

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



■ REVISIÓN MONOGRÁFICA

- Recurrencia de la enfermedad glomerular en el trasplante renal. Aproximación diagnóstica y terapéutica

■ ARTÍCULOS DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- *Highlights* de la Conferencia de controversias KDIGO sobre mujer y salud renal
- Manejo de la infección oculta por virus de la hepatitis B en hemodiálisis: comprendiendo nuevos escenarios

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- A veces una neumonía es sólo el principio...

■ CASOS CLÍNICOS

- Unmasking Bartter Syndrome Type 3 in a Patient with Parkinson's Disease: A Diagnostic Challenge
- Crisis renal esclerodérmica y glomerulonefritis C3, ¿causalidad o coexistencia?
- Postpartum thrombotic microangiopathy: A diagnostic challenge of atypical haemolytic uraemic syndrome in a middle-income country
- Unexplained pulmonary infiltrates in a kidney transplant recipient: A case of sirolimus-induced diffuse alveolar hemorrhage

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Reabsorción grave de bóveda craneal por hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Del Excel al eCRF: herramientas web para recoger datos en nefrología (guía práctica 2025)

Edición para la Formación Médica Continuada 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*

© 2025 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 —

www.fundacionrenal.com

PROGRAMA DE EJERCICIO EN DIÁLISIS

Desde 2016

- 852 pacientes con ERC beneficiados
- 105 entrenadores deportivos



Colaboran:



Universidad
Camilo José Cela



CAMPUS
DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL

Universidad
de Alcalá

Universida^{de} de Vigo



Universidad
Europea
LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid



UNIVERSIDAD
NEBRIJA

Los premios
más veteranos
de la nefrología
española



FUNDACIÓN **RENAL**
— ESPAÑOLA —

Envía tu candidatura a los **Premios Íñigo Álvarez de Toledo de Investigación en Nefrología**



XXXVIII Edición de
los Premios en
**Investigación en
Nefrología**



XXVI Edición de
los Premios en
**Enfermería
nefrológica**

BASES E INFORMACIÓN EN:



www.fundacionrenal.es



Plazo de presentación de candidaturas hasta el
30 de junio de 2026

REVISIÓN MONOGRÁFICA

- 1 • **Recurrencia de la enfermedad glomerular en el trasplante renal. Aproximación diagnóstica y terapéutica**
Javier Azores-Moreno, Lina León-Machado, María Maldonado, Ana Mendoza, Irene Vázquez-Raso, María Soriano, Afroditi Konstantouli, Ruth Martínez-Galindo, Carlos Jiménez-Martín, María López-Oliva, Gema Fernández-Juárez

ARTÍCULOS DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- 13 • **Highlights de la Conferencia de controversias KDIGO sobre mujer y salud renal**
Iara da Silva Santos, José Luis Pérez Canga, Adriana Puente García, Marco Montomoli, Marta Arias-Guillén
- 20 • **Manejo de la infección oculta por virus de la hepatitis B en hemodiálisis: comprendiendo nuevos escenarios**
Fabiola Dapena Vielba, Julia Audié Gil, David Hernán Gascuña, Paula Manso del Real, María Dolores Arenas Jiménez

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 26 • **¿Cuál es el efecto de un tratamiento intensivo (con objetivo de una presión arterial sistólica de menos de 120 mmHg) en comparación con un tratamiento estándar (con objetivo de una presión arterial sistólica de menos de 140 mmHg) en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2?**
Bi Y, Li M, Liu Y, Li T, Lu J, Duan P, et al.; BPROAD Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025;392:1155-67.
Análisis crítico: José Manuel Valdivielso
- 33 • **¿Puede la depleción profunda de células B con obinutuzumab aumentar las tasas de remisión renal en pacientes con nefritis lúpica activa?**
Furie RA, Rovin BH, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, et al.; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. N Engl J Med. 2025;392:1471-83. doi:10.1056/NEJMoa2410965.
Análisis crítico: Carlos Novillo Sarmiento, Cristina Rabasco Ruiz
- 37 • **¿Es el fracaso renal agudo (FRA) un predictor independiente y significativo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)? ¿La gravedad del FRA se correlaciona con el riesgo subsiguiente de eventos cardiovasculares mayores (ECM)?**
Florens N, Aymes E, Gauthier V, Frimat L, Laville M, Bedo D, et al. Acute kidney injury as a key predictor of cardiovascular events in chronic kidney disease patients: the CKD-REIN study. Clin Kidney J. 2024;17:sfae337.
Análisis crítico: María Martínez Manrique, Francisco Mateo de Castro, Angelo Falconi Sarmiento, María Isabel Acosta Ochoa
- 41 • **¿Los niveles de bicarbonato sérico se asocian con el riesgo de mortalidad en pacientes añosos en distintas etapas de la enfermedad renal crónica avanzada?**
Lombardi G, Chesnaye NC, Caskey FJ, Dekker FW, Evans M, Heimbürger O, et al; EQUAL study investigators. Longitudinal serum bicarbonate and mortality risk in older patients with advanced chronic kidney disease: analyses from the EQUAL cohort. Clin Kidney J. 2024;17:sfae254.
Análisis crítico: Florentina Rosique López, Fernando Hadad-Arrascue, Pedro Pablo Ortuño López, Juan Bernardo Cabezuelo Romero
- 44 • **¿Es eficaz y segura la espironolactona en pacientes en diálisis?**
Walsh M, Collister D, Gallagher M, Mark PB, de Zoysa JR, Tyrwhitt J, et al.; ACHIEVE Investigators. The Aldosterone Blockade for Health Improvement Evaluation in End-Stage Renal Disease (ACHIEVE) Trial: Rationale and Clinical Research Protocol. Can J Kidney Health Dis. 2025;12:1-9.
Análisis crítico: Ana María García-Prieto, Almudena Vega, Diego Barbieri

- 47 • **¿Cuál es el efecto de la monitorización remota de la diálisis peritoneal automatizada (RM-APD) en la mortalidad y las complicaciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares, sobrecarga de líquidos e insuficiencia de la eficiencia de la diálisis en pacientes adultos que inician la diálisis peritoneal?**
Paniagua R, Ramos A, Ávila M, Ventura MJ, Nevarez-Sida A, Qureshi AR, Lindholm B; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Remote monitoring of automated peritoneal dialysis reduces mortality, adverse events and hospitalizations: a cluster-randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2025;40:588-97.
 Análisis crítico: Paloma Sánchez Hernández, Agustín Ortega Cerrato, Juan Pérez Martínez, Francisco Javier Centellas-Pérez
- 52 • **¿Ofrecen los agonistas del péptido similar al glucagón tipo1 (GLP-1) beneficios en la población trasplantada renal con diabetes?**
Orandi BJ, Chen Y, Li Y, Metoyer GT, Lentine KL, Weintraub M, et al. GLP-1 receptor agonists in kidney transplant recipients with pre-existing diabetes: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13:374-83.
 Análisis crítico: Aina Quilis Pellicer, Elena Galván Barrilero, Asunción Sancho Calabuig, Emma Calatayud Aristoy

CASO CLÍNICO CERRADO

- 57 • **A veces una neumonía es sólo el principio...**
 Celia Rodríguez Tudero, Manuel Heras Benito, Angelo Falconi Sarmiento, Elena Villanueva Sánchez, Danniell Ruddy Quispe Ramos, Néstor Leonardo Sampedro Chica, Karla Antonela Pinoargote Cañar, Milagros Paola Avendaño Escorcía, Sandra Milena Cepeda Rodríguez, Alberto Martín Arribas, Luis Armando Correa, María del Pilar Fraile Gómez

CASOS CLÍNICOS

- 60 • **Unmasking Bartter Syndrome Type 3 in a Patient with Parkinson's Disease: A Diagnostic Challenge**
 Nuno Pardal, Ana Rita Oliveira, Daniela Penteado Salgueiro, Marta Batoca Sousa, Luís Pontes Santos
- 62 • **Crisis renal esclerodérmica y glomerulonefritis C3, ¿causalidad o coexistencia?**
 Gema Sánchez Sánchez, María Patrocinio Rodríguez Benítez, Coca-Mihaela Vieru, Francisco Javier Díaz Crespo
- 66 • **Postpartum thrombotic microangiopathy: A diagnostic challenge of atypical haemolytic uraemic syndrome in a middle-income country**
 Hugo Arturo Tirapé-Castro, Lía Cristina Cajamarca-Sacta, Fernando Martínez-Arias, Angélica María Solís-Manzano, Pablo Gabriel Cevallos Morejón, Daniela Macarena Mediavilla Paredes
- 73 • **Unexplained pulmonary infiltrates in a kidney transplant recipient: A case of sirolimus-induced diffuse alveolar hemorrhage**
 Taha Enes Cetin, Betul Alkan Sahin, Tugrul Tigin Alp Gurlevik, Fikri Hakan Acar, Omer Faruk Akcay, Ulver Deric

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 77 • **Reabsorción grave de bóveda craneal por hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica**
 Edgar Solís Vargas, Valeria de Jesús Martínez, José Sánchez Plaza

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 80 • **Del Excel al eCRF: herramientas web para recoger datos en nefrología (guía práctica 2025)**
 Marco Montomoli

UN LIBRO ILUSTRADO PARA FOMENTAR LA SALUD RENAL DESDE LA INFANCIA



Distribución gratuita en
colegios y centros educativos

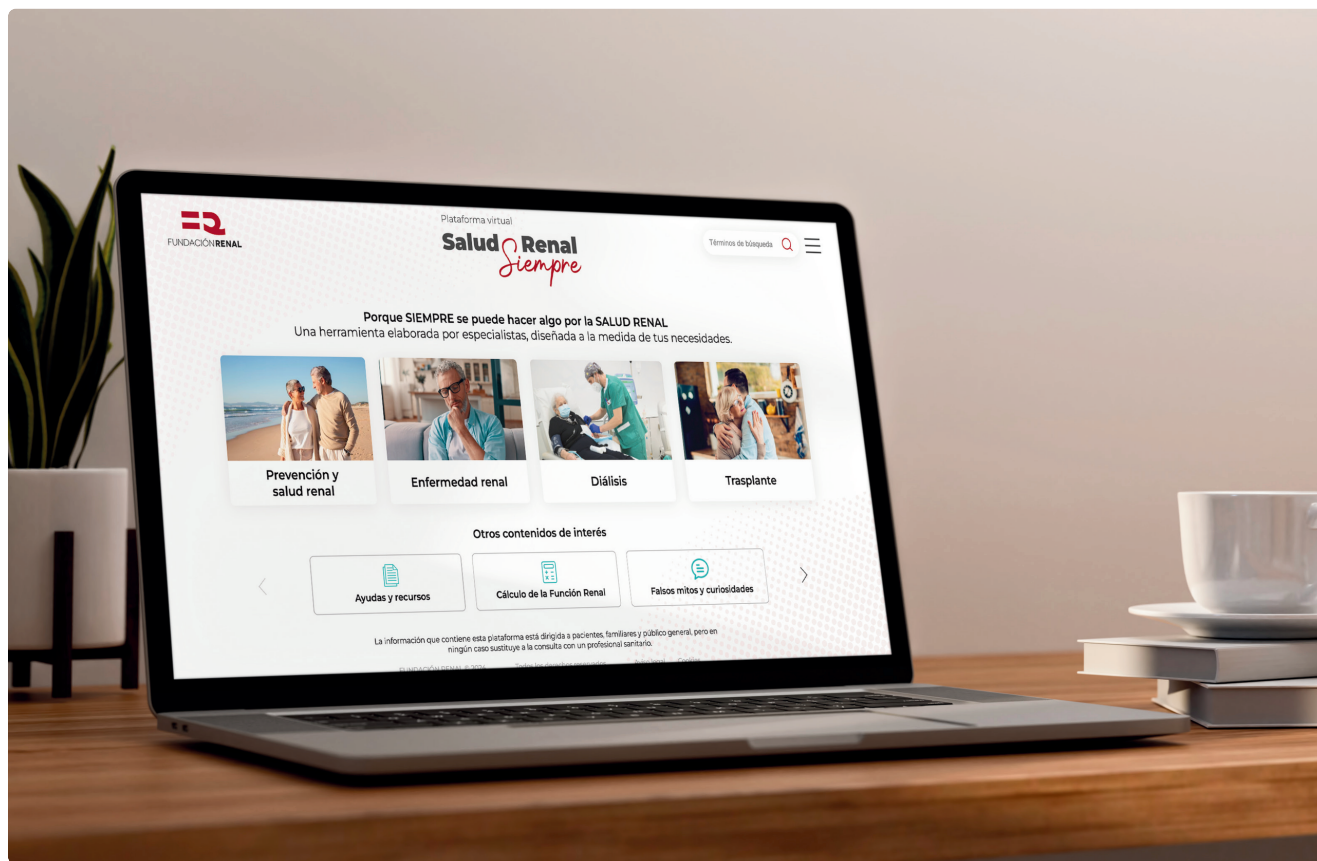
Ediciones en castellano, gallego e inglés

Solicitud de ejemplares
info@fundacionrenal.es



Escanéame

¿CONOCES LA 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.



Recurrencia de la enfermedad glomerular en el trasplante renal. Aproximación diagnóstica y terapéutica

Javier Azores-Moreno, Lina León-Machado, María Maldonado, Ana Mendoza, Irene Vázquez-Raso, María Soriano, Afroditi Konstantouli, Ruth Martínez-Galindo, Carlos Jiménez-Martín, María López-Oliva, Gema Fernández-Juárez

Departamento de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid

NefroPlus 2025;17(2):1-12

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El trasplante renal es la modalidad de terapia renal sustitutiva que ofrece los mejores resultados en términos de supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, la pérdida del injerto a largo plazo continúa representando un desafío clínico, especialmente por la recurrencia de la enfermedad glomerular primaria, responsable aproximadamente del 10-20% de los casos. La probabilidad de recidiva depende principalmente del tipo de glomerulopatía y de factores propios del donante y del receptor.

Las entidades con mayor riesgo incluyen la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía membranosa, la nefropatía por IgA y, de forma particularmente relevante, el síndrome hemolítico urémico atípico y la glomerulopatía C3. Los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos han permitido mejorar la estratificación pretrasplante e identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia. Las biopsias de protocolo no modifican la probabilidad de recidiva, aunque permiten su detección precoz y posibilitan una intervención antes del deterioro clínico.

Desde el punto de vista terapéutico, no existe evidencia sólida específica para el manejo de la recidiva postrasplante, por lo que las estrategias actuales se basan en la extrapolación de los tratamientos utilizados en el riñón nativo. En los últimos años, se han desarrollado nuevas terapias dirigidas frente a la producción de autoanticuerpos, como los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y anti-BAFF (factor activador de células B)/anti-BLyS (estimulador de linfocitos B), así como los inhibidores proximales de la vía del complemento, que han mostrado resultados prometedores en estudios en riñón nativo y podrían ser potencialmente compatibles con los regímenes inmunosupresores empleados tras el trasplante. Esta revisión sintetiza la evidencia disponible sobre la recurrencia glomerular postrasplante y propone estrategias orientadas a optimizar los resultados y prolongar la supervivencia del injerto.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal constituye la modalidad de terapia renal sustitutiva con mejores resultados en términos de supervivencia y calidad de vida¹. A pesar de los importantes avances alcanzados en las estrategias de inmunosupresión y en el seguimiento pos-

trasplante, la pérdida del injerto a largo plazo continúa representando un reto clínico relevante. Entre las causas que contribuyen a este problema, destaca la recurrencia de la enfermedad glomerular primaria, que puede ser responsable de la pérdida del injerto aproximadamente en el 10-20% de los casos^{2,3}. La frecuencia y la gravedad de la recidiva dependen tanto del tipo de glomerulopatía subyacente como de factores asociados al donante y al receptor⁴.

La incidencia de recurrencia de las glomerulopatías muestra una clara dependencia temporal y se ve influida de manera significativa por la realización de biopsias de protocolo o no. De forma general, se estima que, a los 5 años del trasplante, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria (GEFS) recurre en el 30-40% de los casos^{3,5}; la nefropatía membranosa, en el 25-35%^{3,6}; la nefropatía por IgA, en el 30-50%^{3,7}, y las formas membranoproliferativas, en torno al 40%².

Correspondencia: Gema Fernández-Juárez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario La Paz.

Paseo de la Castellana 261. Fuencarral-El Pardo. 28046 Madrid

Gema.fernandezjuarez@salud.madrid.org

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

En los últimos años, el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos del daño glomerular ha experimentado un notable avance, permitiendo comprender mejor los procesos inmunológicos, celulares y moleculares implicados en cada entidad. Su integración en el ámbito del trasplante renal abre la puerta a una evaluación pretrasplante más precisa y personalizada, basada en un enfoque preventivo. Asimismo, impulsa el desarrollo de estrategias de monitorización activa mediante biomarcadores serológicos e histológicos, orientadas a un diagnóstico temprano y a un tratamiento más individualizado en caso de recurrencia^{4,8}.

Esta revisión, que toma como eje estructural los mecanismos fisiopatológicos del daño glomerular, sintetiza la evidencia actual sobre la recurrencia de las enfermedades glomerulares primarias y propone estrategias clínicas fundamentadas en la evidencia con el objetivo de optimizar los resultados del trasplante renal y prolongar la supervivencia del injerto.

ENFERMEDADES GLOMERULARES PRIMARIAS POR AUTOANTICUERPOS

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La GEFS no constituye una enfermedad en sí misma, sino un patrón histológico de lesión glomerular que puede observarse en diversas entidades con una fisiopatología común: el daño y la pérdida irreversible de los podocitos⁹. Las guías KDIGO o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* han establecido recientemente una clasificación etiológica en cuatro grandes grupos: formas primarias o inmunológicas, formas secundarias, formas genéticas y formas indeterminadas. Su correcta diferenciación antes del trasplante renal es esencial para el manejo diagnóstico y terapéutico posterior¹⁰. Dado que la recidiva posttrasplante es frecuente en las formas primarias —con una incidencia estimada entre el 30 y el 50% de los casos^{5,11,12}— y prácticamente inexistente en las demás etiologías, en esta revisión nos centraremos en ella.

La fisiopatología de la GEFS primaria no se encuentra completamente esclarecida. Desde hace décadas se ha propuesto la existencia de uno o varios factores circulantes capaces de inducir daño podocitario. En 2024 se identificó la presencia de anticuerpos antinefrina circulantes aproximadamente en el 9% de los adultos con GEFS, con una clara correlación entre sus niveles y la actividad de la enfermedad¹³. Posteriormente, se observó que la presencia de estos anticuerpos antes del trasplante se asociaba a una recurrencia inmediata de la enfermedad.

Posteriormente, se han descrito anticuerpos dirigidos contra otras proteínas del diafragma de hendidura, como la podocina, anti-Kirrel1 u otras, que podrían desempeñar un papel patogénico similar.

Estos hallazgos abren la puerta a nuevas estrategias de manejo, tanto preventivas —desde el aplazamiento del trasplante hasta la negativización de los anticuerpos— como terapéuticas, orientadas a bloquear la síntesis de anticuerpos mediante agentes

inmunomoduladores dirigidos frente a las células (linfocitos B, células plasmáticas, etc.) productoras de estos.

Tradicionalmente, se han identificado diversos factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de recurrencia de la GEFS tras el trasplante renal, entre ellos la recidiva previa en un injerto anterior, un menor intervalo entre el diagnóstico de GEFS y el inicio de terapia renal sustitutiva, o la nefrectomía previa¹². No obstante, parece que la presencia de anticuerpos activos frente a proteínas podocitarias en el momento del trasplante constituye el principal factor predisponente para la recidiva.

En un estudio retrospectivo¹⁴, se observó que el riesgo de recurrencia disminuía cuando se realizaba plasmaféresis antes del trasplante, aunque no hay unanimidad al respecto.

Tras el trasplante, pueden distinguirse dos patrones de recurrencia: temprana y tardía. Las recurrencias tempranas (habitualmente durante los primeros días o semanas tras la intervención) se caracterizan por una presentación clínica más florida, con síndrome nefrótico completo, y en ocasiones ausencia de lesiones esclerosas en la biopsia inicial. En cambio, las recurrencias tardías (a partir de los 3 meses postrasplante) suelen tener una evolución más insidiosa, con desarrollo progresivo del síndrome nefrótico a lo largo de varios meses¹⁵.

El tratamiento precoz en los casos de recurrencia temprana puede lograr remisión parcial o completa en el 40-60% de los pacientes, mientras que las recurrencias tardías presentan una peor respuesta terapéutica y tienden a progresar hacia esclerosis glomerular crónica¹⁵.

Hasta la fecha, no se dispone de un protocolo terapéutico estandarizado para el manejo de la recidiva de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria tras el trasplante renal. No obstante, numerosos centros han adoptado el régimen propuesto por Canaud, que combina corticoterapia intensiva (1 mg/kg/día durante 4 semanas, seguida de un descenso progresivo), ciclosporina (manteniendo concentraciones plasmáticas superiores a 200 ng/ml) y plasmaféresis (inicialmente tres sesiones semanales, con pauta descendente aproximadamente durante 9 meses)¹⁶. La incorporación de rituximab a este protocolo ha demostrado mejorar significativamente las tasas de remisión parcial o completa, alcanzando cifras cercanas al 80% de los pacientes tratados, sin incremento relevante en la incidencia de infecciones.

En los casos refractarios, la evidencia es aún limitada. Se han comunicado series de casos en las que la combinación de terapias reductoras de linfocitos B y células plasmáticas —como rituximab u obinutuzumab asociados a daratumumab— ha conseguido remisiones parciales o completas^{17,18}.

La ausencia de respuesta al tratamiento constituye el principal factor pronóstico adverso, asociándose con tasas de pérdida del injerto superiores al 50%.

En la figura 1 se propone un algoritmo del manejo diagnóstico-terapéutico de la recurrencia de la GEFS.

