmente, el tratamiento con felzartamab mostró un perfil de seguridad favorable. Aunque en el estudio se comunicó una mayor incidencia de eventos adversos en el grupo de felzartamab que en el grupo de placebo (119 frente a 82 eventos), estos fueron principalmente de carácter leve o moderado. De los 119 eventos adversos, 8 estuvieron relacionados con la infusión de la primera dosis del fármaco y se resolvieron mediante ajustes en el tiempo de infusión y la administración de corticoides y antipiréticos. Asimismo, la frecuencia de eventos adversos graves (principalmente relacionados con infecciones) fue menor en el grupo de felzartamab [1 paciente (9%) frente a 4 pacientes (36%)]. Ningún paciente tuvo que suspender el fármaco debido a eventos adversos y no se comunicaron eventos adversos mortales.

Un total de 21 pacientes completaron el ensayo clínico después de que 1 receptor en el grupo de placebo presentara pérdida del injerto debido a rechazo a las 14 semanas. Se realizó biopsia renal al inicio del ensayo, a las 24 y a las 52 semanas a todos los participantes que completaron el estudio. A las 24 semanas, la resolución del AMR fue mayor en el grupo de felzartamab que en el de placebo (el 82 frente al 20%). A ello se le sumó una menor puntuación total de MVI en el grupo de tratamiento, una mayor reducción de la puntuación molecular, una disminución modesta de la MFI del DSA inmunodominante, una disminución significativa de los niveles de ADN libre circulante derivado del donante (dd-cfDNA) y una disminución de las células NK en sangre periférica. Sin embargo, tras la interrupción del tratamiento a las 24 semanas, se puso de manifiesto la recurrencia del AMR en el 33,3% de los pacientes en la biopsia del año, junto a un aumento de la puntuación molecular y de los niveles de biomarcadores en sangre (dd-cfDNA, entre otros) que alcanzaron cifras similares a las iniciales, un hallazgo potencialmente problemático. Asimismo, un paciente del grupo de felzartamab desarrolló TCMR subclínico a las 24 h, el cual se resolvió posteriormente. Este hallazgo podría ser motivo de preocupación, ya que la terapia anti-CD38 puede afectar a otros tipos celulares, en especial a las células T reguladoras, lo que podría predisponer al paciente a TCMR²⁵. El análisis exhaustivo de la evolución de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica, así como la realización de análisis funcionales de estas tras la administración del fármaco en pacientes con AMR sería, sin duda, interesante de conocer. Un aspecto interesante señalado por los autores es que la carga viral del Torque teno virus, virus comensal no patógeno que se utiliza como marcador de inmunidad funcional, se mantuvo similar entre los grupos, lo que indica que la carga global de inmunosupresión no se incrementó tras el tratamiento con felzartamab. Finalmente, aunque el ensayo no estaba diseñado para evaluar resultados clínicos, los resultados sugieren una posible estabilización de la pendiente del filtrado glomerular estimado, lo cual es un marcador sustituto de la supervivencia del injerto a largo plazo.

LIMITACIONES DEL ENSAYO CLÍNICO

La principal preocupación que nos genera este ensayo clínico es que el efecto del felzartamab no fue duradero tras interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes mostraron recurrencia del AMR en la semana 52 y la mayoría presentó aumento de la puntuación molecular y repunte de los niveles de biomarcadores en sangre. Ello sugiere la necesidad de una administración «crónica» para controlar los mecanismos de daño y prevenir la pérdida del injerto relacionada con el rechazo a largo plazo. Además, felzartamab fue comparado con placebo en lugar de con otras estrategias terapéuticas del AMR, de manera que no se puede hablar de superioridad frente a los tratamientos actuales. Asimismo, la principal limitación para la aplicabilidad de estos resultados a nuestro medio es que las características de los donantes y receptores son diferentes a nuestra realidad. Según datos de 2023 de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en España menos del 15% de los donantes y del 19% de los receptores era menor de 45 años²⁶. Sin embargo, la media de edad de los donantes y receptores en el ensayo fue de 43 y 39 años, respectivamente. Además, el 27% de los trasplantes del ensayo fueron de donante vivo, mientras que en nuestro medio esta cifra no alcanza el 8%²⁶. Una limitación adicional es la inclusión de una población predominantemente europea caucásica, sin participación de pacientes de otra ascendencia. Si bien los resultados del estudio podrían ser aplicables a la realidad de nuestra área, estos podrían no ser generalizables a poblaciones de trasplante de otras regiones como Norteamérica o Asia.

CONTEXTO DE USO DEL FÁRMACO DEL ENSAYO CLÍNICO

El AMR es causa frecuente de disfunción y pérdida del injerto renal en las unidades de trasplante renal. En un estudio reciente llevado a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona, observamos que hasta el 32,3% de los receptores perdían el injerto por disfunción crónica del injerto sin biopsia y hasta el 15,9% por AMR biopsiado³.

En 2023, En España se realizaron un total de 3.690 trasplantes renales y se alcanzó una tasa de 76,8 trasplantes por millón de habitantes, consolidándose como uno de los países con mayor actividad trasplantadora a nivel mundial²⁶. De estos, 152 se llevaron a cabo a través del programa PATHI (Plan Nacional de Acceso al Trasplante Renal para Pacientes Hiperinmunizados), que facilita el acceso al trasplante en individuos altamente sensibilizados con un panel reactivo de anticuerpos (PRAc) igual o superior al 98%. Estos receptores de trasplante renal hiperinmunizados se enfrentan a un riesgo mucho mayor de desarrollar AMR incluso cuando acceden a un trasplante HLA compatible²⁷. Sin embargo, el programa solo proporciona un trasplante compatible al 20% de los candidatos con PRAc del 100%²⁶, lo que ha llevado a implementar estrategias de *delisting* que permiten hacer un trasplante HLA incompatible, aceptando sobre todo DSA no fijadores de complemento con MFI de baja intensidad²⁸. Estos pacientes presentan una elevada incidencia de AMR postrasplante²⁸. Aunque los pacientes altamente sensibilizados no fueron el grupo objetivo del ensayo clínico realizado por Mayer

et al., podrían ser uno de los colectivos que más se beneficien del tratamiento con felzartamab.

En la actualidad, una vez que se desarrolla el AMR, la pérdida del injerto es casi inevitable en un tiempo variable. Además, el acceso a un trasplante puede ser más complicado en estos casos. Por todo ello, es esencial aunar esfuerzos en la búsqueda de un tratamiento eficaz frente al AMR.

CONCLUSIONES

Tras casi tres décadas del reconocimiento del AMR como entidad⁴, este pequeño ensayo clínico de Mayer *et al.* aporta un rayo de esperanza en su tratamiento. Si bien es prematuro afirmar que el mAb anti-CD38 felzartamab es una opción terapéu-

tica definitiva, es el primer ensayo que muestra cambios significativos a nivel morfológico, molecular y de biomarcadores (ej. dd-cfDNA) en pacientes con AMR. De hecho, se pone en marcha un ensayo clínico de fase 3 con una cohorte mayor para validar estos resultados. Dada la complejidad de los mecanismos que conducen al desarrollo de AMR, es probable que se requiera un enfoque combinado dirigido a células B, células plasmáticas, células NK y vías dependientes del complemento. La realización de ensayos clínicos más grandes que validen estos resultados y comparen felzartamab con otras terapias será clave para validar su potencial.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med.* 2018;379:1150-60. doi:10.1056/nejmra1802677.
- Arias-Cabrales C, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, et al. Renal graft survival according to Banff 2013 classification in indication biopsies. *Nefrología.* 2016;36:660-6. doi:10.1016/j.nefro.2016.05.018.
- Redondo-Pachón D, Calatayud E, Buxeda A, et al. Evolución de las causas de pérdida del injerto en trasplante renal durante 40 años (1979-2019). *Nefrología.* 2023;43:316-27. doi:10.1016/j.nefro.2021.12.001.
- Loupy A, Mengel M, Haas M. 30 years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: The Past, Present and Future of Kidney Transplant Diagnostics. *Kidney Int.* 2022;101:678-91. doi:10.1016/j.kint.2021.11.028.
- Callemeyn J, Larmarthee B, Koenig A, Koshy P, Thauinat O, Naesens M. Alloreognition and the spectrum of kidney transplant rejection. *Kidney Int.* 2022;101:692-710. doi:10.1016/j.kint.2021.11.029.
- Sautenet B, Blanco G, Büchler M, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation.* 2016;100:391-9. doi:10.1097/TP.0000000000000958.
- Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant.* 2018;18:927-35. doi:10.1111/ajt.14520.
- Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:591-605. doi:10.1681/ASN.2017070818.
- Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, et al. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2017;17:682-91. doi:10.1111/ajt.14001.
- Eskandary F, Jilma B, Mühlbacher J, et al. Anti-C1s monoclonal antibody BIV009 in late antibody-mediated kidney allograft rejection—results from a first-in-patient phase 1 trial. *Am J Transplant.* 2018;18:916-26. doi:10.1111/ajt.14528.
- Doberer K, Duerr M, Halloran PF, et al. A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:708-22. doi:10.1681/ASN.2020071106.
- Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection after Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus from the Transplantation Society Working Group. *Transplantation.* 2020;104:911-22. doi:10.1097/TP.0000000000003095.
- Nickerson PW, Böhmig GA, Chadban S, et al. Clazakizumab for the treatment of chronic active antibody-mediated rejection (AMR) in kidney transplant recipients: Phase 3 IMAGINE study rationale and design. *Trials.* 2022;23:1-12. doi:10.1186/s13063-022-06897-3.
- Mayer KA, Budde K, Jilma B, Doberer K, Böhmig GA. Emerging drugs for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a focus on phase II & III trials. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2022;27:151-67. doi:10.1080/14728214.2022.2091131.
- Shiu KY, Stringer D, McLaughlin L, et al. Effect of Optimized Immunosuppression (Including Rituximab) on Anti-Donor Alloresponses in Patients With Chronically Rejecting Renal Allografts. *Front Immunol.* 2020;11(Febuary). doi:10.3389/fimmu.2020.00079.
- Streichart L, Felldin M, Ekberg J, et al. Tocilizumab in chronic active antibody-mediated rejection: rationale and protocol of an in-progress randomized controlled open-label multi-center trial (INTERCEPT study). *Trials.* 2024;25:1-15. doi:10.1186/s13063-024-08020-0.
- Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378:518-28. doi:10.1056/NEJMoa1714678.
- Raab MS, Engelhardt M, Blank A, et al. MOR202, a novel anti-CD38 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a first-in-human, multicentre, phase 1-2a trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e381-e394. doi:10.1016/S2352-3026(19)30249-2.
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;390:301-13. doi:10.1056/NEJMoa2312054.

20. Horenstein AL, Faini AC, Morandi F, et al. The circular life of human CD38: From basic science to clinics and back. *Molecules*. 2020;25:1-16. doi:10.3390/molecules25204844.
21. Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: Evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2010;10:1812-22. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03201.x.
22. Yazdani S, Callemeyn J, Gazut S, et al. Natural killer cell infiltration is discriminative for antibody-mediated rejection and predicts outcome after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2019;95:188-98. doi:10.1016/j.kint.2018.08.027.
23. Lamarthée B, Callemeyn J, Van Herck Y, et al. Transcriptional and spatial profiling of the kidney allograft unravels a central role for FcγRIII+ innate immune cells in rejection. *Nat Commun*. 2023;14:1-22. doi:10.1038/s41467-023-39859-7.
24. Mayer KA, Schrezenmeier E, Diebold M, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Felzartamab in Antibody-Mediated Rejection. *N Engl J Med*. 2024;391:122-32. doi:10.1056/nejmoa2400763.
25. Joher N, Matignon M, Grimbert P. HLA Desensitization in Solid Organ Transplantation: Anti-CD38 to Across the Immunological Barriers. *Front Immunol*. 2021;12(May). doi:10.3389/fimmu.2021.688301.
26. Organizacion Nacional de Trasplantes. Actividad de donacion y trasplante en España. 2023. Available at: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/03/ACTIVIDAD-DE-DONACION-Y-TRASPLANTE-ESPANA-2023.pdf>. (24 November 20214 date last accessed).
27. Arana C, Hermida E, Rovira J, et al. Antibody-mediated rejection diagnosed in early protocol biopsies in high immunological risk kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. Published online September 10, 2024. doi:10.1093/ndt/gfae186.
28. García-Jiménez S, Paz-Artal E, Trujillo H, et al. A personalised delisting strategy enables successful kidney transplantation in highly sensitised patients with preformed donor-specific anti-HLA antibodies. *HLA*. 2024;103(6). doi:10.1111/tan.15572.
29. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, et al. Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Transplant*. 2016;16:3468-78. doi:10.1111/ajt.13871.
30. Böhmig GA, Eskandary F, Doberer K, Halloran PF. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int*. 2019;32:775-88. doi:10.1111/tri.13436.

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

Sistema de apoyo a la decisión clínica en hipertensión y enfermedad renal crónica: Ensayo aleatorizado

Resumen gráfico: **Jacqueline Del Carpio Salas¹, Hilda Villafuerte²**

¹ Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

² Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, España

NefroPlus 2024;16(2):24

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



CDS: *clinical decision support*; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PCP: *primary care physician*.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Samal L, Kilgallon JL, Lipsitz S, et al. Clinical Decision Support for Hypertension Management in Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2024 May 1;184(5):484-492. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8315.

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.).

¿Podría sibeprenlimab, un nuevo fármaco dirigido contra APRIL, un actor clave en la producción de inmunoglobulina A (IgA), reducir efectivamente la proteinuria y retrasar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía por IgA?

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. doi: 10.1056/NEJMoa2305635.

Análisis crítico: Jorge Alexander Sánchez Olaya, Jorge Iván Zamora Carrillo, Héctor Bedoya Orozco, Juan Carlos León Román, Marc Patricio Liébana, Sara Núñez-Delgado, Marina López-Martínez, Néstor Toapanta, María José Soler

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

NefroPlus 2024;16(1):26-29

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de dosis múltiples y de grupos paralelos de sibeprenlimab en adultos con nefropatía por IgA, realizado entre junio de 2020 y mayo de 2023 con seguimiento de 16 meses. Evaluación de los pacientes basal y seguimiento a los 9, 12 y 16 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT04287985.

■ Asignación

■ Aleatorización 1:1:1:1 para recibir sibeprenlimab intravenoso a una dosis de 2, 4 u 8 mg/kg o placebo y estratificación según región geográfica (Japón y el resto del mundo), y el resto del mundo se estratificó aún más según la orina de 24 horas, el cociente proteína-creatinina en orina ($\leq 2,0$ frente a $> 2,0$ g de proteína por gramo de creatinina) en el momento de la selección.

■ Enmascaramiento

■ Doble ciego

■ Ámbito

■ Pacientes seleccionados en 98 centros de 15 países de Asia, Oceanía, Europa y Norteamérica.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Edad ≥ 18 años.
- Nefropatía por IgA confirmada mediante biopsia renal.
- Cociente proteinuria/creatinina al menos 0,75 g/g o proteinuria mayor a 1,0 g/24 h.
- Tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m².

- Niveles normales de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA).
- Tratamiento con dosis estable de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) durante al menos 3 meses.

■ Criterios de exclusión más importantes

- Nefropatía por IgA secundaria (asociada a otras enfermedades).
- Síndrome nefrótico.
- Diabetes *mellitus* tipo 1, diabetes *mellitus* tipo 2 no controlada.
- Presión arterial no controlada.
- Uso reciente de inmunosupresores o esteroides.
- Enfermedades infecciosas crónicas diagnosticadas.
- Clasificación de Oxford de nefropatía por IgA MEST o MEST-C: puntuación de T2 o C2 ($> 50\%$ de fibrosis tubulointersticial o semilunas en $> 25\%$ de los glomérulos).

■ Intervención

Los 155 pacientes se distribuyeron de la siguiente manera:

- Grupo de sibeprenlimab: 2 mg/kg, N = 38.
- Grupo de sibeprenlimab: 4 mg/kg, N = 41.
- Grupo de sibeprenlimab: 8 mg/kg, N = 38.
- Grupo de placebo: N = 38.

Las dosis se administraron mensualmente hasta completar un total de 12 dosis.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Cambio en el cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas en el mes 12.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

Variables secundarias

Cambio en el cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas en los meses 9 y 16, remisión clínica (definida como una disminución en el nivel de excreción urinaria de proteínas a < 300 mg/24 h), cambio en el FGe al mes 12 y cambio en los niveles séricos totales de IgG, IgA e IgM en los meses 9, 12 y 16.

4 y 8 mg/kg) con reducciones esperadas del 0, el 15, el 30 y el 45%, respectivamente. Utilizando un modelo de análisis de varianza con contrastes de -3, -1, 1 y 3 para los niveles de dosis correspondientes, una desviación estándar de 0,87, el 80% de potencia, una tasa de error tipo I bilateral de 0,05 y teniendo en cuenta una tasa de abandono del $\sim 20\%$.

■ Tamaño muestral

Se estimó que se necesitan 144 participantes en total (36 por grupo) para este estudio. Este cálculo se basa en la suposición de una respuesta lineal a la dosis en la reducción del cociente proteína-creatinina urinaria (uPCR) entre el placebo y las dosis de sibeprenlimab (2,

■ Promoción

Con el apoyo de Visterra, un miembro del grupo Otsuka. Varios autores de la publicación reconocen ser consultores de Otsuka y haber recibido apoyo económico. Sin embargo, el investigador principal no declara conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basal de los grupos**

Grupos homogéneos con media de edad de 39 años, predominio de varones (56,8%); 74% de raza asiática; 72% con hipertensión arterial, 98% de ellos en tratamiento con IECA o ARA-II; 5,8% en tratamiento con inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2); índice de masa corporal (DE): $27,6 \text{ kg/m}^2$ (5,9); media basal del cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas de 1,48 g/g para el grupo de sibeprenlimab y de 1,68 g/g para el grupo de placebo; alrededor del 63% de los pacientes de todos los grupos tenían una relación proteína-creatinina en orina menor o igual a 2,0 g/g; el 23,2% recibían tratamiento inmunosupresor al inicio del estudio. La mediana de la TFGe inicial en todos los grupos fue de $58,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Hubo cierta variación en la mediana de la tasa del FGe inicial entre los grupos de dosificación: el grupo de placebo presentaba la mediana más alta ($68,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y el grupo de 8 mg/kg, la mediana más baja ($56,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Variable principal y secundarias

Después de 12 meses de tratamiento, hubo un efecto lineal significativo del tratamiento en el cambio basal del cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas ($p < 0,001$). Véase la tabla 1.

La magnitud de la reducción de la uPCR parece ser dependiente de la dosis, con la mayor reducción observada en el grupo de 8 mg/kg (62,0%).

Tabla 1. Variables principales y secundarias

Tratamiento	Sibeprenlimab 2 mg/kg	Sibeprenlimab 4 mg/kg	Sibeprenlimab 8 mg/kg	Placebo
Reducción media geométrica Prot/Cr urinaria 24 h (mes 12)	$47,2 \pm 8,2$	$58,8 \pm 6,1$	$62,0 \pm 5,7$	$20,0 \pm 12,6$
Media geométrica Prot/Cr urinaria 24 h (%) (mes 12 vs. placebo)	$33,96 \pm 13,7$ (0,4 a 56,2)	$48,45 \pm 10,4$ (23,2 a 65,4)	$52,52 \pm 9,7$ (28,8 a 68,4)	—
Cambio relación proteína-creatinina (mes 12) $\leq 2,0$ g/g de Prot/g basal	0,7 (0,5 a 0,9)	0,4 (0,2 a 0,7)	0,4 (0,3 a 0,6)	1,0
Cambio medio de TFGe (ml/min/1,73 m²) al mes 12	$-2,7 \pm 1,8$	$0,2 \pm 1,7$	$-1,5 \pm 1,8$	$-7,4 \pm 1,8$

Adaptado de Mathur M et al.[1]

Variables secundarias

- 1. Cambio en el cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas en los meses 9 y 16.** Los datos sugieren que hubo una disminución significativa en el cociente proteínas-creatinina en orina de 24 horas desde el inicio tanto en el mes 6 como en el mes 16, con una reducción un poco mayor en el mes 16.
- 2. Remisión clínica (definida como una disminución en el nivel de excreción urinaria de proteínas a < 300 mg por día).** Se logró remisión clínica en el 7,9, el 12,2, el 26,3 y el 2,6% de los pacientes en los grupos de 2, 4, 8 mg y placebo, respectivamente. Proporciones similares de pacientes lograron una excreción de proteína urinaria de menos de 500 mg/día y menos de 1 g/día entre los grupos al mes 12.
- 3. Cambio en la tasa de filtrado glomerular estimada al mes 12.** Los pacientes tratados con sibeprenlimab (2, 4 y 8 mg) experimentaron una disminución menor en la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) al final de los 12 meses en comparación con el grupo placebo.
- 4. Cambio en los niveles séricos totales de IgG, IgA e IgM en los meses 9, 12 y 16.** Los niveles séricos de IgG, IgA (incluyendo IgA1 deficiente en galactosa) e IgM disminuyeron significativamente en los pacientes tratados con sibeprenlimab 4 mg y 8 mg, alcanzando reducciones aproximadas del 35, el 65 y el 75%, respectivamente. El efecto fue menor en el grupo de 2 mg. Estos niveles comenzaron a recuperarse tras la suspensión del tratamiento con sibeprenlimab, con una cinética dependiente de la dosis.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Entre los pacientes con nefropatía por IgA con alto riesgo de progresión de la enfermedad renal, 12 meses de tratamiento con sibeprenlimab tuvieron como resultado una reducción significativa mayor de la proteinuria en comparación con el placebo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La nefropatía por IgA es la causa más común de glomerulonefritis biopsiada y puede progresar a insuficiencia renal terminal entre el 30 y el 50% de los pacientes. Aunque los tratamientos actuales, como los inhibidores de la ECA y los ARA-II, tienen una eficacia modesta, se necesitan tratamientos específicos y seguros. Sibeprenlimab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad de APRIL, un ligando inductor de proliferación, ha mostrado reducciones significativas en los niveles de IgA y mejora en la proteinuria tras un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo.

Los tratamientos actuales tienen una efectividad limitada para frenar la progresión de la enfermedad. Sibeprenlimab redujo significativamente la proteinuria en pacientes con nefropatía por IgA, lo que indica su potencial para ralentizar el daño renal. Además, podría frenar la progresión de la nefropatía por IgA a enfermedad renal terminal.

A diferencia de los tratamientos actuales que se centran en manejar los síntomas, sibeprenlimab tiene su diana en una vía específica involucrada en la patogenia de la nefropatía por IgA. Este enfoque dirigido podría llevar a mejores resultados a largo plazo.

Otro punto que cabe destacar es que la terapia estándar a menudo requiere monitorización constante y puede tener efectos secundarios. Sibeprenlimab aparece como una alternativa alentadora. Es de interés comentar que el fármaco presentó una buena tolerancia sin un aumento en el riesgo de infecciones en comparación con el placebo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este ensayo proporciona datos iniciales prometedores sobre sibeprenlimab como tratamiento para la nefropatía por IgA. Demuestra la capacidad del fármaco para reducir la proteinuria y retrasar el deterioro de la función renal. Sin embargo, la corta duración del estudio y la mejora clínica limitada plantean dudas sobre su papel a largo plazo. Se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y evaluar los efectos a largo plazo sobre la función renal.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Glomerulopatías

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Nefropatía por IgA. Tratamiento

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto (1)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte (A)

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

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

Conflicto de intereses

María José Soler Romeo ha recibido honorarios como ponente y honorarios de consultoría de Novo Nordisk, Jansen, Mundipharma, AstraZeneca, Esteve, Fresenius, Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim, Vifor, ICU, Pfizer, Bayer, Trave Therapeutics, GE Healthcare, MEDICE, GSK y Otsuka. También es una de las antiguas redactoras jefe de CKJ. Actualmente forma parte del consejo editorial de las revistas de la Sociedad Americana de Nefrología (ASN). El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Esta investigación fue financiada por ISCIII-FEDER e ISCIII RETICS REDinREN, número de subvención PI21/01292, PI24/01510, ERA PerMed JTC2022 número de subvención AC22/00029, Río Hortega CM23/00213, Marató TV3 421/C/2020, Marató TV3 215/C/2021, y RICORS RD21/0005/0016, RD24/0004/0031. Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud (CSUR), enfermedades glomerulares complejas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2305635.

¿Serán los activadores la guanilato-ciclasa soluble, como el avenciguat, los nuevos fármacos revolucionarios para reducir la albuminuria y el riesgo renal residual?

Heerspink HJL, Cherney D, Gafor AHA, Górriz JL, Pergola PE, Tang SCW, et al. Effect of Avenciguat on Albuminuria in Patients with CKD: Two Randomized Placebo-Controlled Trials. J Am Soc Nephrol. 2024;35:1227-39.

Análisis crítico: Elena Giménez Civera, Francesc Moncho Francés

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

NefroPlus 2024;16(2):30-32

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis agrupado de dos ensayos clínicos fase 2b con diseño idéntico, ambos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Realizados entre mayo de 2021 y marzo de 2023 con un seguimiento de 24 semanas. Los ensayos están registrados en ClinicalTrials.gov (NCT04750577 y NCT04736628).

■ Asignación

- Aleatorización para recibir avenciguat 1 mg, 2 mg o 3 mg, o placebo, tres veces al día (TID), en una proporción de 3:1 para cada dosis frente al placebo.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego

■ Ámbito

- El primer estudio incluyó 78 centros en 16 países. El segundo estudio se realizó en 110 centros de 19 países. Incluyeron ubicaciones en Europa, Asia, América y Australia/Nueva Zelanda.

■ Pacientes

- El primer estudio incluyó a pacientes con enfermedad renal atribuida a diabetes y el segundo reclutó a pacientes con enfermedad renal crónica no atribuida a diabetes.

Criterios de inclusión

- Adultos.
- Enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) ≥ 20 y < 90 ml/min/1,73 m².
- Relación albúmina-creatinina en orina (UACR) ≥ 200 y < 3.500 mg/g.
- Dosis máxima tolerada de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).

Criterios de exclusión

- Previsión de inicio de terapia de reemplazo renal durante el ensayo.

■ Intervención

Administración oral de avenciguat tres veces al día durante 20 semanas a una dosis diaria de 3, 6 o 9 mg, o un placebo correspondiente. El tratamiento se administró como complemento al tratamiento estándar. El estudio incluyó un periodo de 4 semanas de lavado tras el tratamiento para evaluar los efectos fuera del fármaco.

■ Variables de resultado

Variable principal

Cambio en la UACR a las 20 semanas de tratamiento, medida en una muestra de orina de 10 horas.

Variables secundarias

También fueron evaluadas a las 20 semanas de tratamiento.

- Cambio en la UACR en la primera micción matutina.
- Proporción de pacientes que logran disminución de la UACR de $\geq 20\%$ en muestra de orina de 10 horas y de la primera micción.
- Cambio en el FGe.
- Al evaluar la seguridad, los efectos adversos de interés especial incluyeron hipotensión grave, síncope y elevaciones de las enzimas hepáticas.

■ Tamaño muestral

Un total de 504 pacientes fueron aleatorizados y 500 recibieron tratamiento (placebo, n = 126; avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg tres veces al día, n = 125, 126 y 127, respectivamente).

Las principales causas de interrupción fueron la aparición de eventos adversos (EA) (n = 33 [6,6%]), decisión del participante (n = 12 [2,4%]), pérdida de seguimiento (n = 5 [1,0%]) y muerte (n = 3 [0,6%]).

Finalmente, un total de 434 pacientes (86,8%) completaron el tratamiento del estudio.

■ Promoción

Boehringer Ingelheim.

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

Las características basales y el perfil demográfico de los grupos fueron similares. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 55 años con el 78% de hombres. Predominantemente está representada la raza blanca (57%), seguida de la asiática (27%). Respecto a las comorbilidades, cabe destacar 258 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (52%), índice de masa corporal (IMC) medio de 29,7 kg/m², tasa de FGe medio de 44 ml/min/1,73 m² y cifras de tensión arterial media de 135/78 mmHg.

Respecto a la medición de albuminuria, la mediana de la UACR de la primera orina de la mañana fue de 615,9 mg/g (intervalo intercuartílico [IIC]: 328,8-1.131,6), y en los grupos de placebo, avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg fue de 621,3, 628,4, 689,7 y 563,2 mg/g, respectivamente.

Asimismo, la mediana de la UACR de orina de 10 horas fue de 719,0 mg/g (IIC: 379,0-1.285,3) y en los grupo de placebo, avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg fue de 708,5, 725,7, 865 y 643 mg/g, respectivamente.

En relación con la medicación concomitante, todos los pacientes recibían algún tipo de medicación antihipertensiva (n = 500), principalmente inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), n = 496 (99%); seguidos de bloqueadores beta, n = 63 (33%); diuréticos tiazídicos, n = 184 (20%), y diuréticos del asa, n = 100 (16%). Respecto al tratamiento diabético, el 28% de la muestra (n = 138) recibía insulinoterapia, el 29% (n = 144), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y el 9% (n = 9), agonistas del receptor del péptido glucagonoide de tipo 1 o GLP-1 (arGLP-1).

Variable principal

La UACR de 10 horas en la semana 20 de tratamiento se mantuvo estable en el grupo de placebo (el cambio porcentual de la media geométrica desde el inicio fue del 2,4%). En los grupos de tratamiento con avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg (TID), los cambios en la UACR expresados en porcentaje y corregidos por placebo fueron del -15,5% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], de -26,4 a -3,0), el -13,2% (de -24,6 a -0,1) y el -21,5% (de -31,7 a -9,8), respectivamente.

Cuatro semanas después de la suspensión de avenciguat, los valores de la UACR regresaron en la dirección de los valores iniciales.

Al analizar los dos ensayos por separado, el ensayo de enfermedad renal diabética, los cambios en la UACR de 10 horas en los grupos avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg en la semana 20 fueron del -9,8% (IC95%, de -26,6 a 10,7; p = 0,32), el -6,1% (de -24,0 a 16,2; p = 0,56) y el -22,2% (de -36,8 a -4,2; p = 0,02), respectivamente. En el ensayo de enfermedad renal no diabética, los cambios correspondientes fueron del -20,4% (IC95%, de -34,1 a -3,9; p = 0,02), el -18,9% (de -32,8 a -2,0; p = 0,03) y el -20,9% (de -34,6 a -4,5; p = 0,02).

Así pues, aunque todas las dosis de avenciguat redujeron la UACR en comparación con el placebo, la dosis más alta (3 mg tres veces al día) produjo la mayor reducción tanto en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) diabética como en ERC no diabética.

Variables secundarias

- El cambio porcentual en la UACR de la primera micción matutina en los grupos de avenciguat de 1, 2 y 3 mg TID fueron del -19,4% (IC95%, de -30,0 a -7,3), el -15,5% (de -26,9 a -2,5) y el -23,4% (de -33,5 a -11,8), respectivamente.
- La reducción del $\geq 20\%$ en la UACR de 10 horas en los grupo placebo y avenciguat en dosis de 1, 2 o 3 mg TID fue de 27 (22,9%), 48 (39,7%), 43 (37,7%) y 57 (48,3%) pacientes, respectivamente. Proporciones similares se lograron basándose en las muestras de orina de la primera micción matutina.
- Los efectos del tratamiento fueron coherentes, independientemente del uso de iSGLT2 al inicio del estudio.
- Los cambios en la presión arterial fueron modestos. En la semana 20, la diferencia media en la presión arterial sistólica entre placebo y los grupos de avenciguat de 1, 2 y 3 mg TID fue de -5,4 (IC95%: de -9,4 a -1,3), -3,0 (IC95%: de -7,4 a 1,4) y -0,4 (de -4,6 a 3,8) mmHg, respectivamente.
- Se observó una reducción modesta y aguda en el FGe en los grupos de tratamiento con avenciguat de 2 y 3 mg TID. A las 20 semanas, los cambios fueron de -0,6 (de -2,1 a 1,0) y -0,7 ml/min/1,73 m² (de -2,3 a 0,9), respectivamente, si bien no fueron estadísticamente significativos.

Efectos secundarios

Los efectos adversos más comunes fueron hipotensión, COVID-19, edema periférico y diarrea. La frecuencia de estos efectos no varió notablemente entre los grupos de avenciguat y placebo. Aunque la hipotensión fue un poco más frecuente con avenciguat, no fue una diferencia significativa y pocos pacientes ajustaron su medicación antihipertensiva a lo largo del ensayo.

Los análisis de sodio, potasio y pruebas de función hepática no mostraron diferencias.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento de 20 semanas con avenciguat 3 mg tres veces al día, en combinación con el tratamiento máximo tolerado de inhibidores de la ECA o ARA-II, mostró una reducción sólida y estadísticamente significativa de la albuminuria, con un perfil de seguridad aceptable en comparación con el placebo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En este artículo, la integración de los resultados de dos ensayos clínicos con diseños idénticos ha permitido aumentar el tamaño de la muestra y, con ello, obtener conclusiones más sólidas. En el contexto actual, ante la necesidad urgente de nuevas terapias para reducir la albuminuria y el daño renal residual, el avenciguat se perfila como un fármaco prometedor y seguro, y abre nuevas perspectivas para la investigación en esta área.

No obstante, es crucial tener en cuenta ciertas limitaciones de estos estudios. La primera se refiere a la medicación concomitante. Aunque los pacientes estaban bajo tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA), el porcentaje de aquellos que recibían iSGLT2, agonistas del receptor GLP-1 o antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideo (como la finerenona) fue notablemente bajo, a pesar de que estas terapias ya están recomendadas por las principales guías clínicas actuales. Es probable que esta subutilización se deba al hecho de que el diseño de los estudios precede al reciente aumento en la adopción de estos tratamientos. Por tanto, sería valioso llevar a cabo futuros ensayos clínicos a gran escala que evalúen el posible efecto complementario de los activadores de la guanilato-ciclasa soluble (sGC) en combinación con estas terapias.

La segunda limitación radica en el periodo relativamente corto de seguimiento, lo que restringe la evaluación de la eficacia y seguridad a largo plazo. Aunque la disminución en la tasa de FGe observada no fue significativa, resulta esencial investigar la estabilidad y el impacto del avenciguat a largo plazo.

Finalmente, la formulación actual de avenciguat, que requiere una dosificación de tres veces al día, podría representar un desafío para la adherencia al tratamiento. Dado que la dosis de 3 mg TID mostró una mayor reducción en la albuminuria, en futuros ensayos sería conveniente considerar esta dosis y explorar alternativas de formulación que faciliten la administración.

Cabe destacar que, otros compuestos dentro de esta clase terapéutica, como el runcaciguat¹, han mostrado también resultados prometedores en la reducción de la albuminuria y continúan siendo objeto de investigación. Además, moléculas con mecanismos de acción similares, como el vericiguat para la insuficiencia cardíaca y el riociguat para la hipertensión pulmonar, han demostrado eficacia y buena tolerabilidad en sus respectivas indicaciones.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los ensayos clínicos iniciales con avenciguat han mostrado resultados prometedores en la disminución de la albuminuria, aunque es necesario realizar más estudios para confirmar estos hallazgos. A pesar de ello, esta línea de investigación tiene un gran potencial y, en el futuro podría convertirse en una herramienta valiosa para disminuir el riesgo renal residual.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Tema: Nuevos tratamientos

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Activadores de la guanilato-ciclasa soluble. Avenciguat. Albuminuria

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gansevoort RT. The sGC activator runcaciguat is associated with a strong reduction in albuminuria and good tolerability in CKD patients with or without an SGLT2 inhibitor: Results of the CONCORD study. Presented at: 60th ERA Congress; June 15–18, 2023; Milan, Italy.

¿Las pautas antibióticas de corta duración son tan eficaces como las pautas estándar más prolongadas en el tratamiento de las infecciones febriles del tracto urinario en la edad pediátrica?

Montini G, Tessitore A, Console K, Ronfani L, Barbi E, Pennesi M; STOP Trial Group. Short oral antibiotic therapy for pediatric febrile urinary tract infections: a randomized trial. *Pediatrics*. 2024;153: e2023062598. doi: 10.1542/peds.2023-062598

Análisis crítico: **Carlos Rodríguez Márquez, Flor A. Ordóñez Álvarez**

Unidad de Nefrología Pediátrica. Área de la Infancia y Adolescencia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

NefroPlus 2024;16(2):33-36

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico multicéntrico de no inferioridad, de grupos paralelos, aleatorizado y controlado. Realizado entre mayo de 2020 y septiembre de 2022, en pacientes pediátricos entre 3 meses y 5 años. Seguimiento a 30 días posteriores a la finalización de la intervención.

■ Asignación

 Aleatorización en proporción 1:1. Estratificada en función de edad, sexo y germen aislado en orina para obtener dos grupos homogéneos. Método de aleatorización no especificado.

■ Enmascaramiento

 Estudio no enmascarado.

■ Ámbito

 Pacientes de 8 Unidades de Urgencias Pediátricas de Italia. Dos terceras partes de los pacientes fueron reclutados en uno de los hospitales. Uno de los hospitales incluyó únicamente a un paciente en el estudio.

■ Pacientes

 Se incluyó en el estudio a pacientes entre 3 meses y 5 años con un diagnóstico de infección febril del tracto urinario no complicada (definida por ausencia de fiebre persistente > 48 horas tras el inicio de tratamiento o necesidad de modificación antibiótica, deshidratación, vómitos o sepsis, o falta de adherencia). Los criterios de exclusión fueron: infección febril del tracto urinario complicada (definida por fiebre persistente > 48 horas tras inicio de tratamiento o necesidad de modificación antibiótica, deshidratación, vómitos, sepsis o falta de adherencia), portador de sonda vesical, inmunodeficiencia, hipersensibilidad al antibiótico,

tratamiento antibiótico previo en los últimos 15 días, vejiga neurógena, fenilcetonuria, malabsorción glucosa-galactosa o cualquier otra patología metabólica de base o malabsorción intestinal.

De 175 pacientes que inicialmente cumplían los criterios de inclusión, se excluyó a 33, en la mayor parte de los casos por negativa familiar a participar en el estudio. Los 142 pacientes fueron distribuidos en dos grupos de tratamiento antibiótico: pauta corta (n = 72) y pauta estándar (n = 70).

■ Intervenciones

Al cuarto día de iniciado el tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico oral, los pacientes fueron aleatorizados a una pauta antibiótica corta (1 día más, equivalente a 5 días totales de tratamiento) o a una pauta estándar (6 días más, equivalente a 10 días totales de tratamiento). El análisis se realizó según los principios por intención de tratar y por protocolo.