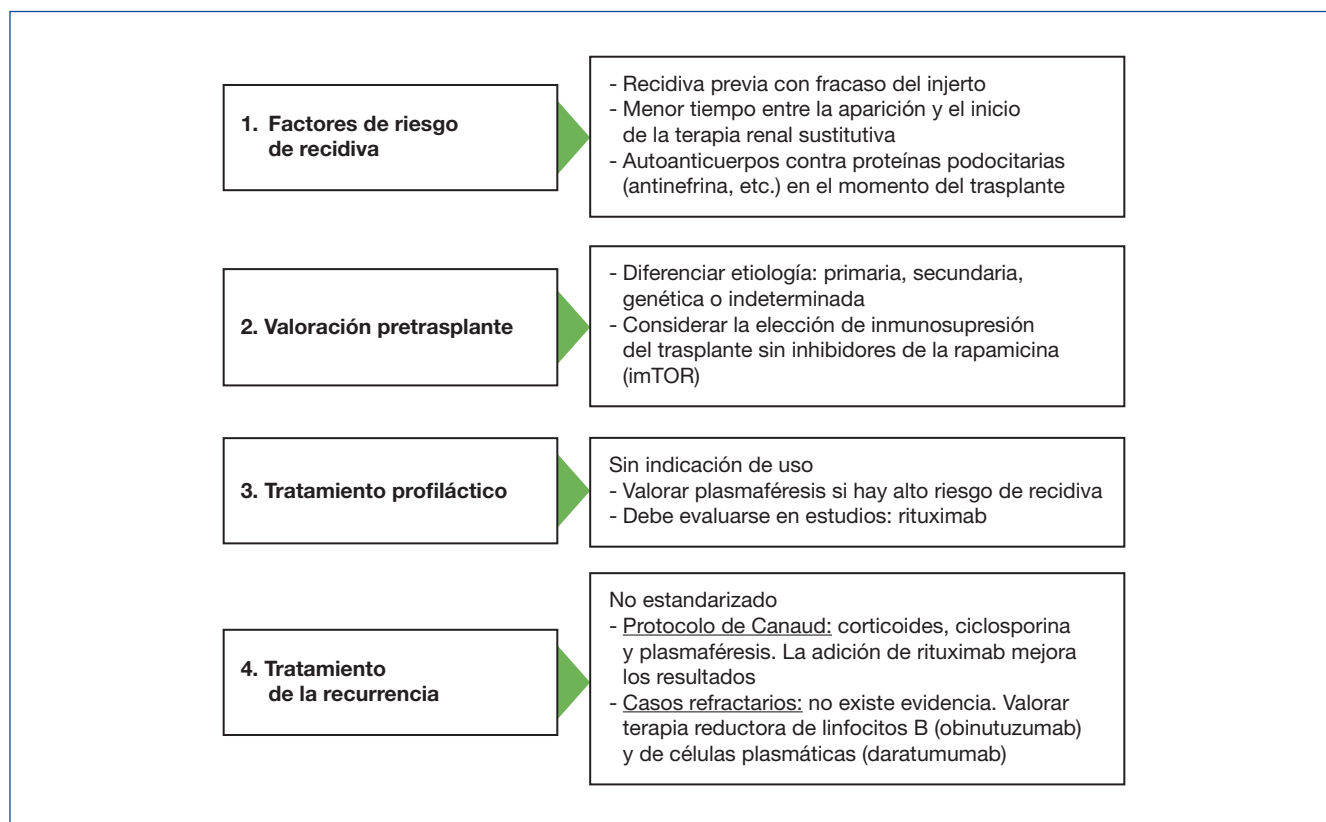


Figura 1. Manejo de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Nefropatía membranosa

Al igual que ocurre en la GEFS, la nefropatía membranosa (NM) no es una enfermedad en sí misma, sino un patrón de afectación glomerular que puede asociarse a múltiples entidades con un denominador común: el depósito de complejos inmunes en la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular.

Clásicamente, la NM se ha dividido en primaria y secundaria. En las formas primarias, el complejo inmune (ICC) se forma *in situ*, incluyendo como antígeno una proteína «residente» del podocito; en cambio, en las formas secundarias, el ICC se forma fuera del riñón y el antígeno es una proteína que posteriormente se deposita en la cara epitelial del podocito.

Esta distinción es mucho más que una mera diferencia semántica, ya que tiene implicaciones clínicas y terapéuticas fundamentales. En las formas primarias, el tratamiento debe ser exclusivamente inmunosupresor, orientado a modular la respuesta autoinmune y limitar el daño podocitario, mientras que en las formas secundarias el enfoque debe dirigirse al tratamiento de la enfermedad subyacente (como infección por el virus de la hepatitis B o sífilis, entre otras), asociado a inmunosupresión o no según el contexto clínico.

La mayoría de las formas primarias de NM están asociadas a la presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de la fosfolipasa A₂ (PLA₂R)¹⁹. En la actualidad, es posible cuantificar los

títulos séricos de estos autoanticuerpos y confirmar su depósito glomerular mediante inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, lo que ha supuesto un cambio sustancial en el diagnóstico, la monitorización y el manejo terapéutico de la enfermedad.

En algunos centros de referencia, se dispone, además, de la determinación sérica de anticuerpos frente a THSD7A, así como de la identificación tisular de otros antígenos recientemente descritos, como EXT1, NELL1 o NCAM1. Estos avances han permitido ampliar el espectro etiológico de la NM primaria; sin embargo, este objetivo aún no es posible para el resto de los antígenos.

De acuerdo con los datos del consorcio TANGO, la incidencia acumulada de recurrencia postrasplante de NM alcanza el 25-30% a los 10 años⁶. Los principales factores de riesgo descritos incluyen la presencia de anticuerpos anti-PLA₂R en el momento del trasplante, un mayor grado de proteinuria pretrasplante y la existencia de recidivas en injertos previos^{7,20}.

La presencia de anticuerpos anti-PLA₂R en el momento del trasplante se asocia a una recurrencia aproximadamente en el 80% de los casos. No obstante, las guías KDIGO no recomiendan la aplicación universal de estrategias preventivas y las reservan para las formas más graves, definidas por títulos de anti-PLA₂R superiores a 150 RU/ml^{3,21}. Las formas menos graves suelen mostrar una buena respuesta al tratamiento postrasplante con rituximab, con mínimo impacto sobre la supervivencia del injerto.

La recurrencia temprana puede detectarse en estadios subclínicos mediante biopsias de protocolo, generalmente en los primeros meses postrasplante, lo que refleja la persistencia de la actividad autoinmune preexistente. En cambio, las recidivas tardías —definidas como aquellas que ocurren después del primer año— suelen manifestarse con proteinuria progresiva, a menudo indistinguible de otras causas de disfunción del injerto renal⁷.

En cuanto al tratamiento, la adición de rituximab (dos dosis de 1 g separadas por 15 días) al manejo antiproteinúrico convencional ha demostrado tasas de remisión parcial o completa en el 70-100% de los pacientes tratados⁷. En casos refractarios, se han descrito respuestas parciales o completas al uso de daratumumab⁶.

En la figura 2 se propone un algoritmo del manejo diagnóstico-terapéutico de la recurrencia de la NM.

En la figura 3 se presenta un algoritmo de la aproximación diagnóstica en función del antígeno implicado en la NM.

Nefropatía por IgA

La nefropatía por IgA (IgAN) constituye la glomerulopatía primaria más frecuente en el riñón nativo. Su prevalencia varía entre 2,5 y 10 casos por cada 100.000 habitantes, dependiendo de la población analizada²².

Se ha descrito que la nefropatía por IgA puede cursar de forma asintomática en algunos pacientes, incluso en presencia de

daño histológico²³. Por ello, parece que la tasa de recurrencia tras el trasplante renal está influida por la política de biopsias de cada centro, que varía entre el 10 y el 30 %, cuando la biopsia se indica según criterios clínicos, y entre el 25 y el 50 % cuando se realizan biopsias de protocolo. El tiempo medio hasta la recidiva es aproximadamente de 3 años y medio⁷.

Entre los principales factores de riesgo para la recurrencia se incluyen el trasplante con donante vivo relacionado, los niveles elevados de IgA en el periodo pretrasplante y un intervalo corto entre el diagnóstico y el inicio de diálisis²⁴. En algunas series asiáticas se ha propuesto la amigdalectomía como medida preventiva para reducir el riesgo de recurrencia; sin embargo, esta práctica no se ha generalizado en otras poblaciones²⁵.

La presentación clínica de la recidiva y su manejo terapéutico son similares a los observados en el riñón nativo. El tratamiento inicial se basa en el uso de fármacos antiproteinúricos mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona a dosis máximas toleradas y, actualmente, con la adición de inhibidores del cotransportador 2 de glucosa y sodio (SGLT2). En casos refractarios y siempre que la biopsia no muestre signos extensos de cronicidad, puede considerarse un ciclo de esteroides durante 6 meses (prednisona, 20 mg/día), que en algunos estudios se ha asociado con una mejoría de la función del injerto²⁶. Si el paciente presenta un curso rápidamente progresivo, los pulsos de ciclofosfamida pueden ser una opción terapéutica razonable.

En los últimos años, varios ensayos clínicos han evaluado nuevos fármacos para el tratamiento de la IgAN en riñones nativos —como budesonida, esparsentán, iptacopán o sibeprenlimab—

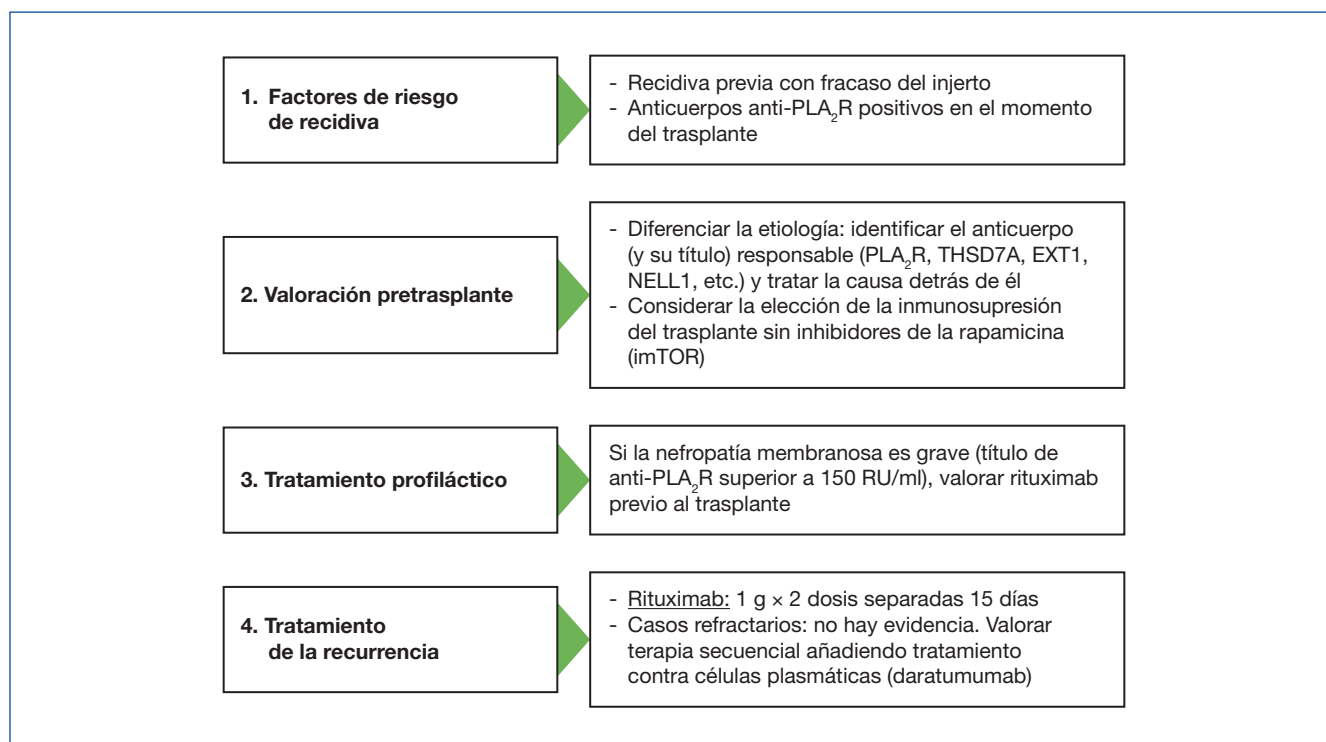


Figura 2. Manejo de la nefropatía membranosa.

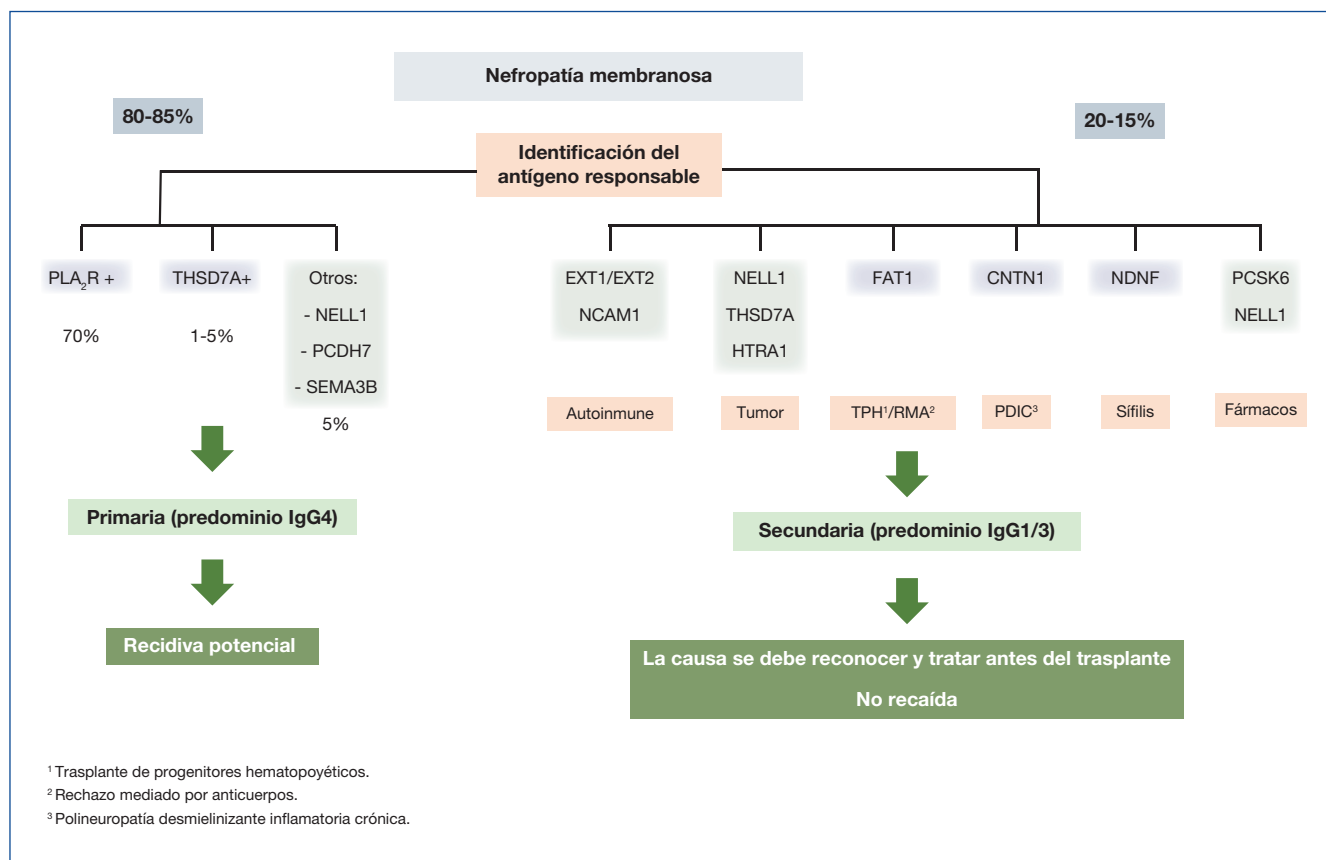


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la nefropatía membranosa basado en el antígeno implicado.

con resultados prometedores. No obstante, las recurrencias postrasplante fueron excluidas de estos estudios, por lo que la evidencia disponible sigue siendo limitada. En una pequeña serie de casos, la budesonida modificada mostró resultados alentadores en cinco pacientes trasplantados²⁷.

Aunque la recurrencia no suele afectar de forma significativa a la supervivencia del injerto a corto plazo, lo hace a largo plazo. La proteinuria constituye el principal factor pronóstico adverso y la presencia de múltiples componentes MEST-C en la biopsia del injerto se asocia igualmente con una peor evolución.

En la figura 4 se propone un algoritmo del manejo diagnóstico-terapéutico de la recurrencia de la nefropatía por IgA.

ENFERMEDADES GLOMERULARES PRIMARIAS MEDIADAS POR COMPLEMENTO

Hay dos enfermedades en las que la desregulación de la vía alternativa del complemento (VAC) es el motor principal del daño renal: la glomerulopatía C3 (GC3) y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Aunque ambas entidades comparten la alteración de la VAC —en concreto, la desregulación de la C3-convertasa— presentan mecanismos fisiopatogénicos distintos, una evolución clínica diferente y, en consecuencia, requieren estrategias terapéuticas específicas.

En el SHUa, la activación descontrolada de la C3-convertasa desencadena una lesión sobre la superficie del endotelio mediante el complejo de ataque de membrana (C5b-9). Por el contrario, en la GC3, dicha activación conduce a la producción de gran cantidad de fragmentos de desecho, principalmente C3c y C3d, que se depositan sobre el tejido renal y ocasionan inflamación.

El eculizumab constituye el tratamiento de primera línea para el SHUa. En la GC3, los inhibidores de la C3-convertasa, como iptacopán (inhibidor del factor B) y pegcetacopán (inhibidor de C3), han demostrado una reducción significativa de la proteinuria y de los depósitos tisulares, así como un enlentecimiento del deterioro del filtrado glomerular. En contraste, el bloqueo terminal con avacopán no ha mostrado eficacia en este contexto.

La desregulación de la C3-convertasa puede deberse a alteraciones genéticas en los reguladores o componentes del complemento, o bien a la formación de autoanticuerpos frente a dichos reguladores, con una distribución y relevancia relativa diferente según la entidad. En el SHUa, las alteraciones genéticas representan aproximadamente el 70% de los casos, mientras que los mecanismos autoinmunes —principalmente asociados a autoanticuerpos frente al factor H— se observan en alrededor del 15%²⁸.

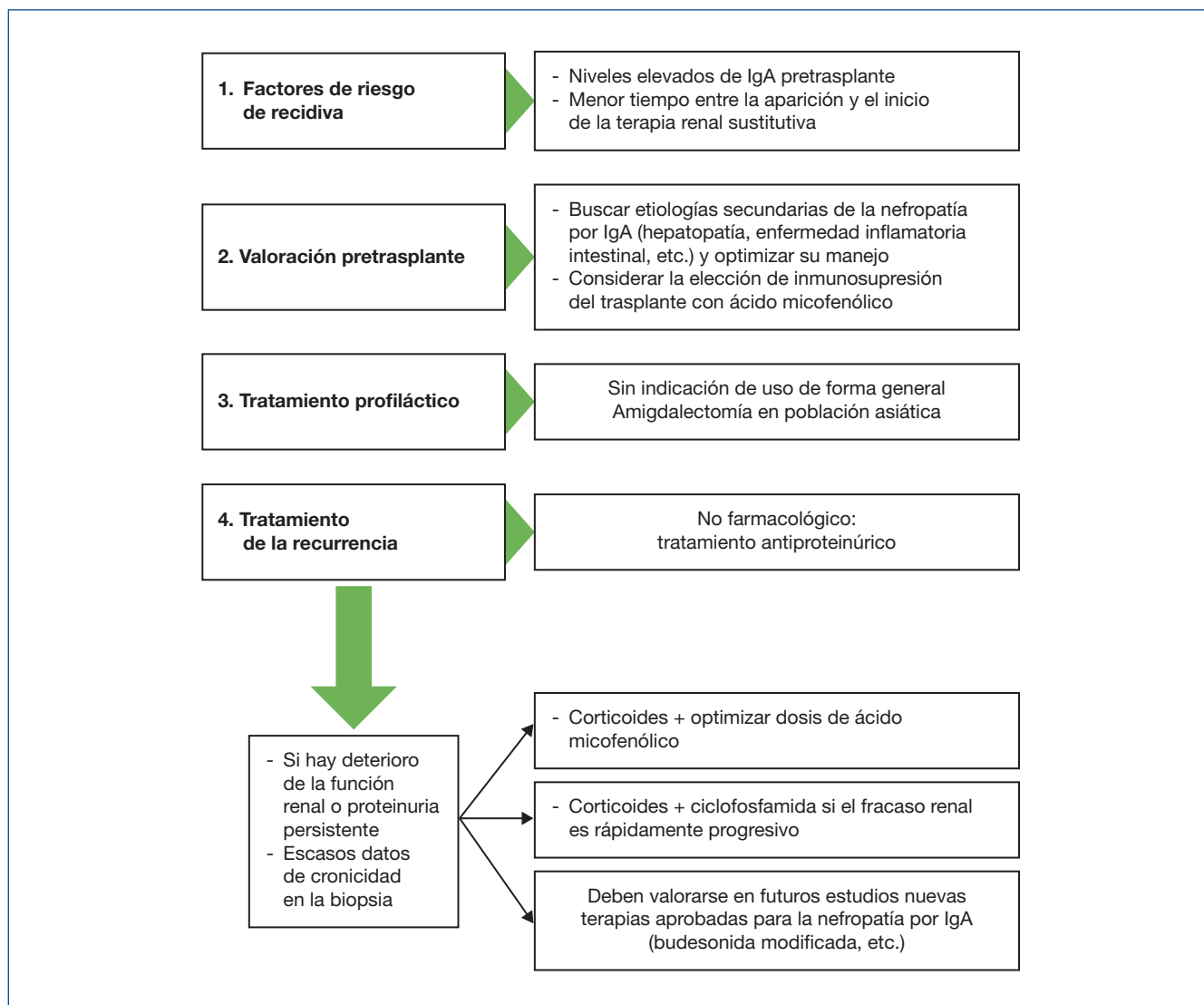


Figura 4. Manejo de la nefropatía por IgA.

Por el contrario, en la GC3 los mecanismos autoinmunes son predominantes, con autoanticuerpos frente a la C3-convertasa detectables en el 40-50% de los pacientes, mientras que las alteraciones genéticas en la VAc explican aproximadamente el 10-20% de los casos²⁹.

Estas diferencias son clave para valorar la probabilidad de recurrencia y determinar el tratamiento pretrasplante, así como para definir el abordaje del donante vivo emparentado.

Síndrome hemolítico urémico atípico

Esta entidad presenta una incidencia de 0,5 casos por millón y año. La recurrencia postrasplante oscila entre el 20 y el 100%³⁰, en función de la etiología. El riesgo de recaída está determinado por la causa subyacente y, según dicho riesgo, en determinadas situaciones debe considerarse tratamiento preventivo^{28,31,32}.

La indicación de tratamiento preventivo frente al seguimiento mediante biopsias de protocolo con tratamiento de rescate continúa siendo objeto de debate. En pacientes con alto riesgo de recurrencia, se ha demostrado una menor incidencia de recidiva y una mayor supervivencia del injerto cuando se aplica el tratamiento preventivo en el momento del trasplante. En cambio, en pacientes de bajo riesgo que reciben pautas de inmunosupresión con efecto protector sobre el endotelio, su indicación no está claramente establecida. Tampoco lo está la duración óptima del tratamiento: un metanálisis describe que un mayor número de variantes genéticas se asocia a un mayor riesgo de recidiva tras la suspensión, con resultados contradictorios en casos con variantes genéticas aisladas. Por ello, la decisión debe individualizarse y acompañarse de un seguimiento clínico estrecho^{33,34}.

La recidiva del SHU en el trasplante renal puede manifestarse con anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, frac-

so renal, hipertensión maligna, proteinuria y microhematuria, habitualmente en el contexto del inicio de los inmunosupresores, rechazo agudo o infecciones, si bien en la mayoría de los casos el cuadro clínico es solo parcial y requiere alta sospecha clínica. El tratamiento de las recaídas se basa en eculizumab o ravulizumab, si bien, a pesar del tratamiento, la pérdida del injerto alcanza aproximadamente el 23%^{35,36}. La precocidad en el inicio del tratamiento es esencial para mejorar los resultados.

En la figura 5 se propone un algoritmo del manejo diagnóstico-terapéutico de la recurrencia del SHUa.

En la tabla 1 se presenta un esquema sobre el riesgo de recurrencia del síndrome hemolítico urémico atípico.

Glomerulopatía C3 y membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos (IC) primaria

La recurrencia postrasplante de la glomerulopatía C3 (GC3) es elevada, con una incidencia estimada del 60-90%, sin diferencias significativas entre la glomerulonefritis C3 (GNC3) y la enfermedad por depósitos densos (EDD). Más del 50% de los episodios ocurre durante los primeros 5 años tras el trasplante³⁷⁻³⁹. Por este motivo, se trata de una de las entidades en las que la preparación pretrasplante debe ser especialmente exhaustiva y debe incluirse la reevaluación de todas las biopsias con patrón membranoproliferativo no bien filiadas y añadirse un

estudio funcional y genético de la VAc en los casos cuyo diagnóstico final sea una C3G o una MP-IC primaria.

A diferencia del SHU, las causas genéticas son poco frecuentes y el riesgo de recidiva según la mutación identificada no está claramente establecido. No obstante, la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la VAc en el momento del trasplante se asocia a mayor probabilidad de recaída precoz y a un impacto negativo en la supervivencia del injerto. Actualmente, no existe una estrategia terapéutica pretrasplante con eficacia demostrada. La profilaxis dirigida al bloqueo preventivo de la C3-conversión podría representar una opción potencialmente útil, aunque todavía no ha sido evaluada en estudios clínicos.

Entre los mecanismos autoinmunes, deben considerarse aquellos asociados a gammapatías monoclonales de significado renal, dado que las recaídas suelen ser frecuentes y precoces. En estos casos, el tratamiento y control del clon antes del trasplante renal debe ser valorado⁴⁰.

Los factores clínicos asociados a un mayor riesgo de recurrencia incluyen: diagnóstico a edad temprana, formas agresivas en el riñón nativo, niveles séricos bajos de C3, niveles elevados de C5b-9 y presencia de autoanticuerpos en el momento del trasplante^{38,41}.

La recidiva puede aparecer de forma tan precoz que puede presentarse como un retraso en la función del injerto, frecuente-

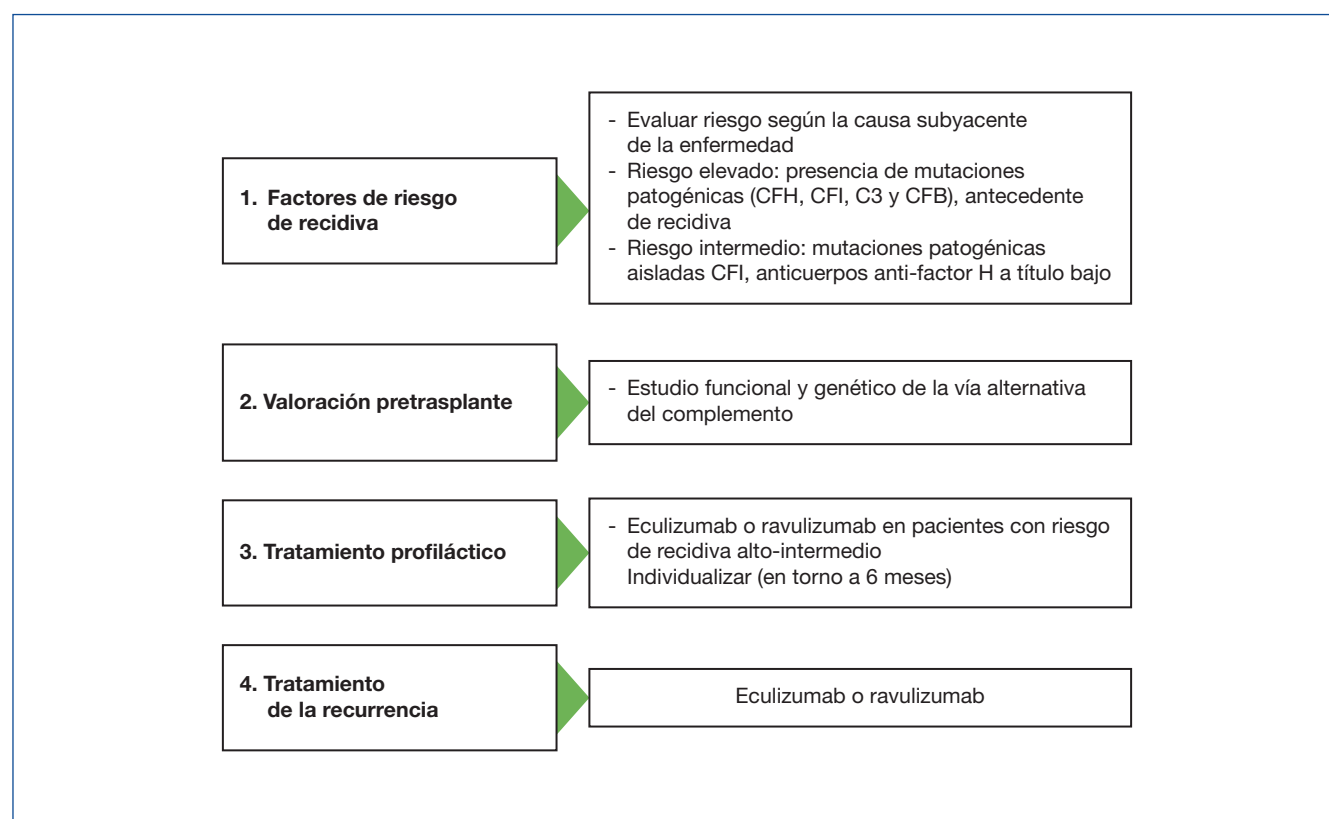


Figura 5. Manejo del síndrome hemolítico urémico atípico.

Tabla 1. Riesgo de recurrencia del síndrome hemolítico urémico atípico

Riesgo de recurrencia	Tratamiento profiláctico
Alta (50-100%) – Antecedente de recidiva en trasplante previo – Presencia de mutaciones patogénicas (CHF, CFI, C3 y CFB)	Profilaxis con eculizumab o ravulizumab
Intermedia (10-50%) – Mutaciones patogénicas aisladas en CFI – Mutaciones de significado incierto en genes del complemento – Títulos bajos persistentes de anti-FH*	Valorar profilaxis con eculizumab o ravulizumab
Baja (< 10%) – Mutaciones aisladas en MCP – Títulos persistentemente negativos de anti-FH	Sin profilaxis

*Anti-FH: anticuerpos frente al factor H; si hay títulos elevados (>1.000 UA/ml), deben realizarse sesiones de plasmaféresis + rituximab hasta tener títulos bajos/negativos antes del trasplante.

mente acompañado de proteinuria, microhematuria e hipocomplementemia C3 (aproximadamente en el 50%), aunque lo habitual es que ocurra en los primeros meses. Las biopsias de protocolo representan una herramienta fundamental para su detección y tratamiento precoz^{39,42}.

Confirmada la recidiva, se recomienda optimizar la dosis de ácido micofenólico y valorar la utilización de bloqueadores de la C3-convertasa (iptacopán o pegcetacoplán). Los ensayos clínicos que han incluido pacientes trasplantados han demostrado una reducción significativa tanto de la proteinuria como del depósito tisular de C3⁴³⁻⁴⁶.

Antes de la disponibilidad de los inhibidores proximales de la VAC, aproximadamente el 50% de los pacientes perdía el injerto a los 5 años. Los factores asociados a peor pronóstico incluyen la recurrencia antes de los 15 meses postrasplante, un filtrado glomerular estimado reducido y la presencia de hipoalbuminemia en el momento de la recidiva^{38,47}.

Cada vez existen evidencias más sólidas que apoyan un mecanismo de daño común entre la C3G y la GNMP-IC primaria. De hecho, en los ensayos clínicos realizados con pegcetacoplán se incluyeron pacientes con ambos patrones⁴⁸. Las recomendaciones para este patrón son las mismas que para la C3G.

En la figura 6 se propone un algoritmo del manejo diagnóstico-terapéutico de la recurrencia de la glomerulopatía C3 y la GNMP mediada por IC idiopática.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Lupus eritematoso sistémico

La recurrencia de la nefritis lúpica tras el trasplante renal es, en general, poco frecuente, con una incidencia estimada entre el 5 y el 10% de los casos. Haber alcanzado la remisión clínica durante los 6 meses previos al trasplante se asocia con un menor riesgo

de recurrencia, mientras que la remisión inmunológica (definida por la negativización del ADNn o la normalización del complemento) no parece que tenga el mismo valor predictivo.

Antes del trasplante, resulta fundamental descartar la presencia de un síndrome antifosfolípido asociado, dado que su coexistencia incrementa el riesgo de trombosis del injerto. En pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-β₂-glicoproteína I) o en aquellos que presentan al menos un anticuerpo acompañado de un evento clínico trombótico previo, se recomienda instaurar anticoagulación terapéutica con antagonistas de la vitamina K o heparinas de bajo peso molecular (HBPM), reanudándola lo antes posible tras la cirugía. En casos de positividad aislada para uno de los anticuerpos, puede considerarse una anticoagulación profiláctica con HBPM en el periodo peritrasplante⁴⁹.

La presentación clínica de la recurrencia suele ser similar a la observada en el riñón nativo, caracterizada por deterioro de la función renal, microhematuria y proteinuria generalmente subnefrótica, con o sin manifestaciones extrarrenales y con incremento de la actividad serológica. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la recidiva es subclínica, identificándose en las biopsias de protocolo lesiones correspondientes a clases no proliferativas. En estas circunstancias, el tratamiento se basa en el uso de fármacos antiproteínúricos, manteniendo el régimen inmunosupresor estándar del trasplante —micofenolato, esteroides e inhibidores de la calcineurina—⁵⁰.

Cuando el brote se corresponde con formas proliferativas graves, acompañadas de deterioro funcional renal, proteinuria persistente y sedimento activo, puede ser necesario intensificar el tratamiento inmunosupresor mediante el aumento de la dosis de micofenolato o esteroides, o incluso mediante pulsos de ciclofosfamida, siempre valorando la carga inmunosupresora acumulada del paciente, su riesgo infeccioso y su fragilidad.

Aunque la evidencia aún es limitada, se han descrito casos que documentan el uso de belimumab tras el trasplante como tera-

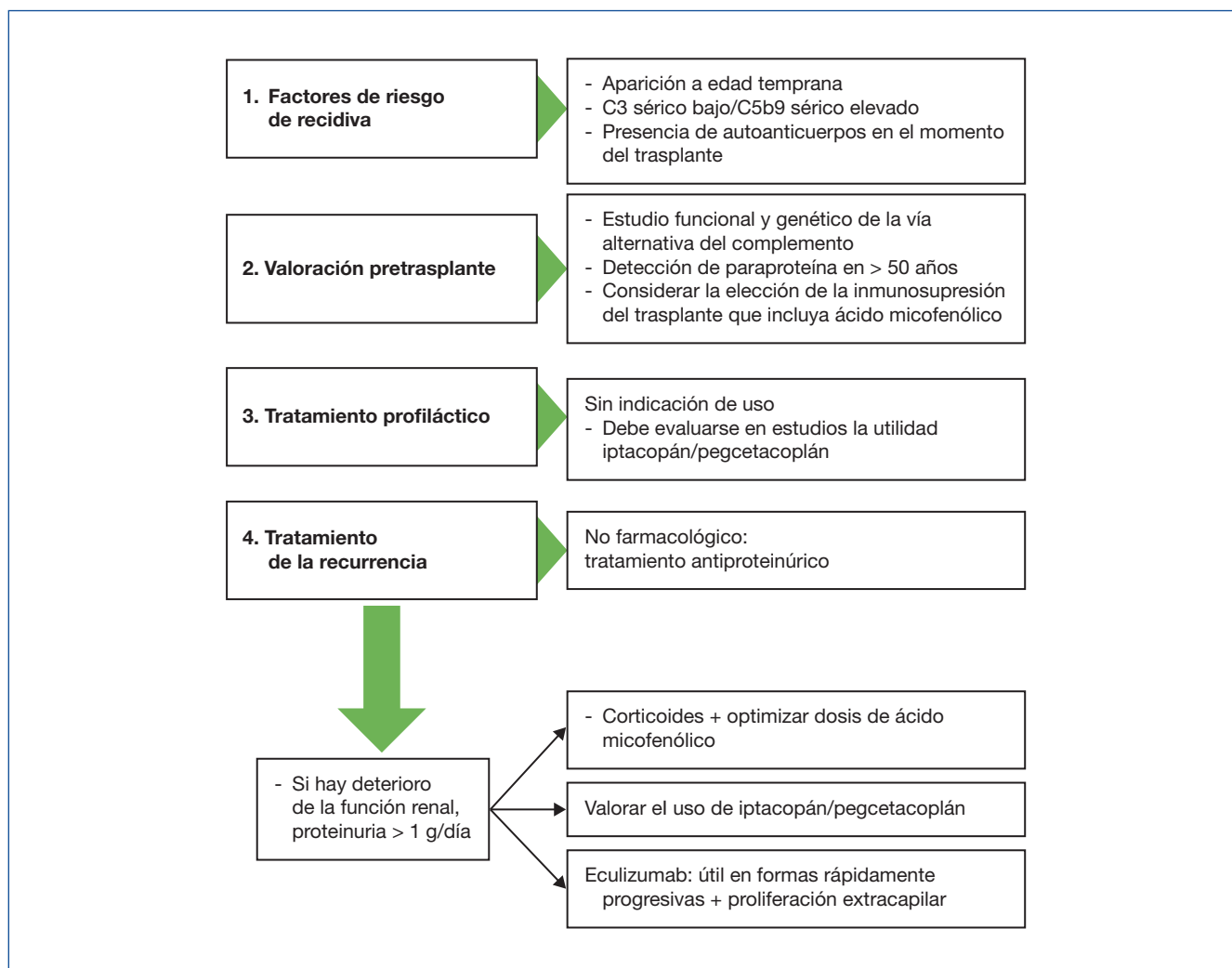


Figura 6. Manejo de la glomerulopatía C3 y la glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a inmunocomplejos idiopática.

pia para controlar brotes de nefritis lúpica o como agente ahorrador de esteroides⁵¹.

Vasculitis ANCA (VAA)

En cuanto a la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos o ANCA (VAA), la recurrencia tras el trasplante renal es muy poco frecuente, y se estima entre 0,005 y 0,02 por paciente-año. El intervalo medio hasta su aparición varía entre los 6 y 72 meses postrasplante⁵². No se ha demostrado ninguna asociación clara con el subtipo de ANCA (MPO o PR3), la gravedad inicial de la enfermedad ni la duración de la remisión previa al trasplante⁵³. No obstante, la recurrencia es más frecuente cuando la enfermedad está activa en el momento del trasplante, por lo que se recomienda mantener la remisión clínica durante al menos 6 meses antes del procedimiento. La persistencia aislada de ANCA no debe considerarse motivo para retrasar el acceso al trasplante⁵⁴.

La presentación clínica de la recidiva suele ser similar a la observada en el riñón nativo, y se manifiesta con deterioro de la función

renal, desde proteinuria o microhematuria subnefrótica hasta insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva. Puede coexistir afectación pulmonar u otras manifestaciones extrarrenales. No se recomienda tratamiento preventivo específico. El manejo de la recidiva se basa en la administración de rituximab. En casos refractarios puede considerarse ciclofosfamida asociada a corticoides, aunque en este contexto el riesgo de infecciones y complicaciones neoplásicas es elevado y debe valorarse cuidadosamente^{55,56}.

Enfermedad antimembrana basal glomerular

En la enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-MBG), la recurrencia postrasplante es excepcional, con una incidencia en torno al 2%⁵⁷. El principal factor de riesgo es la presencia de títulos detectables de anticuerpos anti-MBG antes del trasplante, por lo que se recomienda mantener niveles indetectables al menos durante los 6 meses previos para minimizar el riesgo de recurrencia⁵⁸. La presentación clínica suele ser similar a la observada en el riñón nativo, con deterioro de la función renal, microhematuria y proteinuria subnefrótica. El tratamiento descrito se basa

en ciclos de ciclofosfamida, corticoides y plasmaféresis, siguiendo esquemas similares a los empleados en enfermedad *de novo*.

Destaca el caso del síndrome de Alport, en el que los pacientes presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedad anti-MBG postrasplante (5-10%). En estos casos, las mutaciones en los genes del colágeno tipo IV condicionan alteraciones estructurales en la membrana basal glomerular nativa.

Tras el trasplante, la exposición a una membrana basal normal puede inducir una respuesta aloinmune y la formación de anticuerpos dirigidos contra epítomos ausentes en el paciente⁵⁸.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Conceptos clave

1. La recurrencia de la enfermedad glomerular primaria es una causa relevante de pérdida del injerto tras el trasplante renal (10-20%). Su riesgo está relacionado con el tipo y el curso de la glomerulopatía en el riñón nativo, así como con factores propios del donante y del receptor.
2. Identificar factores de riesgo específicos (como la presencia de autoanticuerpos o mutaciones genéticas) es fundamental para planificar estrategias preventivas y optimizar los resultados postrasplante, especialmente en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, glomerulopatía C3 y síndrome hemolítico urémico atípico.
3. No existen protocolos terapéuticos estandarizados para el tratamiento de las recidivas. Los tratamientos actuales se basan en la extrapolación del manejo en riñón nativo.
4. El abordaje diagnóstico y terapéutico de la patología glomerular en el riñón nativo está evolucionando significativamente gracias al mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados. En consecuencia, el tratamiento de las recidivas postrasplante deberá adaptarse en los próximos años, siguiendo este mismo enfoque mecanístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Bradbrook K, Larkin L, Weiss S, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2023;23(Suppl 1):S21-120.
2. Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and de novo Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:1944.
3. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91:304-14.
4. Mayrdorfer M, Liefeldt L, Wu K, Rudolph B, Zhang Q, Friedersdorff F, et al. Exploring the Complexity of Death-Censored Kidney Allograft Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:1513-26.
5. Bai J, Zhang T, Wang Y, Cao J, Duan Z, Ji L, et al. Incidence and risk factors for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2023;45:2201341.
6. Hullekes F, Uffing A, Verhoeff R, Seeger H, von Moos S, Mansur J, et al. Recurrence of membranous nephropathy after kidney transplantation: A multicenter retrospective cohort study. *Am J Transplant.* 2024;24:1016-26.
7. Regalia A, Abinti M, Alfieri CM, Campise M, Verdesca S, Zanoni F, et al. Post-transplant glomerular diseases: update on pathophysiology, risk factors and management strategies. *Clin Kidney J.* 2024;17:sfae320.
8. Alawieh R, Boonpheng B, Blosser CD. Recurrence of glomerulonephritis after kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:2090-2.
9. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron.* 2020;144:413-27.
10. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glasscock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinico-pathologic Approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:759-74.
11. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:247-56.
12. Raina R, Jothi S, Haffner D, Somers M, Filler G, Vasistha P, et al. Post-transplant recurrence of focal segmental glomerular sclerosis: consensus statements. *Kidney Int.* 2024;105:450-63.
13. Hengel FE, Dehde S, Lassé M, Zahner G, Seifert L, Schnarre A, et al. Autoantibodies Targeting Nephric in Podocytopathies. *N Engl J Med.* 2024;391:422-33.
14. Kwon HE, Kim YH, Lee SA, Lee JJ, Ko Y, Shin S, et al. Post-operative recurrence of focal segmental glomerulosclerosis according to pre-transplant treatment after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2023;24:53.