■ Variables de resultado

Variable de resultado principal

Tasa de recurrencias sintomáticas de infección del tracto urinario durante los 30 días posteriores a la finalización de la intervención.

Variables de resultado secundarias

Recuperación clínica al final del tratamiento, eventos adversos relacionados con el tratamiento antibiótico y resistencia antibiótica evaluada mediante antibiograma durante los 30 días posteriores a la finalización de la intervención.

■ Tamaño muestral

 Con el objetivo de establecer un adecuado poder discriminatorio, se estimó un tamaño muestral ne-

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

cesario de 520 pacientes (260 por grupo, asignados de forma aleatorizada) para determinar la ausencia de inferioridad del tratamiento de 5 días de duración frente al estándar, con un nivel de significación de 0,05.

Un análisis intermedio realizado a los 2 años de la inclusión del primer paciente permitió establecer, según los criterios de O'Brien-Flemming, la finalización

del ensayo antes de reclutar el tamaño muestral indicado.

■ **Promoción**

Soporte del Ministerio de Salud de Italia, en colaboración con el Instituto Materno Infantil IRCCS "Burlo Garofolo" (Trieste, Italia). Los autores no manifiestan conflictos de interés.

■ **RESULTADOS PRINCIPALES**

Análisis basal de los grupos

Las características fueron similares en ambos grupos de estudio (tratamiento antibiótico corto frente a estándar) en cuanto a edad, sexo y germen aislado en orina. No hubo diferencias relevantes entre ambos grupos en relación con factores de riesgo conocidos de infección del tracto urinario (reflujo vesicoureteral, dilatación de la vía urinaria).

Variable principal

La tasa de recurrencia de infección del tracto urinario durante los 30 días de seguimiento fue del 2,8% (2/72) en el grupo de pauta corta y del 14,3% (10/70) en el de pauta estándar. La diferencia entre ambos grupos fue del -11,51% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], de -20,54 a -2,47).

La tasa de recurrencia de infección febril del tracto urinario fue del 1,4% (1/72) en el grupo de pauta corta y del 5,7% (4/70) en el de pauta estándar. La diferencia entre ambos grupos fue del -4,33% (IC95%, de -10,40 a -1,75) (tabla 1).

Variables secundarias

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el seguimiento a los 5 y 30 días de finalizado el tratamiento antibiótico en las variables de estudio (recuperación clínica al final del tratamiento, eventos adversos relacionados con el tratamiento y resistencia antibiótica).

Se encontraron mayores tasas de urocultivos positivos y de nuevos tratamientos antibióticos (sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas) en ambos seguimientos (5 y 30 días de finalizado el tratamiento inicial) en los pacientes que recibieron el tratamiento antibiótico prolongado de 10 días.

Tabla 1. Tasas de recurrencia de infección del tracto urinario

	Grupo de pauta corta (n = 72)	Grupo de pauta estándar (n = 70)
Tasa de recurrencia de infección del tracto urinario	2,8% (2/72)	14,3% (10/70)
Diferencia (%) (IC95%)	-11,51 (de -20,54 a -2,47)	
RAR (%) (IC95%)	0,12 (de 0,02 a 0,21)	
RRR (%) (IC95%)	0,81 (de 0,14 a 0,96)	
NNT (IC95%)	8,69 (de 4,87 a 40,42)	
Tasa de recurrencia de infección febril del tracto urinario	1,4% (1/72)	5,7% (4/70)
Diferencia (%) (IC95%)	-4,33 (de -10,40 a -1,75)	
RAR (%) (IC95%)	0,04 (de -0,02 a 0,10)	
RRR (%) (IC95%)	0,76 (de -1,12 a 0,97)	
NNT (IC95%)	23,12 (de 9,6 a 57,2)	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción del riesgo relativo.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios que se notifican son los derivados de la administración de amoxicilina-ácido clavulánico, de índole gastrointestinal (diarrea), similar en ambos grupos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico oral durante 5 días en la infección febril del tracto urinario en niños no fue inferior a la duración estándar de 10 días, en términos de tasas de curación clínica, recurrencia de la infección dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento y el desarrollo de resistencia a antibióticos. Son necesarios más estudios para confirmar estos resultados.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Las múltiples guías pediátricas publicadas sobre la infección del tracto urinario (ITU) no muestran consenso en la duración del tratamiento antibiótico^{1,2}. Basado en una limitada evidencia científica, la práctica más recomendada es la de tratar las ITU febriles no complicadas (ausencia de fiebre > 48 horas tras inicio de tratamiento o necesidad de cambio de antibiótico, deshidratación, vómitos, sepsis o falta de adherencia³⁻⁶) durante 7-10 días^{3,5-7}. A diferencia de otras infecciones bacterianas, no existen estudios previos publicados en pacientes pediátricos que valoren la eficacia de pautas antibióticas más cortas en este grupo de ITU.

En el actual estudio de Montini G. *et al.*, los autores plantean la hipótesis de que pautas más cortas de tratamiento antibiótico (5 días) podrían ser tan eficaces como las estándares (7-10 días) en pacientes pediátricos con ITU febriles no complicadas. Para ello, se diseñó un ensayo clínico multicéntrico de ausencia de inferioridad, aleatorizado y controlado, en el que se incluyeron dos grupos de estudio (5 frente a 10 días de tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico oral). El objetivo principal fue analizar la tasa de recurrencia infecciosa durante los 30 días posteriores a la finalización del tratamiento antibiótico, con otros objetivos secundarios (recuperación clínica al final del tratamiento y eventos adversos relacionados con el tratamiento, y resistencia antibiótica durante los 30 días posteriores a la finalización del tratamiento antibiótico).

Los resultados del estudio demostraron que la eficacia de la pauta de 5 días de tratamiento antibiótico fue similar a la estándar (10 días) durante el periodo de seguimiento, en términos de tasa de recurrencias episódicas, curación clínica, efectos adversos y desarrollo de resistencias antibióticas. Aunque sugieren confirmar estos hallazgos, la conclusión de los autores fue que el tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico oral durante 5 días no fue inferior al tratamiento durante 10 días en ITU febriles no complicadas en la edad pediátrica.

El estudio presenta algunas limitaciones metodológicas, como son la ausencia de un procedimiento definido de aleatorización y de enmascaramiento, y de un cuestionario específico para valorar los efectos adversos del tratamiento durante el periodo de estudio. El limitado tiempo de seguimiento de los pacientes, así como las características demográficas locales del estudio, podrían tener influencia en la aplicabilidad clínica definitiva de los resultados.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Con las limitaciones metodológicas indicadas, las conclusiones del estudio fueron congruentes con los resultados obtenidos. El ensayo demostró que la pauta corta de 5 días de tratamiento antibiótico oral no fue inferior a una pauta estándar de 10 días.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología pediátrica

Tema: Infección urinaria

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Infección urinaria. Antibiótico. Pediatría

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, Italian Society of Pediatric Nephrology, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr.* 2022;109:236-247. doi: 10.1111/apa.14988. Epub 2019 Oct 6.
2. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(7):CD003772. doi: 10.1002/14651858.CD003772.pub4.
3. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90(6):400.e1-400.e9. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.02.009
4. National Institute for Health and Care Excellence. Guidelines: Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2018
5. González Rodríguez JD, Justa Roldán ML. Infección de las vías urinarias en la infancia. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2022;1:109-129.
6. Rodrigo Gonzalo de Liria C, Méndez Hernández M, Azuara Robles M. Infección urinaria. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología Pediátrica.* 2022.
7. AAP Subcommittee on urinary tract infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics.* 2016;138:e20163026. doi: 10.1542/peds.2016-3026.

¿Son los anticuerpos antinefrina un simple biomarcador de actividad de la enfermedad de cambios mínimos y el síndrome nefrótico idiopático, o contribuyen a su patogenia?

Hengel FE, Dehde S, Lassé M, Zahner G, Seifert L, Schnarre A, et al. Autoantibodies Targeting Nephritin in Podocytopathies. *N Engl J Med.* 2024;391:422-33. doi: 10.1056/NEJMoa2314471

Análisis crítico: Francisco José Roca Oporto, Cristina Andrades Gómez, José Manuel Muñoz-Terol, Virginia Cabello Chaves

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2024;16(2):37-40

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio multicéntrico
- Engloba 4 cohortes:
 - Pacientes adultos con enfermedad glomerular de diferentes etiologías confirmada por biopsia renal, incluyendo, entre otras, la enfermedad de cambios mínimos (ECM) y glomeruloesclerosis focal (GSF) primaria (n = 357).
 - Población pediátrica con síndrome nefrótico idiopático (n = 182).
 - Controles sanos adultos (n = 67).
 - Controles sanos pediátricos (n = 50).

Se realiza un análisis preliminar de detección de anticuerpos antinefrina, utilizando una nueva metodología de inmunoprecipitación junto con un ensayo híbrido, combinando la inmunoprecipitación con un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA). Este procedimiento permite detectar y cuantificar dichos anticuerpos circulantes. Se evalúa, además, la relación entre estos anticuerpos y la actividad de la enfermedad en su seguimiento.

En una segunda parte del estudio, se desarrolla un modelo experimental animal de ECM mediante inmunización activa a ratones con nefrina murina recombinante en el que se estudian la aparición de la enfermedad y los mecanismos fisiopatológicos de actuación de dichos anticuerpos.

■ Asignación

- Estudio no aleatorizado.
- En el modelo experimental animal, la inmunización activa se realizó de forma aleatorizada en animales de edad similar.

■ Enmascaramiento

- Las muestras se analizaron de manera ciega. El diagnóstico de la enfermedad y los datos clínicos se reve-

laron después de la determinación de los autoanticuerpos antinefrina.

■ Ámbito

- Participaron en el estudio las siguientes instituciones:
 - Departamento de Medicina, Biometría Médica y Epidemiología, Patología, Nefrología Pediátrica, Obstetricia y Medicina Fetal, Centro de Salud Renal, Centro de Inmunología Traslacional y Centro Médico Universitario, todos ellos de Hamburgo (Alemania).
 - Centro de Pediatría y Medicina Adolescente del Hospital Universitario de Heidelberg (Alemania).
 - Departamento de Biomedicina de la Universidad de Aarhus (Dinamarca).
 - Departamento de Medicina de Precisión y Regenerativa, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante, de la Universidad de Bari Aldo Moro (Italia).
 - División de Nefrología y el Hospital Infantil Bambino Gesù de Roma (Italia).
 - Unidad de Investigación de la Universidad de la Sorbona en París (Francia).
 - Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital Robert Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Francia).
 - División de Nefrología, Hospital Center-Le Mans (Francia).
 - Centro de Investigación Clínica y Traslacional, Abigail Wexner Research Institute, Ohio (EE. UU.).
 - Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Ohio (EE. UU.).
 - Departamento de Patología, Brigham and Women's Hospital, Boston (EE. UU.).
 - Facultad de Medicina de Harvard, Boston (EE. UU.).
 - Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore (EE. UU.).

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

■ Pacientes



La cohorte englobaba a un total de 656 participantes, 539 pacientes (357 adultos con enfermedad glomerular confirmada por biopsia renal y 182 niños con síndrome nefrótico idiopático diagnosticados por fenotipo clínico y hallazgos de laboratorio) y 117 controles sanos (67 adultos y 57 niños).

La etiología de la enfermedad renal en la cohorte de adultos incluía: 105 pacientes con ECM, 115 diagnosticados de GSF, 75 de ellos con GSF primaria (basado en fusión podocitaria difusa en la microscopia electrónica y presencia de síndrome nefrótico), 50 con nefropatía membranosa (NM), asociados al receptor de fosfolipasa A₂ en el 84% de los casos, 48 con nefropatía por inmunoglobulina A (NlgA), 20 con vasculitis por anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA) y 20 pacientes con nefropatía lúpica (NL).

El estudio del modelo experimental animal se realizó con ratones *Wild-type* BALB/cAnNCrI y existía un grupo control.

■ Intervención

Se determinaron los anticuerpos antinefrina mediante inmunoprecipitación y para su cuantificación se empleó un ensayo híbrido de ELISA e inmunoprecipitación.

La proteinuria se midió por la relación proteína-creatinina en orina; también se analizó la albúmina y el colesterol sérico, así como el filtrado glomerular estimado (FGe) en el momento de la inclusión en el estudio.

En el modelo experimental animal, se inmunizaron por vía subcutánea a ratones *Wild-type* BALB/cAnNCrI con nefrina murina recombinante junto con adyuvantes de Freund's, un estimulador inespecífico de la respuesta inmunitaria. Los animales control recibieron el adyuvante completo de Freund's junto con

solución salina. Se tomaron muestras de suero/plasma al inicio y a las 2 semanas de la inmunización, así como el día del sacrificio, 3 semanas después. Se realizaron estudios histológicos de tejido renal en microscopia óptica, inmunofluorescencia con microscopio confocal y microscopia electrónica incluyendo inmunomarcaje con oro. Por último, se realizaron análisis proteómicos y fosfoproteómicos de glomérulos aislados.

■ Variables de resultado

Determinación de anticuerpos antinefrina en pacientes adultos con ECM o GSF primaria y pediátricos con síndrome nefrótico idiopático y su relación con la actividad de la enfermedad.

Se examinó, en un modelo experimental animal, si los autoanticuerpos antinefrina podían inducir una podocitopatía y si ejercían efectos directos sobre la señalización de la nefrina mediante estudios proteómicos en glomérulos aislados.

■ Tamaño muestral



539 pacientes:

+ 357 adultos con enfermedad glomerular biopsiada:

- ECM: 105.
- GSF primaria: 114.
- NM: 50.
- NlgA: 48.
- Vasculitis ANCA: 20.
- NL: 20.

+ 182 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático.

117 controles: 67 adultos y 50 niños.

■ Promoción y conflicto de interés

No aplicable.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Las cohortes de pacientes incluidas en el estudio mantienen la proporción esperada de hombres y mujeres, y una amplia distribución de edad similar a la de estudios previos.

Los pacientes adultos de raza no caucásica están infrarrepresentados.

Variable principal

Prevalencia de autoanticuerpos antinefrina en pacientes con glomerulopatía proteinúrica

En el 44% de los pacientes adultos con ECM se detectaban autoanticuerpos antinefrina, cifra que aumentaba hasta el 61 y el 69% en aquellos con proteinuria nefrótica y pacientes con síndrome nefrótico sin tratamiento inmunosupresor, respectivamente.

La prevalencia de dichos anticuerpos en pacientes adultos con GSF primaria era claramente inferior, pues alcanzaba el 9%.

No se detectaron en pacientes con otras glomerulopatías y controles sanos, salvo en un paciente con una GSF secundaria y un paciente con NM.

La prevalencia de los autoanticuerpos en población pediátrica con síndrome nefrótico idiopático fue del 52% y se incrementó al 80% en aquellos con proteinuria en rango nefrótico y hasta el 90% en pacientes con síndrome nefrótico *naïve* de tratamiento inmunosupresor.

Variable secundaria

Se estudió, en el seguimiento del paciente, si la presencia o ausencia de autoanticuerpos antinefrina reflejaba estrechamente la actividad y remisión de la enfermedad, respectivamente. Para ello se seleccionó una subcohorte de 13 adultos con ECM, 5 adultos con GSF y 18 niños con síndrome nefrótico idiopático con más de una determinación de autoanticuerpos.

Variable principal del modelo experimental animal

La inmunización activa de ratones con el ectodominio de la nefrina murina indujo la formación de autoanticuerpos antinefrina, seguida por el rápido desarrollo de un síndrome nefrótico.

La histología renal al microscopio óptico no mostraba diferencias entre los ratones de control y los inmunizados con nefrina. Tampoco existían diferencias en la densidad podocitaria. La microscopia electrónica mostró un borramiento difuso de los procesos podocitarios y ausencia de depósitos electrondensos en los ratones inmunizados y no en los controles, hallazgos concordantes con la ECM histológica. El inmunomarcaje con oro de IgG en ratones inmunizados mostraba su depósito en el diafragma de hendidura. En la microscopia confocal se evidenció una redistribución de nefrina y un patrón de positividad de IgG colocalizado con nefrina.

Se realizó un análisis proteómico y fosfoproteómico de glomérulos aislados de ratones 3 semanas después de la inmunización. En los ratones inmunizados, estaba aumentada la fosforilación de la nefrina en los residuos de tirosina necesarios para la señalización dependiente de nefrina que altera el ensamblaje de actina, la reorganización del citoesqueleto y la endocitosis de nefrina.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que su estudio revela que los anticuerpos antinefrina están presentes de forma generalizada en pacientes adultos con ECM y en niños con síndrome nefrótico idiopático. Además, los defienden como indicadores de actividad de la enfermedad y sugieren que tienen un papel crucial en la patogenia del daño podocitario.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Hengel *et al.* proporcionan en este estudio evidencias convincentes del papel de los autoanticuerpos antinefrina en la ECM y validan los resultados del trabajo previo de Watts, con una gran cohorte multicéntrica europea. Una limitación del estudio es que en la cohorte adulta la raza no caucásica está probablemente infrarrepresentada.

Para la detección de dichos autoanticuerpos, los investigadores optimizan la técnica de detección y desarrollan un ensayo híbrido que combina la inmunoprecipitación con un ELISA de nefrina, lo que les permite detectar y cuantificar los anticuerpos antinefrina circulantes. Probablemente, a diferencia de otras patologías, como la nefropatía membranosa o la enfermedad antimembrana basal glomerular, esta entidad represente una patología de «bajo título de anticuerpos» y se requieren técnicas más sensibles para la identificación de los autoanticuerpos. Es necesario desarrollar y validar un ensayo más accesible en grandes cohortes para una aplicación más amplia en la práctica clínica; este problema técnico queda por resolver.

Se identificaron autoanticuerpos antinefrina en aproximadamente la mitad de los adultos con ECM o niños con síndrome nefrótico idiopático, y en aproximadamente el 10% de los adultos que tenían el diagnóstico por biopsia de GSF primaria, pero estaban ausentes en los controles sanos o en otras glomerulopatías definidas por biopsia. La prevalencia de dichos autoanticuerpos aumentó al 69% en adultos con ECM y al 90% en niños con síndrome nefrótico con enfermedad activa sin tratamiento inmunosupresor. No quedan explicadas las diferencias de prevalencia entre población pediátrica y adulta.

La baja prevalencia de estos anticuerpos en la GSF primaria sugiere que los mecanismos inmunomediados no están completamente dilucidados o que, en la mayoría de los casos, se trate de dos entidades diferentes. El trabajo no da respuesta si existían diferencias en los pacientes con GSF primaria en función de la presencia de los autoanticuerpos.

El título de autoanticuerpos antinefrina se correlacionaba estrechamente con la proteinuria. Los análisis longitudinales también demuestran una correlación entre sus niveles y la actividad de la enfermedad, y puede considerarse, por tanto, un marcador subrogado de actividad de la enfermedad y sugiere su potencial como biomarcador no invasivo.

Los datos de cohorte disponibles no permiten un examen detallado de la historia natural de la enfermedad asociada a los autoanticuerpos antinefrina, aunque en 3 pacientes estudiados parece que existe una relación temporal entre la terapia dirigida contra las células B, el título de autoanticuerpos y la remisión de la proteinuria.

El modelo experimental de ratón respalda una relación potencialmente causal entre los autoanticuerpos antinefrina y la disfunción de los podocitos; dicho modelo también permite dilucidar los mecanismos patogénicos asociados con los anticuerpos. La inmunización de ratones con nefrina desencadenó el desarrollo de autoanticuerpos e indujo un síndrome nefrótico parecido a la ECM, con borramiento difuso de los procesos del pie de los podocitos. La localización de IgG en el diafragma de hendidura y su colocalización parcial con nefrina indican la unión antígeno-anticuerpo. Los análisis proteómicos de glomérulos de los ratones inmunizados mostraron una mayor fosforilación de nefrina en residuos de tirosina conservados, necesarios para la señalización dependiente de nefrina que altera el ensamblaje de actina, la reorganización del citoesqueleto y la endocitosis de nefrina, impactando potencialmente en los mecanismos celulares que conducen a la fusión podocitaria.

Los autores reconocen que el estudio tiene naturaleza «exploratoria» y no realizan análisis de significación estadística, y muestran los resultados como diagramas de dispersión con medianas y medias con intervalo de confianza del 95%.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La identificación de autoanticuerpos antinefrina en un subconjunto de pacientes con enfermedad glomerular lo convierte en un potencial marcador no invasivo en un subconjunto de podocitopatías y un avance en la definición de estas basado más en la patología de la enfermedad que en su morfología.

Hengel *et al.* demuestran que los autoanticuerpos antinefrina pueden medirse cuantitativamente para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Es necesario un mejor desarrollo y caracterización de estos ensayos, y su valoración en cohortes prospectivas adicionales.

El modelo animal desarrollado respalda el papel patogénico de los autoanticuerpos antinefrina en la ECM.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Enfermedades glomerulares

Tipo de artículo: Estudio longitudinal de cohortes y estudio de modelo experimental animal

Palabras clave: Síndrome nefrótico. Enfermedad de cambios mínimos. Síndrome nefrótico idiopático. Glomeruloesclerosis focal. Podocitopatía. Nefrina. Anticuerpos antinefrina. Proteinuria

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: 1A

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Sistema de apoyo a la toma de decisiones clínicas para el tratamiento de la hipertensión en la enfermedad renal crónica: un ensayo clínico aleatorizado

Samal L, Kilgallon JL, Lipsitz S, Baer HJ, McCoy A, Gannon M, et al. Clinical Decision Support for Hypertension Management in Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2024;184:484-92. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8315.

Análisis crítico: **Jacqueline Del Carpio Salas¹, Hilda Mercedes Villafuerte Ledesma²**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

NefroPlus 2024;16(2):41-43

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico. Se asignó al azar a médicos de Atención Primaria (MAP) en una red de Atención Primaria, que incluía 15 clínicas hospitalarias, ambulatorios y centros de salud comunitarios a través de un método de aleatorización estratificado de pares emparejados. Entre febrero de 2021 y febrero de 2022. Todos los pacientes adultos que visitaron a un MAP en los últimos 2 años fueron aptos y se incluyó a aquellos con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) e hipertensión.

■ Ámbito



Este estudio se llevó a cabo dentro de la red de investigación basada en la práctica de Atención Primaria de Brigham and Women's. La red de 15 prácticas atiende a 150.000 pacientes e incluye prácticas hospitalarias, prácticas ambulatorias y centros de salud comunitarios.

■ Pacientes



Se asignaron al azar 174 PCP (médicos de Atención Primaria) que atendieron a 2.026 pacientes (media de edad [DE]: 75,3 [0,3] años; 1.223 [60,4 %] mujeres; presión arterial sistólica (PAS) media [DE] al inicio: 154,0 [14,3] mmHg) que cumplieron los criterios de inclusión entre el 26 de febrero de 2021 y el 25 de febrero de 2022. El número de PCP asignados al azar incluye a todos los PCP individuales con su propio grupo de pacientes y 10 equipos de un PCP y un médico de nivel medio (asistente médico o enfermero practicante) que compartían un grupo. Cuatro PCP abandonaron las prácticas después de la asignación al azar. Un PCP optó por no recibir los BPA (datos incluidos en el grupo de intervención para el análisis por intención de tratar).

La aleatorización estratificada por pares apareados dio como resultado 1.029 pacientes en el grupo de intervención y 997 pacientes en el grupo de atención habitual. En general, hubo 45 pacientes asiáticos (2,4%), 342 pacientes negros (17,9%), 1.352 pacientes blancos (70,6%) y 176 pacientes (9,2%) identificados como de otra raza; 238 pacientes (12,6%) eran hispanos y 1.659 pacientes (87,5%) no eran hispanos. Las características y las comorbilidades clínicas documentadas no difirieron entre los grupos de estudio. En total, 1.714 pacientes (84,6%) recibían tratamiento para la hipertensión al inicio del estudio. Los regímenes para la hipertensión fueron similares en términos de número de agentes prescritos. Aunque la mayoría de las características tenían distribuciones similares entre los grupos de estudio, hubo algunas diferencias (p. ej., sexo).

■ Intervenciones

Un componente de la intervención fue el sistema de apoyo a las decisiones clínicas (CDS) basado en la historia clínica electrónica (EHR). El CDS estaba compuesto por un conjunto de 5 recomendaciones de mejores prácticas (BPA), que crearon e insertaron en el programa de Epic Systems. Se desarrollaron 5 fenotipos computables o algoritmos de tratamientos. Por ejemplo, el tercer fenotipo computable (2A) seleccionó a pacientes con ERC y PAS no controlada que tenían lisinopril en la lista de medicamentos en una dosis inferior a 40 mg. Este fenotipo computable desencadenó 1 BPA de 5, dependiendo de la dosis existente de lisinopril (2,5; 5; 10; 20, o 30 mg); por ejemplo, el BPA recomendó 10 mg para un paciente que recibía 5 mg de lisinopril. Cada BPA también incluía una orden para el panel metabólico básico. Las órde-

nes para la medicación recomendada y el panel metabólico básico se seleccionaban previamente para ordenar, lo que incitaba al médico de cabecera a seguir la recomendación. Había una tercera orden disponible para una consulta electrónica a nefrología, de modo que el médico de cabecera pudiera optar por participar (en lugar de optar por no participar en las órdenes de medicación y panel metabólico básico). Otro componente de la intervención fue la presentación de datos específicos del paciente que explicaban por qué se había activado el CDS. Los métodos incluyeron sesiones de indagación contextual y dos rondas de pruebas de utilidad, diseño grupal y sesiones individuales de pensamiento en voz alta realizadas virtualmente con médicos de Atención Primaria. La intervención incluyó varios elementos económicos conductuales que se entregaron interna y externamente al CDS. Los elementos internos fueron órdenes predeterminadas previamente verificadas que impulsaron a los PCP a tomar las medidas recomendadas y una justificación responsable requerida si el PCP no realizaba las órdenes recomendadas. El elemento económico conductual externo de la intervención fue un correo electrónico de compromiso que se envió a los PCP del grupo de intervención para pedirles que se comprometieran a seguir las recomendaciones sobre el manejo de la PA o, si optaban por no hacerlo, que presentaran una justificación responsable. Se envió un correo electrónico que incluía una breve declaración sobre las pautas de ERC a los PCP del grupo de atención habitual. Si bien los BPA solo eran visibles

para los médicos del grupo de intervención, los BPA se activaron silenciosamente en segundo plano para los PCP del grupo de atención habitual, lo que permitió la identificación y el seguimiento de los pacientes aptos que no estaban recibiendo la intervención CDS para el propósito de este análisis.

■ Variables de resultado

El resultado primario fue el cambio en la PAS media entre el inicio y los 180 días, en comparación entre los grupos. El resultado secundario de la PA fue la proporción de pacientes con PA controlada a los 180 días (definida como PA < 140/90 mmHg). Se examinaron las órdenes y acciones recomendadas por el CDS en ambos grupos durante el encuentro en el que se desencadenó el BPA (es decir, la recepción de cualquier orden de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II] o hidroclorotiazida [HCTZ], la recepción de una orden de panel metabólico básico o la recepción de una consulta electrónica de nefrología). También examinaron el inicio o la titulación de la dosis de IECA, ARA-II o HCTZ en subgrupos de pacientes que recibieron cada uno de los fenotipos de BPA en ambos grupos durante el encuentro en el que se produjo el BPA. Al final, originalmente habíamos planeado informar tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) y relación albúmina-creatinina en orina (UACR) como resultados secundarios a los 180 días, pero, debido a la gran cantidad de datos ausentes, no se compararon estos resultados entre los grupos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Resultados de las variables principales

Hubo 1.623 pacientes (80,1%) con una medición de PAS a los 180 días (815 pacientes en el grupo de intervención; 808 pacientes en el grupo de atención habitual). Hubo una diferencia significativa en el cambio de PAS entre los grupos, con un cambio de PAS medio de -14,6 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], de -13,1 a -16,0) mmHg en el grupo de intervención, en comparación con un cambio de PAS medio de -11,7 (IC95%, de -10,2 a -13,1) mmHg en el grupo de atención habitual ($p = 0,005$).

Resultados de las variables secundarias

No hubo diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que lograron el control de la presión arterial (definido como 140/90 mmHg) a los 180 días: el 50,4% (IC95%, del 46,5 al 54,3%) de los pacientes en el grupo de intervención lograron el control, en comparación con el 47,1% (IC95%, del 43,3 al 51,0%) de los pacientes en el grupo de atención habitual. Sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes que recibieron una acción que se alineaba con las recomendaciones del CDS en el grupo de intervención, en el que los PCP recibieron las BPA, en comparación con el grupo de atención habitual, en el que las BPA ocurrieron de manera silenciosa en segundo plano (el 49,9% [IC95 %, del 45,1 al 54,8%] frente al 34,6% [IC95%, del 29,8 al 39,4%]; $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que recibieron una orden para cualquier IECA, ARA-II o diurético tiazídico fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo de atención habitual (p. ej., el 24,8% [IC95 %, del 21,2 al 28,3%] frente al 10,0% [IC95%, del 6,5 al 13,6%]; $p < 0,001$). Cuando se examinó el inicio de IECA, ARA-II o HCTZ en subgrupos de pacientes que no estaban usando estos agentes durante el encuentro en el que ocurrió la BPA, se encontró que el porcentaje de pacientes que iniciaron fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo de atención habitual. También se informó del porcentaje de pacientes cuya dosis de IECA o ARA-II se aumentó, disminuyó o rellenó en la misma dosis. Hubo una gran cantidad de datos ausentes, como la TFGe y la UACR a los 180 días. Se solicitó la TFGe solo al 68% de los pacientes. La UACR solo se solicitó al 11% de los pacientes.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso del sistema de CDS mejoró significativamente la reducción de la presión arterial sistólica. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que lograron un control óptimo de la presión arterial.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

- Eficacia del sistema CDS: el estudio muestra una reducción significativamente mayor de la presión arterial sistólica en el grupo de intervención que en el grupo control (-14,6 mmHg frente a -11,7 mmHg).
- Adherencia a las recomendaciones: se observará un aumento notable en la adherencia a las recomendaciones basadas en la evidencia en el grupo de intervención (el 49,9 frente al 34,6%).
- Potencial para mejorar la atención: el sistema CDS demostró potencial para mejorar la calidad de la atención en pacientes con ERC e hipertensión no controlada.
- Limitaciones: a pesar de los resultados positivos, no se observará ninguna diferencia importante en el porcentaje de pacientes que lograron el control de la presión arterial entre los grupos.
- Implicaciones para la práctica clínica: la implementación de este tipo de sistemas CDS podría ser una estrategia efectiva para mejorar el manejo de la hipertensión en pacientes con ERC a nivel poblacional.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En resumen, este estudio proporciona evidencia sólida sobre la utilidad de los sistemas CDS en el manejo de la hipertensión en pacientes con ERC. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para evaluar el impacto a largo plazo en los resultados clínicos y para optimizar la implementación de estos sistemas en la práctica clínica diaria.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Estudio retrospectivo de cohortes

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

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Jacqueline Del Carpio Salas e Hilda Mercedes Villafuerte Ledesma niegan cualquier conflicto de intereses.

¿Ofrece ventajas la reducción de sodio en el concentrado de diálisis?

Miskulin DC, Tighiouart H, Hsu CM, Weiner DE. Dialysate Sodium Lowering in Maintenance Hemodialysis. A Randomized Clinical Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19:712-22. doi: 10.2215/CJN.0000000000000431

Análisis crítico: Consuelo Martínez Antolinos, Fuensanta Clavijo Sánchez, Silvia Soto Alarcón, Manuel Molina Núñez

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

NefroPlus 2024;16(2):44-46

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo prospectivo aleatorizado y controlado con un seguimiento de 6 meses en la primera fase (fase inicial) y de 3 meses en una segunda fase no aleatorizada (de extensión).

■ Asignación

- Aleatorización (2:1) realizada por un coordinador de investigación utilizando un generador de números aleatorios.

■ Enmascaramiento

- Abierto.

■ Ámbito

- Realizado en un ámbito local, en dos centros de hemodiálisis en Boston, EE. UU., con 42 participantes.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Adultos con enfermedad renal crónica (estadio 5) tratados con hemodiálisis durante al menos 90 días, 3 veces por semana; presión arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg o uso de más de 1 hipotensor; uso previo de sodio 138 en el dializado durante 12 semanas.

■ Criterios de exclusión

- PAS intra- o posdiálisis < 90 mmHg; incapacidad para hablar inglés, cantonés o mandarín; incapacidad para firmar el consentimiento informado; esperanza de vida inferior a 1 año.

■ Intervenciones

■ Grupo de intervención

- Reducción de la concentración de sodio en el líquido dializado de 138 mEq/l a 135 mEq/l durante los prime-

ros 6 meses, seguida de un aumento a 140 mEq/l durante la fase de extensión de 3 meses.

■ Grupo de comparación

Hemodiálisis convencional con concentración de sodio de 138 mEq/l.

El análisis se realizó según el principio de por intención de tratar, sin un análisis formal del poder estadístico.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Hipotensión intradiálisis (PAS intra- o posdiálisis < 90 mmHg).

■ Variables secundarias

Síntomas de desequilibrio, visitas a Urgencias, hospitalizaciones, aumento de peso interdialítico, presión arterial prediálisis y volumen de líquido extracelular.

■ Tamaño muestral

- 42 pacientes de un total de 177 de las dos unidades. Se excluyó a 6 pacientes (4 por trasplante renal y 2 por traslado a otros centros). La metodología es adecuada con un diseño de estudio aleatorizado que incluye un grupo de control en la fase inicial, si bien el tamaño muestral no ha sido calculado para generar una potencia estadística, sino en función de un artículo previo sobre el mismo tema.

■ Promoción

El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Tufts y registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03144817). CM Hsu recibió respaldo financiero de subvenciones NIH/NCATS, pero el financiador no participó en el diseño, recopilación de datos, informes ni en la decisión de enviar el artículo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

- Grupos homogéneos en términos de media de edad (61,61 años), predominio de varones (62%), y distribución racial (59% blancos, 23% negros y 7% asiáticos). Hay homogeneidad entre ambos grupos en PA prediálisis, así como en la ganancia de peso interdiálisis.
- El grupo de 135 mEq/l tuvo menos pacientes de raza negra, más pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC) y más pacientes con hipotensiones intradiálisis previamente al ensayo (15,7 vs. 8,6 episodios en 100 tratamientos).

Variable principal (hipotensión intradiálisis)

- No hubo diferencias significativas entre los grupos de 135 y 138 mEq/l.
- Aumentar la concentración de sodio de 135 a 140 mEq/l se asoció con una disminución del 33% estadísticamente significativa ($p = 0,04$) en la tasa de hipotensión intradiálisis.

Variables secundarias

- Fase inicial: disminución de los síntomas de desequilibrio en el grupo de 138 mEq/L y reducción del aumento de peso interdiálítico en el grupo de 135 mEq/L. No hubo diferencias en la PAS y la presión arterial diastólica (PAD) entre ambos grupos. La concentración de sodio plasmático posdiálisis en el grupo de 135 mEq/l disminuyó y no hubo cambios en el grupo de 138 mEq/l.
- Fase de extensión: aumento significativo de la PAS y PAD prediálisis y del peso interdiálítico en el grupo de 140 mEq/l. No se observaron diferencias significativas en síntomas de desequilibrio, peso posdiálisis, índice de xerostomía, cuestionarios de sed ni en el volumen extracelular/agua corporal total prediálisis entre los grupos de 135 y 140 mEq/l.
- No hubo diferencias en el número de hospitalizaciones/visitas a Urgencias entre ambos grupos, que fueron 5 de 13 pacientes (38%) en el grupo de 138 mEq/l (ratio de incidencia de 7,3 por 100 pacientes/mes frente a 9 de 29 pacientes [31%]) en el grupo de 135 mEq/l (ratio de incidencia: 6,7 por 100 pacientes/mes), con una diferencia de 0,6 ($p = 0,86$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Reducir la concentración de sodio en el líquido de diálisis a 135 mEq/l aumentó los síntomas y redujo ligeramente el peso interdiálítico, sin afectar significativamente a la presión arterial o la hipotensión intradiálisis. Aumentarla a 140 mEq/l elevó la presión arterial y el peso interdiálítico, y disminuyó la hipotensión intradiálisis. Estos resultados no respaldan el uso de sodio hipotónico para controlar el volumen o la presión arterial.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La hemodiálisis se enfrenta a retos como la hipotensión intradiálisis y la ganancia de peso interdiálisis. El ajuste de la concentración de sodio en el líquido de diálisis es una estrategia utilizada para manejar estas complicaciones, aunque existe controversia sobre la concentración óptima de sodio. En el actual ensayo clínico, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de hipotensión intradiálisis al usar diferentes concentraciones de sodio, aunque se observó una reducción del aumento de peso interdiálítico y un incremento de los síntomas notificados en el grupo con sodio bajo. En el grupo con mayor nivel de sodio en la segunda fase, se observó una menor tasa de hipotensión, pero a costa de una mayor ganancia de peso interdiálisis, aumento de la presión arterial prediálisis y niveles más altos de sodio plasmático.

Estos hallazgos sugieren que, aunque ajustar la concentración de sodio en el dializado puede tener beneficios, también conlleva riesgos (un amplísimo estudio retrospectivo asocia mortalidad a la prescripción en el dializado de un sodio menor de 138 mEq/l), lo que subraya la importancia de personalizar el tratamiento según las características específicas del paciente. La contribución del estudio es valiosa para la práctica clínica y resalta la necesidad de un equilibrio cuidadoso entre los beneficios y riesgos de modificar la concentración de sodio en el dializado.

Un metaanálisis previo de 12 estudios con 5.239 pacientes evaluó el impacto de diferentes concentraciones de sodio en el dializado: hipotónica (<138 mEq/l), neutra (138-140 mEq/l) e hipertónica (>140 mEq/l). Los resultados mostraron que el aumento de peso interdiálítico era el único parámetro significativamente afectado por la concentración de sodio y se observó un efecto dosis-respuesta. Aunque en algunos ensayos individuales se encontraron ligeras reducciones de peso con concentraciones más bajas de sodio, no se observaron efectos significativos sobre la presión arterial ni sobre la hipotensión intradiálisis (HID). Algunos estudios indicaron una reducción de la HID con concentraciones de sodio más altas, mientras que otros no encontraron diferencias. El aumento de

sodio a 140 mEq/l se asoció con un incremento de la presión arterial prediálisis, posiblemente relacionado con el almacenamiento de sodio en la piel y los músculos.