15. Kienzl-Wagner K, Waldegger S, Schneeberger S. Disease Recurrence-The Sword of Damocles in Kidney Transplantation for Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:1669.
16. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant*. 2009;9:1081-6.
17. Randone P, Sanna E, Dolla C, Gallo E, Mingozzi S, Tarragoni R, et al. Rescue with obinutuzumab and daratumumab as combined B cell/plasma cell targeting approach in severe posttransplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Am J Transplant*. 2024;24:1896-900.
18. Angeletti A, Bin S, Magnasco A, Bruschi M, Cravedi P, Ghiggeri GM. Efficacy of combined rituximab and daratumumab treatment in posttransplant recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2024;24:688-92.
19. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AE van de, Justino J, Sevilano A, Caravaca-Fontán F, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2021;99:986-98.
20. Grupper A, Cornell LD, Fervenza FC, Beck LH, Lorenz E, Cosio FG. Recurrent Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: Treatment and Long-Term Implications. *Transplantation*. 2016;100:2710-6.
21. Quintana LF, Blasco M, Seras M, Pérez NS, López-Hoyos M, Villarroel P, et al. Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Levels Predict the Risk of Posttransplantation Recurrence of Membranous Nephropathy. *Transplantation*. 99:1709-14.
22. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:677-86.
23. Ortiz F, Gelpi R, Koskinen P, Manonelles A, Räisänen-Sokolowski A, Carrera M, et al. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2553-8.
24. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Jouve T, Bugnazet M, Malvezzi P, Muhsin SA, et al. Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1247-55.
25. Liu L lin, Wang L ning, Jiang Y, Yao L, Dong L ping, Li Z long, et al. Tonsillectomy for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:80-7.
26. Matsukuma Y, Masutani K, Tsuchimoto A, Okabe Y, Nakamura M, Kitazono T, et al. Effect of steroid pulse therapy on post-transplant immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23 Suppl 2:10-6.
27. Lopez-Martinez M, Torres I, Bermejo S, Moreso F, Garcia-Carro C, Vergara A, et al. Enteric budesonide in transplant and native IgA nephropathy: Real-world clinical practice. *Transpl Int*. 2022;35:10693.
28. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2017;91:539-51.
29. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*. 2013;84:1079-89.
30. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant*. 2013;13:663-75.
31. Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:2449-63.
32. Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, et al. Long-term efficacy and safety of the long-acting complement C5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. *Kidney Int Rep*. 2021;6:1603-13.
33. Duineveld C, Glover EK, Bouwmeester RN, van de Kar NCAJ, Kavanagh D, Wetzels JFM, et al. Kidney transplantation in patients with aHUS: A comparison of eculizumab prophylaxis versus rescue therapy. *Transplantation*. 2025;109:511-8.
34. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137:2438-49.
35. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, Leeaphorn N, Bathini T, Cheungpasitporn W. Outcomes of Kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8:919.
36. Shahid K, Qayyum S. Eculizumab versus ravulizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review. *Cureus*. 2023;15:e46185.
37. Regunathan-Shenk R, Avasare RS, Ahn W, Canetta PA, Cohen DJ, Appel GB, et al. Kidney transplantation in C3 glomerulopathy: A case series. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:316-23.
38. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1110-7.
39. Tarragón B, Peleg Y, Jagannathan G, Sekulic M, Chang JH, Cohen DJ, et al. C3 glomerulopathy recurs early after kidney transplantation in serial biopsies performed within the first 2 years after transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19:1005-15.
40. Caravaca-Fontán F, Polanco N, Villacorta B, Buxeda A, Coca A, Ávila A, et al. Recurrence of immune complex and complement-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:222-35.
41. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 2002;347:103-9.
42. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:129-43.
43. Bombach AS, Daina E, Remuzzi G, Kanellis J, Kavanagh D, Pickering MC, et al. Efficacy and safety of pegcetacoplan in kidney transplant recipients with recurrent complement 3 glomerulopathy or primary immune complex membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. 2025;10:87-98.
44. Nester CM, Eisenberger U, Karras A, le Quintrec M, Lightstone L, Praga M, et al. Iptacopan reduces proteinuria and stabilizes kidney function in C3 glomerulopathy. *Kidney Int Rep*. 2025;10:432-46.

45. Wong E, Nester C, Cavero 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.
46. 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(4S): S1-276.
47. Caravaca-Fontán F, Polanco N, Villacorta B, Buxeda A, Coca A, Ávila A, et al. Recurrence of immune complex and complement-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:222-35.
48. Bomback AS, Daina E, Remuzzi G, Kanellis J, Kavanagh D, Pickering MC, et al. Efficacy and safety of pegcetacoplan in kidney transplant recipients with recurrent complement 3 glomerulopathy or primary immune complex membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2025;10:87-98.
49. Jiang K, Pan Y, Pu D, Shi L, Xu X, Bai M, et al. Kidney transplantation in lupus nephritis: A comprehensive review of challenges and strategies. *BMC Surg.* 2025;25:112.
50. Lionaki S, Skalioti C, Boletis JN. Kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *World J Transplant.* 2014;4:176-82.
51. Binda V, Trezzi B, Del Papa N, Beretta L, Frontini G, Porata G, et al. Belimumab may decrease flare rate and allow glucocorticoid withdrawal in lupus nephritis (including dialysis and transplanted patient). *J Nephrol.* 2020;33:1019-25.
52. Masset C, Kandel-Aznar C, Dantal J, Giral M, Hourmant M, Blanco G, et al. Early and late ANCA vasculitis relapses after kidney transplantation may have different presentations. *Clin Kidney J.* 2022;15:1021-3.
53. Geetha D, Eirin A, True K, Valentina Irazabal M, Specks U, Seo P, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. *Transplantation.* 2011;91:1370-5.
54. 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(4S): S1-276.
55. Murakami C, Manoharan P, Carter-Monroe N, Geetha D. Rituximab for remission induction in recurrent ANCA-associated glomerulonephritis postkidney transplant. *Transpl Int.* 2013;26:1225-31.
56. Geetha D, Seo P, Specks U, Fervenza FC. Successful induction of remission with rituximab for relapse of ANCA-associated vasculitis post-kidney transplant: report of two cases. *Am J Transplant.* 2007;7:2821-5.
57. Coche S, Sprangers B, Van Laecke S, Weekers L, De Meyer V, Hellemans R, et al. Recurrence and outcome of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int Rep.* 2021;6:1888-94.
58. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1162-72.

Highlights de la Conferencia de controversias KDIGO sobre mujer y salud renal

Iara da Silva Santos¹, José Luis Pérez Canga², Adriana Puente García³, Marco Montomoli⁴, Marta Arias-Guillén⁵

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Agustín. Avilés. Asturias

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

⁴Servicio de Nefrología. Hospital Clínic Universitari. Valencia

⁵Servicio de Nefrología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2025;17(2):13-19

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

El sexo y el género influyen de manera determinante en la epidemiología, progresión y manejo de la enfermedad renal crónica (ERC). Aunque la prevalencia global de la ERC es mayor en mujeres, los hombres progresan más rápidamente hacia la terapia renal sustitutiva (TRS) y presentan mayor acceso al trasplante renal, lo que refleja desigualdades biológicas, diagnósticas y asistenciales persistentes¹. En España, menos del 40% de las mujeres con ERC reciben seguimiento nefrológico especializado o TRS, agravado por sesgos en la estimación de la función renal, infraprescripción de fármacos renoprotectores y menor acceso a trasplante de donante vivo². Estas disparidades se acentúan en las etapas vitales específicas de las mujeres: pubertad, salud reproductiva, embarazo y menopausia, donde la ERC interactúa con riesgos materno-fetales únicos y condiciona síntomas, estratificación de riesgo y prioridades asistenciales.

La ERC afecta al 3% de las mujeres en edad fértil, cifra probablemente infravalorada por la ausencia de cribado sistemático renal en la atención prenatal habitual. Factores como el retraso de la maternidad, obesidad, diabetes y técnicas de reproducción asistida incrementan su prevalencia y plantean un desafío bidireccional: la ERC aumenta los riesgos de complicaciones durante el embarazo y estas, a su vez, predisponen a progresión renal y cardiovascular a largo plazo.

A pesar de la relevancia clínica de estos escenarios, tradicionalmente, estos aspectos fueron poco considerados en la práctica nefrológica convencional, lo que repercute en atención sub-

óptima de las mujeres con afectación renal. Recientemente, la equidad de género y la salud reproductiva se han convertido en temas emergentes para la nefrología, con avances en las guías clínicas, protocolos multidisciplinarios y la investigación enfocada en mejorar los resultados materno-fetales de mujeres con ERC.

En este contexto, la Conferencia de controversias KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sobre mujer y salud renal (Atenas, febrero de 2023)³ reunió a más de 60 expertos multidisciplinarios (nefrología, obstetricia, neonatología, salud reproductiva, comadronas y pacientes) para consensuar prácticas clínicas, identificar controversias y priorizar la investigación³. Sus conclusiones ejecutivas, publicadas recientemente⁴, enfatizan la integración de la perspectiva de sexo/género en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la ERC, con recomendaciones prácticas sobre salud reproductiva y embarazo en todos los estadios de la ERC, diálisis y trasplante. A través de ese documento, se pretende proporcionar al lector un resumen de los temas abordados más relevantes, así como subrayar la importancia de la individualización de los tratamientos y la toma de decisiones compartidas con las pacientes en un área de la nefro-obstetricia en la que existe todavía una carencia de estudios que proporcionen altos grados de evidencia.

SALUD REPRODUCTIVA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Anticoncepción

Todas las mujeres en edad fértil con ERC, incluidas aquellas en diálisis o trasplantadas, deben disponer de asesoramiento y acceso a la anticoncepción centrada en sus valores y preferencias, revisada periódicamente y basada en la toma de decisiones compartida. La evidencia disponible sugiere que los anticonceptivos orales no afectan de forma sustancial a la función renal⁵. No existe ninguna contraindicación absoluta para ningún mé-

Correspondencia: Iara da Silva Santos
iarakarlla@hotmail.com

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

todo; sin embargo, los preparados con solo progestágeno deben considerarse preferentemente frente a los combinados, especialmente en presencia de enfermedades inmunológicas o estados de hipercoagulabilidad, como la proteinuria en rango nefrótico. Los métodos de barrera y los dispositivos intrauterinos son opciones válidas, pero debe prestarse especial atención al riesgo infeccioso⁴.

Disfunción sexual

La disfunción sexual femenina es frecuente en la ERC, especialmente en estadios avanzados y en mujeres en TRS, y continúa siendo un aspecto poco abordado en la práctica nefrológica por falta de formación y de seguridad en las opciones terapéuticas⁶. KDIGO destaca que la función sexual debe incluirse de forma sistemática en la evaluación de síntomas en mujeres con ERC de cualquier estadio, abordando el equilibrio hormonal, los efectos adversos e interacciones farmacológicas, el estado nutricional y la salud psicológica, incluidos los cambios en la imagen corporal⁷. Se recomienda un abordaje multidisciplinario, con participación de atención primaria, nefrología, ginecología y salud mental, para facilitar intervenciones individualizadas y reducir el recurso a tratamientos no supervisados.

Fertilidad

Aunque un embarazo exitoso es posible en todos los estadios de la ERC, incluida la diálisis y el trasplante, la fertilidad disminuye progresivamente con el deterioro de la función renal y es especialmente baja en mujeres en diálisis y solo se restablece de forma parcial tras el trasplante^{8,9}. KDIGO recomienda garantizar el acceso a consejo reproductivo y considerar la derivación precoz para evaluación de la fertilidad y técnicas de reproducción asistida en mujeres seleccionadas, valorando la escasez de datos y el mayor riesgo de complicaciones, en particular con fecundación *in vitro* y gestaciones múltiples. El manejo de la infertilidad en la ERC debe incluir la optimización del estado nutricional, la corrección de alteraciones hormonales y de la anemia, y, en mujeres en diálisis, la individualización e intensificación del tratamiento dialítico cuando sea necesario.

Menopausia

La menopausia es una etapa clave en la ERC, marcada por cambios hormonales que se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular y óseo, y que se solapan con alteraciones propias de la uremia^{10,11}. La disminución de estrógenos contribuye a mayor rigidez vascular y a un incremento del riesgo de osteoporosis y fracturas, que con frecuencia no se evalúan ni se tratan de forma sistemática en mujeres con ERC¹². KDIGO propone integrar de manera rutinaria la valoración del riesgo cardiovascular y del estado óseo en las mujeres con ERC posmenopáusicas, teniendo en cuenta además el impacto de los síntomas climatéricos sobre la calidad de vida. La indicación de terapia hormonal sustitutiva debe individualizarse, sopesando riesgos y beneficios en función del perfil cardiovascular y renal, y evitando extrapolar de forma directa la evidencia procedente de mujeres sin ERC.

EMBARAZO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC afecta, aproximadamente, al 3% de las mujeres en edad fértil, aunque esta cifra probablemente esté subestimada porque la atención prenatal no incluye de forma sistemática creatinina ni albuminuria, y muchas gestantes carecen de valores basales^{13,14}. La mayor parte de la evidencia procede de centros de referencia en países de renta alta, lo que limita la generalización, especialmente en contextos con menor acceso a nefrología y a atención obstétrica especializada¹⁵. Factores como el aumento de la edad materna, la obesidad, la diabetes y el uso creciente de técnicas de reproducción asistida contribuyen al incremento de embarazos en mujeres con ERC¹⁶.

Complicaciones materno-fetales durante el embarazo

Las mujeres con ERC presentan mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, como parto prematuro, proteinuria, preeclampsia, hipertensión y otros trastornos hipertensivos del embarazo (THE), riesgos que aumentan con la progresión de la disfunción renal¹⁷. Además, el embarazo puede acelerar la progresión de la ERC subyacente, especialmente en etapas avanzadas, y dicho riesgo es superior en mujeres que desarrollan THE¹⁸.

Los principales riesgos fetales están relacionados con la prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y fetos pequeños para la edad gestacional (PEG). No hay pruebas de un aumento de las malformaciones fetales en los hijos de madres con ERC, aparte de las relacionadas con enfermedades genéticas, enfermedades concomitantes, como la diabetes mellitus o la teratogenicidad asociada a un fármaco.

Los niños prematuros o PEG tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión, enfermedades metabólicas y ERC en la edad adulta.

Los principales factores que modulan los resultados maternos y fetales en la ERC se relacionan con la enfermedad de base, el grado de ERC previo al embarazo, la proteinuria (especialmente si es > 1 g/día) y la hipertensión, especialmente si no se controla de manera óptima. La tasas de filtrado glomerular estimado (TFGe) basal es probablemente el determinante más importante de los resultados^{18,19}.

Consejo pregestacional en mujeres con ERC

KDIGO subraya que debe respetarse la libertad reproductiva de todas las mujeres con ERC, incluidas aquellas en diálisis o tras un trasplante renal. El consejo pregestacional debería ofrecerse de forma sistemática a toda mujer en edad fértil con ERC e incluir información sobre riesgos materno-fetales, opciones anti-conceptivas, momento óptimo de la gestación y posible necesidad de diálisis o ajustes de la inmunosupresión²⁰. La consulta preconcepcional debe ser multidisciplinaria (nefrología, obstetricia de alto riesgo y, según el caso, medicina materno-fetal, reproducción asistida, trasplante, genética o urología) y centrarse en optimizar presión arterial, función renal y proteinuria, revisar fármacos potencialmente teratogénos e individualizar el

riesgo en ERC avanzada, diabetes, enfermedades autoinmunes, glomerulopatías y nefropatías genéticas (tabla 1).

La consulta preconcepcional es una herramienta esencial para anticipar riesgos y optimizar los resultados materno-fetales, así como para preparar a las mujeres para un futuro embarazo y ofrecerles información acerca de los riesgos y resultados potenciales asociados a la gestación.

Seguimiento durante el embarazo

El embarazo en mujeres con ERC debe controlarse en unidades de alto riesgo, con un plan que integre evaluación materna y fetal, así como aspectos esenciales (fig. 1). La monitorización de la función renal ha de basarse en creatinina sérica seriada, ya que las ecuaciones de TFGe no están validadas en el embarazo, interpretando los valores en el contexto de los cambios fisiológicos (descenso en el primer trimestre, que es $\geq 10\%$ indicativo de una adecuada adaptación renal, cifra mínima alrededor de las semanas 16-32 y ascenso posterior)⁴. En mujeres con ERC en los estadios 1 y 2, presión arterial controlada y proteinuria menor de 500 mg/día se recomiendan controles trimestrales de creatinina y proteinuria, lo que aumenta la frecuencia en pre-

sencia de ERC avanzada, proteinuria significativa, hipertensión o comorbilidades.

La frecuencia de los controles debe individualizarse y depende de cómo progrese el embarazo y de los factores de riesgo asociados. El seguimiento fetal debe valorar crecimiento y función placentaria mediante ecografía y ecodópler, con especial atención a la aparición de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

Nutrición en el embarazo en mujeres con enfermedad renal crónica

El manejo nutricional en el embarazo con ERC debe ser individualizado y centrado en la paciente, integrando las recomendaciones propias de la ERC y la gestación. Tanto la malnutrición como el sobrepeso se asocian a mayor riesgo de complicaciones, por lo que la monitorización del aumento de peso es esencial, considerando que el edema puede reflejar preeclampsia o progresión renal.

Se recomienda vigilar y corregir déficits frecuentes, especialmente hierro y vitamina D, y considerar suplementación de cal-

Tabla 1. Manejo práctico del embarazo en mujeres con enfermedad renal crónica (ERC) según estadio y tipo de tratamiento

Situación	Consejo pregestacional	Seguimiento durante el embarazo	Tratamiento y parto
ERC G1-G2, sin proteinuria, TA controlada	Explicar riesgo moderado de THE y parto pretérmino, y revisar fármacos potencialmente teratógenos	Creatinina y proteinuria cada trimestre; control de TA domiciliario; ecografía de crecimiento y ecodópler según protocolo de alto riesgo ²¹	Mantener tratamiento seguro; parto según criterios obstétricos; ofrecer AAS a dosis bajas para prevención de preeclampsia
ERC G3-G4 o proteinuria significativa	Consejo sobre mayor riesgo de preeclampsia, CIR, parto pretérmino y progresión renal; ajustar RAAS y otros fármacos antes de concepción	Controles mensuales o más frecuentes de TA, creatinina y proteinuria; ecografías seriadas de crecimiento y función placentaria	Objetivo: TA ~130/80 mmHg con fármacos seguros; planificación del parto en centro especializado con nefrología y neonatología
Diálisis (inicio o mantenimiento)	Evaluar fertilidad, explicar riesgo muy alto de complicaciones; planificar intensificación de HD y ajuste de DP si procede	HD intensiva (p. ej., ≥ 36 h/semana) adaptada a urea y situación clínica; vigilar peso seco, anemia y estado nutricional	Preferir HD para inicio de TRS; individualizar inicio según clínica y urea; parto en centro con UCI neonatal; lactancia posible tras revisión de la medicación
Trasplante renal	Recomendar concepción con función estable, baja proteinuria y sin rechazo reciente; revisar inmunosupresión (cambio de micofenolato, etc.)	Controles combinados de injerto, TA y crecimiento fetal; monitorización estrecha de niveles de inhibidores de calcineurina	No se modifica la indicación obstétrica de cesárea; seguimiento posparto de función del injerto y ajuste inmunosupresor

AAS: ácido acetilsalicílico; CIR: crecimiento intrauterino retardado; DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TA: tensión arterial; THE: trastornos hipertensivos del embarazo; TRS: terapia renal sustitutiva; UCI: unidad de cuidados intensivos.

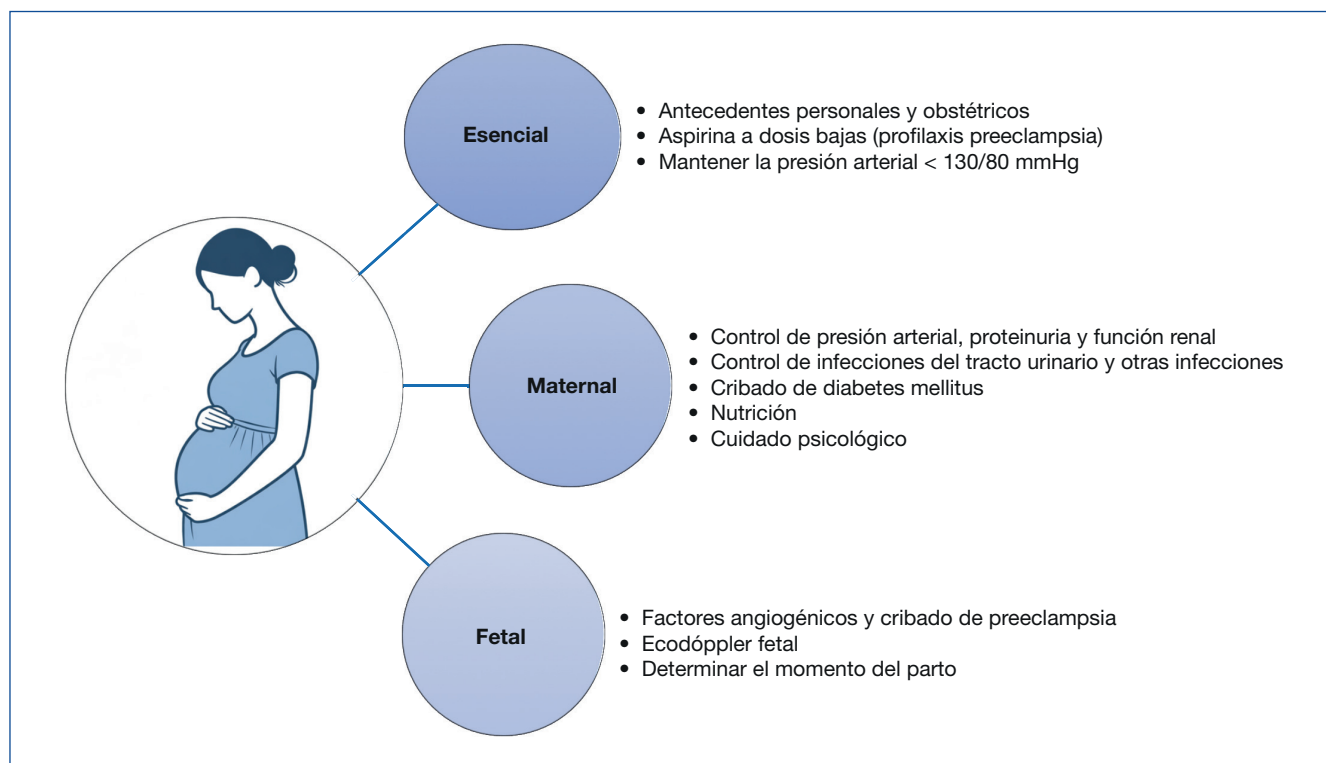


Figura 1. Seguimiento del embarazo en mujeres con enfermedad renal crónica, basado en tres ejes: aspectos esenciales (antecedentes, aspirina a dosis bajas y control de la presión arterial), cuidado materno (monitorización de presión arterial, proteinuria y función renal, cribado de diabetes, infecciones, nutrición y apoyo psicológico) y evaluación fetal (cribado de preeclampsia, ecodópler y planificación del momento del parto).

cio si la ingesta es insuficiente. En mujeres en hemodiálisis intensiva, debe prestarse atención a la posible pérdida de micronutrientes. No se aconsejan restricciones estrictas de sodio durante el embarazo y se recomienda una alimentación saludable con ingesta «normal» de sal. Las dietas basadas en plantas, bien monitorizadas, podrían ser una opción segura en mujeres seleccionadas, aunque se requieren más estudios²².

Consideraciones obstétricas: parto y lactancia

El embarazo en mujeres con ERC requiere un plan obstétrico multidisciplinario y dinámico, orientado a prolongar la gestación de forma segura siempre que las condiciones maternas y fetales lo permitan. La ERC no constituye por sí sola una indicación de cesárea y el momento del parto debe basarse en criterios obstétricos e incorporar el riesgo de deterioro renal²³.

Antes de las 34 semanas suele priorizarse la prolongación del embarazo en beneficio fetal; a partir de ese momento, el parto puede ser más seguro en contextos de alto riesgo, como preeclampsia o empeoramiento de la función renal. Las decisiones sobre parto pretérmino deben tomarse de forma conjunta entre obstetricia, nefrología y neonatología⁴.

La lactancia materna es posible en todos los estadios de ERC, incluidas mujeres en diálisis, siempre que no se empleen fárma-

cos contraindicados. Algunos inhibidor(es) de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como enalapril y captopril, son compatibles con la lactancia, así como los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2). El tratamiento debe revisarse de forma individualizada²⁴.

Procedimientos y situaciones especiales

Biopsia renal durante el embarazo

La biopsia renal durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de complicaciones que en el periodo posparto, con un pico descrito alrededor de la semana 25 de gestación. Su indicación debe individualizarse y limitarse a situaciones en las que el resultado diagnóstico tenga una alta probabilidad de modificar de forma sustancial el manejo clínico, particularmente en el diagnóstico diferencial de glomerulopatías activas, lupus o síndrome nefrótico *de novo*. Se recomienda que la realicen equipos con amplia experiencia, tras una valoración detallada del riesgo hemorrágico y de la necesidad de suspender antiagregantes o anticoagulantes, y siempre que no existan alternativas menos invasivas razonables²³.

Embarazo en mujeres en terapia renal sustitutiva

Un embarazo exitoso es posible en mujeres con ERC avanzada en diálisis, pero la morbilidad materna y perinatal sigue siendo elevada, con altas tasas de preeclampsia, parto pretérmino y

restricción del crecimiento intrauterino. La función renal residual en diálisis y una mejor función del injerto tras el trasplante se asocian de forma coherente a mejores resultados materno-fetales. La hemodiálisis es la modalidad preferida cuando es necesario iniciar diálisis durante el embarazo, aunque la diálisis peritoneal puede mantenerse en casos seleccionados (función renal residual preservada, buena tolerancia) o en entornos con acceso limitado a hemodiálisis²⁵.

La hemodiálisis intensiva, habitualmente con ≥ 36 horas/semana repartidas en sesiones frecuentes, se asocia a mayores tasas de recién nacidos vivos y menor prematuridad frente a esquemas convencionales, y debe ajustarse al contexto clínico y a los recursos disponibles^{26,27}. La urea predialítica puede utilizarse como marcador para guiar la intensidad del tratamiento, pero no existe un umbral universalmente aceptado ni criterios claros para el inicio de la diálisis durante la gestación; se han propuesto objetivos como una urea < 12 mmol/l o un nitrógeno ureico predialítico < 35 -50 mg/dl, siempre en el contexto de los síntomas maternos, la función renal residual y la situación fetal. La prescripción debe individualizarse en cada caso, integrando parámetros clínicos, bioquímicos y obstétricos^{26,27}.

Embarazo en trasplante renal

En mujeres con trasplante renal y función del injerto estable, los resultados del embarazo son, en general, comparables a los de mujeres con ERC no trasplantada y función renal similar, sin evidencia coherente de un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto cuando la concepción se produce en condiciones óptimas^{28,29}. Se recomienda planificar la gestación con función renal relativamente conservada, proteinuria mínima y ausencia de episodios recientes de rechazo, idealmente transcurridos al menos 1-2 años desde el trasplante.

El manejo de la inmunosupresión durante la gestación requiere monitorización estrecha y especializada, ya que fármacos como tacrolímus y ciclosporina presentan cambios farmacocinéticos relevantes (mayor volumen de distribución, hipoalbuminemia, cambios en metabolismo), y no existen niveles «objetivo» universalmente establecidos; los ajustes deben basarse en la combinación de niveles valle, función renal y situación materno-fetal. Es imprescindible evitar micofenolato y otros fármacos claramente teratogénos, valorando alternativas seguras antes de la concepción y revisando de nuevo el esquema tras el parto y durante la lactancia.

LESIÓN RENAL AGUDA Y TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Los THE constituyen uno de los eventos obstétricos con mayor impacto sobre la salud de la mujer a corto y largo plazo, y deben interpretarse como un marcador clínico de susceptibilidad renal y cardiovascular³⁰. La ERC es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar THE y, a su vez, las mujeres que presentan preeclampsia tienen un mayor riesgo de lesión renal aguda relacionada con el embarazo (PR-AKI) y de progresión a ERC, incluso en ausencia de enfermedad renal previa, lo que refleja una interrelación fisiopatológica bidireccional de gran relevancia.

Factores angiogénicos en la preeclampsia

Los marcadores angiogénicos, en particular el cociente sFlt-1/PlGF a partir de la semana 20 de gestación, constituyen una herramienta de apoyo especialmente útil en mujeres con ERC y sospecha de preeclampsia sobreañadida. Su principal valor radica en su alto valor predictivo negativo, que permite diferenciar la disfunción uteroplacentaria propia de la preeclampsia de los cambios fisiológicos de la gestación en mujeres con ERC, como el aumento de la proteinuria, la elevación de la presión arterial en el tercer trimestre o las variaciones de la función renal³¹.

Estos marcadores no deben emplearse como criterio diagnóstico aislado ni para decidir la finalización de la gestación, y no están validados en ERC avanzada ni en diálisis, por lo que su interpretación debe integrarse siempre en el contexto clínico global y en una valoración conjunta entre obstetricia y nefrología³².

Aspirina para la prevención de la preeclampsia

Todas las gestantes con ERC deben considerarse de alto riesgo para preeclampsia y se recomienda la profilaxis con aspirina a dosis bajas. La evidencia respalda el uso de dosis ≥ 100 mg/día, iniciadas preferentemente alrededor de la semana 12-14 y siempre antes de la 16, administradas en toma nocturna y mantenidas hasta la semana 36, con un buen perfil de seguridad cuando se individualiza el riesgo hemorrágico³³.

Control de la presión arterial y manejo farmacológico

Durante la gestación, los objetivos de presión arterial en mujeres con ERC deben situarse por debajo de 140/90 mmHg y, cuando sea posible, aproximarse a $< 130/80$ mmHg, lo que garantiza siempre un crecimiento fetal adecuado mediante monitorización ecográfica. La caída fisiológica de la presión arterial en el primer trimestre es un indicador de adaptación normal y su ausencia puede asociarse a mayor riesgo de complicaciones.

Los fármacos antiproteínúricos no deben retirarse de forma anticipada. Se recomienda mantener IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) e inhibidores del SGLT2 hasta la concepción, monitorizar activamente la gestación inicial y suspenderlos al confirmar el embarazo, evitando periodos prolongados sin protección renal. La elección y ajuste del tratamiento antihipertensivo debe individualizarse, utilizando fármacos seguros durante la gestación³⁴.

Lesión renal aguda relacionada con el embarazo (PR-AKI)

La PR-AKI plantea importantes retos diagnósticos y epidemiológicos, condicionados por el descenso fisiológico de la creatinina durante la gestación, la falta de validación de los criterios clásicos de AKI (AKIN, RIFLE, KDIGO) y la ausencia frecuente de valores basales previos.

Se recomienda abordar la PR-AKI en función de las complicaciones obstétricas y del momento gestacional, un enfoque más informativo que la clasificación clásica prerrenal-renal-posrenal, e integrar el cociente sFlt-1/PlGF en el diagnóstico diferencial con los THE.

El manejo debe centrarse en el tratamiento de las complicaciones, incluyendo el control de la presión arterial con fármacos seguros, el uso de diuréticos del asa en la sobrecarga de volumen, la corrección de alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-básicas, y la aplicación de las indicaciones habituales de inicio de diálisis, con especial precaución ante cifras elevadas de urea por su posible impacto fetal^{35,36}.

Seguimiento posparto

Todas las mujeres con ERC deben ser reevaluadas entre las 4 y las 8 semanas tras el parto. KDIGO recomienda que el seguimiento posparto temprano (hasta 6-8 semanas) se realice de forma coordinada entre obstetricia y nefrología, y que posteriormente continúe un seguimiento compartido entre nefrología y atención primaria.

La evaluación posparto debe incluir la medición de la presión arterial, la función renal (creatinina sérica/TFGe) y la albuminuria o proteinuria, así como la reintroducción, cuando esté clínicamente indicado, de fármacos contraindicados durante el embarazo, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Tras embarazos complicados por THE o PR-AKI, se recomienda una evaluación nefrológica dirigida al riesgo renal y cardiovascular a medio y largo plazo. La preeclampsia y otros THE deberían resolverse en 4-12 semanas posparto; si persiste la hipertensión, la proteinuria o el deterioro de la función renal, debe

realizarse una evaluación nefrológica más completa, que puede incluir estudios analíticos y de imagen, y la consideración individualizada de biopsia renal. La normalización de la presión arterial y la proteinuria a los 3-6 meses no excluye ERC subyacente, por lo que en mujeres con factores de riesgo puede ser necesario un seguimiento prolongado³⁷.

En mujeres en diálisis, debe reevaluarse el esquema de tratamiento renal sustitutivo tras el parto. En mujeres con trasplante renal, se recomienda revisar y optimizar la inmunosupresión, considerando los cambios farmacocinéticos del posparto y la lactancia.

CONCLUSIONES

En resumen, la postura clínica de KDIGO es ofrecer asesoramiento equilibrado y personalizado sobre los riesgos y resultados, tratando de optimizar las condiciones antes de la concepción. Los casos de alto riesgo o aquellos en entornos con recursos limitados podrían ser donde el embarazo tradicionalmente se «desalentaba» o donde todavía se requiere un equilibrio pragmático entre la autonomía individual y las limitaciones de los recursos de salud.

Se requieren más estudios sobre la rentabilidad del cribado sistemático de la ERC en embarazadas y la seguridad de nuevos fármacos durante la gestación y lactancia. Es fundamental alcanzar consensos multidisciplinarios, incluir perspectiva de sexo y género en guías, armonizar datos e implementar criterios uniformes de riesgo y manejo clínico.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arias-Guillén M, Pino MD del, Salgueira M, et al. ¿Cómo afecta la diferencia de género a la nefrología? *NefroPlus*. 2023;15:9-21. doi:10.1016/S1888-9700(24)00029-X.
2. Hödlmoser S, Carrero JJ, Kurnikowski A, et al. Kidney function, kidney replacement therapy, and mortality in men and women. *Kidney Int Rep*. 2022;7:444-54. doi:10.1016/j.ekir.2021.12.024.
3. Controversies Conference on Women and Kidney Health – KDIGO. Accessed January 28, 2026. <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-womens-kidney-health-issues/>
4. Piccoli GB, Ahmed SB, Fakhouri F, et al. Women and kidney health: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2025;108:355-79. doi:10.1016/j.kint.2025.02.021.
5. Attini R, Cabiddu G, Montersino B, et al. Contraception in chronic kidney disease: a best practice position statement by the Kidney and Pregnancy Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020;33:1343-59. doi:10.1007/S40620-020-00717-0.
6. Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW, et al. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: A meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:670-85. doi:10.1053/j.ajkd.2010.06.016.
7. Pyrgidis N, Mykoniatis I, Tishukov M, et al. Sexual dysfunction in women with end-stage renal disease: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2021;18:936-45. doi:10.1016/J.JSXM.2021.02.008.
8. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Outcomes of Pregnancies After Kidney Transplantation: Lessons Learned From CKD. A Comparison of Transplanted, Nontransplanted Chronic Kidney Disease Patients and Low-Risk Pregnancies: A Multicenter Nationwide Analysis. *Transplantation*. 2017;101:2536-44. doi:10.1097/TP.0000000000001645.
9. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:143-9. doi:10.2215/CJN.03560413.
10. Han WW, Gu JM, Qian YW, et al. Influence of Chronic Kidney Disease on the Relationship Between Menopausal Status and Major Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc*. 2025;14:1-11. doi:10.1161/JAHA.125.043102.

11. Roeters Van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023;44:4157-73. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAD472.
12. Dines VA, Garovic VD. Menopause and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2024;20:4-5. doi:10.1038/s41581-023-00717-w.
13. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88:950-7. doi:10.1038/ki.2015.230.
14. Bikbov B, Purcell C, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395:709-33. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
15. Piccoli GB, Chatrenet A, Cataldo M, et al. Adding creatinine to routine pregnancy tests: a decision tree for calculating the cost of identifying patients with CKD in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:148-57. doi:10.1093/NDT/GFAC051.
16. Oliverio AL, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and CKD: Advances in Care and the Legacy of Dr Susan Hou. *Am J Kidney Dis*. 2021;78:865-75. doi:10.1053/j.ajkd.2021.07.016.
17. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1964-78. doi:10.2215/CJN.09250914.
18. Wiles K, Webster P, Seed PT, et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3-5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:2008-17. doi:10.1093/NDT/GFAA247.
19. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2011-22. doi:10.1681/ASN.2014050459.
20. Da Silva I, Orozco-Guillén A, Longhitano E, Ballarin JA, Piccoli GB. Pre-gestational counselling for women living with CKD: starting from the bright side. *Clin Kidney J*. 2024;17:sfae084. doi:10.1093/CKJ/SFAE084.
21. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:165-84. doi:10.1038/NRNEPH.2017.187.
22. Reyes-López MA, Piccoli GB, Leone F, Orozco-Guillén A, Perichart-Perera O. Nutrition care for chronic kidney disease during pregnancy: an updated review. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:983. doi:10.1038/S41430-019-0550-6.
23. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol*. 2019;20:401. doi:10.1186/S12882-019-1560-2.
24. Parnizari P, Hladunewich MA, Zipursky J. Safety of Drugs in Breast-feeding Women With CKD. *Kidney Int Rep*. 2025;10:2189. doi:10.1016/J.EKIR.2025.04.038.
25. Baouche H, Jais JP, Meriem S, et al. Pregnancy in women on chronic dialysis in the last decade (2010–2020): a systematic review. *Clin Kidney J*. 2023;16:138-50. doi:10.1093/CKJ/SFAC204.
26. Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodialysis International*. 2016;20:339-48. doi:10.1111/HDI.12420;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER.
27. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:1915-34. doi:10.1093/NDT/GFV395.
28. Van Buren MC, Schellekens A, Groenhof TKJ, et al. Long-term Graft Survival and Graft Function Following Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2020;104(8):1675-85. doi:10.1097/TP.0000000000003026.
29. Bobotis S, Mavrommatis G, Papalois V. Comparative systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes after kidney transplantation. *Frontiers in Transplantation*. 2025;4:1689018. doi:10.3389/FRTRA.2025.1689018/FULL.
30. Gracia-Iguacel C, Torán MP, Navidad MA, et al. Increasing incidence of hypertensive disorders of pregnancy and association with decreased GFR and albuminuria: The need for post-partum follow-up. *Placenta*. 2025;165:42-9. doi:10.1016/j.placenta.2025.03.017.
31. Zeisler H, Llubra E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13-22. doi:10.1056/NEJM0A1414838.
32. Wiles K, Chappell LC, Lightstone L, Bramham K. Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:1371. doi:10.2215/CJN.15121219.
33. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:287-93.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.561.
34. van der Bijl MF, Verdonk K, Roeters van Lennep JE. Balancing health and safety: Cardiovascular medications during pregnancy and lactation. *Case Rep Womens Health*. 2024;43:e00648. doi:10.1016/J.CRW.2024.E00648.
35. Jeyaraman D, Peiris DP, Lambie M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes Following Acute Kidney Injury in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*. 2026;133:44-51. doi:10.1111/1471-0528.18352.
36. Oliverio AL, Hladunewich MA. End Stage Kidney Disease and Dialysis in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27:477. doi:10.1053/J.ACKD.2020.06.001.
37. Srialluri N, Surapaneni A, Chang A, Mackeen AD, Paglia MJ, Grams ME. Preeclampsia and Long-term Kidney Outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2023;82:698. doi:10.1053/J.AJKD.2023.04.010.

Manejo de la infección oculta por virus de la hepatitis B en hemodiálisis: comprendiendo nuevos escenarios

Fabiola Dapena Vielba, Julia Audije Gil, David Hernán Gascuña, Paula Manso del Real, María Dolores Arenas Jiménez

Fundación Renal Española

NefroPlus 2025;17(2):20-24

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) ha sido una preocupación constante para las unidades de diálisis. Aunque en décadas pasadas representaba un problema de gran magnitud, hoy día constituye una situación controlada en gran medida gracias a la vacunación sistemática, la verificación de la respuesta inmunológica y los controles serológicos periódicos^{1,2}. A ello se suma la formación continua del personal sanitario para asegurar el cumplimiento de las precauciones estándar³.

En España, la prevalencia de la infección por VHB en hemodiálisis ha descendido notablemente, pasando del 3,1% en 2003 al 1,03% en 2016¹. Este descenso es reflejo de una estrategia integral que combina prevención primaria (vacunación), secundaria (cribado y detección temprana) y terciaria (tratamiento y control de complicaciones). Sin embargo, a pesar de este avance, la persistencia del virus en forma latente plantea escenarios clínicos complejos que no siempre están claramente definidos en la práctica habitual.

En este contexto surge el concepto de infección oculta por VHB (OBI, por sus siglas en inglés: *occult hepatitis B virus infection*), que obliga a los nefrólogos a replantearse protocolos, decisiones de aislamiento y estrategias de prevención. Antes de entrar en este terreno, es útil recordar los escenarios serológicos clásicos de la infección por VHB, lo que permite situar a la OBI dentro de todo el proceso de evolución natural de la enfermedad (tabla 1).

INFECCIÓN OCULTA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Tras la resolución de la infección aguda, el VHB puede persistir en los hepatocitos como ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA) o integrado en el genoma, lo que explica su potencial de reactivación en contextos de inmunosupresión^{4,5}.

La persistencia del virus en pacientes con infección previa da lugar a posibles escenarios serológicos frente al VHB con viremias bajas o intermitentes, lo que plantea dudas sobre su potencial infectivo y las medidas más adecuadas de seguridad en diálisis. La OBI se define como la presencia de ADN-VHB en el suero o en hepatocitos en pacientes con antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) indetectable, con o sin marcadores serológicos de infección previa (anticuerpos del núcleo del virus de la hepatitis B [AcHBc] o anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B [AcHBs] positivos)⁶.

Su prevalencia es mayor en coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC [52%]), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH [15%]), cirrosis criptogénica (14%) y en hemodiálisis (2%), con una media en unidades de diálisis del 5,14%^{7,8}.

El documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) sobre el manejo de la OBI y anti-HBc+ en unidades de hemodiálisis, publicado en *Nefrología* en 2025⁹ supone la primera referencia oficial de nuestra sociedad científica en este ámbito. Elaborado con la participación de un grupo multidisciplinario (Nefrología, Microbiología, Medicina Preventiva y Hepatología), llena un vacío en la práctica clínica al establecer definiciones precisas, algoritmos diagnósticos y recomendaciones claras de seguimiento, profilaxis y bioseguridad.

CONTEXTO ACTUAL

En las unidades de hemodiálisis se aplican de forma rutinaria las medidas de bioseguridad frente al VHB. La Guía de Organización y Funcionamiento de los Centros de Hemodiálisis (SEN, 2020) marca las bases: vacunación sistemática, controles serológicos periódicos, aislamiento de los pacientes positivos para AgHBs y formación continua del personal².

A esto se suma la Guía de Enfermedades Viricas en Hemodiálisis (SEN, 2004), aún vigente como referencia específica, que recomienda medir la carga viral en los pacientes anti-HBc+, aunque tengan anti-HBs positivos, tanto al inicio como en el seguimiento, por el riesgo de reactivación o de OBI³.