El estudio actual tiene algunas limitaciones metodológicas, como el pequeño tamaño muestral, lo que puede limitar su poder estadístico para detectar diferencias pequeñas, pero clínicamente relevantes. Además, el corto periodo de estudio podría no ser suficiente para entender los efectos a largo plazo de la modificación de la concentración de sodio en el dializado. También es relevante que el estudio de extensión no fue aleatorizado y que no se dispone de datos sobre los hipotensores empleados, lo cual habría sido valioso dado que la variable principal estudiada fue la hipotensión intradiálisis.

En resumen, mientras que ajustar la concentración de sodio en el dializado podría ofrecer beneficios en el manejo de algunos parámetros en hemodiálisis, también conlleva riesgos que deben considerarse cuidadosamente. La individualización del tratamiento según el perfil de cada paciente sigue siendo esencial y se requieren más estudios para establecer recomendaciones claras.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Según los autores, el estudio ofrece información valiosa para la gestión de pacientes en hemodiálisis. Los datos no respaldan el uso de una concentración de sodio ligeramente hipotónica en el dializado, pero apoyan, con cautela, el uso de una concentración de 140 mEq/l en pacientes hipotensos, debido al riesgo de hipertensión arterial y aumento de peso interdialítico, aunque se deben considerar las limitaciones mencionadas, por lo que se requieren nuevas evidencias al respecto.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Reducción del sodio en el dializado

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hemodiálisis. Sodio en el dializado. Hipotensión intradialítica. Aumento de peso interdialítico. Concentración de sodio. Tolerancia a la diálisis

NIVEL DE EVIDENCIA: 2*

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B (moderado)**

Esta revisión proporciona una evaluación crítica y estructurada del artículo, destacando tanto sus fortalezas como sus limitaciones, y sugiere áreas para futuras investigaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

*Aunque la primera parte está aleatorizada, no hay gran impacto en el tratamiento, puede haber intervención durante el estudio y se desconocen datos esenciales como la medicación antihipertensiva de los pacientes.

**Las limitaciones expresadas en la metodología, especialmente el pequeño tamaño muestral y la ausencia de aleatorización en la fase de extensión, impiden fijar otra recomendación.

¿Ofrece clazakizumab la posibilidad de reducir la inflamación de nuestros pacientes en diálisis de forma segura?

Chertow GM, Chang AM, Felker GM, Heise M, Velkoska E, Fellström B, et al. IL- 6 inhibition with clazakizumab in patients receiving maintenance dialysis: a randomized phase 2b trial. *Nat Med.* 2024;30:2328-36. doi: 10.1038/s41591-024-03043-1

Análisis crítico: Manuel Parra¹, Paula Gandía¹, Pablo Molina^{1,2}

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Dr Peset, Valencia

²Departamento de Medicina. Universitat de València, Valencia

NefroPlus 2024;16(2):47-50

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, enmascarado y multicéntrico, de fase 2b, que examina, tras un seguimiento de 12 semanas, la seguridad y eficacia de tres dosis de clazakizumab sobre los marcadores de inflamación asociados a eventos adversos cardiovasculares mayores.

■ Asignación

- Aleatorización 1:1:1:1 en tres grupos según dosis crecientes de clazakizumab (2,5, 5 y 10 mg) frente a placebo. La aleatorización se estratificó según valores basales de proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible (PCR_{us}): entre 2 y 6 mg o mayor de 6 mg.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Se incluyó a 123 pacientes en programa de hemodiálisis crónica en 56 clínicas de diálisis de EE. UU., Canadá, Bélgica, Alemania y Australia.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Pacientes adultos en tratamiento con diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) durante al menos 12 semanas.
- Niveles basales de PCR_{us} mayores de 2 mg/l durante el cribado.

Antecedentes de diabetes o enfermedad cardiovascular (incluyendo enfermedad arterial coronaria o vasculopatía periférica).

■ Criterios de exclusión más importantes

- Inmunodeficiencia primaria o secundaria (incluye uso de inmunosupresores).

- Prueba positiva de tuberculosis (TB) mediante ensayo de liberación de interferón γ (p. ej., QuantiFERON-TB) o antecedentes de tuberculosis latente sin haber completado un ciclo completo de tratamiento profiláctico.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) (HBsAg o DNA VHB positivos) o virus de la hepatitis C (VHC) (RNA VHC positivo).
- Infección activa clínicamente significativa durante los 14 días previos al cribado. Infección fúngica invasiva actual u otras infecciones oportunistas, o antecedentes o de celulitis recurrente.
- Alteraciones analíticas incluyendo neutropenia (< 2.000/mm³), trombopenia (< 100.000/mm³) o elevación marcada de enzimas hepáticas o bilirrubina.
- Cualquier enfermedad potencialmente mortal que se prevea que pueda causar la muerte en un plazo de 12 meses (que no sea enfermedad cardiovascular).
- Cardiopatía isquémica aguda reciente (< 90 días).
- Presencia de insuficiencia cardíaca con grado 3-4 de la New York Heart Association (NYHA).
- Cirugía mayor reciente (< 3 meses) o programada. Revascularización coronaria planificada en el momento del cribado.
- Trasplante de riñón programado en los 6 meses siguientes al cribado.
- Antecedentes de enfermedad desmielinizante.
- Enfermedad oncológica en los 5 años previos (excepto carcinoma dermatológico basocelular o escamoso extirpado, o carcinoma cervical *in situ* no recurrente).
- Hemorragia clínica grave activa o reciente (< 30 días después del cribado).
- Alto riesgo de perforación gastrointestinal (GI) definido por antecedentes de perforación GI, enfer-

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

- medad inflamatoria intestinal (excepto colitis ulcerosa totalmente extirpada), úlcera péptica (< 12 meses antes de la selección), enfermedad diverticular o diverticulitis, o derivación gástrica previa.
- Hipertensión arterial (HTA) mal controlada (presión arterial sistólica [PAS] ≥ 170 mmHg o presión arterial diastólica [PAD] ≥ 110 mmHg prediálisis, de manera habitual en el último mes).
 - Parámetros de diálisis inadecuados con Kt/V < 1,2 en hemodiálisis (HD), o Kt/V medio < 1,7 en diálisis peritoneal (DP).
 - Antecedentes de incumplimiento de tratamientos médicos incluyendo tratamientos de hemodiálisis.
 - Abuso continuado de alcohol o drogas.
 - Embarazo, lactancia o ausencia de anticoncepción adecuada.

■ Intervenciones

- Se establecieron cuatro grupos de intervención:
- Grupo I (n = 32): clazakizumab 2,5 mg administrado por vía intravenosa cada 4 semanas.
 - Grupo II (n = 32): clazakizumab 5 mg administrado por vía intravenosa cada 4 semanas.
 - Grupo III (n = 32): clazakizumab 10 mg administrado por vía intravenosa cada 4 semanas.
 - Grupo placebo (n = 31).

■ Variables de resultado

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 12 de los niveles de PCR_{us}, expresado como la reducción en la media geométrica en cada uno de los grupos. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron una PCR_{us} < 2 mg/dl en la semana 12, así como los cambios desde el valor basal hasta la semana 12 en las concentraciones de fibrinógeno, proteína amiloide A sérica, fosfolipasa A₂, lipoproteína (a) y albúmina, todos ellos biomarcadores sanguíneos de la actividad de interleucina 6 (IL-6).

■ Tamaño muestral

 Se estableció un tamaño muestral de 30 participantes por grupo (120 en total) para alcanzar una potencia superior al 97% y determinar una reducción del 80% en PCR_{us} al comparar los grupos tratados con clazakizumab frente a placebo.

■ Promoción

El ensayo clínico fue promocionado por CSL Boering, empresa farmacéutica que participó activamente en la recogida y análisis de datos, así como en la publicación de los resultados.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los participantes eran una muestra representativa poblacional en cuanto a sexo, edad y etnia (excepto la asiática) de la población norteamericana. Los grupos fueron comparables en cuanto a características basales clínicas y demográficas. Además, se aleatorizó también el rango de PCR_{us} en sangre para evitar desigualdades en la PCR_{us} basal entre grupos. Todos los grupos incluyeron únicamente a pacientes en hemodiálisis.

Variable principal

El tratamiento con clazakizumab redujo significativamente las concentraciones séricas de PCR_{us} en la semana 12 en el 86, el 90 y el 92% en relación con el placebo en los pacientes aleatorizados a 2,5, 5 o 10 mg de clazakizumab, respectivamente (todas las p < 0,0001), cumpliendo el criterio de valoración principal, como queda reflejado en la tabla 1.

Tabla 1. Concentraciones de PCR_{us} en los grupos de clazakizumab y placebo

	Clazakizumab 2,5 mg (n = 32)	Clazakizumab 5 mg (n = 32)	Clazakizumab 10 mg (n = 32)	Placebo (n = 31)
Proteína C-reactiva (PCR) basal media (mg/ml) [rango: 25-75%]	9,5 [5,2-32,3]	7,2 [3,6-15]	8,94 [5,4-22,9]	7,3 [4,5-16,2]
Variación (%) en la semana 12	-86	-90	-92	+19
Proporción de pacientes con PCR < 2 mg/l en la semana 12	79%	82%	79%	0%

Variables secundarias

El tratamiento con clazakizumab redujo las concentraciones séricas de amiloide A, lipoproteína (a), fibrinógeno, fosfolipasa A2 secretora y aumentó las concentraciones séricas medias de albúmina a las 12 semanas, en relación con el placebo:

- Proteína amiloide A sérica: -60% (con clazakizumab 5 mg), -66% (con clazakizumab 10 mg) y -65% (con clazakizumab 15 mg).
- Lipoproteína (a): -38% (con clazakizumab 5 mg), -37% (con clazakizumab 10 mg), -52% (con clazakizumab 15 mg).
- Fibrinógeno: -34% (con clazakizumab 5 mg), -37% (con clazakizumab 10 mg), -43% (con clazakizumab 15 mg).
- Fosfolipasa A2 secretora: -49% (con clazakizumab 5 mg), -56% (con clazakizumab 10 mg), -51% (con clazakizumab 15 mg).
- Albúmina: +0,28 g/dl (con clazakizumab 5 mg), +0,25 g/dl (con clazakizumab 10 mg) y +0,21 g/dl (con clazakizumab 15 mg).

La proporción de pacientes que alcanzaron una $PCR_{us} < 2,0$ mg l⁻¹ fue del 79, el 82 y el 79% en los grupos de 2,5, 5 y 10 mg de clazakizumab, respectivamente, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo.

Efectos secundarios

El riesgo de muerte fue similar en los cuatro grupos y ninguna causa de muerte fue atribuible al fármaco de estudio. Los eventos adversos graves fueron similares en todos los grupos y no se relacionaron con el fármaco. Se observaron infecciones graves con una frecuencia similar en los grupos de placebo, clazakizumab 2,5 mg y clazakizumab 5 mg, pero fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de clazakizumab 10 mg.

No se observó ningún caso de trombocitopenia o neutropenia sostenida de grado 3 o 4.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes en programa de diálisis crónica con inflamación documentada se beneficiaron del tratamiento con clazakizumab, tanto por una reducción de los biomarcadores inflamatorios asociados a eventos cardiovasculares como por un incremento de los niveles de albúmina sérica, consiguiendo mantener un aceptable perfil de seguridad y una buena tolerancia al fármaco.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), especialmente aquellos en diálisis, presentan tasas de mortalidad y morbilidad cardiovascular inaceptablemente altas, incluso a pesar de un control adecuado de los factores de riesgo clásicos. Al igual que en la población general, la inflamación sistémica crónica también se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis. Marcadores inflamatorios, como las concentraciones séricas de IL-6 y PCR, suelen estar elevados en las personas con ERC en diálisis y se asocian a mayor mortalidad y aparición de eventos cardiovasculares en esta población. Por todo ello, es posible que un enfoque terapéutico dirigido a la vía de la IL-6 pueda reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad de las personas en diálisis. Sin embargo, los estudios de agentes antiinflamatorios dirigidos a reducir la morbimortalidad cardiovascular y no cardiovascular en esta población son escasos o poco concluyentes.

Clazakizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de alta afinidad que se dirige al ligando de la IL-6 para disminuir la inflamación, lo que supone una nueva esperanza para abordar el tratamiento de las personas en diálisis. Es un fármaco con un potente efecto antiinflamatorio y con un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad demostrado en ensayos clínicos de otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide o la artritis psoriásica.

En este ensayo en fase 2b, se evidencia su eficacia antiinflamatoria también en la población en diálisis con inflamación documentada, al reducir de forma significativa los niveles de PCR_{us} y otros marcadores inflamatorios relacionados con la enfermedad cardiovascular, en comparación a placebo.

El perfil de seguridad de clazakizumab pareció aceptable y coherente con su mecanismo de acción. Mientras que se observó un aumento en el número de infecciones graves en los pacientes con mayor dosis de clazakizumab (10 mg), su frecuencia fue similar en los grupos de placebo, clazakizumab 2,5 mg y clazakizumab 5 mg. En este sentido, conviene destacar que las dosis empleadas en el estudio han sido menores a las utilizadas en ensayos de otras enfermedades inflamatorias, lo que justificaría la ausencia de leucopenias o trombopenias graves mantenidas en el tiempo.

El ensayo clínico presenta varias fortalezas en su diseño, como el enmascaramiento doble y la asignación aleatoria de los tratamientos. Además, el hecho de que la aleatorización se estratificase según niveles basales de PCR_{us} permitió homogeneizar el grado de inflamación basal entre los grupos. En cuanto a las limitaciones, se trata de un ensayo con un tamaño muestral modesto que no

permitió un análisis estratificado por subgrupos (p. ej., por sexo, según acceso vascular, etc.) y con tiempo de seguimiento corto, por lo que desconocemos el impacto por la incidencia de infecciones u otras reacciones adversas en caso de una exposición más prolongada a clazakizumab. Tampoco se ha tenido en cuenta si durante el seguimiento los pacientes han iniciado otras terapias con posible efecto antiinflamatorio, como puede ser la colchicina. También se echan en falta especificaciones en cuanto a la técnica de diálisis empleada, aunque esta limitación queda probablemente solventada con la adecuada aleatorización de los grupos. Además, no se incluyó ningún paciente en diálisis peritoneal.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este ensayo indican que, en personas con ERC en diálisis y cierto grado de inflamación, el clazakizumab redujo los biomarcadores inflamatorios asociados a acontecimientos cardiovasculares con un perfil de seguridad aceptable. De acuerdo con los resultados de esta fase 2b del ensayo, la dosis que parece que aporta el mayor beneficio con el mejor perfil de seguridad corresponde a la dosificación intermedia de 5 mg mensuales de clazakizumab y esta dosis será puesta a prueba en la fase 3 del ensayo, actualmente en desarrollo.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis

Tema: Inflamación y riesgo cardiovascular

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Clazakizumab. Inflamación. Hemodiálisis. PCR ultrasensible

NIVEL DE EVIDENCIA: 2 (primer ensayo aleatorizado con clazakizumab)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: No aplicable (ensayo de fase 2b)

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ NOTAS CLÍNICAS

El estudio CANTOS¹ ya abrió una puerta a la realización de ensayos clínicos con moléculas dirigidas al bloqueo de la acción de IL-6. En este ensayo clínico se empleó canakinumab (molécula dirigida contra IL-1 β) como terapia antiinflamatoria en enfermedad aterosclerótica y se demostró reducción de eventos cardiovasculares particularmente en aquellos pacientes con mayor reducción en los niveles de IL-6².

Clazakizumab se está probando también en otras áreas de la Nefrología. El estudio IMAGINE³ supone el primer ensayo clínico de fase 3 que investiga la seguridad y eficacia de clazakizumab en receptores de trasplante renal con rechazo crónico activo mediado por anticuerpos, y es el mayor ensayo controlado con placebo en esta población de pacientes.

El potencial de las terapias antiinflamatorias ya se ve reflejado en guías de práctica clínica. En las guías de 2021 de la Sociedad Española de Cardiología sobre prevención cardiovascular⁴ apareció por primera vez con nivel de evidencia A y clase de recomendación IIb el uso de colchicina a dosis bajas como prevención secundaria en enfermedad cardiovascular, sobre todo si otros factores de riesgo se encuentran insuficientemente tratados o si hay recurrencia de enfermedad cardiovascular a pesar de terapia optimizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
2. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39:3499-507. doi: 10.1093/eurheartj/ehy310.
3. Nickerson PW, Böhmig GA, Chadban S, Kumar D, Mannon RB, van Gelder T, et al. Clazakizumab for the treatment of chronic active antibody-mediated rejection (AMR) in kidney transplant recipients: Phase 3 IMAGINE study rationale and design. *Trials*. 2022;23:1042. doi: 10.1186/s13063-022-06897-3.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2022;75:429.

¿Es capaz de reducir la incidencia de hipotensión intradiálisis el ajuste de la ultrafiltración guiada por la medida del volumen absoluto de sangre respecto al ajuste estándar?

Jongejan M, Gelinck A, van Geloven N, Dekker FW, Vleming LJ. Effect of absolute blood volume measurement-guided fluid management on the incidence of intradialytic hypotension-associated event: a randomised controlled trial. Clin Kidney J. 2024;17:sfae128. doi: 10.1093/ckj/sfae128

Análisis crítico: **Juan Manuel Buades Fuster**

Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

NefroPlus 2024;16(2):51-54

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo abierto, aleatorizado y controlado, con un seguimiento de 10 semanas (4 semanas en una fase observacional para obtener la incidencia basal de eventos adversos relacionados con hipotensión intradiálisis [EARHI], 2 semanas para medir el volumen absoluto de sangre [VAS] en 2 ocasiones en ambos grupos y 4 semanas de comparación entre el ajuste del peso seco por VAS y el grupo control, con ajuste de peso seco habitual del centro).

■ Asignación

- Aleatorización (1:1) utilizando tamaños de bloques permutados de 4, 6 y 8.

■ Enmascaramiento

- Fue un ensayo abierto, dado que no era posible hacerlo ciego, pues los pacientes podían ver cómo se le ajustaba el tratamiento al inyectarles el bolo de fluido de diálisis. Los nefrólogos responsables no conocían la asignación del tratamiento ni la medición del VAS, ni tampoco los EARHI.

■ Ámbito

- Realizado en un solo centro de hemodiálisis de un Servicio de Nefrología de un hospital en Holanda.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Adultos.
- Diagnosticados de enfermedad renal crónica (estadio 5) y tratados con hemodiálisis durante al menos 3 meses.

■ Criterios de exclusión más importantes

- Sobrecarga de volumen grave.
- Insuficiencia cardíaca.

- Insuficiencia hepática.
- Contraindicación para recibir un bolo de líquido de infusión al inicio de hemodiálisis.
- Diuresis residual mayor de 500 mg/día.
- Catéter venoso central.
- Uso de unipunción.
- Fístula disfuncionante.
- $sp\ Kt/V < 1,2$.

■ Intervenciones

La intervención del ensayo fue el ajuste de peso seco, basándose en el VAS, obtenido mediante cambio del volumen relativo de sangre (VRS) tras la administración de un bolo de líquido de diálisis de volumen conocido y aplicando unas fórmulas sencillas de regla de 3. Se medía una vez por semana en la diálisis a mediados de semana. Se usaban monitores 5008 de Fresenius Medical Care (FMC). Si el VAS normalizado por peso seco al final de diálisis era $< 65\text{ ml/kg}$ (valor obtenido de estudios de otros autores como VAS crítico) se aumentaba el peso 0,5 kg. A las 2 semanas se medía de nuevo y se registraban los EARHI durante 4 semanas más. El aumento de peso solo se podía realizar en una ocasión. En el grupo control, el ajuste de peso seco se hizo según el protocolo estándar del servicio. El análisis se realizó según el principio de por intención de tratar.

A 8 de los 59 pacientes se les midió el VAS con dilución isotópica con albúmina marcada radiactiva (método de referencia) y se comparó con la medición del VAS usando el método del bolo.

■ Variables de resultado

La variable de resultado primaria del ensayo fue el cambio en la incidencia de EARHI desde el periodo basal hasta la postintervención. Se definió EARHI como

presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una disminución repentina de la presión arterial sistólica mayor o igual a 20 mmHg durante la diálisis, independientemente de los síntomas, o síntomas relacionados con hipotensión inminente.

Las variables secundarias fueron:

- Incidencia basal de EARHI en la población estudiada.
- Reproducibilidad de la medición del VAS.
- Comparación del VAS medido con el método del bolo, del medido mediante dilución isotópica y del obtenido a partir de datos antropométricos según fórmula de Nadler.

peso seco según el VAS. Se estableció un tamaño muestral necesario de 120 pacientes para alcanzar una potencia del 80% para determinar si había diferencias en el objetivo primario asumiendo el 23% de incidencia de EARHI (con desviación estándar de 30,5%) y una reducción del 75% de EARHI y una pérdida de seguimiento del 10%. Sin embargo, el estudio tuvo que ser interrumpido antes de alcanzar en número de pacientes objetivo por el retraso en la inclusión de pacientes debido a la pandemia por COVID-19, por lo que se solo se incluyó a 59 pacientes, de los cuales se excluyó a 3, y se aleatorizó a 56 pacientes.

■ Tamaño muestral



En estudios previos publicados por otros autores se observó una reducción del 90% de EARHI al ajustar el

■ Promoción

Fue un ensayo clínico independiente, sin ayuda económica ni participación de la industria farmacéutica.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias basales entre ambos grupos en la ultrafiltración pautaada, presión arterial sistólica (PAS) ni diastólica (PAD), ni en el VAS normalizado, únicamente hubo diferencias en el uso de antagonistas del calcio e IECA, que fue mayor en el grupo de intervención.

Resultados en la variable principal (EARHI)

En el **grupo I (ajuste de peso por VAS)** se incluyeron 29 pacientes y en el **grupo II (ajuste de peso estándar)** se incluyeron 27 pacientes.

La incidencia basal de EARHI en el **grupo I** fue del 28,9% y en el **grupo II** de 23,0%, siendo la media de ambos grupos del 26%.

En el **grupo I** se redujo en un 9,6% (IC95%: de -17,3 a -1,8) la incidencia de EARHI respecto a su valor basal y en el **grupo II** aumentó un 2,4% (IC95%: de -2,3 a 7,2), siendo la diferencia ajustada entre grupos de 10,5 % (1,3–19,8) con una $p = 0,026$.

Resultados en la variables secundarias

- No hubo diferencias significativas entre 2 mediciones de VAS consecutivas: 1,13 ml/kg (IC95%: de -4,6 a 2,35), pero hubo variabilidad entre las medidas repetidas, dado un amplio rango en los límites de coincidencia (-26,15 a 23,89).
- Hubo una moderada coincidencia entre el VAS medido por método del bolo y el antropométrico (límites de coincidencia: de -2,56 a 1,97).
- En los 8 pacientes en los que se midió el VAS con dilución isotópica, el método del bolo sobreestima en 1,17 l (IC95%: de -17 a 0,63).
- También valoraron si el VAS crítico obtenido de la bibliografía (65 ml/kg) era el que mejor detectaba el riesgo de EARHI superior a la mediana y comprobaron que tenía una sensibilidad del 74%, especificidad del 50%, un valor predictivo positivo del 63% y valor predictivo negativo del 61%. Mediante un análisis de curvas ROC y aplicando el método del estadístico J de Youden, comprobaron que el VAS crítico que tenía mejor resultado era 67 ml/kg con una curva ROC de 0,624(0,473-0,776).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este es el primer ensayo clínico que evalúa el efecto del ajuste del peso seco guiado por la medición del VAS en la incidencia de EARHI en comparación con la atención estándar y confirma los resultados de estudios previos no aleatorizados. El ajuste del peso objetivo guiado por la medición del VAS condujo a una reducción significativa de EARHI. La medición del VAS proporciona resultados reproducibles y muestra una concordancia moderada con otros métodos para calcular el VAS, incluido el método de referencia

(dilución isotópica con albúmina marcada). Impacto potencial: la medición del VAS podría ser una herramienta útil para prevenir EARHI en pacientes en hemodiálisis (HD) con el fin de mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad y la mortalidad.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

Datos recientes nos sugieren que más importante que la reducción del volumen relativo de sangre (VRS) durante una sesión de diálisis (que es un reflejo del relleno capilar y es medible con diversos tipos de sensores), lo que realmente marca la diferencia en la aparición de EARHI son el VAS con el que empieza cada sesión (que depende de la hidratación) y de los mecanismos hemodinámicos de compensación.

La medición del VAS fue descrita en 2015 por Kron *et al.*, usando monitores de diálisis 5008 de FMC. Al inicio de una sesión de hemodiálisis y antes de iniciar la ultrafiltración (UF), se administra un bolo de 240 ml de líquido de diálisis (con flujo de sangre (Qb) de 50 ml/min) y se mide el incremento porcentual de VRS a partir de la gráfica del sensor BVM (Blood Volume Monitor) del propio Monitor de Hemodiálisis. El primer pico de la curva del VRS está condicionado por la infusión del bolo, de tal forma que, a menor incremento, mayor volumen de sangre. Una vez calculado, se pone en marcha la ultrafiltración (UF).

Se pueden aplicar estas fórmulas:

$$\begin{aligned}\text{VAS inicial (l)} &= 240 \text{ ml del bolo} \times 0,1/\text{aumento sobre } 100\% \text{ tras el bolo} \\ \text{VAS al final de la diálisis (l)} &= \text{VAS inicial (l)} \times \text{VRS final (\%)} / 100 (\%)\end{aligned}$$

Para poder comparar entre pacientes, ese VAS se normaliza por peso seco en ml/kg.

Aunque inicialmente se había pensado que era posible hallar un VRS crítico para cada paciente, a partir del cual el paciente aumentaba mucho el riesgo de hipotensión, en realidad no se cumple de forma fiable dado que hay una dependencia muy importante del VAS inicial (que depende a su vez del grado de volemia), por lo que a igualdad de VAS finales puede haber muy distintos VRS finales y, por tanto, diferencias importantes en la aparición de EARHI. En cambio, podría haber un VAS crítico normalizado por peso que podría indicar el valor a partir del cual el riesgo de hipotensión es elevado de forma similar en la mayoría de las pacientes. En los estudios iniciales se estableció un VAS de 67 ml/kg como límite inferior para todos los pacientes. Este umbral se eligió por seguridad porque no ocurrieron eventos mórbidos intradiálisis por encima de un valor de 65 ml/kg en estudios anteriores del grupo original. Curiosamente, en este estudio se ha usado el umbral de 65 ml/kg en lugar de 67 ml/kg, pero pudieron comprobar que el VAS normalizado que era capaz de discriminar mejor el riesgo de EARHI con frecuencias superiores a la media era precisamente 67 ml/kg.

Otra peculiaridad de este artículo es la forma en que se ajusta el peso seco, basándose en el VAS, de una forma muy simple. Si el VAS normalizado es < 65 ml/mg, se sube el peso seco 0,5 kg solo una vez en el periodo de estudio (6 semanas). Como indican los autores, con este método solo se consiguió que el VAS normalizado superara 65 ml/kg en 6 de los 18 pacientes a los que se les subió el peso. Si hubieran permitido más subidas, podrían haber tenido mejores resultados, pero, al no usar bioimpedancia en este estudio, querían evitar el riesgo de sobrecarga de volumen. A pesar de ello hubo mejoras en la incidencia de EARHI. El método contrasta con el descrito por autores que dieron a conocer esta técnica, que es más sofisticado. En lugar de ajustar directamente el peso según el VAS crítico, utilizaron el sistema de retroalimentación del sensor BVM para el ajuste automático de la UF, pero, en lugar de usar un VRS crítico calculado con 6 sesiones previas para cada paciente, el VRS crítico se calculaba cada día para cada paciente basándose en la medición del VAS de ese día, para asegurar que no fuera nunca menor que el VAS normalizado de 67 ml/kg (2 puntos por encima del volumen absoluto crítico de seguridad).

$$\text{VRS crítico de ese día} = \text{VAS crítico normalizado (ml/kg)} / \text{VAS de ese día normalizado (ml/kg)} \times 100$$

Entonces, ese VRS crítico marcará la UF durante la sesión de hemodiálisis mediante el sistema de retroalimentación del sensor BVM. Al final, la UF será mayor o menor de la pautada en relación con el teórico peso seco, según como se haya comportado el relleno capilar de ese día.

Un grupo español (Álvarez *et al.*, 2023) propone usar este método, pero calculando de forma individualizada el VAS crítico ajustado por peso. Para ello, antes de empezar a usar BVM en modo control, hay que llevar a cabo una fase previa de observación activando sensor BVM en modo medición en varias sesiones de hemodiálisis. En esas sesiones se mide el VAS ajustado por peso inicial, final, durante cada media hora durante la sesión y de forma especial en el momento en que se produce una hipotensión. Se analizó a aquellos pacientes con EARHI en al menos una de las 3 sesiones y calcularon el VAS ajustado por peso en el momento de la hipotensión (con las fórmulas antes descritas). Para definir el VAS crítico ajustado por peso para cada paciente, le sumaron a ese valor 3

ml/kg, para asegurarse de que durante la HD no se alcance nunca ese volumen. Aplicaron ese sistema a dichos pacientes y consiguieron que solo en 1 de 22 sesiones hubiera un EARHI. Si hubieran usado el VAS crítico ajustado por peso fijo en lugar del ajustado por paciente, lo habrían subestimado claramente en 4 pacientes (50%) y sobreestimado en 2 de ellos (25%), por lo que defienden claramente la individualización. Describen que el VAS normalizado por peso crítico disminuye con el aumento del índice de masa corporal. Por eso, ese volumen absoluto habría que disminuirlo en obesos y quizá debiera incrementarse en pacientes muy delgados o caquéticos.

El VAS normalizado normal en pacientes relativamente euvolémicos oscila entre 67,5 y 72,5 ml/kg, por lo que, si el valor calculado está fuera de estos rangos, probablemente requieren una reevaluación de su peso seco.

Es importante indicar que actualmente el ajuste de la UF con el VAS tiene algunos problemas. Es fundamental ver bien el porcentaje de VRS tras el bolo, pues pequeños errores cambian mucho los volúmenes. No se puede usar si la fistula arteriovenosa (FAV) tiene recirculación y teóricamente no se puede usar con catéteres. Si el paciente viene con mucha sobrecarga de volumen, poner 240 ml más puede ser un problema, que además hay que añadir a la UF marcada por el sobrepeso del paciente.

Un grupo de investigadores distinto al que describió la técnica original (Krenn *et al.*, 2022), tras realizar un análisis de miles de curvas de VRS obtenidas tras el bolo de líquido de diálisis, proponen que, en lugar de pasar el bolo inicialmente, si se hace entre 50 y 120 min desde el inicio de hemodiálisis, puede ser más exacto y práctico. Al analizar los resultados mostraron una alta variabilidad en la medición del VAS, con una desviación estándar (DE) media intrapaciente de 0,78 l (mediana de DE: 0,47 l). Aunque previamente se afirmaba que solo se podría usar con FAV, en este artículo se vio que el VAS solo fue en promedio 121,8 ml (1,4 ml/kg) más bajo en las sesiones de hemodiálisis (HD) con catéter respecto a los que usaron FAV. La alta variabilidad en el VAS y que muchas ocasiones hay estimaciones poco fiables debido a la falta de estabilidad de la curva del sensor BVM, es una de las limitaciones de esta técnica. Además, realizar los cálculos y el periodo de observación previo consume tiempo. Lo ideal sería una modificación del programa para que los cálculos sean automáticos y los realice el propio monitor.

Los autores comprobaron que la combinación con otros métodos como el BCM mejora los resultados.

Aunque el número de paciente reclutados fue mucho menor que el previsto, debido a la pandemia, han podido hallar diferencias significativas en la incidencia de EAVRHI, por lo que no parece haber influido demasiado.

Por último, no se puede olvidar que con este método solo se mejora el componente de la estabilidad hemodinámica dependiente de volumen y, por tanto, la aparición de EARHI estará también condicionada por la situación hemodinámica del paciente.

■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Este ensayo clínico aleatorizado parece que confirma los resultados de los estudios secuenciales previos, a pesar de usar un método menos sofisticado. Se trataría de un cambio conceptual muy interesante: en lugar de tener como objetivo un peso seco al final de una sesión de hemodiálisis, se intentaría buscar un volumen de sangre absoluto adecuado para cada sesión que impidiera la hipotensión intradiálisis. Sin embargo, para que pueda ser aplicado de forma más generalizada, es necesario que se trabaje en mejoras en el programa que permita los cálculos de forma automática y con mayor precisión.

■ CLASIFICACIÓN

Palabras clave: Hipotensión intradiálisis. Estabilidad hemodinámica intradiálisis. Volumen relativo de sangre. Volumen absoluto de sangre

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DERECOMENDACIÓN: B

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Estabilidad hemodinámica en hemodiálisis

Tipo de artículo: Artículo original

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

Conflicto de intereses

El Dr. Juan M. Buades Fuster declara no tener conflictos de interés con respecto a este artículo.

¿Los resultados iniciales tras la colocación del catéter para diálisis peritoneal dependen del tipo de cirujano?

Ku E, Copeland T, McCulloch CE, Freise C, Legaspi S, Weinhandl E, et al. Peritoneal Dialysis Catheter Complications after Insertion by Surgeons, Radiologists, or Nephrologists. *J Am Soc Nephrol.* 2024;35:85-93. doi:10.1681/ASN.0000000000000250.

Análisis crítico: Lide López Arsuaga, María Crucio López

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

NefroPlus 2024;16(2):55-57

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional retrospectivo multicéntrico que utiliza datos del registro de pacientes con enfermedad renal terminal de EE. UU. (*United States Renal Data System -USRDS*). El seguimiento fue de 90 días tras la colocación del catéter peritoneal, pero se amplió a 180 días para el análisis a largo plazo.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años en el momento de implante del catéter peritoneal, entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de junio de 2019.

■ Criterios de exclusión

Tratamiento previo con diálisis peritoneal, trasplante renal, interrupción de diálisis o trasplante renal en los 90 días posteriores al implante del catéter, hospitalización en el momento de la intervención, uso urgente del catéter (< 7 días tras la colocación), catéteres en desuso en < 180 días y brechas de información en las bases de datos que impedían realizar análisis de variables.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Asociación entre la probabilidad de precisar procedimientos de seguimiento (retirada, reemplazo o revisión) del catéter peritoneal en los primeros 90 días desde su implantación y especialidad del cirujano (especialistas en Cirugía General, Cirugía Vascular, Radiología Intervencionista o Nefrología Intervencionista).

■ Variables secundarias

Asociación entre el inicio de diálisis peritoneal en los primeros 90 días tras el implante del catéter peritoneal y especialidad del cirujano, y número de catéteres implantados por cirujano por año.

■ Covariables

Edad, sexo, raza, etnia y comorbilidades (índice de masa corporal, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), estancia media hospitalaria, época de colocación del catéter (2010-2014 o 2015-2019), enfoque de la intervención (abierto, percutánea o laparoscópica) y el volumen anual de intervenciones realizadas por cada cirujano.

■ Tamaño muestral

El estudio incluye a 5.205 cirujanos, que implantaron 46.973 catéteres peritoneales a nuevos pacientes.

■ Análisis estadístico

Se utilizaron diagramas de violín para visualizar la probabilidad estimada de cada resultado según el tipo de cirujano. Se utilizaron modelos de regresión logística de efectos mixtos para evaluar la asociación entre el tipo de cirujano y la necesidad de una intervención de seguimiento en los primeros 90 días. Los modelos se ajustaron por las características demográficas y comorbilidades de los pacientes. Se realizaron también análisis de sensibilidad para verificar los resultados.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los diagramas de violín representan estos resultados.

La probabilidad de necesitar una intervención de seguimiento tras intervenciones realizadas por nefrólogos y radiólogos intervencionistas es mayor en comparación con intervenciones realizadas por cirujanos generales, utilizando modelos de regresión logística de efectos mixtos. En este sentido, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre cirujanos generales y vasculares. Se observaron resultados similares cuando se amplió el seguimiento a 180 días. Estos datos se reflejan en la tabla 3 del artículo original.

Los resultados de este estudio revelan que el 15,5% de los pacientes precisó intervenciones de seguimiento en los primeros 90 días tras el implante del catéter peritoneal: el 2,9 % de los pacientes precisaron implantación de un segundo catéter de diálisis peritoneal (DP), el 6,6% de los pacientes precisaron retirada del catéter y al 5,9% de los pacientes se les realizó una revisión del catéter. La necesidad de implantar un segundo catéter fue más frecuente en pacientes intervenidos por nefrólogos y radiólogos intervencionistas (el 7,4 y el 6,9%, respectivamente) en comparación con cirujanos generales y vasculares (el 2,6 y el 2,9%, respectivamente). La retirada del catéter fue más frecuente en intervenciones realizadas por nefrólogos intervencionistas (9,5%), seguidos por radiólogos intervencionistas (8,9%), cirujanos vasculares (6,8%) y cirujanos generales (6,4%). Por último, las revisiones de catéter también fueron más frecuentes en pacientes intervenidos por nefrólogos intervencionistas (7,2%), pero en este caso destacan los mejores resultados para intervenciones realizadas por radiólogos intervencionistas (solo el 3,6% de revisiones).

La probabilidad de necesitar una intervención de seguimiento tras intervenciones realizadas por nefrólogos y radiólogos intervencionistas es mayor que tras intervenciones realizadas por cirujanos generales, utilizando modelos de regresión logística de efectos mixtos. En este sentido, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre cirujanos generales y vasculares. Se observaron resultados similares cuando se amplió el seguimiento a 180 días. Estos datos se reflejan en la tabla 3 del artículo original.

La tabla 1 muestra la mayor probabilidad de necesitar una intervención de seguimiento tras intervenciones realizadas por nefrólogos y radiólogos intervencionistas que tras intervenciones realizadas por cirujanos generales, utilizando modelos de regresión logística de efectos mixtos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre cirujanos generales y vasculares. Se observaron resultados similares cuando se amplió el seguimiento a 180 días.

Se realizaron análisis de sensibilidad en los que la definición de necesidad de una intervención de seguimiento se restringió a la inserción de un segundo catéter o su extracción, verificando los mismos resultados: las probabilidades de una intervención de seguimiento son más altas para nefrólogos intervencionistas (*odds ratio* [OR] = 2,15; intervalo de confianza del 95% [IC95%], de 1,77 a 2,59), seguidos de radiólogos intervencionistas (OR = 1,90; IC95%, de 1,62 a 2,23) y cirujanos vasculares (OR = 1,09; IC95%, de 0,99 a 1,20) en comparación con los cirujanos generales. Estos hallazgos fueron coherentes cuando el seguimiento se amplió a 180 días.

Como variables secundarias a estudio, el porcentaje de pacientes que iniciaron diálisis peritoneal en los primeros 90 días tras la colocación del catéter fue mayor en el grupo de catéteres implantados por cirujanos generales (79,5%), seguidos de cirujanos vasculares (78,2%), nefrólogos intervencionistas (76,1%) y, por último, radiólogos intervencionistas (59,7%). La mediana del número de colocaciones de catéteres de DP por cirujano por año fue más alta para los nefrólogos intervencionistas (3,0 intervenciones), intermedia para los cirujanos (2,2-2,4 intervenciones) y más baja para los radiólogos intervencionistas (1,0 intervención).

Tabla 1. Probabilidad de necesitar una intervención de seguimiento tras procedimientos de nefrólogos y radiólogos intervencionistas en comparación con cirujanos generales

Tipo de cirujano	Seguimiento a 90 días			Seguimiento a 180 días		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Cirugía General	Referencia			Referencia		
Cirugía Vascular	1,06	0,97-1,14	0,19	1,08	1,00-1,15	0,037
Radiología Intervencionista	1,36	1,17-1,58	< 0,001	1,22	1,07-1,39	0,003
Nefrología Intervencionista	1,86	1,56-2,22	< 0,001	1,70	1,45-1,98	< 0,001

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados iniciales tras la inserción de catéteres peritoneales varían considerablemente en función del tipo de cirujano que realiza la intervención. Los cirujanos y radiólogos intervencionistas obtienen mejores resultados que los nefrólogos, con menor necesidad de intervenciones de seguimiento y mayor éxito en el uso continuo del catéter, también a largo plazo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Uno de los objetivos de los últimos años en la nefrología asistencial es fomentar las técnicas domiciliarias de terapia renal sustitutiva, entre ellas la diálisis peritoneal, por sus beneficios clínicos y sobre la calidad de vida. El catéter peritoneal es una condición *sine qua non* para el éxito de la técnica y es, en este sentido, con la cada vez mayor presencia de la nefrología intervencionista, que este estudio cobra especial importancia. Tiene como objetivo identificar problemas en relación con el implante del catéter peritoneal que podrían hacer desestimar la técnica por parte del paciente con enfermedad renal crónica avanzada. Sin embargo, presenta importantes limitaciones.

En primer lugar, no se analiza ni se hace mención del proceso de formación / entrenamiento en la técnica de los pacientes, pilar fundamental para la conservación del catéter y el éxito de la técnica. Tanto la guía clínica de la Sociedad Española de Nefrología¹ como las guías *International Society for Peritoneal Dialysis* (ISPD) hacen hincapié en el entrenamiento y reentrenamiento en la prevención de las infecciones de catéter y peritonitis asociadas a diálisis peritoneal, pues ambas son causas habituales de retiradas o recambios de catéter, incluso de fracaso de la técnica.

Respecto a la selección de pacientes, no existen datos sobre cirugías abdominales previas, condición que podría favorecer posibles complicaciones (adherencias, fugas, etc.). Respecto a la intervención, se asume que las intervenciones realizadas por nefrólogos y radiólogos intervencionistas son percutáneas, e independientemente del cirujano, no se especifica la técnica utilizada en cuanto a tunelización subcutánea del catéter o localización del orificio de salida y su asociación con complicaciones infecciosas o no infecciosas².

A pesar de que los resultados de este estudio podrían resultar desalentadores para los nefrólogos, existen otros estudios que consideran que la implicación del nefrólogo en la colocación del catéter peritoneal favorece la utilización de la técnica³.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Es necesaria una evidencia más sólida en esta área para identificar claramente los factores asociados a un mayor éxito en el implante de catéteres peritoneales. Si bien los resultados de este estudio podrían resultar desalentadores, deberían servir de impulso para ello si el objetivo final es expandir la diálisis peritoneal como técnica de terapia renal sustitutiva.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Colocación de catéter peritoneal

Subtema: Diálisis peritoneal

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Catéter peritoneal. Nefrología intervencionista. Cirugía general

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Fontán M, Sierra MA, Alcázar R, et al. Guía Clínica de la Sociedad Española de Nefrología para la prevención y tratamiento de la infección peritoneal en diálisis peritoneal. *Nefrología*. 2022;42:3-58. doi:10.1016/j.nefro.2021.10.007
2. Crabtree JH, Shrestha BM, Chow K-M, et al. Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Perit Dial Int*. 2019;39:414-36. doi:10.3747/pdi.2018.00232
3. Perl J, Pierratos A, Kandasamy G, et al. Peritoneal dialysis catheter implantation by nephrologists is associated with higher rates of peritoneal dialysis utilization: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:301-9. doi:10.1093/ndt/gfu359

¿Es posoleucel una alternativa segura para tratar la infección por poliomavirus BK en trasplantados renales?

Chandraker A, Regmi A, Gohh R, Sharma A, Woodle ES, Ansari MJ, et al. Posoleucel in Kidney Transplant Recipients with BK Viremia: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2024;35:618-29.

Análisis crítico: **Nerea Ormaetxe, Oihane Abaunza, Patricia Jiménez, Sofia Zárraga**

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

NefroPlus 2024;16(2):58-61

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico de fase 2, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Duración total de 26 semanas: 2 de cribado, 12 de tratamiento y 12 de seguimiento.

■ Asignación

- Aleatorización (1:1:1) en 3 grupos de tratamiento, con estratificación en grupos de «baja viremia» y «elevada viremia».

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Realizado en 38 centros de EE. UU.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Adultos.
- Trasplante renal ≥ 28 días antes de la inclusión.
- Carga viral positiva de poliomavirus BK ≤ 90 días antes del comienzo del cribado, con posterior confirmación por laboratorio central durante el cribado.
- Compatibilidad de la línea celular de posoleucel con, al menos, 2 alelos de antígenos de histocompatibilidad (HLA) del injerto renal y, al menos, 1 alelo HLA del receptor.

■ Criterios de exclusión más importantes

- Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- Historia de enfermedad del injerto contra el huésped o síndrome de liberación de citocinas.
- Infección vírica (no por poliomavirus BK), bacteriana o fúngica no controlada o progresiva, o sospecha de neumonía.
- Estar recibiendo elevada dosis de corticoides sistémicos ($> 0,5$ mg/kg/día o equivalentes), haber reci-

bido abatacept o belatacept 3 meses previos al cribado, haber recibido terapia antitimocítica en dosis $> 4,5$ mg/kg o alemtuzumab < 28 días antes de la aleatorización.

■ Intervenciones

Los participantes del grupo 1 (bisemanal) recibieron posoleucel semanal durante 3 semanas y posteriormente cada 2 semanas hasta completar 12 semanas de tratamiento.

Los participantes del grupo 2 (mensual) recibieron posoleucel semanal durante 3 semanas y posteriormente cada 4 semanas hasta completar 12 semanas de tratamiento. Los participantes del grupo 3 (placebo) recibieron placebo semanal durante 3 semanas y posteriormente cada 2 semanas hasta completar 12 semanas de tratamiento. Cada dosis de posoleucel ha sido de 4×10^7 células.

Se ha permitido la reducción de inmunosupresión según protocolo, con posterior análisis del grupo con tratamiento inmunosupresor estable (reducción inferior al 50% en uno de los principales inmunosupresores en el mes previo a la aleatorización).

El análisis de seguridad se realizó por intención de tratar, pero el de eficacia por protocolo.

Además, mediante la técnica de ELISpot se determinó la frecuencia de células T productoras de interferón γ y específico frente a virus BK en sangre periférica previo y tras administración de posoleucel.

■ Variables de resultado

La variable de resultado primaria es la seguridad de posoleucel basada en los TEAE (evento adverso emergente de tratamiento) y en los cambios clínicos del paciente (constantes vitales, exploración física y pruebas complementarias).

La variable de resultado secundaria es el cambio en la viremia BK de los pacientes que han recibido posoleucel comparado con el grupo placebo.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

■ Tamaño muestral



No se ha calculado formalmente un tamaño muestral. Se planeó un tamaño muestral de 60 participantes, con aproximadamente 20 participantes en cada brazo de tratamiento.

■ Promoción

Con la financiación de AlloVir, Inc. Debe tenerse en cuenta que este artículo posee múltiples autores, cada uno con sus conflictos de intereses detallados al final del artículo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se cribó a 82 participantes, pero 21 fueron excluidos por viremia BK fuera de criterio, neutropenia, retirada del consentimiento o disfunción renal. Finalmente, se aleatorizó a 61 participantes: 20 en el grupo 1 (bisemanal), 22 en el grupo 2 (mensual) y 19 en el grupo placebo. Los 3 grupos fueron estadísticamente comparables entre sí, pero cabe destacar que: en el grupo 1 hay cierta tendencia a mayor número de copias de BK basal; que el grupo 2 impresiona de mayor carga inmunosupresora, con mayor porcentaje de pacientes que reciben tacrolimus (el 91 frente al 85 y el 89%), corticoides (el 86 frente al 70 y el 63%) y micofenolato (el 45 frente al 20 y el 32%); y que en el grupo placebo hay mayor porcentaje de pacientes con otras terapias contra el BK (el 27 frente al 15 y el 14%).

Resultados en las variables principales

El porcentaje de TEAE fue similar en los 3 grupos (el 85 frente al 77 y el 84%). Los más frecuentes fueron cefalea, diarrea, elevación de la creatinina sérica y COVID-19. El porcentaje de efectos adversos (EA) atribuidos al tratamiento (a criterio del investigador) fue mayor en el grupo placebo (el 20 frente al 18 y el 26%). Ninguno de los EA graves fue atribuido al tratamiento y solo un participante abandonó el tratamiento con posoleucel debido a un EA (tuberculosis renal), el cual no fue atribuido al tratamiento a criterio del investigador. No hubo muertes, ni casos de enfermedad del injerto contra el huésped o síndrome de liberación de citocinas.

Hubo 3 casos de rechazo del injerto, todos ellos en participantes que recibieron posoleucel, pero ninguno fue secundario al tratamiento a criterio del investigador. Uno de ellos presentaba historia de rechazos previa, incluso con un episodio durante el cribado; otro de ellos presentaba tuberculosis renal y fue interpretado y tratado solamente como tuberculosis renal por su centro con buena evolución; el último de ellos, sufrió el rechazo 68 días después de la última dosis de posoleucel y coincidiendo con la reducción de la inmunosupresión. El porcentaje de participantes que desarrollaron anticuerpos donante específicos (DSA) fue similar en el grupo de posoleucel y el de placebo (7 y 5%).

Resultados en las variables secundarias

Se analizó la respuesta de la viremia BK en la semana 24, en los 58 participantes que terminaron el estudio. En el grupo 1, el 50% de los participantes consiguió una reducción de la viremia ≥ 1 log 10 copias/ml, frente al 30 y el 28% en el grupo 2 y en el grupo placebo, respectivamente. Esta diferencia se mantenía en el subgrupo que había mantenido la inmunosupresión estable analizado *a posteriori* (el 50 frente al 28 y el 14%). Sin embargo, como se describe en la tabla 3 del artículo, cabe resaltar que el único resultado estadísticamente significativo se objetivó al analizar la reducción $\geq 50\%$ de la carga viral de BK en el grupo 1 en los participantes con inmunosupresión estable, carga viral de BK basal ≥ 5.000 copias/ml y en los 2 primeros años postrasplante.

El efecto antiviral impresiona de ser mayor en los participantes con mayor carga viral inicial. En los participantes con inmunosupresión estable y carga viral basal ≥ 10.000 copias/ml se obtuvo una reducción de la viremia ≥ 1 log 10 copias/ml en el 75% de los participantes del grupo 1 (frente al 63 y el 25% del grupo 2 y el grupo placebo, respectivamente).

Otros resultados

Previamente al tratamiento, la mayoría de los participantes ($n = 42/58$, 72%) no presentaba inmunidad funcional detectable frente al virus BK en el análisis realizado mediante ELISpot. Los participantes que recibieron posoleucel con mayor frecuencia presentaron un mayor aumento de las células T específicas frente al virus BK a la semana 24, frente a los que recibieron placebo (el incremento medio fue de 2,0 veces mayor en el grupo placebo, 4,0 en el grupo 1 [bisemanal] y 1,9 en el grupo 2 [mensual]). Además, se objetivó que este efecto era superior en los que presentaban mayores cargas virales (grupo con ≥ 10.000 -10,000,000 copias/ml, frente al de 350-10.000 copias/ml) con inmunosupresión estable previa a la aleatorización.

Efectos secundarios

Al tratarse de un estudio para evaluar la seguridad del fármaco, estos ya están indicados en la variable principal.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que posoleucel podría ser una alternativa segura para tratar la infección por poliovirus BK. Por un lado, los efectos secundarios han resultado similares a los del grupo placebo. Por otro lado, se ha observado una reducción de la viremia BK en aquellos pacientes que han recibido posoleucel, especialmente a dosis más frecuentes y en individuos con cargas virales más elevadas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El manejo de la infección por poliovirus BK continúa siendo todo un reto ante la ausencia de tratamientos específicos hasta la fecha. Se trata de una infección que puede llevar a la pérdida del injerto renal, ante la cual la única medida de la que disponemos actualmente es la disminución de la inmunosupresión con el riesgo aumentado de rechazo que ello conlleva. Se han probado fármacos como leflunomida, cidofovir o inmunoglobulinas, sin que ninguno de ellos haya demostrado clara eficacia a cambio de efectos secundarios significativos, como mielotoxicidad o incluso nefrotoxicidad¹. En este marco, consideramos que es de celebrar que salgan a la luz nuevas terapias posibles frente a esta infección.

Por los resultados arrojados en este estudio, parece que el posoleucel se podría posicionar al menos como una alternativa segura, ya que no se han descrito efectos secundarios graves atribuidos a su uso. Cabe destacar que el reducido tamaño muestral (61 pacientes en total, 42 con posoleucel) y el escaso tiempo de seguimiento (12 semanas postratamiento) hayan podido sesgar los resultados, ya que efectos secundarios menos frecuentes o que requieran mayor tiempo para su aparición pueden haber quedado enmascarados. Serían necesarios ensayos con mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento.

Asimismo, este estudio también muestra el efecto antiviral del fármaco, pues se ha objetivado una reducción de la carga viral a las 24 semanas del estudio. Sin embargo, queda por demostrar el significado clínico de dicha reducción, con variables más sólidas como casos de nefropatía BK comprobados por biopsia renal o supervivencia del injerto. Hay que tener en cuenta también las diferencias entre los grupos señaladas previamente, de las cuales nos gustaría subrayar la diferencia en el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y en el uso de otras terapias contra el poliovirus BK. Si bien estas características pueden no haber influido significativamente en el análisis de seguridad, consideramos que pueden influir en el análisis de eficacia, por lo que sería un punto que debe tenerse en cuenta para futuros ensayos diseñados para tal causa. A pesar de ello, en todo caso estas diferencias habrían influido en contra del fármaco en este estudio: por un lado, el grupo 2 sería el que mayor carga de inmunosupresión tendría y el que obtendría peores resultados en la reducción de la viremia si hubiera sido influido negativamente por este motivo; por otro lado, el grupo placebo sería el que mayor porcentaje de uso de otros fármacos contra el BK tendría y el que mejores resultados habría obtenido si hubiera sido ayudado por estos. Por último, nos gustaría destacar que el porcentaje de uso de los imTOR ha sido similar en los 3 grupos (10% en el grupo 1 frente al 10% en el grupo 2 y el 5% en el grupo placebo), y puede existir alguna diferencia mayor entre los grupos al valorar el porcentaje de participantes que recibieron micofenolato de mofetilo (el 20 frente al 45 y el 32%). Estos grupos de fármacos inmunosupresores son los que más pueden influir en la evolución de la infección BK, tal y como nos ha enseñado el estudio TRANSFORM².

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El posoleucel se presenta como una nueva alternativa para el tratamiento de la infección BK en trasplantados renales. Parece un fármaco seguro sin que se hayan descrito eventos adversos mayores asociados a su uso, pero queda pendiente confirmarlo con estudios de mayor tamaño muestral y seguimiento. Parece que reduce la carga viral a las 24 semanas de seguimiento, aunque queda pendiente realizar estudios más dirigidos a demostrar su eficacia.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Seguridad de posoleucel

Subtema: Tratamiento de la infección BK en trasplantados renales

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Posoleucel. Poliovirus BK. Tratamiento. Seguridad. Trasplante renal

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

Las Dras. Oihane Abaunza De Juan, Nerea Ormaetxe Ruiz de Hilla, Patricia Jiménez Antuñano y Sofía Zárraga Larrondo declaran que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnson O, Jaswal D, Gill JS, et al. Treatment of Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transplantation*. 2010;89:1057-70.
2. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1979-91. doi: 10.1681/ASN.2018010009

La importancia de la histopatología en el diagnóstico de patología glomerular. Discordancia entre hallazgos serológicos e histológicos

Rami Ghais Fernández¹, Carlos M. Hidalgo Ordoñez¹, María Inés Rodríguez Pastore¹, Gera Andrea Latino García¹, M. Josefa Martín Gago¹, Miguel Carvajal Álvarez², Andrea Soria Montoya³, Alfonso Pobes Martínez de Salinas¹

¹Área de Gestión Clínica de Nefrología Interáreas 7 y 8, Hospital Valle del Nalón. Langreo. Asturias

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Valle del Nalón. Langreo. Asturias

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo. Asturias

NefroPlus 2024;16(2):62-65

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

CASO CLÍNICO

Varón de 76 años en seguimiento en consultas externas de Nefrología por enfermedad renal crónica (ERC) G3aA3 (creatinina basal: 1-1,1 mg/dl y cociente albúmina/creatinina: 1.000 mg/g) atribuida en un principio a nefroangioesclerosis e hipertensión arterial (HTA) de larga data (140-150/70-80 mmHg) en tratamiento con olmesartán/hidroclorotiazida (40/12,5 mg) y lercanidipino (10 mg).

En revisión programada se objetiva, sin otra manifestación clínica acompañante, aumento significativo de proteinuria (cociente albúmina/creatinina: 3.500 mg/g; sistemático con proteinuria +4, hematuria +2 y sedimento con el 39% de los hematíes dismórficos) con función renal respetada (creatinina: 0,95 mg/dl). El resto de la analítica es normal, aunque destaca la albúmina sérica de 40,0 g/l (35,0-52,0). En la exploración física no se evidencian edemas ni otros signos de sobrecarga de volumen. La radiografía no presenta condensaciones ni infiltrados.

Realizada una ecografía abdominal, ambos riñones son de forma y tamaño normal, con espesor normal del córtex y correcta diferenciación corticomedular. No se aprecia dilatación de los sistemas colectores.

Se solicita analítica con autoinmunidad que depara IgG, 12,1 g/l (7,0-16,0); IgA, 2,56 g/l (0,7-4,0); IgM, 0,91 g/l (0,4-2,3); C3,

1,26 g/l (0,9-1,8); C4, 0,333 g/l (0,1-0,4), con proteinograma normal; anticuerpos antinucleares negativos, y antirreceptor fosfolipasa A2 (PLA2R) negativo. Anticuerpos anti-trombospondina tipo 1 (antiTSP1) negativo. Anticuerpos antimembrana basal glomerular < 0,2. Anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA) positivos; título: 1/40 (patrón: pANCA). Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos frente a la proteinasa 3 (PR3-ANCA) < 0,2 (positivo ≥ 1 U/ml). Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos frente a la Mieloperoxidasa (MPO-ANCA) (EIA), 5,5 (positivo ≥ 1 U/ml).

Ante estos hallazgos se decide realizar una biopsia renal con el siguiente resultado: 12 glomérulos, 3 de ellos completamente esclerosados. En los preservados se aprecia un discreto engrosamiento de la membrana basal, lo que confiere a las luces ca-

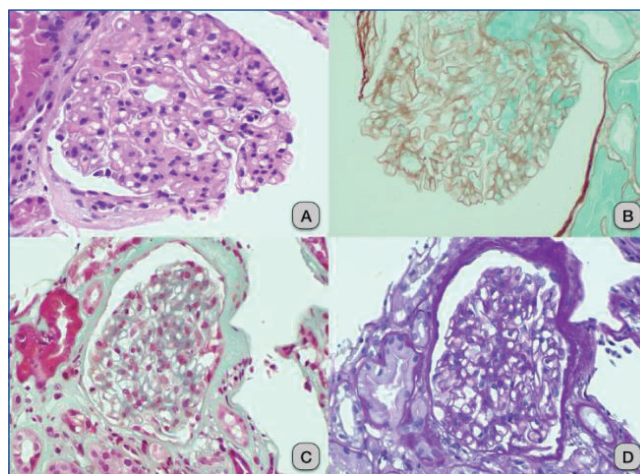


Figura 1. Microscopía óptica. A) Tinción de H-E, 400x. B) Tinción de plata-metenamina, 400x. C) Tinción de tricrómico de Masson, 400x. D) Tinción de ácido periódico de Schiff (PAS), 400 x.

Correspondencia: Rami Ghais Fernández

Servicio de Nefrología.

Hospital de Cabueñes. Los Prados, 395, Periurbano - Rural, 33394 Gijón.

rgghais089@gmail.com

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

pilares un contorno rígido. No se identifica aumento de la celularidad mesangial ni infiltrado inflamatorio o semilunas. No hay signos de vasculitis y a nivel tubulointersticial los túbulos muestran celularidad epitelial preservada sin signos de atrofia ni fibrosis (fig. 1).

En la inmunofluorescencia destaca IgG: +++ (tinción lineal en membrana basal glomerular). El resto de valores (IgA, IgM, C3, C1Q, C4; albúmina, fibrinógeno, cadenas ligeras kappa y cadenas ligeras lambda) se encuentra dentro de los límites normales. Atrapamiento segmentario de C3 e IgM en áreas de esclerosis o cicatrices. Controles internos: albúmina en membranas basales tubulares (MBT) y membrana basal glomerular (MBG), C3 en vasos, IgA en cilindros urinarios (fig. 2).

DISCUSIÓN

¿Cuál es su aproximación diagnóstica principal?

En este caso destaca la irrupción inesperada de hematuria dismórfica y aumento marcado de la proteinuria en un paciente previamente catalogado como nefroangioesclerosis, por lo demás asintomático y sin presentar deterioro de la función renal. Impresiona de un proceso glomerular no advertido previamente, causante de la patología de base.

Centrándonos en hallazgos analíticos, podemos establecer unas conclusiones iniciales.

Ante la ausencia de descenso de complemento C3 y C4, podríamos excluir inicialmente varias entidades (glomerulonefritis membranoproliferativas, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, crioglobulinemia, enfermedad por depósitos de cadenas pesadas, microangiopatía trombótica, glomerulonefritis postinfecciosa y enfermedad ateroembólica). Anticuerpos antinucleares y antígenos nucleares extraíbles negativos permiten también descartar nefritis lúpica.

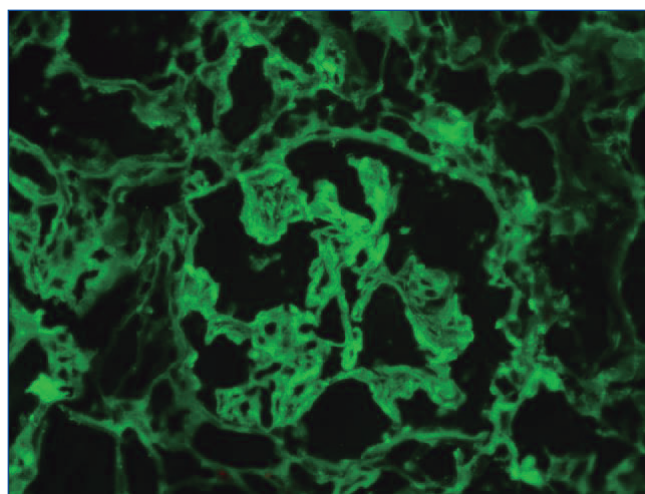


Figura 2. Estudio de inmunofluorescencia.

La negatividad de los marcadores analíticos para nefropatía membranosa y en menor medida la presentación con proteinuria subnefrótica no nos hacen pensar de entrada en esta entidad.

Una amiloidosis primaria no parece corresponderse con un proteinograma normal y la secundaria no cuenta con una causa evidente previa.

Ante la presencia de MPO-ANCA. Mieloperoxidasa (EIA) 5,5 (positivo ≥ 1 U/ml), nuestra atención se centra en una vasculitis como principal sospecha. Si bien los títulos referidos parecen bajos para la agresividad del cuadro clínico, no es infrecuente la falta de correlación entre la serología y la presentación clínica.

Se decide realizar una biopsia renal de cuyo informe anatómico-patológico se extraen las siguientes conclusiones: la ausencia de émbolos de cristales de colesterol en capilares glomerulares descarta enfermedad renal ateroembólica.

Ante la ausencia de hiper celularidad glomerular y la ausencia de infiltración de neutrófilos o monocitos/linfocitos con ausencia de C3 en inmunofluorescencia se descarta glomerulonefritis postinfecciosa.

La ausencia de proliferación endocapilar difusa y la ausencia de engrosamiento marcado de paredes capilares sumada a los hallazgos de la inmunofluorescencia (ausencia de depósitos de IgA, IgM, C3, etc.) descartan la glomerulonefritis membranoproliferativa y lupus eritematoso sistémico.

No existe aumento de matriz e hiper celularidad mesangial con inmunofluorescencia negativa para IgA como se esperaría de una glomerulonefritis por IgA.

No se objetivan depósitos extracelulares en zonas mesangiales, en lámina basal ni en capilares glomerulares. A pesar de no disponer de tinción de rojo Congo podríamos descartar razonablemente amiloidosis.

A primera vista, un discreto engrosamiento de la membrana basal nos pone en la pista de una posible nefropatía membranosa, un diagnóstico que casaría bien con la presentación clínica, pero la muestra carece de captación de IgG y C3 granular en los capilares glomerulares como es de rigor. En ocasiones pueden verse formas proliferativas, a la manera de las vasculitis, pero se conserva el patrón de IF granular subepitelial, no presente en este caso.

Es preciso descartar una glomerulonefritis extracapilar dada la positividad para MPO. La ausencia de semilunas, vasculitis o necrosis fibrinoide, así como una inmunofluorescencia con ausencia de depósitos de IgA e IgM la descarta.

A nivel tubulointersticial, los túbulos muestran celularidad epitelial preservada sin signos de atrofia ni fibrosis, por lo que podemos descartar la nefritis tubulointersticial como diagnóstico etiológico.

Dada la discordancia entre hallazgos analíticos y hallazgos histológicos, ¿qué otras pruebas complementarias podrían ayudar a establecer el diagnóstico de nuestro paciente? ¿Cuál sería su diagnóstico?

Podemos concluir tras la discusión que estamos ante una biopsia renal en la que el hallazgo clave es la presencia en inmunofluorescencia de IgG +++ con patrón lineal en membrana basal glomerular, como habitualmente describimos en la glomerulonefritis de Goodpasture. El problema principal es la negatividad analítica para los anticuerpos antimembrana basal glomerular. Estos autoanticuerpos se analizaron inicialmente con citometría de flujo y, dada la discordancia observada, se instó a realizar un nuevo análisis mediante la técnica ELISA y el resultado nuevamente fue negativo.

Por todo lo anterior concluimos que estamos ante una glomerulonefritis antimembrana basal glomerular atípica.

La glomerulonefritis antimembrana basal glomerular clásica está causada por autoanticuerpos circulantes contra epítomos en el dominio NC1 de la cadena α -3 del colágeno tipo IV (α 3NC1), conocido como antígeno de Goodpasture. Es importante resaltar que las técnicas utilizadas habitualmente van dirigidas exclusivamente contra los antígenos de cadena α -3 del colágeno tipo IV (α 3NC1). Sin embargo, además de los anticuerpos clásicos, existen otros contra antígenos de la cadena α de colágeno tipo IV como α 4NC1 o α 5NC1.

Existe una forma de presentación de glomerulonefritis antimembrana basal glomerular atípica caracterizada por ausencia de detección de anticuerpos circulantes contra α 3NC1. La pre-

sentación histológica es variable y destaca la ausencia de semi-lunas con inmunofluorescencia persistentemente positiva para IgG. En la presentación clínica atípica destaca una menor agresividad respecto a la forma clásica. Se objetivan hematuria, proteinuria y leve deterioro de la función renal o incluso con función renal preservada. No va acompañada de afectación pulmonar.

Evolución y tratamiento del caso clínico

Se inicia tratamiento con prednisona 60 mg, con desescalada de dosis progresiva hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg/día, micofenolato de mofetilo 2 gramos al día, y se objetiva una respuesta completa a los 6 meses.

La función renal estuvo preservada durante todo el tratamiento como se puede observar en la tabla 1.

Se objetivó un descenso progresivo de la proteinuria desde el inicio. Se partía de un cociente proteínas/creatinina de 3.375 mg/g inicialmente y se asistió a un descenso progresivo de esta (tabla 2) llegando a valores de cociente proteínas/creatinina de 490 mg/g.

Cabe resaltar también la desaparición de hematuria tras los 6 meses (tabla 3).

Es justo en este momento en que parece que la enfermedad ha respondido al tratamiento cuando en una exploración rutinaria se objetiva una lesión nodular en lóbulo medio pulmonar que resulta ser maligna. Por tanto se suspende la inmunosupresión. Esto llevó acarreado la reaparición de la proteinuria y la hema-

Tabla 1. Evolución de la función renal

	28/10/2022 - 12	15/11/2022 - 07	25/11/2022 - 13	15/12/2022 - 09	12/01/2023 - 13	30/01/2023 - 14	14/02/2023 - 12	06/03/2023 - 15	09/03/2023 - 11	10/03/2023 - 10	21/03/2023 - 09
CREATININA (mg/dl)	0.97	0.98	0.96	1.1	1.12	1.29	1.23	1.18	1.24	1.17	1.16

Tabla 2. Evolución de proteinuria medida como cociente proteínas/creatinina

	28/10/2022 - 13	15/11/2022 - 07	25/11/2022 - 12	12/01/2023 - 14	30/01/2023 - 13	13/02/2023 - 13	02/03/2023 - 15	05/05/2023 - 12	17/05/2023 - 10
PROTEÍNAS-CREATININA (orina aislada) (indef)	3375.71	3411.15	3340.43	3633.84	3093.22	3431.37	2382.72	719.64	490.71

Tabla 3. Evolución de la hematuria

	09/09/2022 - 13	28/10/2022 - 13	15/11/2022 - 07	25/11/2022 - 13	12/01/2023 - 14	30/01/2023 - 14	13/02/2023 - 14	02/03/2023 - 11	13/03/2023 - 14	05/05/2023 - 12
ERITROCITOS (indef)	2+	2+	++++	1+	2+	1+	1+	Negativo	Indicios	Negativo

Tabla 4. Evolución de proteinuria tras suspensión de tratamiento inmunosupresor

	05/05/2023 - 12	17/05/2023 - 10	05/06/2023 - 13	22/09/2023 - 14
PROTEÍNAS-CREATININA (orina aislada) (indef)	719.64	490.71	1935.92	2369.08

turia, falleciendo el paciente precozmente a causa de la neoplasia (tabla 4).

Con todos los datos de resultados presentados previamente podemos concluir que con el tratamiento inmunosupresor realizado se ha conseguido una remisión completa. Lamentablemente

no se ha podido mantener a largo plazo dado la aparición de complicaciones que han obligado a la suspensión del tratamiento inmunosupresor.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de interés por parte de ningún autor

La implicación de la vía del complemento en la anemia falciforme y la glomerulonefritis C3: dos caras de un mecanismo poliédrico

Daniela Medina García¹, Fayna González Cabrera¹, Rafael Camacho Galán², Elena Oliva Dámaso¹, Yuliana Daruiz D'Orazio¹, Patricia Fernández Navarro¹, Miriam Valcárcel Herrera¹, Antonio Fernández Gómez², Adonay Santana Quintana¹, Raquel Santana Estupiñán¹, Juan Carlos Quevedo Reina¹, Tania Raquel Monzón Vázquez¹, Manuel L. Macía Heras³, Patricia Pérez Borges¹

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

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

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Santa Cruz de Tenerife

NefroPlus 2024;16(2):66-74

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

RESUMEN

Presentamos un varón guineano de 17 años con drepanocitosis y síndrome nefrótico, con biopsia renal compatible con glomerulonefritis C3 (GNC3). Durante el seguimiento en consultas ha presentado varios brotes tanto de su drepanocitosis como renales con aumento de proteinuria, por lo que se plantea mejor estrategia terapéutica para el tratamiento combinado de ambas entidades basadas en el bloqueo de la vía del complemento.

Palabras clave: Glomerulonefritis C3. Drepanocitosis. Síndrome nefrótico. Vía alternativa del complemento. Inhibidores del complemento. Patrón membranoproliferativo. Biopsia renal.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento es una compleja red de proteínas y un componente crucial del sistema inmunológico innato, que desempeña un papel fundamental en la defensa frente a las infecciones y en la regulación de la inflamación. Sin embargo, su activación descontrolada o inapropiada puede contribuir al desarrollo de diversas enfermedades. En el caso que se presenta se observa cómo la implicación de la vía alternativa del complemento se manifiesta en dos condiciones clínicas *a priori* distintas, pero que pudieran tener un mecanismo etiopatogénico subyacente común: la anemia falciforme y la glomerulone-

fritis C3. A día de hoy, numerosos trabajos ahondan en el conocimiento de la vía alternativa del complemento, así como nuevas dianas para su tratamiento que brinden mejores alternativas para el manejo de estas enfermedades. Nuestro caso subraya la importancia de las biopsias renales y las distintas técnicas histopatológicas para ayudarnos en el diagnóstico, así como nuestra convicción por abogar por el manejo multidisciplinario de algunos pacientes.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 17 años de raza negra procedente de Guinea. Como antecedentes, el paciente está diagnosticado de drepanocitosis desde la infancia con crisis vasooclusivas de repetición, pero niega afectación renal. No tiene antecedentes familiares de enfermedad renal conocidos. Sus padres y hermanos también están afectados por anemia falciforme y su padre ha fallecido por causa cardiológica. Desde su llegada a nuestro país en noviembre de 2022 se encuentra en seguimiento por Hematología, en tratamiento con hidroxiurea, además de transfusiones de concentrados de hematíes y sesiones de eritroaféresis en las crisis drepanocíticas. Nos consultan desde el Servicio de Urgencias en enero de 2023 cuando el

Corresponding: Daniela Medina García

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. C. Pl. Barranco de la Ballena, s/n, 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas
danielamega95@gmail.com

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

paciente acude por edematización de miembros inferiores, priapismo, alteración analítica (proteinuria) y dolores óseos (más intensos en miembro inferior izquierdo). No refiere otra manifestación clínica, incidencias o toma de nuevos fármacos.

Exploración física

Peso de 60 kg, talla de 172 cm, TA de 120/50 mmHg, FC de 87 lpm, SatO₂ del 100% basal y temperatura de 36 °C. Presenta buen estado general, está consciente y orientado, es colaborador, eupneico sin trabajo respiratorio, tolera el decúbito y está afebril.

En la exploración física destaca un soplo cardíaco pansistólico-panfocal con ruidos cardíacos rítmicos. No hay hallazgos en la auscultación pulmonar. En el área abdominal, se encuentra hepatomegalia no dolorosa sin otras masas ni megalias. Presenta priapismo y edematización con fóvea de ambos miembros inferiores hasta rodillas con dolor a la palpación y movilización de la extremidad izquierda.

Hallazgos analíticos

Entre las pruebas de laboratorio realizadas tanto en Urgencias como durante el ingreso destacan (fig. 1):

- Función renal sin alteraciones, datos de hemólisis, proteinuria de 4,68 g/24 h con albúmina plasmática disminuida, sin alteración del perfil lipídico. Presenta hipocomplementemia a expensas de C3, con C3 nefrítico negativo, C5b-9 y C4 en rango.
- Es valorado por Reumatología por presentar ANA+ (título 1/160), pero con el resto del estudio negativo (FR, antiDNA, antiRO, antiLA, cardiolipina, β₂-glucoproteína, anticuerpos antimembrana basal glomerular, ANCA PR3 y MPO) y sin manifestaciones clínicas no se le da valor a dicho hallazgo.
- Se le realiza estudio de anemia, que es compatible con el diagnóstico de anemia falciforme (Hb: 5,6 N-N. HbF: 4,6%, HbS: 81,6%, HbA: 7,7% y HbA2: 3,3%) con predominio de HbS en lugar de la HbA y persistencia de Hb fetal. La prueba

de Coombs directa es negativa y el frotis de sangre periférica no presenta esquistocitos.

Otras pruebas complementarias

- Ac antifactor H, FD, FI, FH y C5Nef: se envían muestras a centro de referencia, pendiente de resultado.
- Fondo de ojo: sin alteraciones, sin evidencia de drusas.
- Serología: VHB pasada (HBcAc positivo, HBsAc y carga viral VHB negativos).
- QuantiFERON TB gold negativo. Poblaciones linfocitarias sin alteraciones.
- Valorado por Medicina Preventiva en julio de 2023, donde se actualiza calendario vacunal.
- Teniendo en cuenta la procedencia del paciente, a pesar de negar manifestaciones clínicas infecciosas, se decide realizar amplio estudio infeccioso tanto bacteriano como viral, micótico y parasitario con resultado negativo (HTLV-III, *Plasmodium falciparum*, *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma*, *Strongyloides*, *Histoplasma*, *Mycoplasma*, *Plasmodium* spp AC (EIA) positivo, pero con gota gruesa negativa).
- Estudio genético del complemento: no hay alteraciones en el factor H ni en los genes de la vía alternativa del complemento. Únicamente presenta una mutación en heterocigosis en el gen *DNA-SE1*. Dicha mutación de significado incierto puede predisponer, en algunos casos, a lupus eritematoso sistémico y anemia hemolítica.

Pruebas de diagnóstico por la imagen

- Ecografía abdominal: riñones con signos de nefropatía médica crónica y hepatomegalia (transaminasas en rango a nivel analítico).
- Ecocardiograma transtorácico: buena función sistólica del ventrículo izquierdo, hipertrofia ventricular ligera con disfunción diastólica de grado II e insuficiencia mitral de grado III. Aurícula izquierda limítrofe para dilatación.
- Gammagrafía ósea del miembro inferior izquierdo: hallazgos compatibles con necrosis avascular de la cadera izquierda en relación con la anemia drepanocítica.