Correspondencia: Fabiola Dapena Vielba
fdapena@fundacionrenal.es

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

Tabla 1. Escenarios de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y diagnóstico diferencial en hemodiálisis

Escenario clínico	Marcadores serológicos típicos	ADN-VHB	Características diferenciales	Interpretación	Actuación recomendada
Infección aguda	HBsAg (+), anti-HBc IgM (+), anti-HBs (-)	Detectable	Viremia alta en fase inicial	Infección reciente en fase activa	Derivación a Hepatología, aislamiento, estudio epidemiológico
Infección crónica	HBsAg (+), anti-HBc IgG (+), anti-HBs (-)	Detectable variable	Replicación persistente	Riesgo de progresión hepática y transmisión	Derivación a Hepatología, aislamiento en unidades VHB, seguimiento y tratamiento según evolución
Resolución de la infección	HBsAg (-), anti-HBc IgG (+), anti-HBs (+)	Indetectable (salvo residuales hepáticos)	Serología estable	Infección pasada resuelta con inmunidad natural	Seguimiento habitual, sin medidas adicionales
Infección oculta (OBI)	HBsAg (-), anti-HBc (+) ± anti-HBs (+/-)	Detectable bajo/intermitente (< 200 UI/ml, detección confirmada en 2 muestras separadas < 2 semanas)	Riesgo de reactivación en inmunosupresión	Persistencia viral subclínica	Seguimiento según SEN; no aislamiento, control periódico de ADN-VHB
Reactivación de la OBI	HBsAg variable (+/-), anti-HBc (+)	Carga viral alta (> 200 UI/ml) o en ascenso	Puede negativizarse HBsAg antes del rebrote	Reactivación por inmunosupresión u otros factores	Derivación a Hepatología, posible tratamiento antiviral, aislamiento
Infección aguda precoz (diferencial de OBI)	HBsAg (-), anti-HBc (-)	Viremia baja inicial	Seroconversión en semanas	Infección en ventana diagnóstica	Derivación a Hepatología, aislamiento, estudio epidemiológico
Infección crónica, mutantes de escape en HbsAg	HBsAg (- o débil), anti-HBc (+), anti-HBs (+/-)	Detectable (> 200 UI/ml sugerido). No hay un umbral mínimo estricto, se necesita una carga viral detectable para realizar secuenciación e identificar mutaciones con mayor precisión	Mutaciones que impiden detección serológica, requieren secuenciación. La mutación impide el correcto funcionamiento de los inmunoensayos	Variante con riesgo de transmisión	Secuenciación ADN-VHB, derivación a Hepatología, aislamiento
Vacunación efectiva	HBsAg (-), anti-HBc (-), anti-HBs (+)	Indetectable	Sin exposición previa	Inmunidad adquirida por vacunación	No requiere actuación especial
Susceptible/no infectado	HBsAg (-), anti-HBc (-), anti-HBs (-)	Indetectable	Sin inmunidad	Candidato a vacunación	Iniciar pauta vacunal

ADN-VHB: material genético (ADN) del virus de la hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo contra el antígeno del núcleo del VHB; anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; IgG: inmunoglobulina G (fase crónica o resuelta); IgM: inmunoglobulina M (fase aguda); OBI: infección oculta por VHB (*occult hepatitis virus B infection*); SEN: Sociedad Española de Nefrología; UI/ml: unidades internacionales por mililitro.

El problema es que estas guías no aclaran qué hacer cuando aparecen viremias muy bajas o intermitentes, cuyo riesgo de contagio o de reactivación no está bien definido^{10,11}. En ausencia de evidencia, muchas unidades han optado por el aislamiento preventivo, incluso cuando el riesgo real era bajo, por el impacto potencial que tendría un brote en la unidad¹².

La presencia de OBI o de anticuerpos anti-HBc+ supone un reto diagnóstico^{8,12}. El nefrólogo debe distinguir si se trata de una infección oculta, una reactivación en un paciente inmunodeprimido, una infección aguda incipiente o una crónica con mutaciones de escape¹³.

El documento de posicionamiento de la SEN ayuda a aclarar estas situaciones al establecer criterios diagnósticos concretos y pautas de actuación. Además, las nuevas técnicas moleculares permiten detectar viremias cada vez más bajas^{10,14}, aunque aún necesitamos interpretar mejor su relevancia clínica y definir la periodicidad más adecuada de los controles.

IMPLICACIONES PRÁCTICAS EN LA TOMA DE DECISIONES

Nuevo enfoque tras el consenso

El cambio más relevante de las recomendaciones actuales es evitar el aislamiento sistemático de los pacientes con OBI o anti-HBc+, dado que no se ha demostrado transmisión en estos casos^{8,15}.

El aislamiento solo se justifica si existe riesgo de reactivación (inmunosupresión, malnutrición, hipertransaminasemia o fragilidad), donde debe intensificarse la monitorización del ADN-VHB y aislar si la carga viral aumenta¹⁶⁻¹⁸.

La SEN recalca que la adhesión a las precauciones estándar y la inmunización de pacientes y personal hacen innecesario el aislamiento cuando la viremia es < 200 UI/ml^{8,13}. En la práctica, esto implica que los pacientes con OBI pueden dializarse junto al resto sin necesidad de monitores exclusivos, aplicando únicamente la desinfección estándar de los equipos¹¹.

Este enfoque evita derivaciones innecesarias a otras unidades, con el consiguiente beneficio organizativo y para la calidad de vida del paciente. En paralelo, se refuerza la importancia de garantizar vacunación universal y optimizada, medida fundamental de protección frente al VHB¹⁹.

Ejemplo previo al consenso

Antes de la publicación del documento, algunas unidades adoptaban estrategias más estrictas. En 2023, en una unidad de la Fundación Renal se notificó un caso de reactivación del VHB sin inmunosupresión previa. Aunque no hubo contagio nosocomial, se reorganizaron salas agrupando pacientes anti-HBc+ y, ante un paciente con diagnóstico de OBI, se utilizaron materiales exclusivos y se tomaron medidas adicionales (ubicación en extremos de sala, conexión en último lugar).

La experiencia de la Fundación Renal ilustra la tensión entre prudencia clínica y evidencia. Estas actuaciones se justifican por la necesidad de proteger a una población especialmente vulnerable y por la alta repercusión que tendría un brote nosocomial en una unidad de diálisis²⁰, en un momento en que no existía todavía un posicionamiento con recomendaciones de nuestra Sociedad Científica.

Ampliando la reflexión, el aislamiento sistemático a un paciente con OBI tiene repercusiones negativas: mayor necesidad de personal y recursos, más salas específicas, desplazamientos, limitaciones para diálisis vacacional y estigmatización del paciente²¹⁻²³. Estas cargas no se justifican cuando el riesgo de contagio es mínimo y se controla con vacunación y precauciones estándar^{8,15}. Por ello, el consenso recomienda dializar al paciente con OBI estable con el resto, reservando el aislamiento para casos de riesgo real evitando la heterogeneidad y homogeneizando la práctica.

MÁS ALLÁ DEL AISLAMIENTO: IMPACTO Y SEGUIMIENTO

Periodicidad del control virológico

Las guías previas sugerían controles de carga viral trimestrales a los anti-HBc+², mientras que el documento actual propone una determinación anual en pacientes estables, aumentando la frecuencia si hay riesgo de reactivación^{17,18}. La detección de viremias intermitentes o mutantes de escape puede justificar intervalos más cortos, aunque falta evidencia suficiente. Valores > 200 UI/ml requieren repetir la prueba y considerar secuenciación para descartar falsos diagnósticos¹⁵.

Profilaxis antiviral

La profilaxis debe ser selectiva, según el tipo de inmunosupresor, serología y nivel basal de ADN-VHB¹⁶⁻¹⁸. Se recomienda monitorización estrecha durante y tras la inmunosupresión, especialmente en candidatos a trasplante renal, en quienes la carga viral debe evaluarse justo antes de iniciar el tratamiento^{24,25}. En la tabla 2 se propone un resumen esquematizado como herramienta práctica para el nefrólogo en la prevención y manejo de la reactivación del VHB (incluyendo inmunosupresión y riesgo de OBI).

CONCLUSIONES

El posicionamiento de la SEN marca un punto de inflexión en el manejo de la OBI y de los pacientes anti-HBc+ en hemodiálisis. Por primera vez, se dispone de un documento oficial que:

- Desestima el aislamiento sistemático.
- Promueve la vigilancia escalonada basada en el riesgo.
- Establece criterios claros para la profilaxis antiviral selectiva.
- Refuerza la vacunación como pilar de seguridad.
- Este marco ofrece seguridad a los nefrólogos y sienta las bases para un seguimiento epidemiológico observacional, imprescindible para generar evidencia y prevenir reactivaciones.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Tabla 2. Herramienta práctica para el nefrólogo en la prevención y manejo de la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), incluyendo inmunosupresión y riesgo de infección oculta por el virus de la hepatitis B (OBI)

Eje de actuación	Recomendación práctica	Consideraciones según inmunosupresión y riesgo de OBI
Aislamiento	No sistemático en todos los pacientes. Indicado si hay reactivación confirmada (ADN-VHB en ascenso o transaminasas elevadas) o inmunosupresión de riesgo alto (HBsAg+ u OBI tratados con rituximab, alemtuzumab o trasplante de médula ósea)	En riesgo moderado (anti-TNF, quimioterapia, prednisona ≤ 10 mg/día ≥ 4 semanas) individualizar según evolución clínica y carga viral
Monitorización ADN-VHB	Anti-HBc+ estables: anual. En riesgo: cada 2-3 meses	Intervalo corto (2-3 meses) en inmunosupresión de riesgo alto o moderado-alto (rituximab, trasplante, anti-TNF potentes, prednisona ≥ 10 mg/día ≥ 4 semanas). Anual si el riesgo es bajo
Diagnóstico diferencial	Aplicar la regla de los 200 UI/ml: si > 200 , hay que repetir muestra, secuenciar y derivar a Hepatología	Fundamental en pacientes inmunosuprimidos para distinguir entre reactivación, infección aguda precoz o mutantes de escape
Profilaxis antiviral	Selectiva según riesgo con entecavir o tenofovir	Profilaxis obligatoria en inmunosupresión de riesgo alto (rituximab, trasplante de médula ósea, prednisona ≥ 10 mg/día ≥ 4 semanas). Considerar en riesgo moderado (quimioterapia, anti-TNF). No indicada en riesgo bajo
Vacunación	Universal y optimizada: dosis altas o adyuvadas; revacunación en no respondedores; comprobación periódica de anti-HBs	Priorizar vacunación precoz en candidatos a inmunosupresión. Reforzar en pacientes con riesgo alto antes de iniciar tratamiento
Bioseguridad en hemodiálisis	Precauciones estándar estrictas; inmunización obligatoria de pacientes y personal. No son necesarios monitores exclusivos para OBI/anti-HBc+	Extremar vigilancia clínica y cumplimiento estricto en pacientes bajo inmunosupresión de riesgo alto

ADN-VHB: material genético (ADN) del virus de la hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo contra el antígeno del núcleo del VHB; anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; OBI: infección oculta por VHB (*occult hepatitis virus B infection*); TNF: factor de necrosis tumoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García-Agudo R, Aoufi-Rabih S, Barril-Cuadrado G, Proy-Vega B, Arias-Arias Á, Herruzo-Gallego JA; investigadores del estudio PIBHE. Spanish multicentre PIBHE study: Prevalence and immunization of chronic hepatitis B in haemodialysis patients in Spain. *Nefrología*. 2016;36:126-32. doi:10.1016/j.nefro.2015.10.013. PMID: 26875043.
- Alcalde Bezhol G, Alcázar Arroyo R, Angoso de Guzmán M, et al. Guía de unidades de Hemodiálisis. *Nefrología*. 2021;41(Supl 1): 1-77. doi:10.1016/j.nefr.2021.07.011.
- Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al. Guía sobre Enfermedades Viricas en Hemodiálisis. *Nefrología*. 2004;24(Supl 2):1-32.
- Yang HC, Kao JH. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerg Microbes Infect*. 2014;3(9):e64. doi:10.1038/emi.2014.64. PMID: 26038757; PMCID: PMC4185362.
- Perrillo R. Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2009;3:386-93. doi:10.1007/s12072-009-9144-2. PMID: 19669297; PMCID: PMC4119588.
- Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS; Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2019;71:397-408.
- Lalana-Garcés M, Ortiz-Pastor O, Solé-Enrech G, et al. Control of occult hepatitis B virus infection. *Adv Lab Med*. 2022;3:321-41. doi:10.1515/almed-2022-0065. PMID: 37363431; PMCID: PMC10197267.
- Ji DZ, Pang XY, Shen DT, Liu SN, Goyal H, Xu HG. Global prevalence of occult hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2022;29:317-29. doi:10.1111/jvh.13660. PMID: 35253969.
- Barril Cuadrado G, Avellón Calvo A, Jiménez Vibora E, et al., Posicionamiento sobre el manejo de la infección oculta por el

- virus B de la hepatitis (OBI) y anti-HBc+ en las unidades de hemodiálisis. *Nefrología*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501355>.
10. Ruiz-Calero Cendrero RM, Cancho Castellano B, Martín Hidalgo-Barquero MV, Cid Parra MC, Galán González J, Fernández Solís MA, et al. When can it be useful to look for occult HBV in hemodialysis patients? *Nefrología (Engl Ed)*. 2020;40:115-9.
11. Holt SG, Locarnini S, Sasadeusz J. Hepatitis B related dilemmas in the renal unit. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26:287-93.
12. Aoufi Rabih S, Jiménez Víbora E, Proy Vega B, et al. Prevención del contagio de virus de transmisión sanguínea en hemodiálisis. Revisión basada en las guías de práctica clínica. En: Lorenzo V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/456>.
13. Yip TC, Wong GL. Current knowledge of occult hepatitis B infection and clinical implications. *Semin Liver Dis*. 2019;39:249-60. doi:10.1055/s-0039-1678728. PMID: 30912100.
14. Allain J P. Global epidemiology of occult HBV infection. *Ann Blood*. 2017;2:7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/aob.2017.06.01>.
15. Muche M, Berg T, Rimpler S, Staedtler A, Böhm S, Nickel P, et al. Low prevalence of occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients. *Liver Int*. 2019;39:263-70. doi:10.1111/liv.13951. PMID: 30171739.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021. PMID: 28427875.
17. Etienne S, Vosbeck J, Bernsmeier C, Osthoff M. Prevention of hepatitis B reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy: a case series and appraisal of society guidelines. *J Gen Intern Med*. 2023;38:490-501. doi:10.1007/s11606-022-07806-9. PMID: 36138278; PMCID: PMC9905451.
18. Elsebaey MA, Elbedewy TA, Elashry H, Elrefaey W, Elshweikh SA, Elhadidy AA, et al. Resolved hepatitis B infection in patients receiving immunosuppressive therapy: Monitor versus prophylaxis against viral reactivation. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e31962. doi:10.1097/MD.00000000000031962. PMID: 36451458; PMCID: PMC9704936.
19. Garthwaite E, Douthwaite S, et al. Clinical practice guideline management of blood borne viruses within the haemodialysis unit. *BMC Nephrol*. 2019;20:388. doi:10.1186/s12882-019-1529-1.
20. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Transmission of hepatitis B virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015;38:1-7. doi: 10.5301/ijao.5000376. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25633894.
21. Low CE, Ge G, Yeong TJJ, Rana S, Loke S, Kow WC, et al. Burden of psychological symptoms and disorders among individuals with hepatitis B: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Front Psychiatry*. 2025;16:1546545. doi: 10.3389/fpsy.2025.1546545. PMID: 40195970; PMCID: PMC11973283.
22. Smith-Palmer J, Cerri K, Sbarigia U, Chan EKH, Pollock RF, Valentine WJ, Bonroy K. Impact of Stigma on People Living with Chronic Hepatitis B. *Patient Relat Outcome Meas*. 2020;11:95-107. doi: 10.2147/PROM.S226936. PMID: 32214859; PMCID: PMC7082540.
23. Toumi M, Wallace J, Cohen C, Marshall C, Kitchen H, Macey J, et al. Experience and impact of stigma in people with chronic hepatitis B: a qualitative study in Asia, Europe, and the United States. *BMC Public Health*. 2024;24:611. doi: 10.1186/s12889-023-17263-6. PMID: 38408941; PMCID: PMC10895774.
24. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant*. 2015;15:1162-72. doi:10.1111/ajt.13187. PMID: 25707744.
25. John S, Andersson KL, Kotton CN, et al. Prophylaxis of hepatitis B infection in solid organ transplant recipients. *Ther Adv Gastroenterol*. 2013;6:309-19. doi:10.1177/1756283X13481884.

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.).

¿Cuál es el efecto de un tratamiento intensivo (con objetivo de una presión arterial sistólica de menos de 120 mmHg) en comparación con un tratamiento estándar (con objetivo de una presión arterial sistólica de menos de 140 mmHg) en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2?

Bi Y, Li M, Liu Y, Li T, Lu J, Duan P, et al.; BPROAD Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;392:1155-67.

Análisis crítico: José Manuel Valdivielso Revilla

NefroPlus 2025;17(2):26-32

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- El diseño del estudio es un ensayo clínico aleatorizado.
- El seguimiento tuvo una mediana de 4,2 años.

■ Asignación

- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento intensivo o tratamiento estándar. La asignación fue estratificada según el sitio clínico y dentro de cada sitio se realizó una aleatorización en bloques con tamaños de bloque seleccionados aleatoriamente de dos, cuatro y seis, utilizando un sistema de aleatorización central basado en la web.

■ Enmascaramiento

- Los pacientes y los médicos del ensayo conocían el tratamiento asignado, pero los evaluadores de resultados, los adjudicadores y los estadísticos no estaban al tanto de las asignaciones de tratamiento.

■ Ámbito

- El ensayo se llevó a cabo en 145 ubicaciones clínicas de siete regiones geográficas de China.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Edad de 50 años o más.
- Presión arterial sistólica elevada, definida como entre 130 y 180 mmHg en pacientes que toman medicamentos antihipertensivos o, al menos, 140 mmHg en pacientes que no toman medicamentos.

- Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, definido como cumplir uno o más de los siguientes criterios:
- Historia de enfermedad cardiovascular clínica al menos 3 meses antes de la inscripción en el ensayo.
 - Enfermedad cardiovascular subclínica dentro de los 3 años anteriores a la inscripción.
 - Dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.
 - Enfermedad renal crónica (ERC), definida como tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 30 y 60 ml por minuto por 1,73 m² de superficie corporal.

■ Criterios de exclusión

- Historia compatible con diabetes mellitus tipo 1.
- Causa secundaria conocida de hipertensión (incluyendo procedimientos para enfermedad de la arteria renal).
- Presión arterial sistólica de pie de 1 minuto < 110 mmHg.
- Circunferencia del brazo demasiado grande para permitir una medición precisa de la presión arterial con los dispositivos disponibles.
- Evento cardiovascular o intervención (como se define anteriormente como CVD clínica para la entrada al estudio) u hospitalización por angina inestable en los últimos 3 meses.
- Insuficiencia cardíaca sintomática o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (por cualquier método) < 35% en los últimos 6 meses.
- Niveles de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más del doble del lími-

te superior del rango normal o enfermedades hepáticas activas.

- Diálisis o TFGe < 30 ml/min/1,73 m² o creatinina sérica > 2,0 mg/dl.
- Proteinuria:
 - Excreción urinaria de proteína de 24 horas ≥ 1 g/d.
 - Excreción urinaria de albúmina de 24 horas ≥ 600 mg/d.
 - Relación proteína/creatinina en orina puntual ≥ 1 g/g.
 - O relación albúmina/creatinina ≥ 600 mg/g.
- Diagnóstico previo de enfermedad renal poliquística o glomerulonefritis.
- Una afección médica que probablemente limite la supervivencia a menos de 5 años.
- Cualquier factor que, a juicio del equipo clínico, probablemente limite la adherencia a las intervenciones:
 - Abuso activo de alcohol o sustancias en los últimos 12 meses.
 - Historia significativa de incumplimiento con medicamentos o asistencia a visitas clínicas.
 - Residencia demasiado lejos del sitio clínico del estudio o planes para mudarse fuera del área de captación de la clínica en los próximos 5 años.
 - Diagnóstico clínico de demencia, tratamiento con medicamentos para la demencia o, a juicio del clínico, incapacidad cognitiva para seguir el protocolo.
 - Otros factores médicos, psiquiátricos o de comportamiento que, a juicio del personal de investigación, puedan interferir en la participación en el estudio o la capacidad para seguir el protocolo de intervención.
- Incapacidad para obtener el consentimiento informado del participante.
- Participación actual en otro estudio de intervención.
- Vivir actualmente con otro participante de BPROAD.
- Embarazo, intento actual de quedar embarazada o potencial de embarazo y no uso de anticonceptivos.

■ Intervención

Los pacientes aptos fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de los dos tipos de tratamiento:

- Tratamiento intensivo: este tratamiento tenía como objetivo alcanzar una presión arterial sistólica de menos de 120 mmHg.
- Tratamiento estándar: este tratamiento tenía como objetivo alcanzar una presión arterial sistólica de menos de 140 mmHg.

Después de la aleatorización, los regímenes antihipertensivos de los pacientes se ajustaron en función de sus niveles de presión arterial y el grupo de tratamiento asignado para lograr los objetivos de presión arterial sistólica especificados. Los médicos del ensayo siguieron algoritmos de tratamiento de presión arterial para manejar la presión arterial de los pacientes.

■ Variables de resultados

Variable de resultado primaria

- Un compuesto que incluye la primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos: accidente cerebrovascular no mortal, infarto de miocardio no mortal, tratamiento u hospitalización por insuficiencia cardíaca, o muerte por causas cardiovasculares.

Variables de resultado secundarias

- Accidente cerebrovascular mortal o no mortal.
- Infarto de miocardio mortal o no mortal.
- Tratamiento u hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- Muerte por causas cardiovasculares.
- Muerte por cualquier causa.
- Un compuesto expandido que incluye el resultado primario o muerte por cualquier causa.

■ Resultados relacionados con la enfermedad renal crónica (ERC)

- Progresión de la ERC (un compuesto de progresión a enfermedad renal terminal, una TFGe de menos de 15 ml por minuto por 1,73 m² o una disminución de más del 50% en la TFGe desde el inicio) en pacientes con ERC al inicio.
- Desarrollo de ERC (una TFGe de menos de 60 ml por minuto por 1,73 m² y una disminución de más del 30% desde el inicio) en pacientes sin ERC al inicio.
- Albuminuria incidente (duplicación del cociente albúmina-creatinina urinaria de un valor de menos de 10 a un valor de 10 o más) en todos los pacientes con ERC o sin ella.

■ Tamaño muestral



El tamaño muestral del estudio fue de 12.821 pacientes, con 6.414 pacientes asignados al grupo de tratamiento intensivo y 6.407 pacientes asignados al grupo de tratamiento estándar.