FR conservada: Crp 0.8-1.06mg/dL	Sd nefrítico: Ptu 4.68g/24h Albúmina(p) 2.2g/dL, PTp 5g/dL, No DLP (Col 150, TG 75) U/S hemat 10-25.	Datos de hemólisis: LDH 1117mg/dL, Hb 6,1 g/dL, BbT 2,36 mg/dL con Bbi 1,55mg/dL, haptoglobina <8mg/dL, plaquetas normales (412000).	Hipocomplementemia a expensas de C3 <11 mg/dL, C3 nefrítico negativo, C5b-9 (límite alto 400ng/mL), Ch50 bajo 14.7 C4 normal.
Proteinograma: no CM.	25OHVitD 6.6, PTH 39, Ca y P normal, úrico 9.6 Coagulación normal.	Autoinmunidad: negativo, excepto ANA +, nuclear moteado grueso 1/160.	Ig: Hipergammaglobulinemia G (1714 mg/dL).

Figura 1. Pruebas de laboratorio destacadas. 25OHVitD: 25 hidrox-vitamina D. Bbi: bilirrubina indirecta. BbT: bilirrubina total. Ca: calcio. CM: componente monoclonal. Col: colesterol. Crp: Creatinina plasmática. DLP: dislipemia. FR: Función renal. Hb: hemoglobina. Ig: inmunoglobulinas. LDH: lactato deshidrogenasa. P: fósforo. PTH: hormona paratiroidea. PTp: proteínas totales plasma. Ptu: proteinuria. Sd: síndrome. TG: triglicéridos. U/S: urianálisis y sedimento.

- RM cardíaca y hepática: se descarta hem siderosis (cardio-megalia). Vért ebras en H e infartos esplénicos en relación con la anemia falciforme.

Biopsia renal

Durante el ingreso hospitalario se decide realizar biopsia renal ecoguiada como parte del estudio y se lleva a cabo el procedimiento el 31 de enero de 2023 sobre polo inferior del riñón izquierdo. Se realizan 2 punciones con obtención de 2 cilindros de 16G de 0,6 y 1,3 cm aptos para estudio anatomopatológico, sin evidencia de complicaciones durante ni tras la prueba.

La biopsia renal muestra 14 glomérulos sin esclerosis global, patrón membranoproliferativo difuso (figs. 2 y 3), fibrosis intersticial y atrofia tubular del 10% e inflamación leve. Las arterias presentan leve ampliación intimal que afecta a la luz. La inmunofluorescencia (12 glomérulos) muestra positividad muy intensa para C3 en capilares y mesangios (figs. 4 y 5) y leve-moderada para IgG, IgA, kappa, lambda y C1q (figs. 6-10).

El 17 de octubre de 2023 se obtuvo el resultado del microscopio electrónico (ME) (figs. 11 y 12), donde se objetivan dobles contornos, podocitos con intensa fusión pedicular y abundantes

depósitos no estructurados mesangiales, subendoteliales y subepiteliales, algunos en forma de joroba, hallazgos compatibles con glomerulonefritis C3 (GN C3).

Una vez que se dispone del resultado ultraestructural, se aplica la puntuación para C3 propuesta por Andrew Bomback (tabla 1)¹ y se pone de manifiesto predominio de lesiones agudas frente a crónicas.

Evolución durante el ingreso

Inicialmente solo se pauta tratamiento depletivo intravenoso, con buena respuesta y paso a vía oral tras la desaparición de edemas. Durante su ingreso presenta una creatinina plasmática (Cr) acmé de 1,37 mg/dl y proteinuria de 4,68 g/24 h.

Precisa valoración por parte de otros servicios, como Hematología y Urología, debido a crisis vasooclusivas en el contexto de su

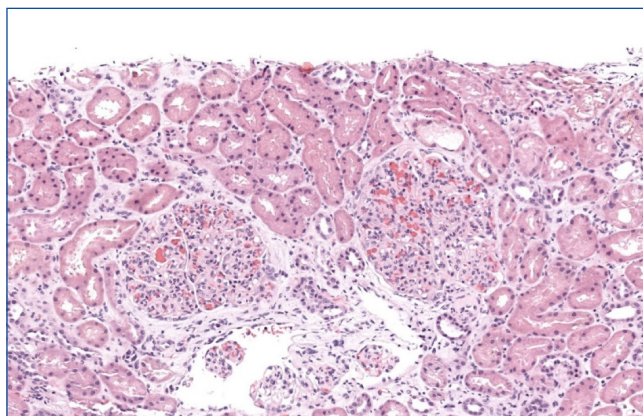


Figura 2. Microscopio óptico.

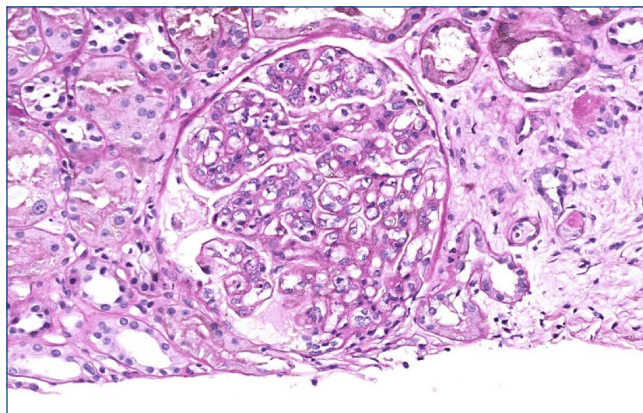


Figura 3. Microscopio óptico.

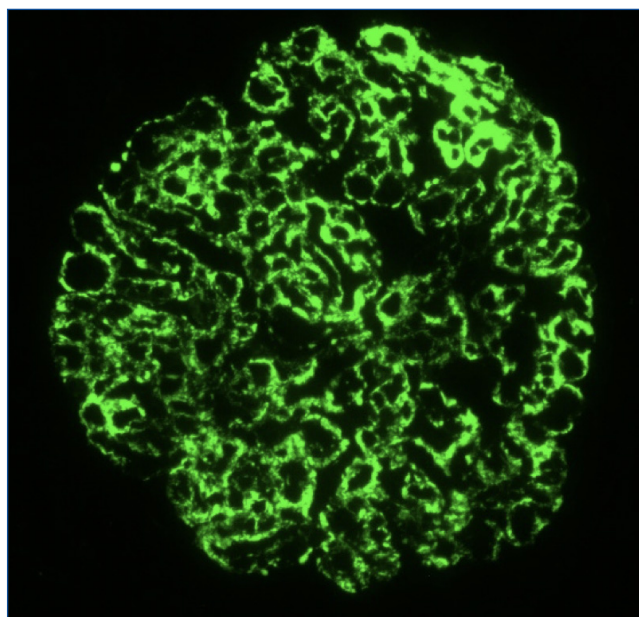


Figura 4. Inmunofluorescencia.

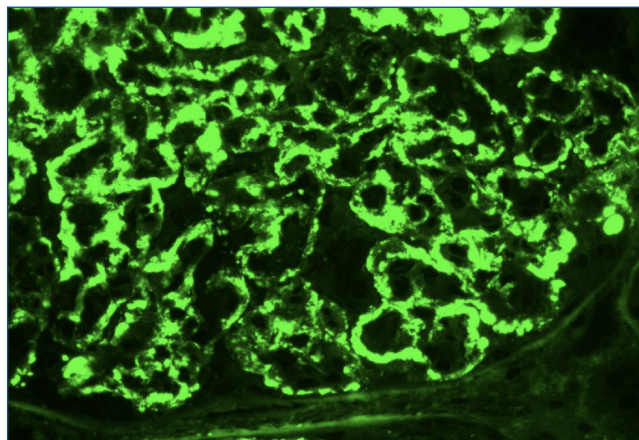


Figura 5. Inmunofluorescencia (detalle).

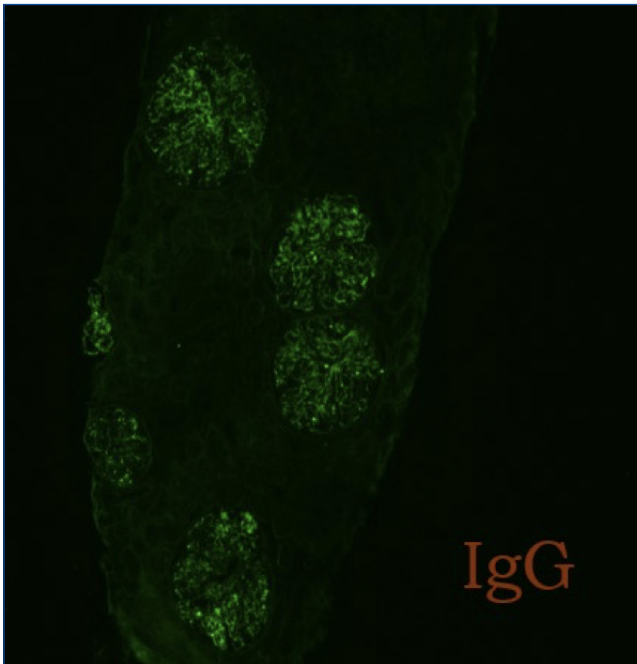


Figura 6. Inmunofluorescencia (IgG).

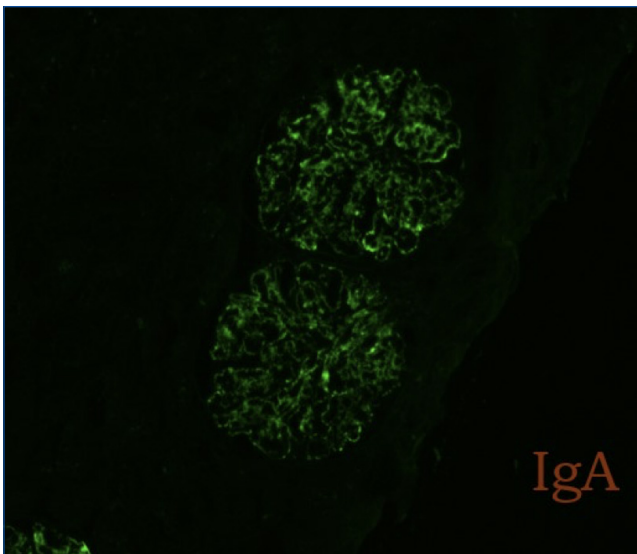


Figura 7. Inmunofluorescencia (IgA).

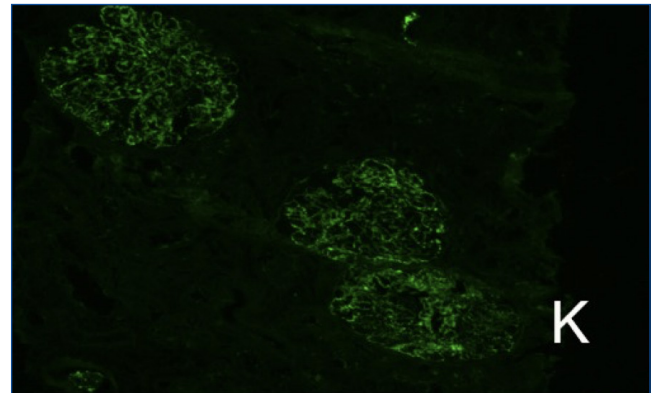


Figura 8. Inmunofluorescencia (K).

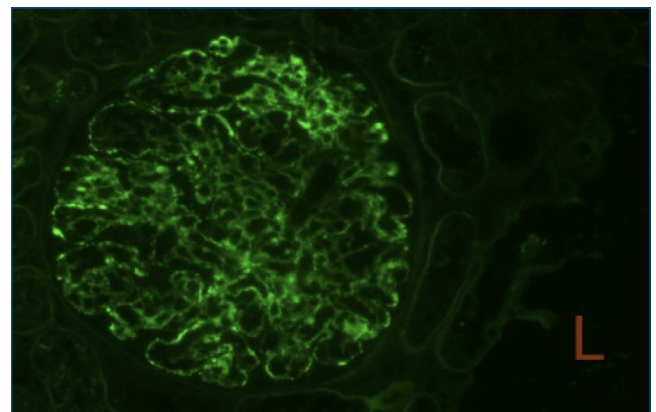


Figura 9. Inmunofluorescencia (L).

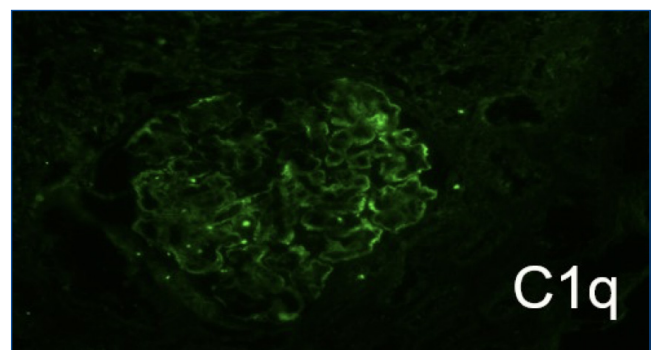


Figura 10. Inmunofluorescencia (C1q).

anemia falciforme. El priapismo mejora con analgesia y benzodiacepinas; se transfunden 4 concentrados de hemáties para hemoglobina objetivo de 9 mg/dl y recibe un recambio eritrocitario. Medicina Preventiva actualiza su calendario vacunal. Reumatología valora al paciente y completa el estudio, y descarta la presencia de enfermedad autoinmune subyacente. Por último, se realiza interconsulta a Traumatología tras el resultado de la gammagrafía ósea (necrosis avascular de la cadera izquierda), donde se decide realizar intervención quirúrgica para colocación de prótesis total en cadera izquierda en julio de 2023.

Con el diagnóstico inicial del paciente (sin resultado del ME) de patrón membranoproliferativo, se añade tratamiento de soporte con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (losartán, 25 mg/24 h), además de torasemida (10 mg/24 h), alopurinol, ácido fólico y se decide continuar con la hidroxiurea. Además, para eludir tratamiento esteroideo dado los antecedentes de patología ósea (necrosis avascular de cadera) y presencia de síndrome nefrótico con función renal preservada, se inicia tratamiento en monoterapia con tacrolimus de liberación inmediata (IRT) (Adoport, 2 mg/12 h) con buena evo-

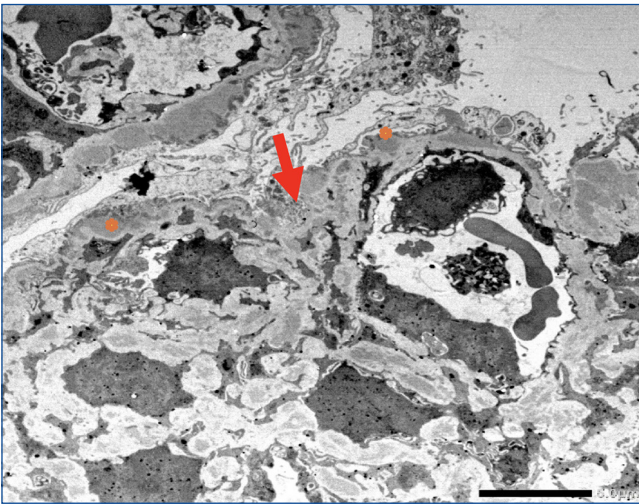


Figura 11. Microscopio electrónico.

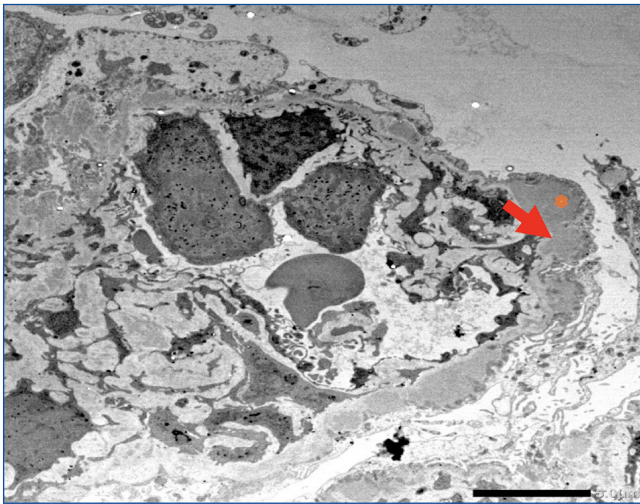


Figura 12. Microscopio electrónico.

Tabla 1. Puntuación de actividad y cronicidad de GNC3

ACTIVIDAD (0-21)			CRONICIDAD (0-10)		
Hipercelularidad mesangial	9g	3	Glomeruloesclerosis	0g	0
Prolif endocapilar	13g	3	Atrofia tubular	<10%	0
Morfología MP	14g	3	Fibrosis intersticial	<10%	0
Infiltración leucocitaria	6g	2	Arterioesclerosis	+	1
Semilunas	0g	0			
Necrosis fibrinoide	0g	0			
Inflamación intersticial	<10%	0			
TOTAL		11/21			1/10

lución inicial, con una proteinuria de 0,76 g/24 h al alta (febrero de 2023).

Seguimiento en consulta

Durante el seguimiento en consulta, ha precisado varios ingresos en el Servicio de Hematología por crisis vasooclusivas y priapismo, ha recibido cinco sesiones de eritroaféresis en este contexto y ha mantenido hemoglobina en objetivo en torno a 9 mg/dl, pero con datos de hemólisis. Desde el punto de vista nefrológico, permanece con función renal estable con Cr de 0,9-1 mg/dl, sin nuevos episodios de edematización y proteinuria de 0,6-2 g/24 h desde febrero hasta agosto de 2023 (0,58 g/24 h). Durante estos meses únicamente precisa en agosto aumento de

dosis de tacrolimus a 2,5 mg/12 h, por niveles infraterapéuticos sin otros cambios.

Tras los hallazgos ultraestructurales (resultado en octubre de 2023 de GNC3), que coinciden con un nuevo brote de síndrome nefrótico en el contexto de nueva crisis de hemólisis en noviembre de 2023 (edemas, aumento de proteinuria a 6,9 g/24 h y albúmina plasmática de 3,8 g/dl) se decide cambiar la estrategia terapéutica. Se añade segundo bloqueo del SRAA (espironolactona, 25 mg/24 h), se inicia micofenolato (MMF) 500 mg/12 h y se cambia el IRT por tacrolimus de liberación prolongada (LRT) (Conferoport, 5 mg/24 h), para obtener niveles más estables. Tras estos ajustes en la medicación, se evidencia franca mejoría de la proteinuria (0,64 g/24 h en febrero de 2024; previo: 6,9

g/24 h en noviembre de 2023), función renal conservada, pero con C3 persistentemente bajo desde el inicio del seguimiento. En febrero de 2024 se aumenta el MMF 500-0-750 mg y se mantiene LRT con 5 mg al día; en junio se desciende el Conferoport a 3 mg y aumenta el MMF 1.000-750 mg, manteniendo en todo momento niveles bajos de tacrolimus. La proteinuria permanece controlada con bloqueadores del SRAA, sin iniciar inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 por cifras tensionales en el límite bajo. Dado que el paciente ha persistido durante todo el seguimiento con consumo de la fracción C3c del complemento, nos planteamos el uso compasivo de inhibidores de la vía alternativa del complemento como iptacopán (fig. 13).

Continúa en seguimiento por Traumatología con varias visitas al Servicio de Urgencias por artralgias, Urología con 2-3 crisis de

priapismo en contexto vasooclusivo semanales, en estudio por Cardiología por insuficiencia cardiaca estadio B de la AHA/ACC con cardiopatía valvular y cardiomegalia, Nefrología y Hematología con transfusiones y recambios eritrocitarios.

Diagnóstico diferencial

Una vez que se establece el diagnóstico con el microscopio óptico de patrón membranoproliferativo, debemos establecer un diagnóstico diferencial según los hallazgos obtenidos en la inmunofluorescencia como se aprecia en la figura 14.

En el caso de nuestro paciente, al tener predominancia de C3 en inmunofluorescencia (> 2++), debemos descartar varias entidades, como la glomerulonefritis postinfecciosa o la asociada

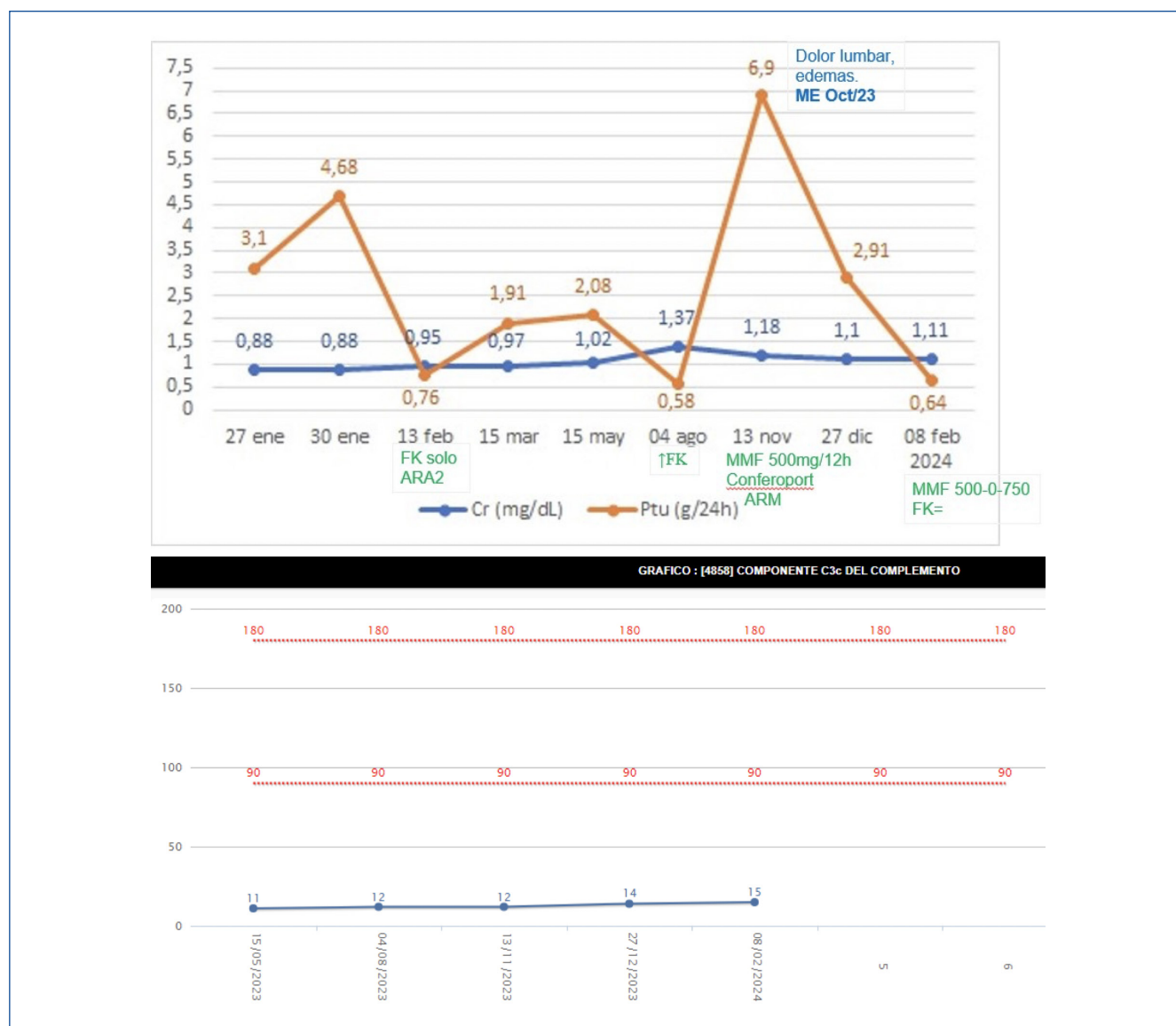


Figura 13. Evolución analítica de la función renal, proteinuria y fracción C3c del complemento. ARA2: antagonista de receptor de angiotensina II. Cr: creatinina. FK: tacrolimus. ME: microscopio electrónico. MMF: micofenolato de mofetilo. Ptu: proteinuria.

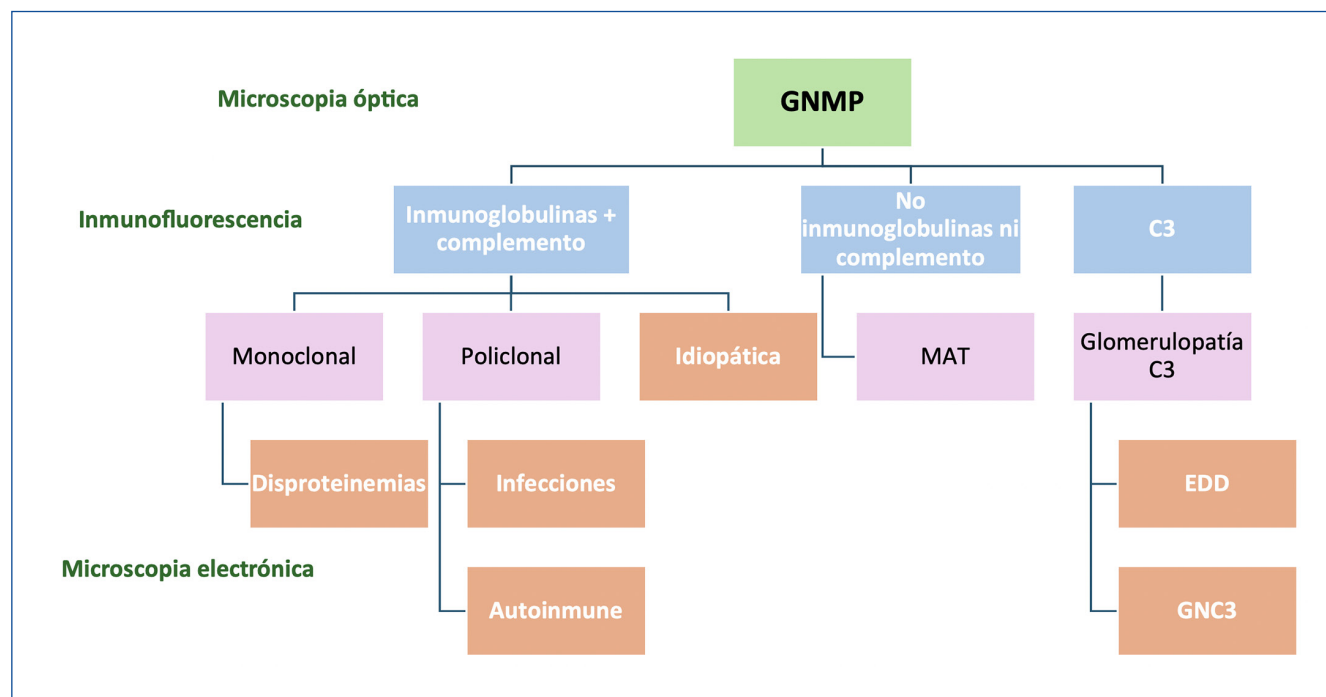


Figura 14. Diagnóstico diferencial según patrón membranoproliferativo en microscopia óptica. EDD: enfermedad de depósitos densos. GNC3: glomerulonefritis C3. GNMP: Glomerulonefritis membrano-proliferativa. MAT: microangiopatía trombótica.

a gammapatías monoclonales, enfermedad por depósitos densos o mediadas por inmunocomplejos donde en algunas de ellas también se objetiva una desregulación en la vía del complemento. La microscopia electrónica es imprescindible para un diagnóstico certero de las glomerulopatías C3 (GP C3).

Con las pruebas realizadas a nuestro paciente, tras obtener el resultado de ME, se cambia el diagnóstico inicial a GNC3.

DISCUSIÓN

El sistema del complemento, integrante de la inmunidad innata, desempeña un papel fundamental tanto en la defensa contra patógenos como en la eliminación de inmunocomplejos circulantes. Los avances en la investigación y conocimiento del sistema del complemento y su desregulación en la patogenia de diferentes enfermedades autoinmunes con afectación renal ha supuesto un cambio de paradigma en el abordaje de dichas entidades².

La desregulación de la vía alterna, que incrementa las moléculas de proteólisis de C3 en su fase líquida, el depósito glomerular de los productos de su degradación y la reacción inflamatoria subsiguiente son los mecanismos fundamentales en la patogenia de la GNC3^{3,4}.

Asimismo, la drepanocitosis es una hemoglobinopatía ampliamente extendida y prevalente en África subsahariana, Arabia, India y países del Mediterráneo, que incluye un grupo de anemias hemolíticas congénitas caracterizadas por la presencia

dominante de HbS⁵. Esta enfermedad multisistémica, cuyas manifestaciones clínicas derivan de la mutación del gen de la β -hemoglobina que causa polimerización de la hemoglobina, desencadena tanto hemólisis como eventos venooclusivos^{6,7}. Aunque el mecanismo patogénico principal es la interacción de las células drepanocíticas, los neutrófilos, las plaquetas y las células endoteliales de los pequeños vasos que desencadena la hemólisis, la presencia en algunos casos de elevación de C5b-9 y la presencia de fragmentos de C3 en las superficies de los eritrocitos, la piel y los riñones, ocasionada por la hiperestimulación del complemento, ha subrayado el papel que el complemento desempeña en esta entidad^{6,7}. Basándonos en el mecanismo anteriormente descrito, existen algunos trabajos que hacen hincapié en la posibilidad de emplear, además de las terapias habituales (aféresis, hidroxiurea o terapia génica, entre otros), fármacos bloqueadores del complemento tanto en casos agresivos de drepanocitosis como en alguna de sus complicaciones, como el síndrome de hiperhemólisis ocasionado por mecanismos de aloinmunización, que tienen lugar en algunos pacientes que han precisado la transfusión de hemoderivados⁸.

En cuanto a la GNC3, a la luz de los estudios disponibles, las guías de tratamiento recomiendan el abordaje con esteroides y micofenolato en primera instancia y reservar eculizumab para casos resistentes⁹. No obstante, dadas las discrepancias obtenidas en los ensayos con estas dos estrategias, otros agentes anticomplemento están siendo estudiados en la actualidad. Avacopán (inhibidor selectivo del C5a) demuestra capacidad para atenuar los hallazgos de cronicidad histológicas, pero no de la

actividad¹⁰. Pegcetacoplán, un inhibidor de la activación de las tres vías del C3¹¹, descende la proteinuria y estabiliza la función renal. Iptacopán (inhibidor selectivo del factor B), con resultados prometedores, redujo el 45% la proteinuria, los depósitos de C3 en la biopsia renal de trasplante, mejoría de caída de filtrado glomerular y normalización de los niveles de C3¹².

En nuestro caso, el inicio con necrosis avascular de cadera, el hallazgo inicial de una glomerulonefritis con patrón membranoproliferativo asociado a inmunocomplejos, el filtrado glomerular preservado y la presencia de brotes fundamentalmente proteinúricos, nos hizo decantarnos —de acuerdo con las recomendaciones del último documento de consenso de las guías KDIGO⁹— por el uso de tacrolimus en monoterapia para niveles entre 5 y 8 ng/ml, combinado con fármacos bloqueadores del SRAA. Tras los resultados de la ultraestructura, que coincidieron con un nuevo brote en el contexto de una crisis drepanocítica, decidimos asociar micofenolato mofetilo, a la luz de los buenos resultados publicados con esta molécula, así como nuestra propia experiencia previa^{13,14}.

En el momento de la redacción de caso clínico, nuestro paciente se mantiene estable, con función renal preservada y proteinuria de 0,64 g/día. Recibe una dosis de micofenolato de 1.750 mg al día y Conferoport 3 mg al día, junto a espironolactona 25 mg/día y losartán 25 mg cada 12 horas, como agentes antiproteinúricos. Si bien, tanto por la evolución satisfactoria desde el punto de vista renal, como por la escasa experiencia práctica de la utilidad del empleo de fármacos bloqueadores del complemento para el control de las complicaciones derivadas de la drepanocitosis, se ha postergado por el momento el empleo de estrategias dirigidas al blo-

queo de la hiperactivación de la vía del complemento. La coexistencia de dos entidades en que el complemento desempeña un papel patogénico decisivo plantea que un tratamiento inhibidor de dicha vía pudiera ser una estrategia acertada en caso de curso insatisfactorio de la enfermedad de nuestro paciente y sus complicaciones futuras (tabla 2).

CONCLUSIONES

El avance en el conocimiento del sistema del complemento y su desregulación en la patogenia de diferentes enfermedades glomerulares están suponiendo un cambio en su abordaje.

El mecanismo fundamental en la patogenia de la GNC3 es la desregulación de la vía alternativa del complemento en la fase fluida.

Asimismo, además de los mecanismos patogénicos clásicos de la drepanocitosis, varios trabajos subrayan el papel que el complemento tiene en esta patología, estableciéndose como una posible diana terapéutica.

La coexistencia en nuestro paciente de dos entidades en que el complemento pudiera desempeñar un papel decisivo, el hecho de no alcanzar la remisión completa, el persistente consumo del C3 y la frecuencia de las crisis drepanocíticas nos anima a plantear un abordaje global con esquemas terapéuticos que incluyan bloqueadores de la vía alternativa del complemento.

Conflicto de intereses

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

Tabla 2. Nuevos fármacos inhibidores del complemento

Inhibidor del Complemento	Mecanismo	Tipo de Estudio	Resultado	Referencia
Pegcetacoplan	Inhibe C3 y C3b	n=8, fase II 48 semanas	- Reducción de Ptú 50% - Incremento C3 - Estabilización FR	Dixon BP. KI Reports 2023 ¹¹
Iptacopan	Inhibe Factor B	n=27 (nativos y Tx) 12 semanas	- Reducción Ptú 45% - Normaliza C3	Wong E. KI Reports 2023 ¹⁵
Eculizumab	Inhibe C5	Series de casos	- Resultados <u>contradictorios</u> - Útil casos agresivos (GNRP) sobre todo de EDD y elevación de C5b-9 - La mayoría de los pacientes tenían C3Nef +	Bomback A. Nephron Clin Pract 2014 ¹⁶ Le Quintrec M AJKD 2018 ¹⁷
CR1 soluble	Inhibe C3	Modelo murino similar a EDD	- Normaliza niveles de C3 - Disminución de C5b-9	Wang X JASN 2018 ¹⁸
Danicopan	Factor D	Modelo Murino	Resultados desalentadores	Zhang Y C3 (H2O) JCI Insight 2020 ¹⁹
Avacopan	Inhibidor C5ar	n=57 n=28 (placebo) n=29 (avacopan)	Reduce lesiones crónicas y progresión No logra reducir actividad enf	Bomback A. Kidney Int Reports 2022 ¹²

EDD: Enfermedad por depósitos densos. FR: función renal. GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva. Ptú: proteinuria. Tx: trasplante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93: 977-85.
- Thurman JM, Nester CM. All things complement. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1856-66.
- Caravaca-Fontán F, Goicoechea Jorge E, Praga M. Membranoproliferative Glomerulonephritis and complement-mediated kidney diseases. <http://era.virtual-society.net/ebook/chaper-4membranoproliferative-glomerulonephritis-and-compliment-mediated.kidney-diseases>; [consultada el 5 de agosto de 2024].
- Wooden B, Tarragon B, Navarro-Torres M, Bomback AS. Complement inhibitors for kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1129-39.
- Kato G J, Piel F B, Reid C D, Gaston M H, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4: 18010.
- Varelas C, Tampaki A, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Gavrilaki E, Vlachaki E. Complement in sickle cell disease: Are we ready for prime time? *J Blood Med.* 2021;12:177-87.
- Roumenina LT, Chadebecq P, Bodivit G, Vieira-Martins P, Grunenwald A, Boudhabhay I, et al. Complement activation in sickle cell disease: Dependence on cell density, hemolysis and modulation by hydroxyurea therapy. *Am J Hematol.* 2020;95:456-64.
- Dumas G, Habibi A, Onimus T, Merle J C, Razazi K, Dessap AM, et al. Eculizumab salvage therapy for delayed hemolysis transfusion reaction in sickle cell disease patients. *Blood* 2016;127:1062-4.
- 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.
- Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:202-14.
- Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L, Rajan S, Ke C, Zhang Y, et al. Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep.* 2023;8:2284-93.
- Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, Meier M, Wang Y, Webb N J A, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep.* 2022;7:2150-9.
- Rabasco C, Caverio T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88:1153-60.
- Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Caverio T, Cabello V, Ariceta G, et al. Mycophenolate mofetil in c3 glomerulopathy and pathogenic drivers of the disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1287-98.
- Wong E, Nester C, Caverio T, Karras A, le Quintrec M, Lightstone L, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients with C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8:2754-64.
- Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93: 977-85.
- Le Quintrec M, Lapeyrou AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients with C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72: 84-92.
- Wang X, Van Lookeren Campagne M, Katschke KJ, Gullipalli D, Miwa T, Ueda Y, et al. Prevention of Fatal C3 Glomerulopathy by Recombinant Complement Receptor of the Ig Superfamily. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2053-9.
- Zhang Y, Keenan A, Dai DF, May KS, Anderson EE, Lindorfer MA, et al. C3(H2O) prevents rescue of complement mediated C3 glomerulopathy in Cfh^{-/-} Cfd^{-/-} mice. *JCI Insight.* 2020;5:e135758.

Tubulointerstitial nephritis as an exclusive renal manifestation of MPO-ANCA-associated vasculitis

Joana Trigo Medeiros¹, José Mário Bastos¹, Johanna Viana¹, Catarina Silva¹, Renata Carvalho¹, Raquel Vaz², Rui Miguel Costa²

¹Nephrology Department. Unidade Local de Saúde de Braga. Braga. Portugal

²Nephrology Department. Hospital de Braga. Braga. Portugal

NefroPlus 2024;16(2):75-79

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

ABSTRACT

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) typical presents as a pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis (GN). Glomerular lesions are usually accompanied by a certain degree of tubulointerstitial injury. However, isolated tubulointerstitial nephritis (TIN) may be the only manifestation of renal involvement in AAV. Here, we describe a rare case of TIN associated with MPO-AAV and review the literature on pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, and treatment. It is important to recognize this atypical renal involvement of AAV, and to consider the diagnosis of AAV-associated TIN in patients with progressive renal disease and persistent high-titer ANCA, even in the absence of GN on kidney biopsy.

Keywords: ANCA-associated vasculitis. MPO-AAV. Tubulointerstitial nephritis. Peritubular capillaritis. Tubulitis.

INTRODUCTION

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a heterogeneous group of autoimmune diseases characterized by necrotizing inflammation of small and medium vessels¹. ANCA are autoantibodies directed against cytoplasmic antigens expressed in the primary granules of neutrophils and the lysosomes of monocytes. AAV can be classified according to ANCA serotype in anti-proteinase 3 (PR3-ANCA) and anti-myeloperoxidase (MPO-ANCA). Renal involvement is common in AAV and is the most important predictor of mortality^{2,3}. The typical presentation includes asymptomatic hematuria (mostly microscopic), a variable degree of proteinuria, and acute kidney injury². Kidney involvement is characterized by rapid progressive glomerulonephritis (GN) due to a pauci-immune necrotizing, and often crescentic glomerulonephritis⁴. Glomerular lesions are usually accompanied by a certain degree of tubulointerstitial injury^{5,6}. Tubulointerstitial lesions are thought to be secondary to rupture of Bowman's capsule and crescent formation rather than representing an independent process⁷. However, rarely,

tubulointerstitial nephritis (TIN) in the absence of glomerular involvement may be found. In this report, we describe a rare case of TIN in the context of AAV without apparent glomerular involvement.

CASE REPORT

A 71-year-old woman was admitted to the emergency department with anorexia, asthenia, and edema of the lower limbs with 4 weeks of evolution. Before the onset of complaints, the patient had started naproxen (500 mg twice a day) due to a complete tear of the left supraspinatus tendon. In the week before coming to the emergency department, she noticed a pruritic erythematous rash on the lower limbs and trunk and a decrease in urinary output. She also mentioned having started pantoprazole (20 mg once a day) that week due to complaints of heartburn. There were no complaints of epistaxis, hemoptysis, or upper respiratory tract symptoms. On initial evaluation, the patient's vital signs were notable for a body temperature of 36,2°C, respiratory rate of 15 breaths per minute, pulse rate of 79 beats per minute, and blood pressure of 137/70 mmHg. Physical examination of the lungs, heart, abdomen, and nervous system was unremarkable. Pitting edema (3+) was present in the lower extremities. No skin lesions were observed. Laboratory studies revealed hemoglobin 6,8 g/dL, white blood cell count of 17,300/μL. A chemistry panel revealed blood urea 373 mg/dL (normal range, 19-49 mg/dL), serum creatinine (sCr) 14,4 mg/dL (previous sCr value of 0,56 mg/dL 8 weeks ago), potassium 7,62 mmol/L, and normal anion gap metabolic acidemia

Corresponding: Joana Trigo Medeiros

Unidade Local de Saúde de Braga, E.P.E.
Sete Fontes - São Victor. 4710-243 Braga
jrtmedeiros@gmail.com

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

(pH 7,12, bicarbonate 10 mmol/L, pCO₂ 25,5 mmHg). The analysis of the sediment showed 5-10 red blood cells and more than 50 white blood cells per high power field. Urine culture was negative. Less than 1% of eosinophils were found in urine. Protein-to-creatinine ratio (PCR) in a spot urine sample was 1,4 g/g, with an albumin-to-creatinine ratio (ACR) of 210 mg/g. Renal ultrasound demonstrated normal-size kidneys and no hydronephrosis. Serologic studies revealed an MPO-ANCA titer of 88 U/mL and a negative PR3-ANCA titer. Serum C3 and C4 complement levels were normal. Erythrocyte sedimentation rate was 70 mm/h and C-reactive protein (CRP) was 9,8 mg/dL. After controlling the electrolyte disturbances and uremia through hemodialysis, a kidney biopsy was performed. The preliminary histological result highlighted the presence of a tubulointerstitial inflammatory infiltrate, with fibrosis in 25% of the interstitium, without glomerular changes. Assuming an initial diagnosis of acute interstitial nephritis, on hospital day 14, oral prednisone (PDN) was initiated at a dose of 1 mg/kg/day. The definitive histological result revealed 20 glomeruli, none of them with global sclerosis nor crescentic lesions. In the tubular compartment, there were signs of tubulitis —presence of neutrophil polymorphonuclear cells and cellular debris in the tubular wall— and infiltration of the epithelium by mononuclear inflammatory cells with occasional basal membrane rupture. Focal areas of tubular atrophy were observed. In the interstitium, there was an inflammatory infiltrate composed of mononuclear cells and neutrophils. Peritubular capillaries showed lesions of neutrophilic vasculitis, with fibrinoid necrosis in one small vessel. Immunofluorescence analysis revealed no deposits of immunoglobulin or complement. Loss of CD31 labeling was observed limited to peritubular and interstitial capillaries, while remaining present in glomerular capillaries. Based on these pathological findings, a diagnosis of tubulointerstitial nephritis associated with AAV (figure 1). With the start of corticosteroid therapy, an improvement in renal function was observed, allowing dialysis independence, resolution of the rash, and regression of edema. After the biopsy results were known, rituximab was added to the ongoing immunosuppressive therapy with two doses of 1 g each, administered 14 days apart. The patient was discharged on the 34th day of hospitalization with a sCr of 3,2 mg/dL. Three months after the induction regimen, the patient was in remission with a stabilized sCr level of 2,4 mg/dL (PCR 0,6 g/g, without hematuria or leukocyturia), and the MPO-ANCA titer was negative. Rituximab was continued as maintenance therapy (500 mg × 2 at complete remission, and 500 mg at months 6, 12, and 18 thereafter). After completing the maintenance regimen, the patient remained in remission with a sCr of 1,2 mg/dL, a PCR of 0,2 g/g, and undetectable MPO-ANCA.

DISCUSSION AND CONCLUSION

TIN in the absence of glomerular involvement in patients with AAV is uncommon, with an estimated frequency of 1-4.5%^{8,9}.

The detailed mechanism for TIN in AAV remains unknown. Some authors suggest that tubulointerstitial lesions are a secondary phenomenon to rupture of Bowman's capsule by crescents, explaining why pauci-immune crescentic GN is usually

accompanied by a certain degree of tubulointerstitial involvement⁵⁻⁷. Others authors argue that the mechanism of tubulointerstitial damage is independent of glomerular injury, attributing a primary role to damage of peritubular capillaries with consequent tubulitis^{10,11}. This could explain the exclusive tubulointerstitial involvement in AAV. In our case, TIN was presumed to result from peritubular capillaritis and tubulitis, since kidney biopsy showed normal glomeruli and no existence of arteritis, arteriolitis, or venulitis.

Nakabayashi K. et al.⁹ described 3 cases of tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in the scenario of a MPO-AAV. They presumed that TIN results from peritubular capillaritis and tubulitis. An immunohistochemical staining using various antibodies to the vascular endothelial cell surface markers in the tissue specimens obtained from kidney biopsies was performed. One of those antibodies was CD34. They found that loss of CD34 occurs in the early phase of the disease, even when capillary walls were not yet destroyed. With these observations, they presumed that MPO, bursts out from the infiltrating neutrophils and releases proteolytic enzymes and radical oxygen species, induces the antigenic loss of vascular endothelial cells (evidenced by the loss of CD34), and results in the initial damage of the peritubular capillary walls. Then, this process progresses to peritubular capillaritis, followed by the infiltration of neutrophils and mononuclear cells in the surrounding interstitium and into tubular epithelial cells, which can lead to tubular basement membrane lysis.

In our case, we used CD31, a transmembrane glycoprotein also designated as PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1). In the kidney, fenestrated endothelium of the glomeruli strongly expressed CD31 with a slight lower expression in the interstitial capillaries¹². We also observed the loss of CD31 limited to the peritubular capillaries, confirming the absence of glomerular involvement.

The reason for exclusive peritubular capillaritis involvement may be related to the affinity and epitope specificity of MPO-ANCA^{13,14}.

From the pathogenesis of AAV, it is known that for endothelial damage to occur, there must be binding of ANCA to MPO expressed on the neutrophil surface. This connection will result in the activation of neutrophils with consequent adhesion to the vascular endothelium. The degranulation of neutrophils leads to the release of reactive oxygen species, proteases and neutrophil extracellular traps that cause endothelial injury².

The ability of ANCA to induce neutrophil extracellular traps correlates with MPO-ANCA affinity¹⁵. The affinity of MPO-ANCA, based on ANCA affinity for MPO, can be largely categorized as high and low, irrespective of the level of MPO-ANCA titers. The higher the affinity, the greater the number of activated neutrophils that will adhere to the vascular endothelium and induce endothelial damage. The low-affinity group will only be able to activate a smaller number of neutrophils, with a consequent lower capacity for adhesion and damage to the vascular endothelium. The adhesion can be easier in the peritubular capillary

than in the glomeruli because of decreased vascular flow speed and pressure. This could explain why the low-affinity type of MPO-ANCA could induce TIN instead of rapidly progressive GN and why this type is more frequently associated with chronic kidney disease presentation^{13,15,16}.

Although MPO-ANCA affinity is stable during the disease course, the association between low-affinity group and histological findings of mixed/sclerotic glomerulonephritis could be explained by the increase in intravascular pressure in the upper stream, the efferent arteriolar and glomeruli due to obstruction in the peritubular capillary^{13,15}.

Antibodies can recognize different binding sites (epitopes) on their corresponding antigens¹⁷. Differences in binding specificity may influence the pathogenic potential of the antibodies¹⁷. Epitope specificity of MPO-ANCA can contribute to the heterogeneity of clinical features in AAV^{14,17,18}.

ANCA binding to MPO interferes with the binding of MPO to its physiological inhibitor, ceruloplasmin. Differences in epitope

specificity can explain varying degrees of interference in the binding of MPO to ceruloplasmin, leading to more or less severe clinical phenotypes¹⁷.

Differences in the number of epitope regions recognized in the ANCA-MPO heavy chain and the location of recognized linear epitopes may be involved in disease activity and clinical and pathological manifestations. For example, MPO-ANCA restricted to one or two major epitope regions may be associated with a worse prognosis than those recognizing three major epitope regions¹⁷. The same way, binding to the light chain of MPO-ANCA was associated with more severe renal dysfunction and systemic disease activity¹⁸.

How this epitope specificity associates with exclusive tubulointerstitial involvement in AAV remains to be elucidated. Some previous studies have suggested that specific MPO-ANCA epitopes may be involved in the pathogenesis of MPO-associated TIN by controlling the binding affinity of the MPO-ANCA. However, the exact relationship between MPO-ANCA epitopes and affinity needs to be further clarified.

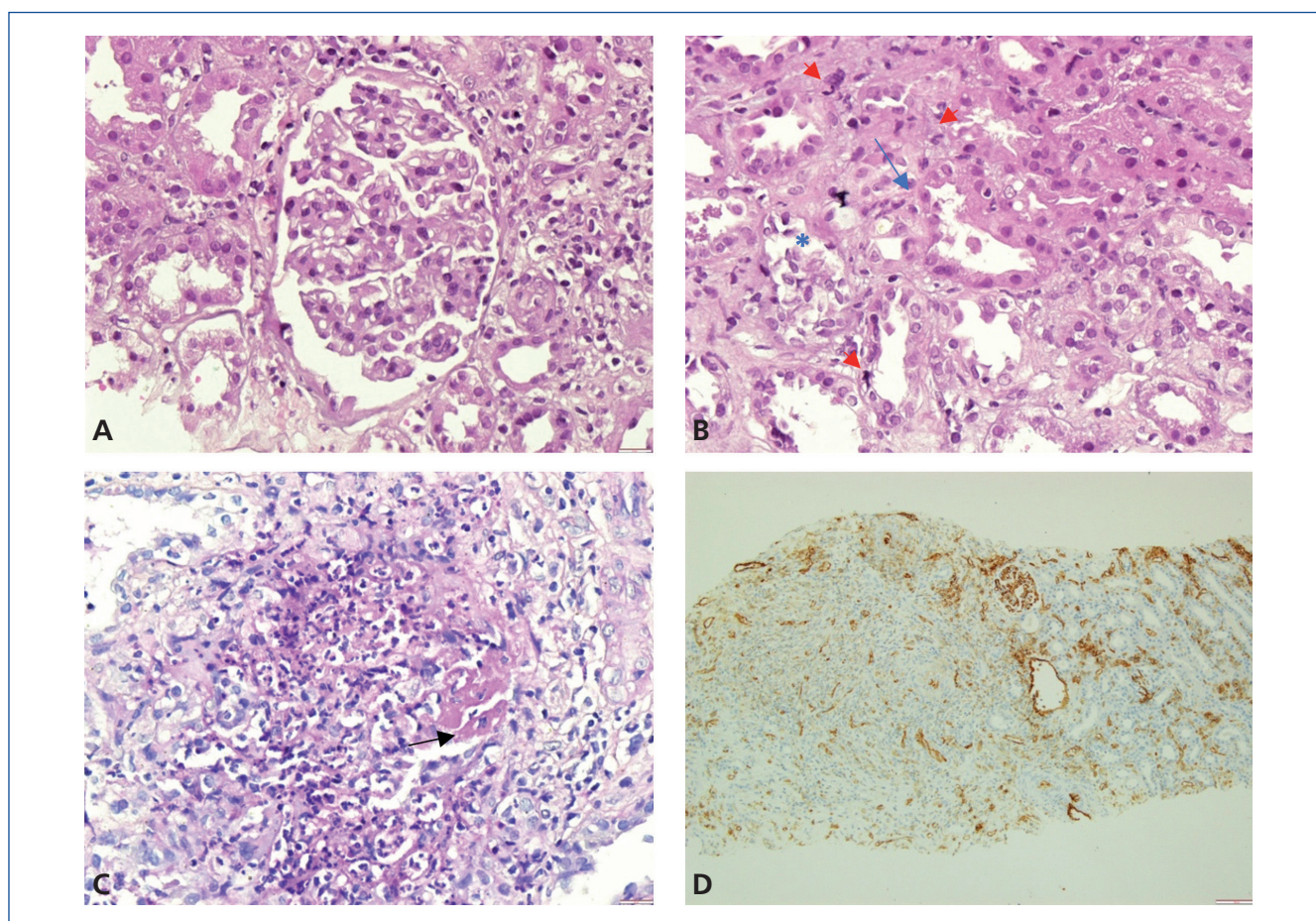


Figure 1. **A)** Hematoxylin eosin stain (magnification $\times 400$), on light microscopy (LM): glomerulus with normal appearance. **B)** Hematoxylin eosin stain (magnification $\times 400$), on LM: inflammatory infiltrate with neutrophils (red arrow), invading the tubules (blue arrow), causing basal membrane rupture, intratubular cellular debris (*). **C)** Periodic acid-Schiff stain (magnification $\times 400$), on LM: area of tubular atrophy by an intense inflammatory infiltrate, with fibrinoid necrosis (black arrow). **D)** Immunohistochemical stain: Loss of CD31 labeling in interstitial capillaries; normal staining in glomerulus.

The initial belief that tubulointerstitial lesions were secondary to glomerular involvement justifies the fact that current histopathological classifications of renal involvement in AAV are based on glomerular lesions^{5,6}. Unless there are remarkable findings, tubulointerstitial lesions are not mentioned in the final diagnosis⁴. However, acute and chronic tubulointerstitial lesions have been associated with renal outcome^{5,6}. In fact, tubulointerstitial damage may represent the main cause of renal dysfunction, especially in cases of progressive dysfunction, due to the tubulointerstitial ischemia induced by peritubular capillaritis^{10,19}.

To diagnosis the cause of TIN, drug-related, infectious, and auto-immune diseases must be excluded. Systemic symptoms such as fatigue, cough, myalgia, arthralgia, weight loss, and pulmonary involvement could be key factors for suspecting of an AAV as the cause of TIN. In our patient, we initially suspected that the TIN was attributed to a hypersensitivity reaction to recently initiated medications. However, the presence of neutrophils in the inflammatory infiltrate argued against this hypothesis.

He et al.²⁰ reported 3 cases of AAV-associated TIN without GN. They compared these patients to a matched group of AAV patients with typical GN. These cases of isolated TIN showed significantly fewer urinary RBCs and tended to exhibit lower levels of sCr, 24 h urine protein, and MPO-ANCA titer (without significance). The degree of interstitial edema, fibrosis, inflammatory infiltrate, tubular basement membrane thickening, and tubular atrophy was also greater in the patients with isolated TIN. The authors also reviewed 18 cases of AAV-associated TIN and noted that this form of disease tends to occur in older patients (average age of 61 years) and, more commonly in women (60%). Most of them had elevated sCr levels (80%), proteinuria (73.3%) —with a few having nephrotic range proteinuria, hematuria (73.3%), MPO positivity (66.7%), and anemia (46.7%). Specific symptoms related to MPO-AAV were less frequent (fever 40%, arthralgias 40%, edema 33.3%). However, this review

included cases of PR3-ANCA-vasculitis, dual positivity for MPO and PR3, and ANCA-negative pauci-immune vasculitis. One patient had a possible pharmacological association with positive AAV, and some of them had glomerular changes.

Due to the unusual presentation of this form, no specific treatment guidelines are available. There are case reports where patients were successfully treated with PDN monotherapy^{9,21,22}. In other cases, conventional immunosuppression regimens used in ANCA-associated GN (corticosteroids + cyclophosphamide and/or rituximab) were prescribed, leading to disease remission^{13,20,23,24}. In our case, we used PDN + rituximab since fibrinoid necrosis was observed in only one vessel, without severe involvement of other organs.

It has been suggested that AAV-related kidney lesions may occur on a spectrum, ranging from TIN to crescentic GN^{24,25}. In this spectrum, TIN is believed to represent a more mild or benign form of kidney involvement. Despite this, some reports have shown a transition from TIN to the necrotizing crescentic GN²⁴. It is uncertain whether this transformation represents a natural progression of the disease or a distinct disease variant.

In summary, we describe an isolated TIN, an unusual renal presentation of AAV. We should pay attention to this phenotype of AAV, as it tends to occur more in older patients, in whom the risks of corticosteroid therapy may be greater. It is important to recognize this atypical renal involvement of AAV, and to consider the diagnosis of AAV-associated TIN in patients with progressive renal disease and persistent high-titer ANCA, even in the absence of GN on kidney biopsy. Further investigation is crucial to elucidate the underlying mechanisms, optimal treatment strategies, and clinical outcomes of ANCA-associated TIN.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7319. Published 2020 Oct 3. doi:10.3390/ijms21197319.
2. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:124-37. doi:10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
3. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1004-10. doi:10.1136/ard.2007.071936.
4. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1628-36. doi:10.1681/ASN.2010050477.
5. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, et al. One-year renal function predicted by T cell tubulitis and tubular atrophy in patients with ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:306.
6. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2264-74. doi:10.1681/ASN.2005080870.
7. Banerjee A, McKane W, Thiru S, Farrington K. Wegener's granulomatosis presenting as acute suppurative interstitial nephritis. *J Clin Pathol*. 2001;54:787-9. doi:10.1136/jcp.54.10.787.
8. Seshan SV, D'Agati VD, Appel GA, Chung J. Renal vasculitis: classification and atlas of tubulointerstitial and vascular diseases. In: Seshan SV, D'Agati VD, Appel GA, Chung J (eds.). *Renal disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 373-86.
9. Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, et al. Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase

- dase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:605-13. doi:10.1007/s10157-009-0200-8.
10. Sato S, Kitamura H, Adachi A, et al. Reduplicated basal lamina of the peritubular capillaries in renal biopsy specimens. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2005;37:305-11.
 11. Ohashi N, Ishigaki S, Kitajima K, et al. The level of urinary α 1 microglobulin excretion is a useful marker of peritubular capillaritis in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19:851-8. doi:10.1007/s10157-014-1073-z.
 12. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem.* 2006;54:385-95. doi:10.1369/jhc.4A6514.2005.
 13. Kasahara H, Hiroyuki N, Shinohara M, Koike T. AP-VAS 2012 case report: an atypical case of microscopic polyangiitis presenting with acute tubulointerstitial nephritis without glomerular change. *CEN Case Rep.* 2014;3:1-4. doi:10.1007/s13730-013-0103-0.
 14. Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, et al. Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol Immunol.* 2007;51:1215-20. doi:10.1111/j.1348-0421.2007.tb04017.x.
 15. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton).* 2016;21:624-9. doi:10.1111/nep.12736.
 16. Yoshida M, Sasaki M, Nakabayashi I, et al. Two types of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with a high affinity and a low affinity in small vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52):S28-S32.
 17. Van der Geld YM, Stegeman CA, Kallenberg CG. B cell epitope specificity in ANCA-associated vasculitis: does it matter? *Clin Exp Immunol.* 2004;137:451-9. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02572.x.
 18. Gou SJ, Xu PC, Chen M, Zhao MH. Epitope analysis of anti-myeloperoxidase antibodies in patients with ANCA-associated vasculitis. *PLoS One.* 2013;8:e60530. doi:10.1371/journal.pone.0060530.
 19. Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, Davies KA. The clinical spectrum of primary renal vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:95-111. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.05.004.
 20. He X, Wen Y, Hu R, et al. Interstitial nephritis without glomerulonephritis in ANCA-associated vasculitis: a case series and literature review. *Clin Rheumatol.* 2022;41:3551-63. doi:10.1007/s10067-022-06264-2.
 21. Nishioka K, Yamaguchi S, Hashiguchi A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis predominantly manifesting tubulointerstitial nephritis: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023;11:2050313X231197324. Published 2023 Aug 31. doi:10.1177/2050313X231197324.
 22. Hassani K, Hamzi AM, Hassani M, Benyahia M. Acute tubulo-interstitial nephritis with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Arab J Nephrol Transplant.* 2013;6:177-9.
 23. Plafkin C, Zhong W, Singh T. ANCA vasculitis presenting with acute interstitial nephritis without glomerular involvement. *Clin Nephrol Case Stud.* 2019;7:46-50. Published 2019 Jul 19. doi:10.5414/CNCS109805.
 24. Wen YK, Chen ML. Transformation from tubulointerstitial nephritis to crescentic glomerulonephritis: an unusual presentation of ANCA-associated renal vasculitis. *Ren Fail.* 2006;28:189-91. doi:10.1080/08860220500531559.
 25. Guo W, Woo KT, Choo JC, Tan PH, Lim CC. Granulomatosis with Polyangiitis and Acute Tubulointerstitial Nephritis in the Absence of Glomerulonephritis. *Am J Med.* 2020;133:e679-e680. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.024.

Esclerosis peritoneal: ¿tamoxifeno hasta cuándo?

Leire Muñoz Hernando¹, Pablo Noriega Menéndez², Elena Astudillo Cortés¹, Carmen Rodríguez Suarez¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

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

NefroPlus 2024;16(2):80-83

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

RESUMEN

La esclerosis peritoneal encapsulante (EPE) es una complicación grave y potencialmente letal de la diálisis peritoneal (DP). Actualmente, no se sabe con certeza cuál es el mejor tratamiento para esta complicación ni su duración. Presentamos el caso clínico de un paciente con EPE, al cual se le retiró el tratamiento con tamoxifeno sin recidiva de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis peritoneal. Diálisis peritoneal. Cocoon. TC abdominal. Tamoxifeno.

Peritoneal sclerosis, when to stop taking tamoxifen

ABSTRACT

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is a serious and potentially lethal complication of peritoneal dialysis (PD). Nowadays, it is not certainly known which is the best treatment for this complication or its duration. This is a case report of a patient with EPS who was withdrawn from tamoxifen therapy without recurrence of the disease.

Key words: Peritoneal sclerosis. Peritoneal dialysis. Cocoon. Abdominal CT. Tamoxifen.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis peritoneal encapsulante (EPE) es una complicación de la diálisis peritoneal (DP) que se caracteriza por el desarrollo de fibrosis y engrosamiento peritoneal progresivos que derivan en encapsulamiento y obstrucción intestinal^{1,2}.

La patogenia de esta entidad no se conoce por completo, pero se sabe que mediadores inflamatorios, como IL-1 β e IL-6, promueven, en último término, el depósito de fibrina en la membrana peritoneal^{3,4}. En este sentido, se ha determinado que la exposición de la membrana peritoneal a agresiones externas, como pueden ser las soluciones con alta carga de glucosa, no biocompatibles o las infecciones peritoneales derivan finalmente en un aumento de la expresión de genes profibróticos, como *TGF β* , *VEGF*, *PAI-1* y *CTGF*^{3,5}. La fibrinogénesis aumentada pro-

mueve una pérdida acelerada de las células mesoteliales, que degeneran en un fenotipo mesenquimal, así como un incremento de la proliferación fibroblástica y la matriz extracelular colagenizada². Todos estos procesos se traducen clínicamente en el desarrollo de un alto transporte de la membrana peritoneal sumado a una disminución de la capacidad de ultrafiltración^{6,7}.

Aunque la fibrosis progresiva de la membrana peritoneal es una consecuencia inevitable de la técnica, la EPE es una complicación rara, con una incidencia que oscila entre 1 y 14 casos/1.000 pacientes-año en las distintas series⁸.

Clínicamente, la EPE se manifiesta con síntomas gastrointestinales inespecíficos, como náuseas, vómitos, distensión, estreñimiento y dolor abdominal⁸. Para el diagnóstico de la entidad se han estudiado algunos biomarcadores del líquido peritoneal, como IL-6, TNF α , MCP-1 y CA125, sin que se haya demostrado de forma clara su utilidad⁶. Actualmente, el diagnóstico es clínico-radiológico, aunque la tomografía computarizada (TC) abdominal es la prueba de imagen de elección. Los hallazgos principales en la imagen son el engrosamiento y calcificación peritoneal, así como la presencia de una colección loculada que engloba las asas intestinales y las comprime en una cápsula fibrosa conocida como cocoon^{9,10}. Esta patología se entiende

Correspondencia: Leire Muñoz Hernando

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias
leire_mh@hotmail.com

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

como un proceso continuo desde el estadio inflamatorio inicial hasta el periodo progresivo o encapsulante que finalmente lleva a la obstrucción intestinal¹¹.

CASO CLÍNICO

El caso clínico que se describe a continuación ha sido escogido por lo poco frecuente de su evolución y desenlace.

Se trata de un varón que sufre una enfermedad renal de perfil glomerular que se inicia como un síndrome nefrótico en la infancia, que le lleva a requerir inicio de terapia renal sustitutiva. Recibe su primer trasplante renal a los 10 años y se trasplanta 3 veces en los 10 años siguientes, aunque pierde los sucesivos injertos por recidivas de su enfermedad renal de base. Tras la pérdida del primer injerto inicia DP y permanece en la técnica 13 meses (hasta la recepción del segundo injerto), sin incidencias durante ese periodo. Reinicia DP tras la pérdida del tercer y último injerto, y permanece en la técnica esta vez 8 años y 9 meses. Finalmente, tiene que cambiar a hemodiálisis (HD) por peritonitis de repetición, pese a estar todas ellas causadas por gérmenes poco agresivos y de rápida resolución (fig. 1).

Tres meses después de la retirada del catéter peritoneal consulta por estreñimiento, distensión abdominal y vómitos, sin hallazgos analíticos relevantes. Se realiza entonces TC abdominal, que muestra una obstrucción del intestino delgado, secundaria a un agrupamiento y encapsulación de las asas en forma de saco por una gran cantidad de líquido ascítico loculado (fig. 2).

Con el diagnóstico de EPE, se realizan dos drenajes por punción de la colección y se instaura tratamiento antibiótico de amplio espectro sumado a corticoides y tamoxifeno. Se realizan sucesivas TC abdominales para control del cuadro tras tratamiento médico e intervencionista de este y persiste en la imagen una colección hipodensa de paredes bien definidas, con morfología sacular y que envuelve a la práctica totalidad de las asas del intestino delgado. Tras lograr una correcta tolerancia oral y un adecuado control del dolor, se cursa alta a domicilio y se mantiene terapia con tamoxifeno y corticoides.

Tres meses después, el paciente consulta de nuevo por las mismas manifestaciones clínicas que en el episodio anterior, de

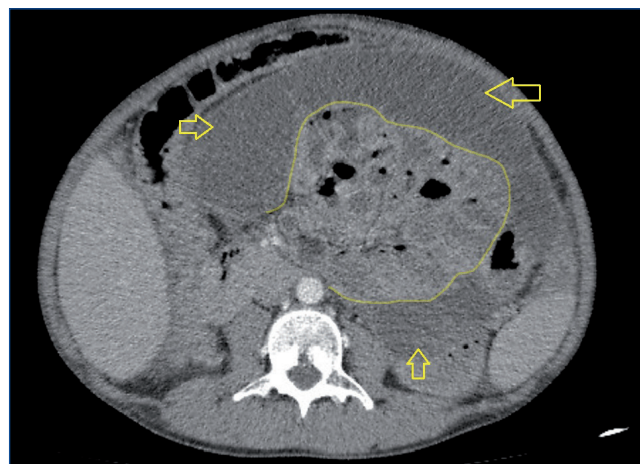


Figura 2. Tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso en fase venosa. Voluminosa colección intraperitoneal (flechas) que agrupa a las asas de yeyuno que forman un saco en la región epigástrica (círculo amarillo), que condiciona la dilatación duodenal y gástrica (no mostrado).

nuevo sin hallazgos analíticos relevantes. En nueva TC abdominal se corrobora la persistencia de la colección intraperitoneal, aunque con una reducción de tamaño significativa respecto a estudios previos. Además, hay un empeoramiento de los signos de obstrucción, con mayor dilatación y presencia de niveles hidroaéreos en las asas intestinales (fig. 3). Se decide en esta ocasión manejo conservador y se logra una resolución del cuadro en 15 días, tras lo cual se cursa alta a domicilio.

Posteriormente, el paciente permanece en HD y mantiene toma de tamoxifeno, encontrándose bien nutrido y asintomático en todas las esferas.

Pasados 6 años del episodio de suboclusión intestinal anteriormente referido, se solicita nueva TC abdominal como parte del protocolo para reentrada en lista de espera de trasplante renal y se encuentra en este estudio que no se aprecian colecciones, ascitis, ni signos de obstrucción intestinal. Sin embargo, presenta un peritoneo visceral engrosado que engloba a las asas intestinales y que en

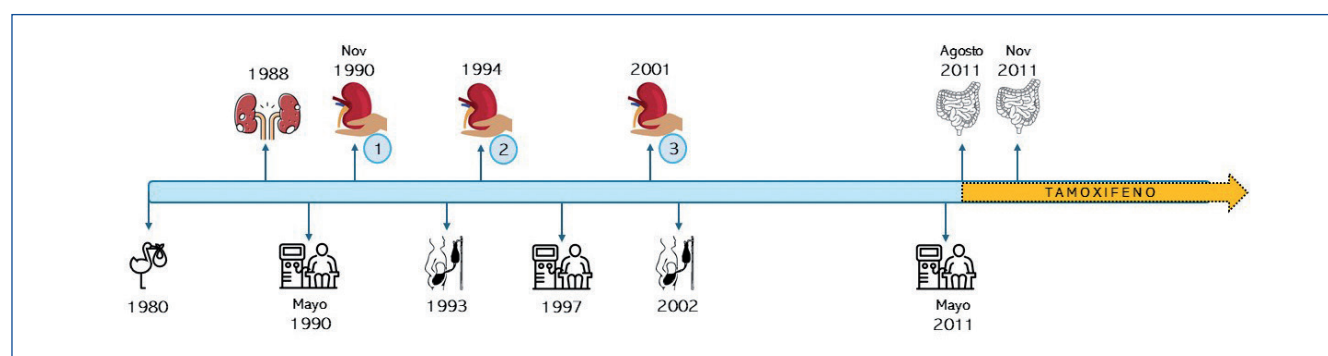


Figura 1. Esquema en forma de línea temporal. Resumen gráfico de los distintos eventos clave en la historia clínica del paciente.

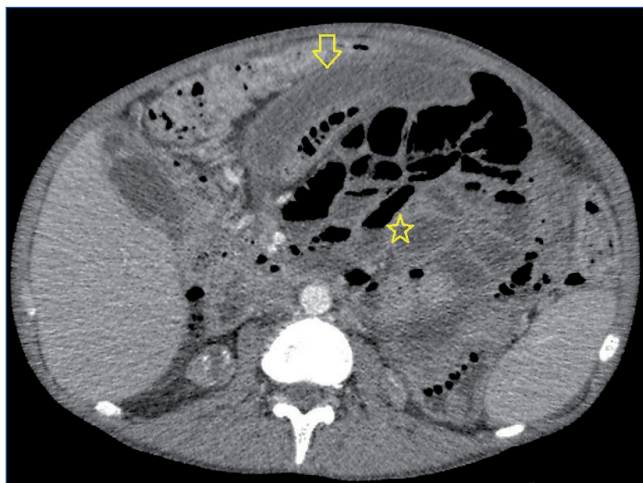


Figura 3. Tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso en fase venosa. Respecto al estudio previo, se aprecia una gran disminución de la colección intraperitoneal (flecha). Además, hay una mayor dilatación y niveles en las asas intestinales, que en el yeyuno se agrupan de forma anómala dentro del saco descrito (estrella).

el yeyuno forma el nido (*cocoon*) prototípico de la peritonitis encapsulante, en este caso sin calcificación peritoneal (fig. 4).

En un primer momento, el informe de la última prueba de imagen (fig. 4) no describía la persistencia del *cocoon* peritoneal y, puesto que no existían signos de obstrucción intestinal y había pasado un tiempo prudencial desde el último episodio sintomático, se decide asumir el control de la EPE y se retira el tratamiento de la entidad. Revisando no obstante el caso clínico *a posteriori*, encontramos los hallazgos previamente referidos, que demuestran la permanente fibrosis del peritoneo que forma la conocida cápsula.

Actualmente, el paciente se encuentra en terapia de HD domiciliaria, bien adaptado a la técnica y sin haber sufrido nuevos episodios sugestivos de recidiva de la enfermedad.

DISCUSIÓN

No existen actualmente estudios sólidos que determinen el mejor régimen de tratamiento para la EPE. La evidencia disponible orienta a una terapia basada en glucocorticoides, tamoxifeno y soporte nutricional. Otros fármacos, como el micofenolato mofetilo, la rapamicina, el sirolimus o la azatioprina no han demostrado claros beneficios^{7,11}. En algunos centros se lleva a cabo un descanso peritoneal cuando se encuentran modificaciones del transporte peritoneal y/o la ultrafiltración que podrían vaticinar una posible EPE, pero esta medida no tiene cabida ya en la enfermedad establecida¹². Como última y heroica actuación puede realizarse enterólisis quirúrgica, con desbridamiento de las adherencias peritoneales¹³. Pese al tratamiento, la EPE es un evento grave y con una altísima mortalidad, que asciende hasta el 35-50% en algunos registros⁷.

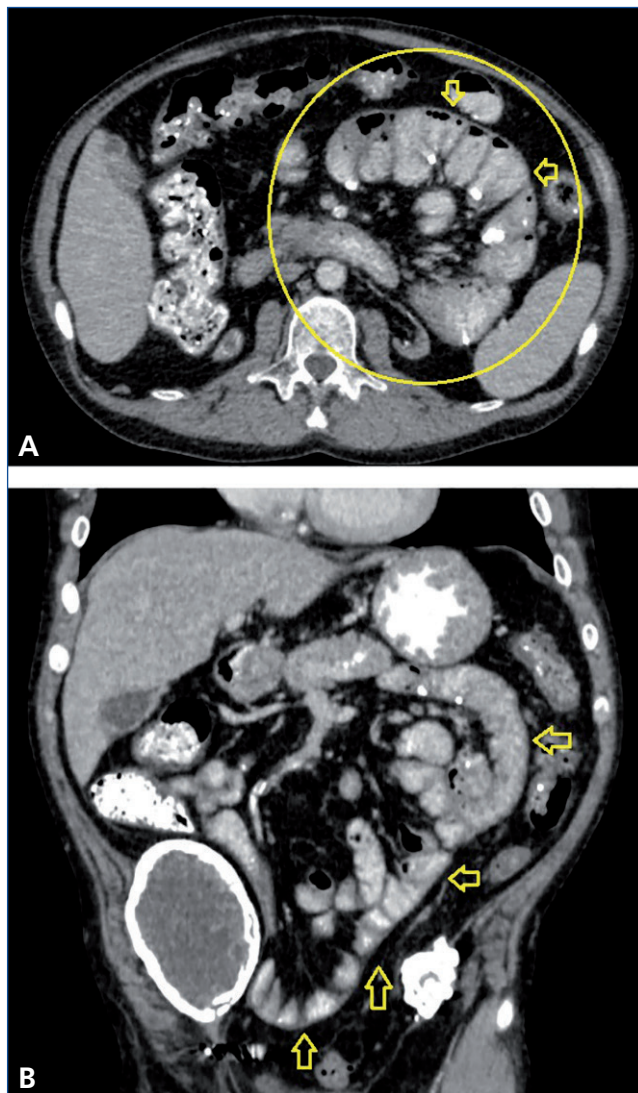


Figura 4. Tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso en fase venosa y contraste oral. Reconstrucciones en plano axial (A) y coronal (B). A) Asas de yeyuno agrupadas (círculo) por una cápsula de peritoneo visceral engrosado que las rodea (flechas). B) Peritoneo visceral fibrosado que rodea de manera extensa a las asas intestinales (flechas). No hay segmentos dilatados y existe buen paso de contraste oral. Se recogen también los injertos renales no funcionantes y calcificados en ambas regiones iliacas.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos indicado en el tratamiento del cáncer de mama. Además, se sabe que tiene una alta eficacia en patologías como la fibrosis renal y retroperitoneal o la enfermedad de Dupuytren¹⁴, aunque los mecanismos que determinan sus propiedades antifibróticas no se conocen con claridad. Los estudios clásicos han ligado este efecto a una modulación del factor de crecimiento y transformación β (TGF β) y otros factores de crecimiento tisular. Más recientemente, algunos estudios han de-

mostrado que el tamoxifeno bloquea los efectos del TGF β a través de la vía MAPK/ERK¹⁵, evitando la transformación de los fibroblastos peritoneales en miofibroblastos y reduciendo, por tanto, la producción de colágeno¹⁶. Además, se cree que podría disminuir la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular en las células mesoteliales actuando sobre los factores promotores de su síntesis, como el H19¹⁷. El uso del tamoxifeno en el tratamiento de la EPE está respaldado únicamente en estudios observacionales y existen evidencias contradictorias sobre sus beneficios⁷.

Tras una búsqueda exhaustiva, no hemos encontrado en la bibliografía registro de ningún caso de EPE con una resolución clínica como el que en este caso se presenta. Se ha descrito previamente una evolución favorable de pacientes diagnosticados de forma precoz en la fase inflamatoria de la enfermedad, pero no hay informes sobre una resolución (al menos sintomática) del cuadro tras haberse diagnosticado la EPE ya en fase

fibrótica y con episodios de obstrucción intestinal. Asimismo, no está bien establecido el tiempo de tratamiento estándar ni hay recomendaciones sobre el seguimiento a medio o largo plazo de los pacientes.