■ Promoción

El ensayo fue patrocinado principalmente por el Programa Nacional Clave de Investigación y Desarrollo del Ministerio de Ciencia y Tecnología de China.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

El análisis basal de los grupos mostró que las características de los pacientes estaban equilibradas entre el grupo de tratamiento intensivo y el grupo de tratamiento estándar. Algunos de los datos basales se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características principales de los pacientes al inicio del estudio

Característica	Tratamiento intensivo (N = 6.414)	Tratamiento estándar (N = 6.407)
Sexo femenino (%)	45,6	45,0
Media de edad (años)	63,7 ± 7,4	63,9 ± 7,5
Edad < 65 años (%)	56,2	54,6
Edad ≥ 65 años (%)	43,8	45,4
Presión arterial sistólica media (mmHg)	140,0 ± 10,2	140,4 ± 10,2
Presión arterial diastólica media (mmHg)	76,3 ± 9,2	76,3 ± 9,1
Duración de la hipertensión (años)	11,8 ± 9,4	11,6 ± 9,4
Duración de la diabetes (años)	10,3 ± 7,6	10,3 ± 7,7
Antecedentes de enfermedad cardiovascular (%)	23,1	22,0
Antecedentes de enfermedad cardiovascular subclínica (%)	33,9	35,1
Nivel educativo: diploma de secundaria o superior (%)	48,3	47,6
Fumador actual (%)	24,7	25,6
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,7 ± 3,2	26,7 ± 3,3
Perímetro abdominal (cm)	95,2 ± 8,2	95,2 ± 8,1
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	148,7 ± 48,1	148,4 ± 48,0
Hemoglobina glucosilada (%)	7,6 ± 1,4	7,6 ± 1,4
Colesterol total (mg/dl)	157,8 ± 48,1	157,2 ± 47,8
Colesterol-LDL (mg/dl)	84,3 ± 34,6	83,7 ± 34,1
Colesterol-HDL (mg/dl)	40,2 ± 12,7	40,1 ± 11,8
Triglicéridos (IIc) (mg/dl)	130,2 (92,1-192,2)	131,1 (92,1-194,0)
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	88,6 ± 17,8	88,7 ± 18,0
TFGe < 60 ml/min/1,73 m ² (%)	7,8	7,3
Relación albúmina-creatinina urinaria media (IIc)	20,5 (9,6-61,4)	19,3 (9,5-56,9)
Relación albúmina-creatinina urinaria ≥ 30 (%)	39,6	38,4
Uso de cualquier medicamento antihipertensivo (%)	99,1	98,9
Número de medicamentos antihipertensivos por participante	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6
Uso de inhibidor de la ECA (%)	14,1	13,9

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

Característica	Tratamiento intensivo (N = 6.414)	Tratamiento estándar (N = 6.407)
Uso de bloqueador del receptor de la angiotensina (%)	43,6	44,1
Uso de bloqueador de canales de calcio (%)	59,0	59,2
Uso de diurético (%)	7,4	7,0
Uso de bloqueador α (%)	0,7	0,7
Uso de bloqueador β (%)	15,0	14,2
Uso de otros medicamentos antihipertensivos (%)	3,2	3,1
Uso de cualquier medicamento hipoglucemiante (%)	98,6	98,2
Uso de insulina (%)	48,7	48,1
Uso de metformina (%)	66,1	67,1
Uso de tiazolidinediona (%)	2,6	2,8
Uso de sulfonilurea (%)	15,0	14,9
Uso de inhibidor de α -glucosidasa (%)	33,9	30,9
Uso de agonista del receptor GLP-1 (%)	4,4	4,3
Uso de inhibidor de DPP-4 (%)	10,0	10,0
Uso de inhibidor de SGLT2 (%)	10,5	10,3
Uso de estatinas (%)	65,4	64,9
Uso de aspirina (%)	50,3	49,9

Traducida y adaptada de Bi Y, Li M, Liu Y, Li T, Lu J, Duan P, et al.; BPROAD Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025;392:1155-67.

Las variables cuantitativas aparecen expresadas como media $\pm$ desviación estándar, excepto en aquellos casos en que se observó una distribución asimétrica, que se muestran como mediana (intervalo intercuartílico, IIC). Las variables cualitativas se expresan en porcentaje.

DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; GLP-1: péptido glucagonoide de tipo 1; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; SGLT2: cotransportador 2 de sodio y glucosa; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Variables principales

La variable de resultado primaria del estudio fue un compuesto que incluía la primera ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores, como accidente cerebrovascular no mortal, infarto de miocardio no mortal, tratamiento u hospitalización por insuficiencia cardíaca, o muerte por causas cardiovasculares. Los resultados indicaron una reducción significativa en la incidencia de estos eventos en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo de tratamiento estándar (tabla 2).

Tabla 2. Cambios en las variables principales

Variable objetivo principal	Tratamiento intensivo	Tratamiento estándar
Eventos de resultado primario (por 100 personas-año)	1,65	2,09

Variables secundarias

Las variables de resultado secundarias incluyeron eventos cardiovasculares específicos y resultados relacionados con la enfermedad renal crónica (ERC). El grupo de tratamiento intensivo mostró una menor incidencia de accidentes cerebrovasculares mortales o no mortales, infartos de miocardio mortales o no mortales, y tratamiento u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el grupo estándar. Además, la muerte por causas cardiovasculares fue menos frecuente en el grupo intensivo. Sin embargo, la mortalidad por cualquier causa fue similar entre ambos grupos.

En cuanto a los resultados relacionados con la ERC, la progresión y el desarrollo de la enfermedad renal crónica fueron similares entre los grupos de tratamiento intensivo y estándar. No obstante, se observó una menor incidencia de albuminuria de aparición reciente en el grupo de tratamiento intensivo (tabla 3).

Tabla 3. Cambios en variables secundarias

Variable secundaria	Tratamiento intensivo	Tratamiento estándar
Accidente cerebrovascular mortal o no mortal (eventos por 100 personas-año)	1,19	1,50
Infarto de miocardio mortal o no mortal (eventos por 100 personas-año)	0,28	0,33
Tratamiento u hospitalización por insuficiencia cardíaca (eventos por 100 personas-año)	0,13	0,19
Muerte por causas cardiovasculares (eventos por 100 personas-año)	0,24	0,32
Muerte por cualquier causa (eventos por 100 personas-año)	0,69	0,73
Compuesto expandido de resultado primario o muerte por cualquier causa (eventos por 100 personas-año)	Similar entre grupos	Similar entre grupos
Progresión de la enfermedad renal crónica (ERC)	Similar entre grupos	Similar entre grupos
Desarrollo de la ERC	Similar entre grupos	Similar entre grupos
Albuminuria de aparición reciente (eventos por 100 personas-año)	11,29	13,84

Efectos secundarios

En el estudio se evaluaron los efectos secundarios asociados con el tratamiento intensivo y el tratamiento estándar de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Los resultados mostraron que la incidencia de eventos adversos graves fue similar entre ambos grupos, con el 36,5% en el grupo de tratamiento intensivo y el 36,3% en el grupo de tratamiento estándar.

Sin embargo, se observaron algunas diferencias en eventos específicos. La incidencia de hipotensión sintomática fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo, ocurriendo en el 0,1% de los pacientes, en comparación con menos del 0,1% en el grupo estándar. Además, los niveles elevados de potasio en suero (> 5,5 mmol/l) fueron más comunes en el grupo intensivo y afectaron al 2,8% de los pacientes, frente al 2,0% en el grupo estándar.

Otros efectos secundarios, como arritmias, anomalías electrolíticas, caídas con lesiones, síncope y fallos renales agudos, mostraron incidencias similares entre los grupos. Los niveles de sodio en suero, tanto bajos (< 130 mmol/l) como altos (> 150 mmol/l), también fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

En resumen, aunque el tratamiento intensivo de la presión arterial se asoció con una mayor incidencia de hipotensión sintomática e hiperpotasemia, la incidencia general de eventos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento intensivo y estándar. Estos hallazgos destacan la importancia de monitorear cuidadosamente a los pacientes que reciben tratamiento intensivo para detectar y manejar posibles efectos secundarios.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue significativamente menor con un tratamiento intensivo (objetivo de presión arterial sistólica de menos de 120 mmHg), en comparación con un tratamiento estándar (objetivo de presión arterial sistólica de menos de 140 mmHg). Estos resultados argumentan una reevaluación de los objetivos de presión arterial en la práctica clínica, sugiriendo que un control más intensivo puede ser beneficioso para los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, aunque con un monitoreo cuidadoso de los posibles efectos adversos.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

Las guías internacionales de manejo de la presión arterial en personas con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) recomiendan actualmente mantener una presión arterial sistólica (PAS) por debajo de 130 mmHg, siempre que el tratamiento sea bien tolerado. Sin embargo, estas recomendaciones se basan en la evidencia acumulada de ensayos con resultados heterogéneos, lo que ha generado debate sobre cuán intensivo debe ser el control de la PA en este grupo de pacientes. En particular, los estudios ACCORD¹ y BPROAD² han sido fundamentales para orientar esta discusión, al evaluar los beneficios y riesgos del control intensivo de la PA en poblaciones con características y contextos clínicos diferentes.

El BPROAD incluyó a 12.821 participantes con DM2 e hipertensión, y comparó objetivos intensivos y estándar de PAS. Tras un seguimiento medio de 4,2 años, el grupo tratado de forma intensiva mostró una reducción significativa en el resultado compuesto primario —accidente cerebrovascular no mortal, infarto de miocardio no mortal, insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular—. Este hallazgo contrasta con el ensayo ACCORD, que no observó diferencias estadísticamente significativas en su resultado primario, aunque sí una disminución del riesgo de ictus con el control intensivo de la PA.

A mi juicio, las diferencias entre ambos ensayos pueden explicarse por diversos factores. En primer lugar, el BPROAD se desarrolló en China, mientras que el ACCORD se realizó en Estados Unidos y Canadá, lo que implica diferencias en la ascendencia, el perfil de riesgo y las causas predominantes de enfermedad cardiovascular. Los participantes del BPROAD presentaban un mayor riesgo basal de ictus, lo que probablemente potenció los beneficios del control intensivo de la PA. Además, los ensayos se llevaron a cabo en momentos distintos, con diferencias en los tratamientos de fondo: en BPROAD el uso de inhibidores de SGLT2 y otros fármacos antidiabéticos modernos era más frecuente, lo que pudo haber modificado el contexto metabólico y cardiovascular.

Otro aspecto relevante fue el tratamiento antihipertensivo. En el BPROAD, los objetivos de PAS se alcanzaron con un número medio menor de fármacos en comparación con el ACCORD (aproximadamente, dos frente a tres fármacos en el grupo intensivo), lo que sugiere una mayor eficacia terapéutica o una mejor respuesta de la población china al tratamiento. Además, la composición de los regímenes difirió entre los ensayos: en BPROAD predominó el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina y antagonistas del calcio, mientras que en ACCORD fue más frecuente la combinación con diuréticos y bloqueadores β . Estas diferencias en la estrategia farmacológica podrían haber influido en los desenlaces, dado que los perfiles de respuesta y los efectos metabólicos de los antihipertensivos varían entre poblaciones y contextos clínicos.

En cuanto a las características basales, los participantes del BPROAD presentaban un índice de masa corporal (IMC) significativamente menor que los del ACCORD (media de 26,3 frente a 32,0 kg/m²). Este contraste refleja no solo diferencias étnicas y dietéticas, sino también un perfil de riesgo cardiovascular distinto. Es posible que el menor grado de obesidad y resistencia a la insulina en la población china haya contribuido a una mejor respuesta al control intensivo de la presión arterial, tanto a nivel hemodinámico como metabólico.

En mi interpretación, aunque los dos ensayos presentan diferencias metodológicas y de contexto, ambos coinciden en un punto esencial: el control intensivo de la presión arterial reduce el riesgo de ictus en personas con DM2. Considero que los resultados de BPROAD refuerzan la idea de que los objetivos de PA deben adaptarse a las características de cada población, especialmente en aquellas con alto riesgo cerebrovascular. En este sentido, las futuras guías clínicas deberían avanzar hacia un enfoque de medicina estratificada, que contemple las particularidades regionales, genéticas y demográficas para optimizar el manejo de la PA y mejorar los resultados cardiovasculares en la DM2.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio BPROAD aporta evidencia sólida a favor del control intensivo de la PA en pacientes con DM2, lo que muestra beneficios cardiovasculares significativos, especialmente en la prevención del ictus. Sus resultados, interpretados a la luz de los hallazgos de

ACCORD, destacan la necesidad de contextualizar los objetivos terapéuticos según las características de cada población. A mi entender, este enfoque individualizado representa un paso esencial hacia una medicina más precisa y efectiva, capaz de equilibrar los beneficios del control intensivo con la seguridad y las condiciones clínicas de cada paciente.

■ CLASIFICACION

Subespecialidad: Hiperparatiroidismo secundario/diálisis peritoneal

Tema: Progresión de la enfermedad cardiovascular

Tipo de artículo: Ensayo clínico aleatorizado

Palabras clave: Riesgo cardiovascular. Diabetes mellitus tipo 2. Presión arterial sistólica. Tratamiento antihipertensivo intensivo

NIVEL DE EVIDENCIA: 1B

GRADO de RECOMENDACIÓN: A

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

Conflicto de intereses

El Dr. J. M. Valdivielso declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575-85.
2. Bi Y, Li M, Liu Y, Li T, Lu J, Duan P, et al.; BPROAD Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025;392:1155-67.

¿Puede la depleción profunda de células B con obinutuzumab aumentar las tasas de remisión renal en pacientes con nefritis lúpica activa?

Furie RA, Rovin BH, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, et al.; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2025;392:1471-83. doi:10.1056/NEJMoa2410965.

Análisis crítico: **Carlos Novillo Sarmiento, Cristina Rabasco Ruiz**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2025;17(2):33-36

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
- Duración del seguimiento: 76 semanas (variable principal). Estudio realizado entre 2020 y 2023 en el contexto de la pandemia COVID-19. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT04221477.

■ Asignación

- Aleatorización 1:1 a obinutuzumab o placebo mediante sistema centralizado (IxRS). Estratificación por región geográfica y raza (negra frente a otras).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en más de 90 centros en 15 países de América, Europa, Asia y Oceanía.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Pacientes entre 18 y 75 años con nefritis lúpica de clase III o IV, con o sin clase V de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS), confirmada en biopsia ≤ 6 meses previos al cribado; índice de proteínas/creatinina en orina (UPCR) ≥ 1 g/g en orina de 24 horas, y título de anticuerpos antinucleares (ANA) $> 1/80$.

■ Criterios de exclusión

Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min/1,73 m² o necesidad de diálisis/trasplante; evidencia de infección activa; haber recibido en los 9 meses previos al cribado anti-CD20, y uso reciente previo al cribado (< 2 meses) de ciclofosfamida, tacrolímus, ciclosporina o voclosporina.

■ Intervenciones

De los 513 pacientes cribados, 271 fueron distribuidos al azar de la siguiente manera:

Grupo de tratamiento (n = 135): obinutuzumab, 1.000 mg i.v.: día 1, semanas 2, 24, 26, 52 ($\pm$ semana 50 según pauta).

- Grupo de placebo (n = 136): placebo i.v. con idéntica pauta.
- Ambos grupos recibieron estándar de tratamiento:
 - Micofenolato de mofetilo.
 - Prednisona con objetivo de $\leq 7,5$ mg/día en la semana 12 y 5 mg/día en semana 24.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Respuesta renal completa (RRC) en la semana 76, definida por:

- UPCR $< 0,5$ g/g en orina de 24 horas.
- TFGe $\geq 85\%$ del valor basal.
- Ausencia de evento intercurrente (fracaso, rescate, muerte o abandono del estudio).

■ Variables secundarias clave

- RRC en la semana 76 con prednisona $\leq 7,5$ mg/día.
- UPCR $< 0,8$ sin eventos.
- Cambio de TFGe (del valor basal a la semana 76).
- Muerte o evento renal.
- Respuesta renal global en la semana 50.

■ Tamaño muestral



Para estimar cuántos pacientes necesitaba el estudio, los investigadores asumieron que obinutuzumab podría lograr una respuesta renal completa en el 50% de los pacientes, frente al 30% con placebo.

Esta diferencia prevista de 20 puntos porcentuales se consideró clínicamente relevante y permitió calcular que se requerían 252 pacientes para alcanzar una po-

tencia del 90% y detectar ese efecto con un nivel de confianza adecuado: alfa 0,05. Finalmente se incluyó a 271 pacientes.

■ Estadística

El análisis se realizó según el principio por intención de tratar, incluyendo a todos los pacientes en el grupo al que fueron asignados inicialmente.

Para comparar las tasas de respuesta entre obinutuzumab y placebo, se empleó un método estratificado que ajusta por región y raza (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Los datos ausentes se gestionaron mediante imputación múltiple, una técnica que permite reducir el sesgo cuando no se dispone de algunas mediciones.

Los cambios en variables continuas como la TFGe se analizaron mediante un modelo ajustado que tiene en cuenta los valores basales (ANCOVA).

■ Promoción

Estudio financiado por F. Hoffmann-La Roche (productor de obinutuzumab). Los autores declaran relaciones académicas y consultorías, sin restricciones sobre publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos con edad media de 33 años, predominio de mujeres (84%), el 57% de raza hispana y el 15%, afroamericanos. Clasificación de la nefritis lúpica con similar distribución, aproximadamente el 40% de clase III y el 60% de clase IV (~30% con clase V concomitante).

Valores de laboratorio

TFGe basal: 102 ml/min/1,73 m² (14-165); UPCR: 2,45 g/g (0,15-17,45); 59% con anti-ADN > 120 UI/ml; el 76% con C3 < 0,9 g/l; albúmina: 35 g/l (15-46).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables basales ni en las variables de laboratorio.

Variable principal

La variable primaria de eficacia fue la respuesta renal completa (RRC) evaluada en la semana 76. En el grupo de obinutuzumab (n = 135), el 46,4% de los pacientes alcanzaron respuesta renal completa a la semana 76 frente al 33% del grupo placebo (n = 136). Esta diferencia (+13,4 pp [intervalo de confianza del 95%: 2,0-24,8]; p = 0,02) fue estadísticamente significativa, lo que demuestra un beneficio clínicamente relevante frente al tratamiento estándar.

Variables secundarias

Respuesta renal completa en la semana 76 con prednisona < 7,5 mg

Un mayor número de pacientes tratados con obinutuzumab alcanzó la RRC manteniendo dosis bajas de corticoide en la semana 76 (el 43 frente al 31%). Diferencia: +11,9 pp (p = 0,04).

Proteinuria

El grupo con obinutuzumab mostró una mayor reducción del UPCR desde fases tempranas del estudio. En la semana 76, una mayor proporción de pacientes alcanzó una proteinuria < 0,8 sin eventos asociados (el 55 frente al 42% en el grupo placebo). Diferencia: +13,7 pp (p = 0,02).

Respuesta renal global (respuesta completa + respuesta parcial)

Se evaluó la respuesta renal global a la semana 50 y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque sí mayor porcentaje de pacientes en el grupo de obinutuzumab con respuesta renal global (el 59 frente al 51%).

Función renal (TFGe)

La media de TFGe se mantuvo estable en ambos grupos durante el seguimiento. No se observaron diferencias significativas en el cambio medio de TFGe entre obinutuzumab (+ 2,31) y placebo (-1,54). Diferencia: +3,84 (NS).

Actividad inmunológica

Los pacientes tratados con obinutuzumab mostraron una mayor reducción de los títulos de anti-dsADN. Aproximadamente, el 55% de los pacientes en el grupo obinutuzumab alcanzaron normalización o reducción significativa, frente al 40-45% en el grupo con placebo.

La normalización de C3 o C4 fue más frecuente en el grupo obinutuzumab (45-50%) en comparación con el grupo placebo (30-35%).

Efectos secundarios

- **Eventos adversos graves:** el 32,4 frente al 18,2%.
- **Infecciones graves:** más comunes con obinutuzumab (incluyendo COVID-19).
- **Muertes:** 3 frente a 1 (principalmente, COVID-19).
- **Neutropenia:** más frecuente con obinutuzumab.

No se identificaron nuevas señales de seguridad, pero existe incremento claro en infecciones graves.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Obinutuzumab, añadido a la terapia estándar con micofenolato y corticoides, incrementa de manera significativa la tasa de respuesta renal completa a la semana 76, en comparación con el tratamiento estándar solo. Aporta mejoría adicional en variables secundarias relacionadas con reducción de proteinuria. Su uso se asocia a un mayor riesgo de infecciones graves, especialmente durante la fase temprana del estudio en el contexto de la pandemia COVID-19.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El ensayo REGENCY representa hasta la fecha la evaluación más robusta del anticuerpo anti-CD20 tipo II obinutuzumab en la nefritis lúpica proliferativa. Su diseño metodológico es sólido: ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego, con aleatorización adecuada y análisis por intención de tratar. La definición de la variable principal, respuesta renal completa estricta, combinando proteinuria < 0,5 g/g, preservación del filtrado y ausencia de eventos intercurrentes, es exigente y clínicamente relevante, lo que aumenta la validez de los resultados.

La población incluida refleja adecuadamente la diversidad epidemiológica de la nefritis lúpica, con una representación amplia de mujeres jóvenes y minorías étnicas (particularmente hispanos y afroamericanos), grupos con alta carga de enfermedad. Además, el tratamiento estándar utilizado (micofenolato y descenso progresivo de prednisona) es coherente con las guías KDIGO 2024.

Los hallazgos del estudio muestran un beneficio claro en la respuesta renal completa, la magnitud del efecto (13,4 puntos porcentuales) es superior a la observada con belimumab (+10-11 pp en BLISS-LN) y se sitúa por debajo de la comunicada con voclosporina en AURORA-1 (+25,5 pp a las 48 semanas), si bien las comparaciones indirectas deben interpretarse con cautela debido a diferencias en diseño, población y definición de respuesta¹⁻³. La mejoría en otras variables secundarias, como UPCR < 0,8 y reducción coherente de anti-dsADN y normalización de complemento, refuerza la hipótesis de que la depleción de linfocitos B más profunda y sostenida es clínicamente relevante en lupus.

Los análisis por subgrupos mostraron un efecto coherente en pacientes con mayor actividad (proteinuria > 3 g/g, hipocomplementemia, anti-dsADN elevados y clases III/IV con componente V), reforzando la plausibilidad biológica del beneficio.