Con nuestra experiencia, nos atrevemos a formular la teoría de que la retirada del tamoxifeno podría ser segura en aquellos pacientes que permanezcan asintomáticos tras largos periodos, pues no se ha ligado la suspensión del tratamiento a una recidiva de la enfermedad. Además, podemos afirmar que el régimen de tratamiento con tamoxifeno no hace desaparecer el *cocoon* peritoneal, pero al parecer evita una progresión de la enfermedad que pudiera derivar en eventos potencialmente letales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burkart J, Bansal M. UpToDate. 2024. Encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis.
- Nakayama M, Miyazaki M, Hamada C, Ito Y, Honda K; Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. Pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis: lessons from findings of the past three decades in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2023;27:717-27. doi: 10.1007/s10157-023-02360-y. Epub 2023 Jun 6.
- Li J, Liu Y, Liu J. A review of research progress on mechanisms of peritoneal fibrosis related to peritoneal dialysis. *Front Physiol*. 2023;14:1220450. doi: 10.3389/fphys.2023.1220450. eCollection 2023.
- Krediet RT, Parikova A. Relative Contributions of Pseudohypoxia and Inflammation to Peritoneal Alterations with Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:1259-66. doi: 10.2215/CJN.15371121.
- Zhao H, Zhang HL, Jia L. High glucose dialysate-induced peritoneal fibrosis: Pathophysiology, underlying mechanisms and potential therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115246. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115246. Epub 2023 Jul 29.
- Alston H, Fan S, Nakayama M. Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *Semin Nephrol*. 2017;37:93-102. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.10.010.
- Pepereke S, Shah AD, Brown EA. Encapsulating peritoneal sclerosis: Your questions answered. *Perit Dial Int*. 2023;43:119-27. doi: 10.1177/08968608221125606. Epub 2022 Oct 2.
- Cheng XBJ, Bargman J. Complications of Peritoneal Dialysis Part II: Nonmechanical Complications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19:791-9. doi: 10.2215/CJN.0000000000000418. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38190143.
- Li A, Li L, Guo F, Zhou D, Yang W, Cui W, et al. The role of computed tomography in the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Ren Fail*. 2024;46:2312214.
- Basara Akin I, Altay C, Celik A, Secil M. Computed Tomography Features of Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *Can Assoc Radiol J*. 2019;70:233-8. doi: 10.1016/j.carj.2018.11.005. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922787.
- Jagirdar RM, Bozikas A, Zarogiannis SG, Bartosova M, Schmitt CP, Liakopoulos V. Encapsulating peritoneal sclerosis: Pathophysiology and current treatment options. *Int J Mol Sci*. 2019;20:5765. doi: 10.3390/ijms20225765. PMID: 31744097.
- Selgas R, Bajo M, Castro M, Sánchez-Tomero J, Cirugeda A. Managing ultrafiltration failure by peritoneal resting. *Perit Dial Int*. 2000;20:595-7. PMID: 11216544.
- Danford CJ, Lin SC, Smith MP, Wolf JL. Encapsulating peritoneal sclerosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24:3101-3111. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3101. PMID: 30065556.
- Lambi AG, Popoff SN, Benhaim P, Barbe MF. Pharmacotherapies in Dupuytren Disease: Current and Novel Strategies. *J Hand Surg Am*. 2023;48:810-21. doi: 10.1016/j.jhsa.2023.02.003. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36935324.
- Carthy JM, Sundqvist A, Heldin A, van Dam H, Kletsas D, Heldin CH, et al. Tamoxifen Inhibits TGF- β -Mediated Activation of Myofibroblasts by Blocking Non-Smad Signaling Through ERK1/2. *J Cell Physiol*. 2015;230:3084-92. doi: 10.1002/jcp.25049.
- Wilson RB, Archid R, Raymond MA. Reprogramming of mesothelial-mesenchymal transition in chronic peritoneal diseases by estrogen receptor modulation and tgf- β 1 inhibition. *Int J Mol Sci*. 2020;21:4158. doi: 10.3390/ijms21114158.
- Zhao T, Sun Z, Lai X, Lu H, Liu L, Li S, et al. Tamoxifen exerts anti-peritoneal fibrosis effects by inhibiting H19-activated VEGFA transcription. *J Transl Med*. 2023;21:614. doi: 10.1186/s12967-023-04470-3.

Erythropoietin resistance reveals ICD lead endocarditis in a hemodialysis patient

Özant Helvacı¹, Asil Demirezen¹, Özden Seçkin², Burak Sezenöz², Serkan Ünlü², Galip Güz¹

¹Gazi University Faculty of Medicine. Department of Nephrology. Ankara. Turkey

²Gazi University Faculty of Medicine. Department of Cardiology. Ankara. Turkey

NefroPlus 2024;16(2):84-87

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

ABSTRACT

Erythropoietin (EPO) resistance in hemodialysis (HD) patients is typically attributed to factors like inflammation or malnutrition, but infectious causes are less commonly considered. We present a unique case where EPO resistance led to the discovery of *Streptococcus gordonii* infection causing cardiovascular implantable electronic device (CIED) lead endocarditis in an HD patient. A 66-year-old female on maintenance HD with an arteriovenous fistula who had heart failure and an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) presented with fatigue, weight loss, and EPO resistance. She required monthly transfusions to maintain hemoglobin levels. Transesophageal echocardiography revealed vegetation on the ICD lead and blood cultures confirmed *S. gordonii* infection. After device removal and antibiotic treatment, the patient's condition improved, and she maintained hemoglobin levels with the usual EPO dosing. This case highlights the importance of considering infections in HD patients with refractory anemia and EPO resistance. CIED infections in HD patients may present atypically and can occur without catheters. *S. gordonii* can cause lead infections without traditional risk factors, emphasizing the need for a multidisciplinary approach to managing HD patients with CIEDs. To our knowledge, this is the first case of *S. gordonii* infection in an HD patient.

Resistencia a la EPO revela endocarditis del electrodo del ICD en paciente en hemodiálisis

RESUMEN

La resistencia a la eritropoyetina (EPO) en pacientes en hemodiálisis (HD) se atribuye típicamente a factores como la inflamación o la desnutrición, pero las causas infecciosas son menos consideradas. Presentamos un caso único en el que la resistencia a la EPO condujo al descubrimiento de una infección por *Streptococcus gordonii* que causó endocarditis del electrodo de un dispositivo electrónico implantable cardiovascular (DEIC) en una paciente en HD. Una mujer de 66 años en HD de mantenimiento con una fístula arteriovenosa que tenía insuficiencia cardíaca y un desfibrilador cardioversor implantable (DCI) presentó fatiga, pérdida de peso y resistencia a la EPO. Requirió transfusiones mensuales para mantener los niveles de hemoglobina. La ecocardiografía transesofágica reveló vegetaciones en el electrodo del DCI y los cultivos de sangre confirmaron la infección por *S. gordonii*. Tras la extracción del dispositivo y el tratamiento antibiótico, la situación de la paciente mejoró y mantuvo los niveles de hemoglobina con la dosificación habitual de EPO. Este caso destaca la importancia de considerar infecciones en pacientes en HD con anemia refractaria y resistencia a la EPO. Las infecciones de DEIC en pacientes en HD pueden presentarse de manera atípica y pueden ocurrir sin catéteres. *S. gordonii* puede causar infecciones del electrodo sin factores de riesgo tradicionales, enfatizando la necesidad de un enfoque multidisciplinario para manejar pacientes en HD con DEIC. Hasta donde sabemos, este es el primer caso de infección por *S. gordonii* en un paciente en HD.

Corresponding: Özant Helvacı, MD

Gazi University Medical School. Department of Nephrology.
Emniyet, Mevlana Blv. No:29, 06560 Yenimahalle/Ankara
drozant@hotmail.com

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

INTRODUCTION

Erythropoietin (EPO) resistance poses a significant challenge in hemodialysis (HD) patients, often linked to inflammation, malnutrition, and hyperparathyroidism¹. However, infectious etiologies are less frequently recognized but can have critical implications². This report presents a unique case where EPO resistance uncovered *Streptococcus gordonii* infection leading to cardiovascular implantable electronic device (CIED) lead endocarditis in an HD patient.

This is the first reported case of *S. gordonii* infection in an HD patient, highlighting the need for high suspicion of infections in patients with refractory anemia and CIEDs. We aim to present this case to discuss several vital teaching points on managing HD patients with CIED infections.

CASE REPORT

A 66-year-old female patient on thrice-weekly HD via a left arteriovenous fistula (AVF) for two years had a history of diabetes, coronary artery disease, heart failure, and ICD implantation four years ago. She presented with fatigue, weight loss, and EPO resistance over the past four months, requiring monthly transfusions to maintain hemoglobin levels. Despite maximal EPO dosing and proper iron indices, she needed at least two units of transfusions monthly to keep hemoglobin above 7 mg/dL. Five months ago, she underwent an endoscopy for dyspepsia. She was admitted for further evaluation.

Physical examination revealed a weak thrill on the AVF and low-grade fever (37.5-37.9 °C) unrelated to HD sessions. She had severe periodontal disease with recent teeth loss. Her ICD pocket site was non-tender. Iron, B12, folate, and copper deficiencies were ruled out. Laboratory results showed an elevated C-reactive

protein of 80 mg/dL (normal 0-5 mg/dL) and a recent hemoglobin level of 8 g/dL post-transfusion.

Transthoracic echocardiography (TTE) showed an ejection fraction of 45% with no valve vegetations but an ICD lead in the right atrium. Transesophageal echocardiography (TEE) revealed vegetation on the ICD lead (fig. 1). Simultaneously, blood cultures grew *S. gordonii*, confirming CIED infection.

The patient had no central lines that could be associated with bacteremia. Our two potential culprits were her severe periodontal disease and the endoscopy she had undergone. She was treated with sulbactam-ampicillin, and the ICD was removed. Appropriate dental treatment was provided. Following device removal and two weeks of IV antibiotics, she was completely healed.

Her ICD control revealed no ventricular tachycardia (VT) episodes in four years. Given the lack of VT demonstration and her ejection fraction over 35%, we decided not to re-implement the ICD.

Six months post-treatment, she regained weight and maintained hemoglobin levels of 10.5-11.5 g/dL with usual EPO dosing. She had no worsening heart failure symptoms.

DISCUSSION

Here we present a case of ICD lead endocarditis of a hemodialysis patient causing EPO resistance completely healing with device removal and antibiotics. Exploration for EPO resistance, the main reason the patient was referred to us in the first place, revealed the infection.

EPO resistance is defined as the failure to elevate hemoglobin levels with standard or maximal doses of EPO, given that iron indices are standard and other micronutrients such as B12, folate, and others are not deficient. 5-10% of all hemodialysis patients are likely affected by this condition. Inadequate dialysis, chronic inflammation, hyperparathyroidism, drugs, malignancies, several other factors, and rarely not easily recognizable infections are blamed for EPO resistance. However, in 1/3 of the cases, an apparent reason cannot be established¹⁻³. Our case again proves that EPO resistance may be caused by a subacute/chronic infection such as CIED lead endocarditis.

We were unable to trace the etiology of *S. gordonii* in our patient. We hypothesize that her severe periodontal disease, combined with her endoscopic procedure, caused a transient bacteremia and resulted in endocarditis. Current guidelines do not recommend routine antibiotic prophylaxis before endoscopy for patients with CIEDs⁴. However, HD patients can be more vulnerable than the normal population; antibiotic prophylaxis before specific procedures should be an area of further interest for this patient group.

Cardiovascular implantable electronic devices include permanent pacemakers (PM), ICD, and cardiac resynchronization ther-

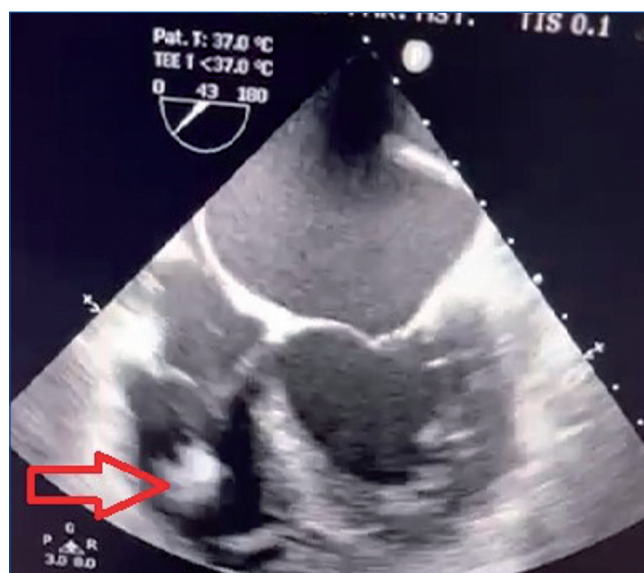


Figure 1. Transesophageal echocardiography showing vegetation attached to ICD lead (arrow).

apy (CRT). CIEDs are employed for heart failure with low ejection fraction, arrhythmia, and other indications⁵. Patients on hemodialysis (HD) frequently have cardiac problems that may require CIEDs. Recent studies suggest that 6-10% of all HD patients have CIED implanted⁶. Furthermore, when a CIED infection is present, those patients face a worse prognosis with increased mortality, more frequent urgent device removals, and an increased duration of hospitalization⁷. The most critical factor in precipitating CIED infection in this cohort of patients seems to be tunneled catheters⁸. The best way to tackle this issue is to refrain from HD catheters. The placement of the AVF contralateral to CIED is highly suggested. This was not the case for our patient, resulting in poor AVF function. We were fortunate that we did not have to re-implement the CIED. Another measure for patients who already have CIEDs that need renal replacement therapy can be switching to or starting with peritoneal dialysis (PD). For patients without a chance of a viable AVF or PD, CIEDs with epicardial leads or leadless pacemakers can be the solution⁹.

Echocardiography guidelines recommend initially evaluating patients with suspicious infectious complications associated with central lines and CIEDs with a combination of transthoracic and transesophageal echocardiography but not the initial alone¹⁰. Positron emission tomography should be pursued whenever needed since echocardiography cannot readily differentiate thrombus, infected material, and intracardiac masses in some cases⁵. In our case, blood cultures rendered PET unnecessary since *Streptococcus gordonii* was repeatedly reported for CIED-related or unrelated endocarditis^{11,12}.

The most frequently responsible organisms for CIED infections are gram-positive species like *S. aureus* and *S. epidermidis*, often associated with tunneled catheter infections¹³. *S. gordonii* is an opportunistic pathogen generally found in the oral cavity which causes infection in those with poor dental hygiene, periodontal disease, and foreign bodies such as CIED or artificial valves. This selective infectious pattern is better explained by the bacteria's ability to form biofilms on medical devices¹⁴.

The novelty of this case lies in the fact that *S. gordonii* caused a lead infection in an HD patient without a catheter, suggesting that *S. gordonii* can cause CIED infections even without traditional risk factors such as central venous catheters. To our

knowledge, *S. gordonii* has not been reported in hemodialysis patients but was reported in several episodes of PD peritonitis. Some of those PD patients also had poor dental status as the culprit^{15,16}.

American Heart Association guidelines on CIED treatment are unambiguous. Any CIED that is associated with lead or heart valve infections must be removed as immediately as possible. Failure to use this approach may increase mortality and hospital stays several fold. On the ground that the device is removed, proper antibiotics should be employed for at least 10-14 days⁴.

However, a cohort of patients like those with PM dependency will need re-implantation of the CIED. Fortunately, that was not the situation for our case; we thought the ICD was unnecessary since her EF was over 35% and she had not developed a VT attack in four years, so we decided not to re-implant the ICD. Furthermore, her AVF was created after ICD implantation but, unfortunately, to the ipsilateral side. Device removal also solved this AVF site selection problem. However, if we were obliged to re-implant the CIED, we should have chosen the patient's right side for the ICD pocket⁹.

CONCLUSION

EPO resistance can be the presenting sign of subacute CIED endocarditis. Rare pathogens should not be missed. Managing HD patients with CIEDs requires a multidisciplinary approach and a high index of suspicion to avoid disastrous results.

Conflict of interest

Written consent has been obtained from the patient. The authors declare no conflict of interest.

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

During the preparation of this work the authors used Grammarly professional and Chat-GPT 4 in order to detect grammar mistakes and provide a better English for the readers. After using this tools, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

REFERENCES

1. Bamgbola OF. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80:464-74. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.179>.
2. Santos EJF, Dias RSC, Lima JFB, et al. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:231-7. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S239151>.
3. Wu HHL, Chinnadurai R. Erythropoietin-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Patients Living with Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel).* 2022;8:103-14. <https://doi.org/10.1159/000521162>.
4. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44:3948-4042. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>.
5. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:458-77. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665>.
6. Saad TF, Ahmed W, Davis K, et al. Cardiovascular implantable electronic devices in hemodialysis patients: prevalence and implications

- for arteriovenous hemodialysis access interventions. *Semin Dial.* 2015;28:94-100. <https://doi.org/10.1111/sdi.12249>.
7. Opelami O, Sakhuja A, Liu X, et al. Outcomes of infected cardiovascular implantable devices in dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2014;40:280-7. <https://doi.org/10.1159/000366453>.
 8. Carrillo RG, Garisto JD, Salman L, et al. Contamination of transvenous pacemaker leads due to tunneled hemodialysis catheter infection: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:1097-101. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.01.009>.
 9. Nowak K, Kusztal M. Cardiac Implantable Electronic Devices in Hemodialysis and Chronic Kidney Disease Patients-An Experience-Based Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10:1745-53. <https://doi.org/10.3390/jcm10081745>.
 10. Chamat-Hedemand S, Bruun NE, Ostergaard L, et al. Proposal for the use of echocardiography in bloodstream infections due to different streptococcal species. *BMC Infect Dis.* 2021;21:689. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06391-2>.
 11. Wang Y, Xu R, Li M, et al. *Streptococcus gordonii* infectious endocarditis presenting as a neurocysticercosis mimic - A rare manifestation. *J Infect Public Health.* 2021;14:39-41. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.11.013>.
 12. Mosailova N, Truong J, Dietrich T, et al. *Streptococcus gordonii*: A Rare Cause of Infective Endocarditis. *Case Rep Infect Dis.* 2019;2019:7127848. <https://doi.org/10.1155/2019/7127848>.
 13. Hussein AA, Baghdy Y, Wazni OM, et al. Microbiology of Cardiac Implantable Electronic Device Infections. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2:498-505. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.019>.
 14. Park OJ, Kwon Y, Park C, et al. *Streptococcus gordonii*: Pathogenesis and Host Response to Its Cell Wall Components. *Microorganisms.* 2020;8:1852-65. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121852>.
 15. Cheung CY, Cheng NH, Chau KF, et al. *Streptococcus gordonii* peritonitis in a patient on CAPD. *Ren Fail.* 2011;33:242-3. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.552146>.
 16. Maraki S, Papadopoulou A, Nioti E, et al. Peritonitis due to *Streptococcus gordonii* in a patient treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Indian J Nephrol.* 2016;26:155-6. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.168144>.

Rabdomiólisis de repetición secundaria a enfermedad de depósito del glucógeno. A propósito de un caso

María Elena Pérez Arenas¹, Laura García Espinosa², José David Andrade³, Leticia Eguiraun Hernando⁴, Juan Bravo Feito², Diego Morante Martínez²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

²Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

³Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

⁴Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

NefroPlus 2024;16(2):88-91

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

RESUMEN

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por necrosis muscular, que se presenta habitualmente con mialgias, debilidad muscular y mioglobulinuria. Se presenta el caso de un paciente de 15 años con dos episodios de rabdomiólisis en el contexto de ejercicio físico y calor, con daño renal agudo e hipercalcemia grave que precisa ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y terapias renales sustitutivas para su manejo. Tras descartar las causas más frecuentes y, debido a la repetición de los episodios de rabdomiólisis con alteraciones hidroelectrolíticas graves, se amplía estudio y es diagnosticado de glucogenosis tipo VII. Este caso nos recuerda la importancia de descartar causas menos frecuentes en los cuadros de evolución tórpida o de repetición, así como prevenir y manejar minuciosamente las situaciones de lesión renal aguda en episodios de rabdomiólisis a la vez que se mantiene un control estrecho de los niveles de calcio, con especial énfasis en el periodo de recuperación del cuadro agudo.

Palabras clave: Rabdomiólisis. Hipercalcemia. Hemodiálisis. Enfermedad de almacenamiento del glucógeno. Insuficiencia renal.

Recurrent rhabdomyolysis secondary to glycogen storage disease. A case report

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a syndrome characterised by muscle necrosis, which usually presents with myalgias, muscle weakness and myoglobinuria. We report the case of a 15-year-old patient who presented with two episodes of rhabdomyolysis in the context of physical exercise and heat, secondarily developing acute renal damage and severe hypercalcaemia requiring admission to the Paediatric Intensive Care Unit and renal replacement therapies for management. After ruling out the most common causes and, due to repeated episodes of rhabdomyolysis with severe electrolyte disorders, he was diagnosed with type VII glycogenosis (homozygous variant in the PFKM gene). This case reminds us of the importance of studying less frequent causes in cases of torpid or recurrent evolution, as well as preventing and carefully managing situations of renal damage in episodes of rhabdomyolysis. It also shows us the need to maintain close control of calcium levels, with special emphasis on the recovery period of acute rhabdomyolysis.

Keywords: Rhabdomyolysis. Hypercalcaemia. Haemodialysis. Glycogen storage disease. Renal insufficiency.

Correspondencia: María Elena Pérez Arenas

Hospital Universitario la Paz, Paseo de la Castellana, 261,
CP 28046, Madrid.
elenaperez.a@hotmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El término rabdomiólisis hace referencia a un síndrome caracterizado por necrosis muscular y el consiguiente aumento de componentes musculares en la circulación sistémica¹.

Las causas más frecuentes en niños son infecciones virales, seguidas de traumatismos, hipertermia o exposición intensa al calor, etc. Sin embargo, en aquellos casos con evoluciones tórpidas o episodios de repetición, hay que tener presentes otras causas menos frecuentes, como miopatías metabólicas, errores congénitos del metabolismo o distrofias musculares².

La tríada clásica de presentación con mialgias, debilidad muscular y mioglobulinuria solo aparece en el 1-10% de los casos. La mayoría de los síntomas son inespecíficos, como dolor y debilidad muscular o tumefacción³, aunque la lesión renal aguda es una de las complicaciones más frecuentes.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 15 años que, como único antecedente personal, presentaba una crisis febril atípica a los 8 años. Consulta en junio por mialgias, vómitos y orinas oscuras de 4 días de evolución junto con oliguria.

En la anamnesis refiere una agresión física los días previos tras ejercicio físico intenso al sol.

En Urgencias, se realiza una analítica que pone de manifiesto elevación de creatinina (9,39 mg/dl) y urea (81 mg/dl), indicativos de lesión renal aguda (LRA) en estadio 3 según criterios KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) modificados por la *European Renal Best Practice* (ERBP). Asocia hiperpotasemia de 6,8 mmol/l y elevación de transaminasas (GOT de 420 UI/l y GPT de 931 UI/l). Dado el cuadro y el antecedente, se

plantea como primera sospecha diagnóstica una rabdomiólisis secundaria a ejercicio físico vigoroso en contexto de ola de calor.

Durante su evolución presenta aumento de transaminasas con pico máximo de GOT de 2.401 UI/l y GPT de 856 UI/l junto con creatina-cinasa (CK o CPK) de hasta 181.594 UI/l (fig. 1).

Diagnóstico y tratamiento

Ante la sospecha de rabdomiólisis, se inicia hiperhidratación. Pese a ello, persiste oligoanuria (diuresis < 0,4 ml/kg/h forzada con furosemida) y empeoramiento de la función renal con creatinina de hasta 17,6 mg/dl y urea de hasta 312 mg/dl. Precisa 3 sesiones de hemodiálisis, con respuesta poliúrica posterior y mejoría de cifras de creatinina. Asocia hipocalcemia con calcio iónico de hasta 0,99 mg/dl y necesita aportes (dosis máxima de 2.000 mg/día) para mantener niveles en rango de normalidad. Tras 14 días de ingreso, en los que destaca la pérdida ponderal de 10 kg, se decide alta con aportes de calcio. En ese momento, la creatinina se situó en 5,5 mg/dl y la CPK y las transaminasas, dentro de los valores de referencia considerados normales.

A las 48 horas vuelve a consultar en Urgencias por astenia y dolor abdominal, diuresis estable en 5-6 l/día. Impresiona el mal estado general y la deshidratación. Se repite analítica y se objetiva hipercalcemia grave (Ca total de 14,9 mg/dl e iónico de 1,8 mmol/L)⁴. Se administra hiperhidratación, furosemida y calcitonina, y, ante el escaso efecto, se realizan hasta dos sesiones de hemodiálisis en 12 horas sin mejoría de parámetros (fig. 2). Asocia calciuria (calcio/creatinina en orina 0,58 mg/mg) y aumento de α -1-microglobulina en orina (3,8 mg/dl).

Después de la segunda sesión de hemodiálisis, en contexto de hipercalcemia (Ca iónico de 1,65 mmol/l) e hiperpotasemia (6,6 mmol/l), presenta una crisis convulsiva generalizada tónico-clónica (< 30 s) que cede con midazolam. Se inicia hemodiafiltración.

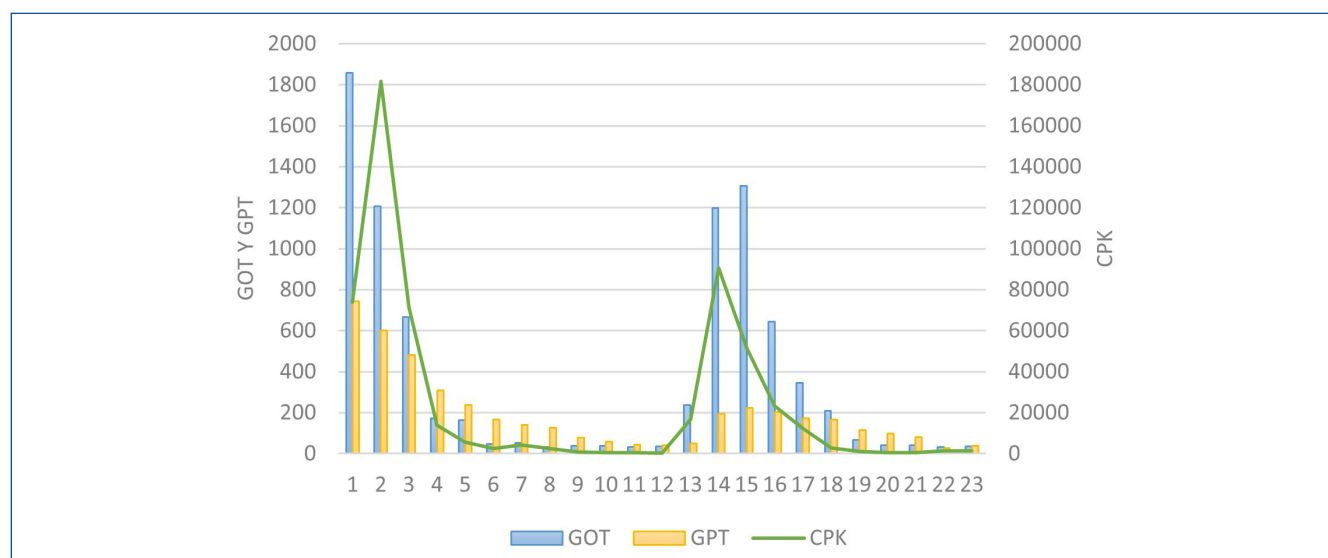


Figura 1. Evolución de los valores de transaminasas (UI/l) y creatina-fosfocinasa (UI/l). CPK: creatina-fosfocinasa; GOT: aspartato-aminotransferasa; GPT: alanina-aminotransferasa.

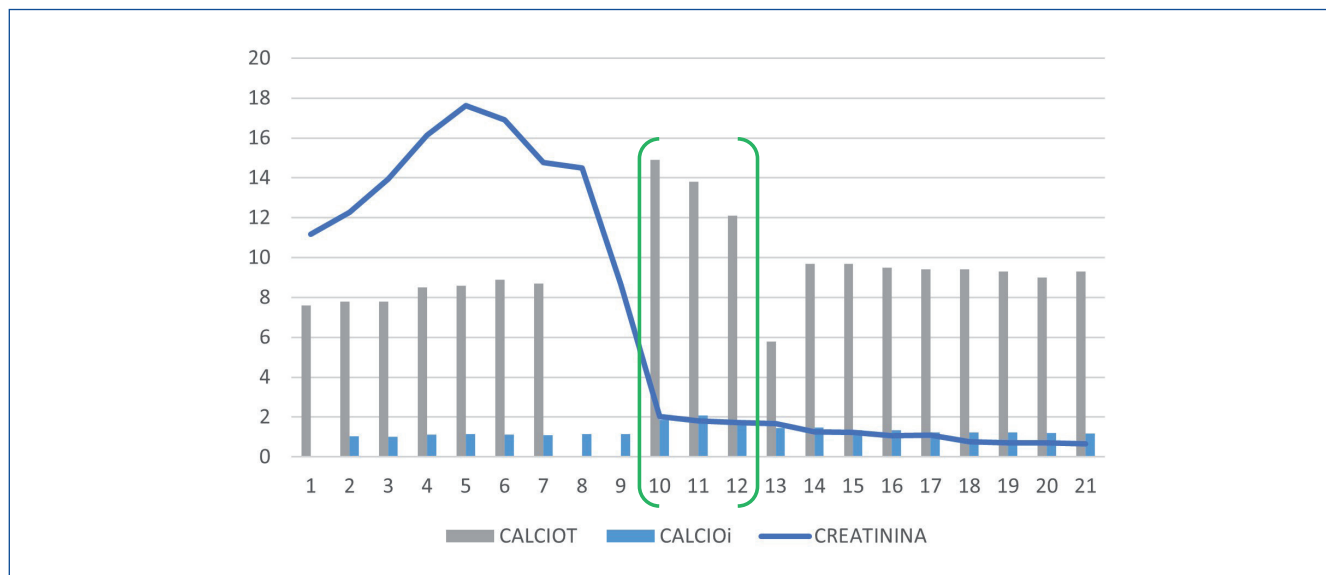


Figura 2. Evolución en días de cifras de creatinina (mg/dl), calcio iónico (mmol/l) y total (mg/dl). Corchetes verdes: periodo de 6 sesiones de hemodiálisis (diarias).

ción venovenosa continua con bolsas de diálisis baja en calcio para mejor control de la calcemia que se mantiene 72 horas. Tras el episodio de crisis y coincidiendo con pico febril, presenta nuevo repunte de CPK de hasta 90.748 UI/l, con empeoramiento de la función renal y poliuria.

En este contexto y con el aumento de CPK, se amplía estudio genético, neurológico y metabólico.

Evolución

Posteriormente, presenta buena evolución clínica y analítica, con normalización de niveles de calcio total e iónico, así como de la función renal (creatinina de 0,66 mg/dl, urea de 34 mg/dl y CPK de 497 UI/l). Tras 15 días de ingreso, se decide alta a domicilio con control ambulatorio. Desde entonces se mantiene asintomático, aunque persisten niveles de CPK ligeramente elevados (último control = 1.363 UI/l), con función renal y transaminasas normales. El estudio genético revela una mutación compatible con glucogenosis tipo VII (variante en homocigosis en el gen *PFKM*), entidad que explica la evolución tórpida del paciente y los cuadros de rabdomiólisis de repetición ante los desencadenantes referidos en la historia clínica.

DISCUSIÓN

La rabdomiólisis se manifiesta desde formas asintomáticas hasta casos muy graves con una elevación extrema de enzimas musculares, alteraciones electrolíticas graves y LRA. La causa principal de la rabdomiólisis es una falta de adenosina-trifosfato (ATP) que imposibilita el intercambio de Na/Ca y produce un aumento de calcio en el sarcoplasma. Como consecuencia se produce citólisis enzimática y lisis celular, lo que provoca un aumento sérico de fósforo (P), mioglobina, CPK, lactato deshidrogenasas (LDH) y aldolasa^{5,6}. En los primeros días, debido a la entrada de calcio en

los miocitos dañados y la respuesta disminuida de los músculos a la PTH, los pacientes presentan hipocalcemia; posteriormente, durante la fase de recuperación, los niveles de calcio se normalizan o incluso se muestran elevados debido a la salida de calcio de los músculos. Son frecuentes la hiperpotasemia (K) e hiperfosforemia secundarias a la salida masiva de K y P de los músculos, con el consiguiente riesgo de arritmias cardíacas. Se va a producir una hipovolemia secundaria a un tercer espacio, debido a la entrada de líquidos en los músculos dañados. A nivel renal, entre el 15 y el 50% presentan LRA, aunque es menor en aquellos con niveles de CPK al ingreso inferiores a 15.000-20.000 UI/l⁷. Más del 25% de los casos asocian disfunción hepática, típicamente reversible, con elevación de GOT y GPT⁷.

El marcador analítico de rabdomiólisis es la elevación de la CPK por encima de 5 veces el valor normal; los niveles comienzan a elevarse a partir de 2-12 horas del inicio del daño muscular y alcanzan el máximo entre las 24 y las 72 horas. También se puede determinar mioglobina en orina, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico puesto que, debido a su rápida excreción y metabolización, en muchos casos los niveles se han normalizado cuando los pacientes son valorados. Otras pruebas de primera línea serían: hemograma, creatinina y urea para valorar la función renal, gasometría (alteraciones iónicas y descartar posible acidosis), enzimas hepáticas y LDH. Es importante realizar un electrocardiograma para valorar posibles arritmias y un análisis de tóxicos en orina para descartar alcohol o drogas como causa.

Como hemos mencionado previamente, las causas más frecuentes son adquiridas. Sin embargo, debemos pensar en enfermedades genético-metabólicas subyacentes en aquellos pacientes que presenten rabdomiólisis o episodios de orinas oscuras de repetición tras esfuerzo físico, ayuno o infecciones virales, así como en aquellos casos de intolerancia al ejercicio con calam-

bres y cansancio intenso desde la primera infancia. Es importante investigar antecedentes familiares de rabdomiólisis o intolerancia al ejercicio⁸.

Este caso nos planteó dos grandes cuestiones durante su manejo. Por un lado, el episodio inicial, dada la edad y el desencadenante, impresionaba de rabdomiólisis secundaria a ejercicio físico con calor extremo. Sin embargo, al presentar un segundo episodio tras una crisis convulsiva de escasos segundos de duración, aunque las convulsiones pueden ser causa probable de rabdomiólisis en el 5% de los casos, nos planteamos ampliar el estudio etiológico dada la discordancia entre la gravedad de la presentación clínica y los respectivos desencadenantes^{3,9}. Finalmente, los resultados genéticos revelaron que el paciente presentaba una glucogenosis tipo VII o déficit de fosfofructocinasa y esta es la causa de rabdomiólisis de repetición ante desencadenantes como ejercicio o crisis convulsivas. Esta entidad es una enfermedad autosómica recesiva englobada en el grupo de errores congénitos del metabolismo que condiciona una presentación clínica heterogénea caracterizada por miopatía que asocia mialgias, fatiga con el ejercicio y mioglobinuria⁶.

Por otro lado, el manejo del calcio en pacientes con rabdomiólisis nos supone un gran reto, pues requiere una monitorización muy estrecha de los niveles, puesto que, además, en la fase oligúrica la hipocalcemia generalmente es asintomática. Nuestro paciente presentó una hipocalcemia llamativa al inicio, con rápida mejoría tras optimizar aportes, normalizando niveles plasmáticos. Sin embargo, al mantener la misma dosis de aportes de calcio y con respuesta poliúrica abundante, en 48 horas desarrolló una hipercalcemia sintomática refractaria al tratamiento volviendo a necesitar terapia renal sustitutiva. Esto se ha descrito en fases de recuperación debido a la salida de calcio de los músculos dañados junto con un hiperparatiroidismo secundario (en el contexto de la LRA) y aumento de niveles de calcitriol. Tanto Vives-Corróns *et al.*⁶ como Imai *et al.*¹⁰ presentan casos con una evolución simi-

lar respecto a los niveles de calcio séricos. De hecho este último, comenta la necesidad de más casos para establecer una pauta de calcio en el momento de hipocalcemia¹⁰. Esto nos lleva a plantear la necesidad de más estudios para definir desde qué cifra de hipocalcemia y hasta qué dosis máxima habría que administrar suplementos de calcio en fases iniciales de rabdomiólisis para evitar hipercalcemia grave posterior.

CONCLUSIONES

Es importante tener en cuenta que no toda rabdomiólisis es secundaria únicamente al ejercicio físico o calor extremo. En aquellos casos de episodios repetidos de rabdomiólisis o intolerancia al ejercicio o bien en ausencia de un desencadenante claro, hay que descartar causas secundarias, principalmente genético-metabólicas. Además, en los cuadros de rabdomiólisis es fundamental prevenir y manejar minuciosamente las situaciones de LRA, así como mantener un control estrecho de los niveles de calcio, haciendo especial hincapié en el periodo de recuperación del cuadro agudo. Finalmente, hay que recordar que la glucogenosis tipo VII se asocia con un mayor riesgo de hipertermia maligna (HM), incluso en ausencia de polimorfismos en los genes *RyR1* y *CACNA1S*, como es el caso de nuestro paciente, junto con mayor sensibilidad a los agentes desencadenantes de HM, como la succinilcolina¹¹. Actualmente esta patología no tiene tratamiento específico y es fundamental la prevención de los episodios de rabdomiólisis e HM, evitando el ejercicio intenso, así como inyecciones de toxina botulínica, succinilcolina y anestésicos inhalados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Financiación

No se ha recibido financiación.

REFERENCES

1. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol*. 2020;267:877-82.
2. Harmer MJ, Nijloveanu V, Thodi E, Ding WY, Longthorpe C, Fenton-Jones M, et al. Paediatric rhabdomyolysis: A UK centre's 10-year retrospective experience. *J Paediatr Child Health*. 2023;59:346-51.
3. Baeza-Trinidad R. Rabdomiólisis: un síndrome a tener en cuenta. *Med Clinica*. 2022;158:277-83.
4. Rica Echevarría I, Vela Desojo A, Grau Bolado G. Metabolismo fosfocálcico. *Pediatr Integral* 2020;XXIV:268-275.
5. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*. 2014;18:224.
6. Vives-Corróns JL, Koralkova P, Grau JM, Mañú Pereira MDM, Van Wijk R. First description of phosphofructokinase deficiency in Spain: identification of a novel homozygous missense mutation in the PFKM gene. *Front Physiol*. 2013;4.
7. Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem*. 2017;50:656-62.
8. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Dis Mon*. 2020;66:101015.
9. Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child*. 2015;100:793-7.
10. Imai R, Akimoto T, Takeda S ichi, Muto S, Kusano E. Is calcium replacement therapy unnecessary for severe hypocalcemia associated with rhabdomyolysis? *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:172-3.
11. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.

Collapsing focal segmental glomerulosclerosis due to SARS-CoV-2: A scary diagnosis

Carolina Freitas Henriques¹, José Mário Durães², Luís Resende², Rubina Miranda¹, Gil Silva²

¹Internal Medicine Department. Hospital Dr. Nélio Mendonça. Funchal. Portugal

²Nephrology Department. Hospital Dr. Nélio Mendonça. Funchal. Portugal

NefroPlus 2024;16(2):92-96

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

ABSTRACT

Collapsing focal segmental glomerulosclerosis (collapsing FSGS) is a rare morphological variant of focal and segmental glomerulosclerosis characterized by collapse of the glomerular capillaries, podocytes hypertrophy and hyperplasia and severe tubulointerstitial disease. The pathogenesis is still unclear and multiple conditions as viral infections, autoimmune disorders and drugs can be the cause of this entity. One of the most described risk factors is the presence of *APOL1* gene mutation, generally seen in Black race patient with sub-Saharan African descent. Most recently, SARS-CoV-2 has been associated with this entity with a few cases described in the available data. Here we report a case of a 70-year-old patient without any history of kidney disease, who was infected with COVID-19 and admitted to the hospital with non-oliguric acute kidney injury KDIGO stage III. Due to the non-recovery of renal function, laboratory blood tests were performed and tested positively for antinuclear antibodies (ANA) and antineutrophil cytoplasmic antibodies PR-3. Renal computerized tomography showed normal sized kidneys with normal cortical and parenchymal differentiation. Because of the suspicion of ANCA vasculitis, the patient started immunosuppression with methylprednisolone and cyclophosphamide and a kidney biopsy was performed, which showed a collapsing focal segmental glomerulosclerosis. The patient didn't recover renal function and started hemodialysis, which maintained until these days. After deliberation by the medical team, following clinical, laboratory and histological findings, the diagnosis of FSGS collapsing was assumed to be more likely due to SARS-CoV-2 infection. This case report aims to highlight a rare entity which treatment and management remains unknown with poor prognosis. Since the beginning of the COVID-19 pandemic in December of 2019, few cases were described.

Keywords: Glomerular diseases. Collapsing glomerulopathy. Kidney. SARS-CoV-2.

INTRODUCTION

Collapsing focal segmental glomerulosclerosis (collapsing FSGS) is a rare morphological variant of FSGS characterized by segmental and focal collapse of the glomerular capillaries, podocytes hypertrophy and hyperplasia and severe tubulointerstitial disease. Pathogenesis has not yet been clarified and generally the most usual form of clinical presentation is nephrotic syndrome. This entity is commonly observed in patients with human immunodeficiency virus infection. However, it can be idiopathic and, since 2020, it has been described in association with SARS-CoV-2 infection. The

treatment of this entity remains unknown. Unfortunately, this glomerulopathy has poor prognosis, with rapid progression to end-stage renal disease requiring definitive renal replacement therapy.

Here, the authors present a case of an adult with a collapsing FSGS due to SARS-CoV-2 infection.

CASE REPORT

70-year-old female Caucasian patient with a personal history of essential hypertension controlled and treated with lercanidipine 10 mg and valsartan 160 mg, with no other relevant personal history. The patient was admitted to the hospital on January 20 of 2022 for asthenia, diarrhea and dyspnea with five days of duration. Two weeks before hospital admission, on January 5 of 2022, the patient had been diagnosed with mild COVID-19 infection and presented with a dry cough, odynophagia and generalized myalgias which were treated only with paracetamol 1000 mg every 8 hours for two days with complete relief of symptoms. From the personal history, it should be noted that

Corresponding: Carolina Freitas Henriques

Internal Medicine Department. Hospital Dr. Nélio Mendonça.
Avenida Luís de Camões n.º 57. 9004-514 Funchal. Ilha da Madeira. Portugal
anacarolinah@campus.ul.pt

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

this patient had not been vaccinated against the SARS-CoV-2 virus. The patient denied fever, weight loss, vomiting, abdominal pain, arthralgias, skin lesions, urinary symptoms. On physical examination, was noted a respiratory frequency of 25 breaths per minute, blood pressure of 188/78 mmHg, heart rate 110 beats per minute and bimalleolar oedema. Laboratory results showed normocytic normochromic anemia with hemoglobin 8.3 g/dL, platelets $239 \times 10^3/\mu\text{L}$, serum creatinine 7.96 mg/dL (baseline 1.01 mg/dL) and serum urea 301 mg/dL, hyperkalemia 5.9 mmol/L, C-reactive protein 18 mg/dL and sedimentation velocity greater than 120 mm. The urine analysis showed countless erythrocytes, rare leukocytes and proteins of 300mg/dL. Arterial gasometry collected with a FIO_2 of 21% showed metabolic acidemia (pH 7.30, PaCO_2 23 mmHg, PaO_2 103 mmHg, SaO_2 98.3%, HCO_3^- 11.8 mmol/L). She was admitted for non-ol-

iguric acute kidney injury (AKI) KDIGO stage III of an unclear etiology. From the study carried out during hospitalization, the patient presented a normal peripheral blood smear, hypoalbuminemia, hypercholesterolemia, urinary protein/creatinine ratio 13.89 g/g, positive antinuclear antibodies (ANA) with a title of 1/320 and positive antineutrophil cytoplasmic antibodies PR-3 (ANCA) with a title of 1/160, namely 139.8 U/mL. Anti-glomerular basement membrane antibodies were negative. The serum complement levels were normal. The RT-PCR SARS-CoV-2 test was persistently positive. Viral serology tests for hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV), cytomegalovirus (CMV), human herpes virus 8 (HHV-8), Epstein Barr virus (EBV) and Parvovirus B19 (PB19) were all negative. The remaining analytic results and etiological analytical study are presented in table 1 and table 2, respectively. A renal

Table 1. Analytical results

Analytical parameters	Results	Reference value
Hemoglobin (g/dL)	8.3	13.7-17.3
Hematocrit (%)	35	40.0-51.0
White blood cell count ($10^3/\mu\text{L}$)	9.2	4.8-10.8
Platelets ($10^3/\mu\text{L}$)	239	144.0-440.0
Sedimentation velocity (mm)	> 120	< 20
Creatinine (mg/dL)	7.96	0.70-1.20
Blood urea nitrogen (mg/dL)	301.0	16.6-48.5
Sodium (mmol/L)	139.0	136.0-145.0
Potassium (mmol/L)	5.90	3.50-5.10
Chloride (mmol/L)	95.0	98.0-107.0
Phosphorus (mmol/L)	5.20	2.50-4.50
Calcium (mmol/L)	8.38	8.90-10.30
Albumin (g/L)	27.5	35.0-62.0
GPT (U/L)	26.2	< 33.0
GOT (U/L)	29.0	< 32.0
Alkaline phosphatase (U/L)	45.0	35.0-104.0
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	23.0	5.0-36.0
Total bilirubin (mg/dL)	0.17	< 1.20
Lactate dehydrogenase (U/L)	313.0	< 250.0
Total cholesterol (mg/dL)	244.0	< 200.0
C-Reactive protein (mg/dL)	18.0	< 5.0
Creatine kinase (U/L)	238.0	< 170.0
B-type natriuretic peptide (pg/mL)	5467	< 300
Urine analysis II	Density: 1.008; pH: 8.0; nitrites: negative; proteins: 300 mg/dL; glucose: 70 mg/dL; leukocytes: rare; erythrocytes: countless;	

Table 2. Etiological analytical study

Analytical parameters	Results	Reference value
Complement C3 (mg/dL)	103.0	70.0-176.0
Complement C4 (mg/dL)	30.9	12.0-36.0
Serum protein electrophoresis		
– Total protein (g/L)	55.9	60.0-80.0
– Albumin (g/L)	25.4	38.0-49.0
– Alfa 1 (g/L)	4.4	1.8-3.5
– Alfa 2 (g/L)	8.8	3.4-7.4
– Beta 1 (g/L)	4.9	3.8-6.4
– Beta 2 (g/L)	4.7	1.7-5.0
– Gama (g/L)	7.7	6.8-15.0
– Albumin/globulin ratio	0.83	
General serum immunology		
– IgG (mg/dL)	882.0	700.0-1600.0
– IgA (mg/dL)	370.0	70.0-400.0
– IgM (mg/dL)	78.0	40.0-230.0
– Kappa free light chains	253.0	170.0-370.0
– Lambda free light chains	147.0	90.0-210.0
– Kappa/lambda ratio	1.72	1.35-2.65
Antinuclear antibodies	Positive 1/320	
Anti-DsDNA antibodies	Negative	
Antineutrophil cytoplasmic antibodies PR-3 (ANCA)	Positive 1/160 139,8 U/mL	
Anti-glomerular basement membrane antibodies (Anti-GBM)	Negative	
HIV ½ antibody/antigen test	Negative	
HCV serology: Anti-HCV	Negative	
HBV serology: HBsAg, Anti-HBs and Anti-HBc	Negative	
IgG and IgM Cytomegalovirus antibodies	Negative	
Parvovirus B19 IgG antibodies	Negative	
Epstein-Barr virus VCA-IgG, VCA-IgM and EBNA-IgG	Negative	
Influenza A and B RT-PCR test	Negative	
Blood cultures (aerobic and anaerobic)	Negative	
Urine culture	Negative	
Stool culture	Negative	

and urinary tract computed tomography showed normal sized kidneys and no evidence of an obstructive cause for the AKI. Initially, the main diagnostic hypothesis was ANCA vasculitis, so the patient started immunosuppressive treatment therapy with methylprednisolone and then cyclophosphamide. Subsequently, for a better understanding of the clinical picture, a renal biopsy (fig. 1 and 2) was carried out, which revealed «19 glomeruli in terminal sclerosis due to glomerulonephritis; in the remaining

17 glomeruli, there were sclerosing lesions of varying size with adhesions to Bowman's capsules and a large part with evident podocyte hyperplasia and hypertrophy with drops of resorption leading to the collapse of the capillary balloons (collapsing form of segmental sclerosis), severe tubulointerstitial disease with intense lymphoplasmocytic infiltrate; the blood vessels didn't show any changes». After this unexpected biopsy result and excluding other etiologies, the medical team considered has the

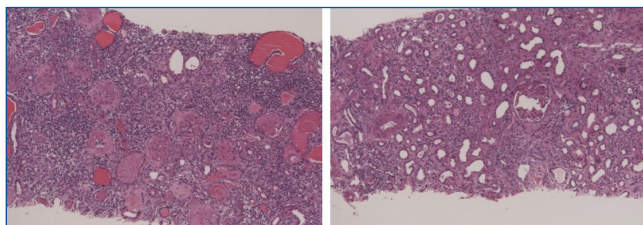


Figure 1. Photomicrographs showing severe tubulointerstitial disease with intense lymphoplasmacytic infiltrate (hematoxylin-eosin, 100x).

most likely diagnosis to be collapsing FSGS associated with SARS-CoV-2 infection. Unfortunately, due to the lack of improvement in renal function and no clinical response to immunosuppressive therapy, the patient started hemodialysis and was discharged on a chronic dialysis program.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Collapsing FSGS is a rare, complex and serious entity. It is considered a morphological variant of FSGS that has been gaining great interest in the scientific community for a number of reasons. It has a global distribution and in the last few years, incidence has been increasing with a predilection for individuals of the Black race¹. This disorder is known for a rapidly progress to end-stage renal disease with no therapy available currently².

Many etiologies have been described for this entity, which may be idiopathic or have a secondary cause, namely viral infections (PB19, CMV, VHB, VHC, EBV and Influenza virus), autoimmune diseases like systemic lupus erythematosus and Still's disease or the use of high doses of pamidronate or interferon alpha³. At the moment, collapsing FSGS is the most common nephropathy associated with human immunodeficiency virus infection. It is interesting to note that the association of ANCA vasculitis with collapsing FSGS is exceedingly rare, with only one case of ANCA

vasculitis documented in the available literature⁴. In that clinical case described by Singh et al., a male patient presented with 3 months of intermittent fever, dry cough, arthralgias in small joints and sub-nephrotic proteinuria of 2.4 g. On the other hand, in this clinical case, the patient did not experience any systemic symptoms suggesting vasculitis, in addition to having nephrotic proteinuria, which makes this hypothesis less likely.

On the other hand, patients with mutations in the *APOL1* gene have been shown to be more prone to the onset of this entity, particularly Black individuals of sub-Saharan African descent. More recently, it is known that SARS-CoV-2 infection is associated with this disorder and few cases are described in the literature since the emergence this virus in December of 2019 in Wuhan, a province from China. Thus, it is believed that this diversity of causes and/or probable associations shows that collapsing FSGS is not a singular pathology, but rather an end product of different insults culminating in an identical histological outcome⁵.

The pathogenesis of collapsing FSGS associated with SARS-CoV-2 (COVAN) is not yet fully understood. It is believed that several mechanisms act together and are responsible for kidney damage, namely a cytokine storm caused by the inflammatory response, direct cytopathic damage through the use of angiotensin-converting enzyme two as a substrate and endothelial damage, among others. Several studies carried out on patients infected with SARS-CoV-2 have shown that on hospital admission, around 40% to 60% of patients have proteinuria, 25% have hematuria and 19% have high serum creatinine levels⁶.

Generally, from a histological point of view, podocytes undergo phenotypic and immunohistochemical changes with prominent hypertrophy and hyperplasia, collapse of glomerular capillaries tufts with pseudocrescents formation^{7,8}. Although characteristic glomerular changes defined this entity, tubulointerstitial involvement can occur like tubular atrophy, interstitial fibrosis, edema, inflammation and the formation of microcysts⁹.

According to the cases reported in the literature, this glomerulopathy manifests with nephrotic range proteinuria, arterial hypertension, hypoalbuminemia, hypercholesterolemia and edema¹⁰. The diagnosis is made throughout the histological evaluation of the renal biopsy where the respective glomerular alterations are found.

According to a longitudinal analysis published in 2022, which included 23 patients with collapsing FSGS, all the patients presented with nephrotic range proteinuria without oliguria¹¹. Sixty-one percent (n = 14) of the patients required dialysis on admission and seven of these remained on a chronic dialysis program after hospital discharge. Of the patients who did not require dialysis and the patients who became dialysis-independent, none of them achieved total recovery of renal function to baseline values and all were left with proteinuric chronic kidney disease. This study, although retrospective, highlights the variability of the long-term outcome of this entity.

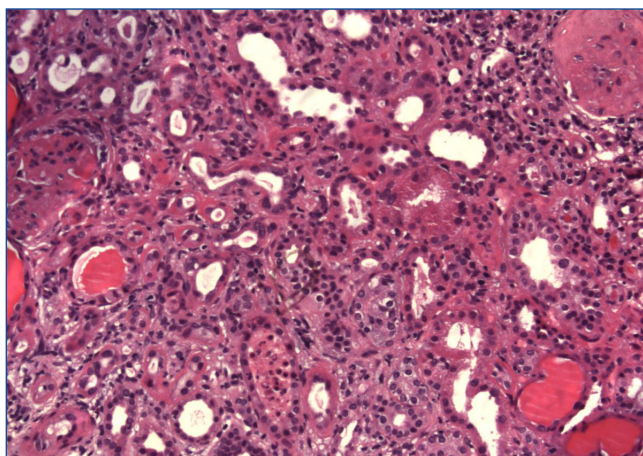


Figure 2. Photomicrograph showing proliferating podocytes and collapsed tuft (hematoxylin-eosin, 200x).

In short, with this clinical case, the authors aim to demonstrate one of the most serious manifestations of SARS-CoV-2 infection with serious and chronic kidney damage and want to highlight the importance and urgency of conducting prospective studies in the treatment of collapsing FSGS. The rapid progression to end-stage renal disease and the need for renal function replacement therapy is real and deserves to be taken seriously.

Conflict 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.

This case report has never been submitted before.

REFERENCES

1. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5:940-5. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017.
2. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM, Shortland JR, Davlouros P, Vlachojannis JG, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2006;104:75-82. doi: 10.1159/000093993.
3. Freitas G, Praxedes M, Malheiros D, Testagrossa L, Dias C, Woronik V. Glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) colapsante associada ao parvovírus B19: Relato de caso. *J Bras Nefrol.* 2015;37:121-6. doi: 10.5935/0101-2800.20150017.
4. Singh N, Rath M, Nada R, Sharma A, Goyal A, Ramachandran R, et al. Collapsing glomerulopathy in a case of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Indian J Nephrol.* 2016;26:138-41. doi: 10.4103/0971-4065.161022.
5. Mubarak M. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis: Current concepts. *World J Nephrol.* 2012;1:35-42. doi: 10.5527/wjn.v1.i2.35.
6. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16:14. doi: 10.2215/CJN.09610620.
7. Cutrim E, Neves P, Campos M, Wanderley D, Teixeira-Junior A, Muniz M, et al. Collapsing Glomerulopathy: A Review by the Collapsing Brazilian Consortium. *Front Med.* 2022;9:846173. doi: 10.3389/fmed.2022.846173.
8. Mubarak M, Kazi JI. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a morphological lesion in search of Nosologic identity. *Nephrol Urol Mon.* 2011;3:240-6. doi: 10.5527/wjn.v1.i2.35.
9. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:529-42. doi: 10.2215/CJN.04121206.
10. Piko N, Ekart R, Hojs R, Bevc S. COVID-19-Associated Nephropathy: An Emerging Clinical Entity. *EMJ Nephrol.* 2022;10:84-9. doi:10.33590/emjnephrol/22-00055.
11. Kudose S, Santoriello D, Bomback A, Sekulic M, Batal I, Stokes M, et al. Longitudinal Outcomes of COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy and Other Podocytopathies. *JASN.* 2021;32:2958-69. doi: 10.1681/ASN.2021070931.

Desafíos clínicos en la exteriorización de un catéter de diálisis peritoneal enterrado: caso clínico

Camila Solano Rivera, Miguel González-Rico, Marco Montomoli, Caterina Rodríguez Velásquez, Boris Marcelo Gonzales Candia

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2024;16(2):97-99

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

Presentamos el caso de una paciente de 50 años, originaria de Canadá, con antecedentes de hipertensión arterial y enfermedad renal crónica en estadio 5 de causa no especificada. No disponíamos de informes previos, pero el último filtrado glomerular estimado (FGe) registrado era menor a 10 ml/min/1,73 m², aunque no había requerido diálisis debido a la ausencia de síntomas. En su primera visita a nuestro Servicio, presentaba un FGe de 6 ml/min/1,73 m², permanecía asintomática y refirió ser portadora de un catéter de diálisis peritoneal enterrado, implantado en Londres hacía 2 años y 5 meses. La radiografía de abdomen confirmó la correcta ubicación del catéter en la pelvis menor.

Al revisar la bibliografía, encontramos que el catéter correspondía al tipo Moncrief-Popovich, que se caracteriza por un diseño con forma de cuello de cisne y cola de cerdo, y con un manguito externo más largo que el interno¹. El método de implantación utilizado en este tipo de catéteres difiere del convencional, ya que el segmento externo del catéter se deja enterrado, a nivel subcutáneo, durante la colocación inicial. Esto permite un tiempo de cicatrización de 3 a 5 semanas en un entorno estéril antes de realizar una incisión cutánea para exteriorizar el segmento^{1,2}.

El catéter Moncrief-Popovich ofrece varias ventajas potenciales y destaca la reducción en la incidencia de infecciones y fugas, lo que contribuye a un manejo más seguro. También facilita una mejor adaptación psicológica del paciente, al reducir la ansiedad asociada con la intervención. Además, permite una planificación anticipada, similar a la creación de una fístula arteriovenosa (FAV), para optimizar su uso de forma personalizada y eficiente³.

En un estudio español se compararon 29 pacientes en un grupo control con 25 pacientes del grupo Moncrief-Popovich, así

como con 11 pacientes con el mismo tipo de catéter implantado durante más de 4 semanas. Los resultados mostraron una cicatrización superior en el grupo Moncrief-Popovich (el 96-100 frente al 55% del grupo control) y una menor incidencia de infección en el orificio de salida (el 36-56 frente al 69%)⁴.

Sin embargo, existen posibles desventajas de la intervención, como la formación de hematomas o seromas en el «bolsillo subcutáneo», que pueden dificultar la recuperación. También existe el riesgo de daño al catéter durante la exteriorización, lo cual podría afectar a su funcionalidad. Además, el proceso implica dos intervenciones quirúrgicas: una para la implantación y otra para la exteriorización, lo que incrementa la complejidad del tratamiento. Otra limitación es la posible disfunción del catéter si se exterioriza tras más de 6 meses de su implantación⁴.

En este caso, el catéter de nuestra paciente llevaba implantado 2 años y 5 meses en el momento de la visita. Algunos estudios sugieren que el tiempo que el catéter permanece enterrado antes de su exteriorización no afecta a su supervivencia ni al estado de transporte de la membrana peritoneal⁵.

Para exteriorizar el catéter, nos basamos en las indicaciones de Crabtree². Identificamos el catéter embebido en el tejido subcutáneo y realizamos una pequeña incisión (2 cm) en el área del catéter, usando anestesia local (mepivacaína al 20%). Con una pinza de tipo Kocher disecamos cuidadosamente el tejido hasta localizar el catéter (vídeo 1). Una vez identificado, colocamos una sutura de seda alrededor del catéter para evitar su reintroducción durante la extracción y procedimos a retirarlo de forma controlada, preservando los tejidos circundantes (vídeo 2). Luego de verificar su integridad retiramos el tapón (el catéter en el momento de la implantación queda lleno para evitar la formación de fibrina) y conectamos el prolongador. Sin embargo, tras conectarlo al sistema de recambio peritoneal completo el catéter funcionaba mal. Crabtree sugiere que, aunque el catéter puede permanecer enterrado durante meses o años, la permeabilidad puede restaurarse con irrigación rápida usando una jeringa de 60 ml con solución salina. Además, comenta que no es inusual que se recupere algo de material fibrinoso durante el proceso de irrigación y que, en casos poco frecuentes, un catéter obstruido puede requerir la instilación de activador tisular

Correspondencia: Camila Solano Rivera

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Avenida Blasco Ibáñez, 17, 46010. Valencia.

camilasolano310@gmail.com

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

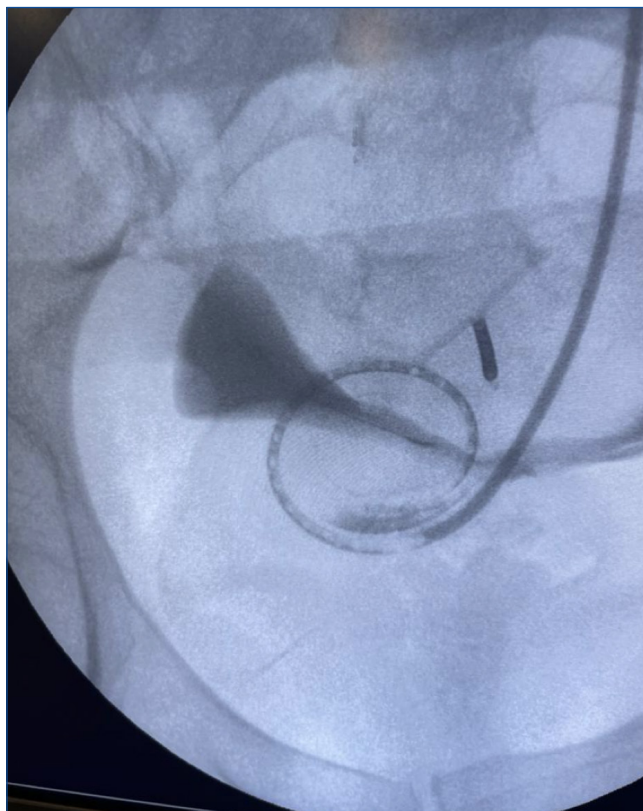


Figura 1. Salida del contraste principalmente por los orificios más proximales, con defectos de repleción en el resto del trayecto.

del plasminógeno, manipulación intraluminal con un alambre o, en última instancia, una exploración laparoscópica para restaurar su funcionalidad de flujo².

Ante la disfunción, como primer paso decidimos realizar una administración de contraste para observar el relleno mediante laparoscopia. El contraste salía rápidamente por los orificios más proximales, con defectos de repleción en el resto del trayecto

(fig. 1). Ante esto, se manejó inicialmente como una obstrucción por fibrina, utilizando solución fisiológica según lo indicado por Crabtree: para la mezcla, usamos 9 ml de solución fisiológica y 1 ml de heparina al 5%; descartamos 3 ml e infundimos el resto (en el prolongador caben 7 ml). Finalmente, administramos alteplasa: si se usa el catéter Fresenius, se aplican tres jeringas precargadas de 2 mg/2 ml cada una y, si es Baxter, dos jeringas. El tratamiento con alteplasa se realizó durante 4 horas, tras lo cual el catéter fue vaciado sin conseguir que funcionara.

Se introdujo, finalmente, una guía flexible con la intención de desplegar el catéter, lo que podría liberarlo si este estuviese adherido externamente (vídeo 3). Seguidamente usamos un cepillo para citologías de colangiopancreatografía retrógrada por vía endoscópica, que permitió recorrer el trayecto del catéter repetidamente. A pesar de estos intentos, tras la nueva administración de contraste, el líquido seguía saliendo solo por los primeros orificios. Como medida adicional, colocamos un nuevo catéter con balón. Guiándonos por dos puntos de referencia radiopacos, se localizó la zona del defecto para el pase de contraste. El catéter se avanzó hasta encontrar resistencia. En ese punto, se incrementó la presión del balón hasta un diámetro de 4 mm, lo que permitió distender el catéter (diámetro original de 3,5 mm) (vídeo 4). Tras ello, en la última prueba con contraste, observamos una difusión más homogénea del contraste (vídeo 5) y posteriormente se comprobó el correcto funcionamiento del sistema completo con buen ritmo de infusión y drenaje.

La resolución de la disfunción del catéter Moncrief-Popovich tras un periodo prolongado de implantación implicó un reto clínico considerable. Este caso subraya el papel fundamental de la nefrología intervencionista en el cuidado del paciente renal. La exteriorización después de más de 2 años presentó dificultades técnicas que requirieron un abordaje multiinstrumental, logrando un resultado final satisfactorio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moncrief JW, Popovich RP, Broadrick LJ, He ZZ, Simmons EE, Tate RA. The Moncrief-Popovich catheter. A new peritoneal access technique for patients on peritoneal dialysis. *ASAIO J.* 1993;39:62-5. PMID: 8439683.
2. Crabtree JH. Selected best demonstrated practices in peritoneal dialysis access. *Kidney Int Suppl.* 2006;(103):S27-37. doi: 10.1038/sj.ki.5001913. PMID: 17080108.
3. Alba MM, Cianfrone P, Comi N, Fuiano G, Cuello D, Villalba DO. Catéteres peritoneales ocultos: una experiencia patagónico-calabresa. *Nefrología Argentina.* 2015;13:60-3.
4. de Alvaro F, Selgas R, Bajo MA, Serrano P, Fernández-Reyes MJ, del Peso G, et al. Moncrief's technique for peritoneal catheter placement: experience of a CAPD unit. *Adv Perit Dial.* 1994;10:199-202. PMID: 7999827.
5. Elhassan E, McNair B, Quinn M, Teitelbaum I. Prolonged duration of peritoneal dialysis catheter embedment does not lower the catheter success rate. *Perit Dial Int.* 2011;31:558-64. doi: 10.3747/pdi.2010.00160. Epub 2011 May 31. PMID: 21632444.

Vídeo 1. Incisión cutánea y localización del catéter.

Vídeo 2. Colocación de sutura para evitar su reintroducción y facilitar la extracción.

Vídeo 3. Se introdujo, finalmente, una guía flexible con la intención de desplegar el catéter, lo que podría liberarlo si éste estuviese adherido externamente.

Vídeo 4. Paso de cepillo para citologías de colangiopancreatografía retrógrada por vía endoscópica.

Vídeo 5. Última prueba con contraste en la que se observa una difusión más homogénea a lo largo del recorrido del catéter.

Herramientas clave en la evaluación de donantes y receptores de órganos

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2024;16(2):100-102

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

En el ámbito del trasplante de órganos, la optimización de la compatibilidad entre donantes y receptores es crucial para garantizar resultados exitosos. Las herramientas diseñadas para evaluar factores inmunológicos, funcionales y clínicos permiten personalizar las decisiones, predecir resultados postrasplante y mejorar la gestión del proceso. A continuación, se presentan las métricas y tecnologías más destacadas en este campo, integrando nuevas herramientas y sus aplicaciones clínicas.

CPRA (CALCULATED PANEL REACTIVE ANTIBODIES)

El CPRA es un indicador que mide el nivel de sensibilización inmunológica de un receptor hacia posibles donantes, basado en la presencia de anticuerpos específicos contra antígenos leucocitarios humanos o HLA. Cuanto mayor es el CPRA, más difícil es encontrar un donante compatible, ya que indica una mayor probabilidad de rechazo.

Cálculo del CPRA en diferentes regiones

1. Europa

El cálculo del CPRA se realiza mediante datos proporcionados por el *Eurotransplant Reference Laboratory* (ETRL), utilizando herramientas como la *[Virtual PRA Calculator]* (<https://www.etril.org/vPRA.aspx>) para identificar incompatibilidades inmunológicas adaptadas a las características genéticas de la población europea¹.

2. Estados Unidos

En este contexto, la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) utiliza una base de datos nacional que permite estimar el CPRA considerando las frecuencias locales de antígenos HLA. Las herramientas de cálculo integran las características de los anticuerpos específicos del receptor para optimizar las asignaciones de órganos².

Correspondencia: Marco Montomoli

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Member of UEMS Section of Nephrology.

marcomontomoli@hotmail.it

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

Interpretación del CPRA

- 0%: el receptor es compatible con todos los donantes estándar.
- 100%: el receptor es incompatible con todos los donantes estándar.

Importancia clínica

El CPRA prioriza a pacientes altamente sensibilizados, aumentando sus posibilidades de recibir un órgano compatible y reduciendo el riesgo de rechazo^{1,2}.

KDPI (KIDNEY DONOR PROFILE INDEX)

El KDPI mide la calidad relativa del riñón de un donante basado en sus características clínicas, demográficas y funcionales³.

Diferencias regionales en el cálculo del KDPI

1. Estados Unidos

Basado en modelos estadísticos nacionales, clasifica los riñones según su calidad relativa:

- KDPI bajo (< 20%): riñón de alta calidad.
- KDPI alto (> 85%): mayor riesgo de fallo temprano del injerto.

2. Europa

Aunque no se dispone de una calculadora oficial de KDPI ajustada a las características demográficas de la población europea, la herramienta *KTOP (Kidney Transplantation Outcome Predictions)* puede ser una alternativa valiosa⁴.

- KTOP ofrece predicciones personalizadas sobre la supervivencia postrasplante, riesgo de fallo del injerto y mortalidad.
- Incluye factores como edad del donante, tiempo de isquemia fría, coincidencias HLA y características del receptor.
- Está diseñada específicamente para el contexto europeo, utilizando datos de Eurotransplant como base.
- La versión experta permite ajustar parámetros clave y proporciona predicciones a intervalos personalizados, aumentando la precisión de la evaluación.

Limitación principal

La KTOP está basada exclusivamente en datos de riñones provenientes de donantes fallecidos por muerte encefálica. Por tanto, su aplicabilidad para riñones de donantes vivos u otros tipos de donantes es limitada.

EPTS (ESTIMATED POST-TRANSPLANT SURVIVAL)

El EPTS estima la probabilidad de supervivencia de un receptor después del trasplante renal, utilizando factores individuales como edad, tiempo en diálisis, presencia de diabetes y trasplantes previos.

Interpretación del EPTS

- EPTS bajo: indica una alta probabilidad de supervivencia prolongada postrasplante.
- Los órganos con KDPI bajo (alta calidad) suelen asignarse a receptores con EPTS bajos para maximizar la longevidad del injerto⁵.

HERRAMIENTAS ADICIONALES PARA LA EVALUACIÓN DE DONANTES Y RECEPTORES

1. ESRD Risk Tool for Kidney Donor Candidates

Esta herramienta calcula el riesgo a largo plazo de enfermedad renal terminal en donantes vivos, integrando factores como

edad, sexo, función renal y antecedentes médicos. Proporciona estimaciones a 15 años y de por vida⁶.

2. Renal Graft Failure Prediction Tools⁷

Estas herramientas evalúan el riesgo de fallo del injerto renal en distintos momentos:

- En el momento del trasplante: considera edad del donante, compatibilidad HLA y causa de la enfermedad renal.
- A los 7 días postrasplante: incorpora retraso en la función del injerto y función renal inicial.
- Al año postrasplante: evalúa eventos adversos durante el primer año.

EVALUACIÓN DEL BENEFICIO DE TRASPLANTE EN PACIENTES MAYORES

Existen herramientas clave para evaluar la viabilidad y el beneficio del trasplante en pacientes mayores con esperanza de vida limitada. Estas herramientas ayudan a tomar decisiones informadas al equilibrar riesgos y beneficios:

1. Predicting 3-Year Survival for Incident Elderly ESRD Patients⁸

Estima la probabilidad de supervivencia a 3 años en pacientes ancianos que inician diálisis, ayudando a determinar si el tras-

Tabla 1. Herramientas de evaluación para trasplantes de órganos

Herramienta	Descripción resumida	Principales limitaciones
CPRA (Calculated Panel Reactive Antibodies)	Evalúa el nivel de sensibilización inmunológica basado en anticuerpos HLA	Requiere datos precisos de frecuencias HLA
KDPI (Kidney Donor Profile Index)	Mide la calidad relativa del riñón del donante según factores clínicos y demográficos	No hay herramienta KDPI ajustada a Europa
KTOP (Kidney Transplantation Outcome Predictions)	Predice supervivencia postrasplante y riesgo de fallo del injerto usando datos europeos	Solo se aplica en donantes en muerte encefálica
EPTS (Estimated Post-Transplant Survival)	Calcula la probabilidad de supervivencia del receptor tras el trasplante	No considera factores específicos del receptor postrasplante
ESRD Risk Tool for Kidney Donor Candidates	Estima el riesgo a largo plazo de ESRD en donantes vivos	Limitada a donantes vivos, excluye donantes fallecidos
Renal Graft Failure Prediction Tools	Predice fallo del injerto en diferentes momentos postrasplante	Depende de datos completos del donante y el receptor
Predicting 3-Year Survival for Incident Elderly ESRD Patients	Evalúa viabilidad del trasplante en ancianos en diálisis	Enfocada exclusivamente a poblaciones ancianas
Guide Transplant Referral for Incident Dialysis Patients Over 70	Guía derivaciones de trasplante para pacientes mayores	Solo aplicable a pacientes mayores de 70 años
iBox (predicción de pérdida del injerto)	Predice riesgo de pérdida del injerto hasta 10 años postrasplante	Acceso restringido a centros afiliados

plante puede mejorar significativamente su calidad de vida y supervivencia.

2. Guide Transplant Referral for Incident Dialysis Patients Over 70⁹

Identifica a pacientes mayores de 70 años en diálisis que podrían beneficiarse más del trasplante que del hecho de permanecer en diálisis, considerando predicciones de mortalidad y beneficios clínicos.

Ambas herramientas resaltan la necesidad de una evaluación personalizada y detallada en esta población para optimizar los resultados del trasplante.

LA IBOX: INNOVACIÓN EN PREDICCIÓN DE PÉRDIDA DEL INJERTO¹⁰

Desarrollada por el Paris Transplant Group, la iBox utiliza un algoritmo avanzado que integra datos clínicos, funcionales, histológicos e inmunológicos para predecir la probabilidad de fallo del injerto renal hasta 10 años después del trasplante.

Características y aplicaciones

- Validada en más de 7.500 pacientes, ofrece resultados precisos en diversos contextos clínicos.
- Su uso está limitado a centros de trasplante afiliados y no es de acceso público general.
- Ayuda a optimizar la gestión clínica y facilita el desarrollo de nuevos tratamientos inmunosupresores.

CONCLUSIONES

El uso de herramientas avanzadas como CPRA, KDPI, junto con soluciones innovadoras como la iBox y calculadoras específicas para predicción de riesgos, refuerza la capacidad de los profesionales para tomar decisiones informadas (tabla 1). Estas tecnologías no solo mejoran la precisión en la selección de donantes y receptores, sino que también pueden contribuir a anticipar y gestionar posibles complicaciones, asegurando mejores resultados a largo plazo en los trasplantes.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eurotransplant Reference Laboratory. Virtual PRA Calculator [Internet]. Disponible en: <https://www.etril.org/vPRA.aspx>.
2. United Network for Organ Sharing (UNOS). CPRA Calculators [Internet]. Disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>.
3. Eurotransplant. KDPI Adaptations [Internet]. Disponible en: <https://www.eurotransplant.org/>.
4. Kidney Transplantation Outcome Predictions (KTOP) Calculator [Internet]. Disponible en: <https://riskcalc.org/ktop/>.
5. OPTN Allocation Calculators: EPTS [Internet]. Disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/epts-calculator/>.
6. ESRD Risk Tool for Kidney Donor Candidates [Internet]. QxMD. Disponible en: https://qxmd.com/calculate/calculator_622/esrd-risk-tool-for-kidney-donor-candidates.
7. Renal Graft Failure Prediction Calculators [Internet]. QxMD. Disponible en: <https://qxmd.com>.
8. Predicting 3-Year Survival for Incident Elderly ESRD Patients [Internet]. QxMD. Disponible en: https://qxmd.com/calculate/calculator_292/.
9. Guide Transplant Referral for Incident Dialysis Patients Over 70 [Internet]. QxMD. Disponible en: https://qxmd.com/calculate/calculator_787/.
10. Paris Transplant Group. iBox Technology [Internet]. Disponible en: <https://paristransplantgroup.com/ibox-technology/>.