No obstante, el estudio presenta limitaciones importantes. En primer lugar, el incremento de eventos adversos graves, especialmente infecciones, incluidas muertes por neumonía por COVID-19, aunque el estudio no estaba diseñado para detectar diferencias significativas en seguridad. El desequilibrio en infecciones graves es notable y clínicamente relevante, y debe interpretarse cuidadosamente. Aunque el contexto pandémico pudo amplificar este riesgo, el perfil inmunosupresor de obinutuzumab exige un equilibrio riesgo-beneficio minucioso, especialmente en pacientes con factores predisponentes a infecciones. A diferencia del ensayo NOBILITY (fase 2), realizado antes de la pandemia, la seguridad no es tan favorable en REGENCY.

En segundo lugar, el beneficio en preservación del filtrado glomerular no fue estadísticamente significativo a las 76 semanas y se desconoce el impacto a largo plazo en la progresión a la ERC o necesidad de terapia renal sustitutiva. Tampoco se evaluó de manera estructurada la repercusión sobre la actividad extrarrenal del lupus.

El uso de dos pautas posológicas, analizadas de manera conjunta, dificulta determinar si existe una relación entre dosis y respuesta que optimice eficacia y minimice toxicidad. Además, aunque la población es representativa, la exclusión de pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² limita la generalización a casos más avanzados.

A pesar de estas consideraciones, REGENCY aporta evidencia sólida de que obinutuzumab puede convertirse en una alternativa potente en la inducción del lupus proliferativo, especialmente en pacientes con proteinuria marcada o serología activa.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Obinutuzumab, añadido a la terapia estándar, mejora de manera significativa la respuesta renal completa en la nefritis lúpica proliferativa y reduce eventos renales intercurrentes. Sin embargo, el mayor riesgo de infecciones graves exige seleccionar cuidadosamente a los pacientes y optimizar estrategias preventivas. Se precisan datos de seguimiento prolongado para definir su impacto real en la preservación renal y su lugar en el algoritmo terapéutico.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefropatías glomerulares

Tema: Lupus eritematoso sistémico, Nefritis lúpica. Tratamiento

Tipo de artículo: Ensayo clínico: tratamiento

Palabras clave: Nefritis lúpica. Obinutuzumab. Anti-CD20. Respuesta renal. Terapia biológica.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto (1).

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte (A).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Santillán AEZ, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. *N Eng J Med*. 2025;392:1471-83.
2. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Eng J Med*. 2020;383:1117-28.
3. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95:219-31.

¿Es el fracaso renal agudo (FRA) un predictor independiente y significativo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)? ¿La gravedad del FRA se correlaciona con el riesgo subsiguiente de eventos cardiovasculares mayores (ECM)?

Florens N, Aymes E, Gauthier V, Frimat L, Laville M, Bedo D, et al. Acute kidney injury as a key predictor of cardiovascular events in chronic kidney disease patients: the CKD-REIN study. Clin Kidney J. 2024;17:sfae337.

Análisis crítico: **María Martínez Manrique^{1,2}, Francisco Mateo de Castro^{1,2}, Angelo Falconi Sarmiento², María Isabel Acosta Ochoa²**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

²Servicio de Nefrología. Hospital Río Carrión. Palencia

NefroPlus 2025;17(2):37-40

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes observacional, con recolección prospectiva de los datos y análisis retrospectivo, multicéntrico en pacientes con ERC, con una mediana de seguimiento de 5,2 años

■ Asignación

- No.

■ Enmascaramiento

- No.

■ Ámbito

- Multicéntrico, Francia (40 clínicas nefrológicas).

■ Pacientes

- Pacientes adultos con ERC en estadio G2-G5 según filtrado glomerular estimado (FGe) calculado mediante la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) 2009 (dos mediciones realizadas con, al menos, 3 meses de diferencia antes de la inclusión). N = 3.033.

Criterios de inclusión: FGe de 15-90 ml/min.

Criterios de exclusión: edad inferior a 18 años. Pacientes en diálisis o con trasplante renal. Para el análisis primario se excluyó a pacientes que presentaran un episodio consecutivo de FRA o de algún evento cardiovascular (ECV).

■ Intervenciones

No aplica.

■ Variables de resultado

Variable principal

Asociación entre FRA y desarrollo de ECM (infarto agudo de miocardio, ictus, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva [ICC] y muerte por patología cardiovascular) desde la inclusión en la cohorte hasta el primer ECM, fallo renal (diálisis o trasplante) o muerte no cardiovascular.

Variable secundaria

Peso de la gravedad del FRA en el desarrollo de ECM.

■ Tamaño muestral

- Se incluyó inicialmente a los pacientes con diagnóstico de ERC en estadio G2-G5 según FGe por CKD-EPI 2009 basada en creatinina, no en diálisis ni trasplante entre 2013 y 2016. De un total de 14,408 pacientes, finalmente 3.033 entraron en el estudio.

■ Promoción

Financiación pública y privada por diferentes empresas farmacéuticas. La mayoría de los autores no declararon conflictos de interés. Dos de los investigadores declararon una serie de conflictos de interés no relevantes para el estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los resultados del estudio se comunicaron según los criterios STROBE para la evaluación crítica de la validez interna y externa de los resultados, lo que hace que sea reproducible y comparable con otros estudios.

Análisis basal de los grupos

Se estableció un grupo final de 3.033 pacientes con ERC que cumplían los criterios de inclusión.

Variable principal

Tras la mediana de 5,2 años de seguimiento, 530 pacientes tuvieron al menos un episodio de FRA, en el plazo medio de 1,7 años. Estos eventos fueron principalmente de gravedad leve (FRA KDIGO 1, 72%), de origen prerrenal (73%) y el 78% requirió hospitalización. Se produjeron 498 ECM, 628 individuos necesitaron de terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante renal anticipado) y 316 muertes de origen no cardiovascular.

Después de un episodio de FRA, las incidencias acumuladas estimadas de ECM, fallo renal y muerte no cardiovascular fueron del 8,1% (6,1-10,8), el 1,3% (0,6-2,8) y el 2,3% (1,3-4,0), respectivamente, a los 12 meses; del 18,5% (15,5-22,1), el 11,5% (9,1-14,6) y el 6,0% (4,3-8,4), respectivamente, a los 36 meses; y del 30,1% (26,4-34,3), el 22,1% (18,8-26,0) y el 11,2% (8,8-14,3), respectivamente, a los 60 meses. La incidencia acumulada de ECM tras un episodio de FRA fue significativamente mayor en pacientes que requirieron hospitalización (en comparación con los pacientes atendidos de forma ambulatoria) y en pacientes ingresados con FRA adquirido en la comunidad (en comparación con los ingresados con FRA, que lo desarrollaron durante el ingreso) ($p < 0,001$). En total, los ECM posteriores se produjeron una mediana de 6,7 meses (1,8-16,6) después del episodio de FRA. En toda la cohorte, la HR ajustada (intervalo de confianza del 95%) para ECM posterior fue más de cinco veces mayor en pacientes con un episodio de FRA durante el seguimiento frente los que no (*hazard ratio* (HR): 5,78 (4,46-7,49); $p < 0,001$).

La asociación entre FRA y ECM también se confirmó para cada uno de los diferentes eventos que definen ECM, con una magnitud similar entre el infarto agudo de miocardio, la hospitalización por ICC y la muerte cardiovascular. Resultó ligeramente menos pronunciada en el caso de los accidentes cerebrovasculares (HR: 4,11 [2,08-8,09]; $p < 0,001$).

Variable secundaria

El riesgo de ECM fue superior en FRA KDIGO 2-3 (en comparación con KDIGO 1), aquellos que requirieron hospitalización o con FRA adquirido en el hospital (en comparación con los pacientes con manejo ambulatorio y con FRA adquirido en la comunidad, respectivamente) y aquellos en los que no se observó una recuperación renal completa al alta hospitalaria.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los hallazgos del estudio demuestran que el FRA supone un predictor significativo e independiente de ECM en una cohorte de pacientes con ERC, destacando una fuerte relación entre la gravedad del FRA y el desarrollo de ECM. Una mayor concienciación en la comunidad médica, sumada a la adopción de estrategias preventivas e intervenciones terapéuticas, tiene el potencial de mejorar significativamente los resultados de los pacientes.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Un número limitado de trabajos ha relacionado episodios de FRA con ECM a largo plazo. En pacientes con ERC, esta asociación es aún menos estudiada. Por ello, lo más interesante de este estudio es que, por primera vez, se investiga el rol como predictor independiente del FRA y el desarrollo de ECM en pacientes con ERC.

Otro aspecto positivo es que se centra el foco de atención en los episodios de FRA (aunque sean leves), un diagnóstico habitualmente pasado por alto en los informes de alta e historias clínicas, especialmente en pacientes con ERC. En este grupo de pacientes existe la inercia de considerar el deterioro de la función renal (FRA sobre ERC) como un fenómeno inherente a la propia enfermedad renal, sin profundizar en la etiología y consecuencias de este deterioro. Al recoger los datos de forma prospectiva y tener un seguimiento tan estrecho de los pacientes, se disminuye el sesgo de deserción (pérdida de seguimiento) y los factores de confusión residual.

Por último, respecto a las características basales y a otros estudios, se ha tenido en cuenta la retirada de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) al estimar el riesgo de ECM.

Respecto a las limitaciones del estudio, el CKD-REIN es una cohorte cuyos datos se utilizan para desarrollar estudios de forma continua. Esto conlleva ciertas limitaciones metodológicas, ya que, al ser un estudio observacional, no se puede establecer la relación entre causa y efecto de FRA y ECM. Además, la recogida de datos es prospectiva, pero el análisis de datos es retrospectivo, basado en historias clínicas y entrevistas clínicas, lo cual además puede suponer un sesgo de clasificación. Los autores también mencionan una clasificación errónea de la ICC, ya que no subanalizaron la ICC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada.

Además, teniendo en cuenta el elevado riesgo de desarrollar un nuevo FRA tras un primer episodio, en este estudio el análisis está restringido a ese episodio inicial, sin tener en cuenta el potencial significado pronóstico de eventos recurrentes ni de la propia progresión de la ERC. Los autores intentan justificarlo basándose en que eventos previos de FRA no pesan más que el episodio objeto del estudio. No encontramos cómo se sustenta esa afirmación, ni cómo diferencian entre FRA y progresión de la ERC de base.

Si bien se utilizaron los criterios STROBE para la evaluación crítica de la validez de los resultados, en la práctica clínica habitual carecemos de los recursos humanos y logísticos (nefrólogos, cardiólogos y estadísticos) para reproducir los métodos de este estudio, en el que se realizó un seguimiento exhaustivo de los pacientes en clínicas nefrológicas.

Respecto a las comorbilidades, nos parece que se debió utilizar el índice de Charlson para clasificarlas y asignar la gravedad correspondiente, para así poder obtener datos más homogéneos.

En cuanto a la etiología del FRA, solo se subanalizó la etiología prerrenal, obteniendo una incidencia del 73%. Como nefrólogos que manejamos y estudiamos el FRA, nos parece un porcentaje demasiado elevado, además de no tener en cuenta las demás etiologías individuales ni la mixta. Nos llama poderosamente la atención que el 78% de los episodios de FRA requirieron ingreso hospitalario. Si el 73% fueron catalogados como estadio KDIGO 1, no consideramos que el FRA sea la causa principal de la hospitalización y que los resultados adversos se puedan deber a las comorbilidades o complicaciones, sin que estas puedan ser atribuidas a un episodio índice de FRA.

No se estratifican los distintos estadios de FRA ya que los autores arbitrariamente han unificado los estadios 2 y 3 (práctica que no está validada ni generalizada¹), hecho que no está justificado en la sección de métodos. Tampoco encontramos la definición de recuperación renal («parcial» o no, concepto muy amplio).

Otro factor que altera la reproducibilidad del estudio y que es mencionada como una limitación del estudio por los propios autores es que se realizó entre 2013 y 2016, periodo en el que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) o los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos (ns-MRA) no estaban incluidos en las guías y no eran parte de la práctica clínica habitual de tratamiento de la ERC, lo que podría influir en la incidencia de la FRA y su asociación con los ECM.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio CKD-REIN destaca por ser el primer estudio en mundo real, abordando el peso específico del FRA en el desarrollo de ECM en pacientes con ERC.

Los hallazgos del estudio resaltan la necesidad de optimizar la monitorización del riesgo cardiovascular y las estrategias preventivas en pacientes con ERC tras sufrir un episodio de FRA, lo que podría mejorar los resultados de los pacientes y reducir los eventos cardiovasculares. Una de las estrategias consiste en favorecer una adecuada adherencia terapéutica y considerar la introducción de terapias cardioprotectoras, como los iSGLT2 o los IECA, inmediatamente tras un episodio. Dichas medidas podrían ayudar a mitigar el elevado riesgo cardiovascular observado en pacientes con ERC tras un episodio de FRA, mejorando potencialmente resultados clínicos y económicos a largo plazo.

Sin embargo, su metodología hace que no sea fácilmente reproducible ya que en la práctica diaria carecemos de nefrólogos dedicados a cotejar datos y determinar el diagnóstico de FRA y su etiología, de cardiólogos que certifiquen que los pacientes sufren de ECM y entidades públicas dedicadas al apoyo a la investigación. El hecho de que la cohorte sea de hace más de 10 años implica que no estaba protocolizado el uso de iSGLT2, GLP-1 o los ns-MRA, los cuales han demostrado alterar el curso tanto de la progresión de la ERC como del riesgo cardiovascular. Otro aspecto llamativo es que se unen los dos estadios superiores de FRA¹ (decisión de los investigadores y no explicada en Métodos). También echamos en falta la definición de recuperación renal. Los autores no nos explican cómo diferencian un episodio de FRA estadio 1 KDIGO de progresión de la ERC de base. Observamos que, aunque más del 70% de los episodios de FRA son leves (estadio 1 KDIGO), casi el 80% de los pacientes que son hospitalizados presentan FRA, cuyo estadio y consecuencias inmediatas (necesidad de hemodiálisis [HD] aguda o dependencia de HD al alta) no son desglosadas en el estudio.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología

Tema: Síndrome cardiorenal. Riesgo cardiovascular y fracaso renal agudo

Tipo de artículo: Observacional, prospectivo

Palabras clave: Riesgo cardiovascular. ECM. FRA. ERC

Grado de recomendación: Grado bajo-moderado

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acosta-Ochoa I, Coca A, Martins AL, Martínez M, Ardura P, Merizalde C, et al. Should we prescind of KDIGO Stage 2 in AKI severity classification? Nephrol Dial Transplant. 2024;39(S1):gfae069–1146–1900. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.1146>

¿Los niveles de bicarbonato sérico se asocian con el riesgo de mortalidad en pacientes añosos en distintas etapas de la enfermedad renal crónica avanzada?

Lombardi G, Chesnaye NC, Caskey FJ, Dekker FW, Evans M, Heimbürger O, et al; EQUAL study investigators. Longitudinal serum bicarbonate and mortality risk in older patients with advanced chronic kidney disease: analyses from the EQUAL cohort. Clin Kidney J. 2024;17:sfae254.

Análisis crítico: Florentina Rosique López, Fernando Hadad-Arrascue, Pedro Pablo Ortuño López, Juan Bernardo Cabezuelo Romero

NefroPlus 2025;17(2):41-43

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, basado en la cohorte EQUAL (European QUALity Study on treatment in advanced CKD).
Mediana de seguimiento: 2,9 años (rango intercuartílico [RIC]: 2,7).

■ Asignación



No aleatorizado (cohorte observacional).

■ Enmascaramiento



Se trata de un estudio de cohorte; no presenta enmascaramiento.

■ Ámbito



Cohorte internacional, realizada en seis países europeos: Alemania, Italia, Países Bajos, Polonia, Suecia y Reino Unido.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- Edad ≥ 65 años.
- Enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) con tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) ≤ 20 ml/min/1,73 m².

Criterios de exclusión

- Pacientes con empeoramiento de la función renal atribuible a lesión renal aguda.

- Pacientes que han iniciado diálisis previamente.
- Pacientes que han sido trasplantados previamente.

■ Intervención/exposición

No hubo intervención terapéutica. La exposición principal fue la seriación de niveles de bicarbonato sérico (SBC) medidos a lo largo del seguimiento en distintas etapas de la ERCA: preterapia renal sustitutiva (preTRS), transición a terapia renal sustitutiva (TRS) y durante la TRS.

■ Variables de resultado

Variable principal

Mortalidad por todas las causas.

Variables secundarias

Mortalidad en distintas fases (preTRS, transición a TRS y TRS) y modificación del efecto por variables preespecificadas en la relación entre bicarbonato sérico y mortalidad.

■ Tamaño muestral



Se incluyó a 1.485 pacientes. No se realizó cálculo de tamaño muestral previo (no es un ensayo clínico).

■ Promoción/patrocinio

El estudio forma parte del proyecto EQUAL Study, financiado por organismos europeos de investigación y sociedades científicas; no se declara patrocinio comercial directo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

De 1.736 pacientes incluidos en estudio EQUAL, 1.485 cumplían los criterios de inclusión. De estos, 541 (36,4%) iniciaron TRS durante el periodo de seguimiento. La mediana de edad de la población de estudio fue 76 años (RIC: 10,7) y el 33,4% eran mujeres.

La mortalidad y los modelos regresión de Cox multivariantes dependientes del tiempo ajustado a la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), valoración global subjetiva (VGS), albúmina, K+, TFGe (se utilizó la fórmula CKD-EPI), enfermedad renal primaria (enfermedad glomerular, enfermedad tubulointersticial, enfermedad renal diabética, hipertensión, otras/desconocida) y comorbilidades (hipertensión, diabetes, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, neoplasias, enfermedades psiquiátricas, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades respiratorias) en la población total, preTRS, transición a TRS y TRS presentaron los resultados que se exponen a continuación.

Variable principal

Población total

Durante una mediana de seguimiento de 2,9 años (RIC: 2,7), 529 (35,6%) fallecieron, por lo que la mortalidad cardiovascular es la principal causa.

El análisis de bicarbonato sérico (SBC) como variable continua reveló una relación en forma de J en la población total, aunque no se alcanzó la significación estadística ($p = 0,08$).

Variables secundarias

Fase preTRS

- De los 1.457 pacientes incluidos en esta fase, 345 (23,7%) fallecieron durante una mediana de seguimiento de 2 años (RIC: 2,5), por lo que la insuficiencia cardíaca es la principal causa de mortalidad cardiovascular.
- Se observó una relación en forma de curva de U entre los niveles de SBC como variable continua y la mortalidad por cualquier causa en la población preTRS ($p = 0,025$).

Fase transición a TRS

- De los 502 pacientes incluidos en la fase de transición a TRS, 177 (35,2%) fallecieron durante una mediana de seguimiento de 3,8 años (RIC: 2,6).
- En pacientes en fase de transición a TRS, niveles bajos de bicarbonato sérico tienden a presentar mayor riesgo de mortalidad, aunque no se alcanzó la significación estadística ($p = 0,119$).

Fase de TRS

- De los 441 pacientes incluidos en la población de pacientes en TRS, 176 (39,9%) fallecieron durante una mediana de seguimiento de 1,9 años (RIC: 2,4). En comparación con las poblaciones anteriores, se observó una mayor proporción de mortalidad cardiovascular por paro cardíaco tras el inicio de la TRS, así como un aumento de la mortalidad de enfermedades infecciosas.
- De manera similar, en la población de TRS, los niveles bajos de SBC mostraron una tendencia hacia un mayor riesgo de mortalidad ($p = 0,126$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que este estudio ha proporcionado información importante sobre la relación entre SBC y mortalidad en pacientes añosos con ERCA, lo que sugiere que dicha relación varía según las diferentes etapas de la enfermedad renal crónica (ERC) y se modifica con el inicio de la TRS. Por ello, los autores consideran apropiado un manejo personalizado de los trastornos del equilibrio ácido-base basado en una evaluación integral del estado clínico del paciente. Resaltan la importancia de más investigaciones que ayuden a entender completamente los posibles mecanismos que subyacen a esta compleja relación y explorar los posibles beneficios de las intervenciones dirigidas a corregir la acidosis metabólica en pacientes con ERC, así como los posibles riesgos asociados con la sobre Corrección de los niveles de bicarbonato.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio aporta una valiosa perspectiva longitudinal sobre la compleja relación entre los niveles de bicarbonato sérico y el riesgo de mortalidad en pacientes añosos con ERCA en diferentes periodos: previo al inicio de TRS, en la etapa de transición a la técnica y durante la TRS.

La principal fortaleza del estudio radica en el uso de datos de la cohorte EQUAL, cuya naturaleza multicéntrica y multinacional le confiere una mayor validez externa, ya que los hallazgos no se limitan a un solo entorno, sino que reflejan una práctica clínica más diversa.

El análisis longitudinal y dependiente del tiempo es crucial porque nos permite observar la trayectoria del SBC a lo largo del tiempo. Al estudiar estos cambios continuos, podemos comprender mejor su impacto en la mortalidad a lo largo del tiempo en las diferentes etapas de la ERC, superando las limitaciones de los estudios que solo lo miden en un único punto temporal.

Los modelos de regresión de Cox multivariantes dependientes del tiempo se utilizaron para el análisis de datos longitudinales y para ajustar por posibles factores de confusión que varían con el tiempo. Un hallazgo significativo es que tanto los niveles bajos como los niveles altos de bicarbonato se asocian a un mayor riesgo de mortalidad en la etapa preTRS^{1,2} como demuestra la curva en forma de U. Este hallazgo resalta la importancia de mantener el equilibrio ácido-base dentro de un rango óptimo durante esta etapa³. Sin embargo, en la etapa de transición a TRS y en la etapa de TRS solo se observó una tendencia para valores bajos de bicarbonato, pero sin llegar a la significación estadística. Esto podría deberse a un tamaño muestral limitado al dividir la población del estudio o a otros factores relacionados con el manejo del paciente renal que influyen en la mortalidad.

Además, no se puede establecer una relación causal entre niveles de bicarbonato y mortalidad por la naturaleza observacional del estudio. También, la heterogeneidad en las prácticas clínicas entre los seis países europeos incluidos en la cohorte EQUAL podría introducir variabilidad en los resultados, aunque la representatividad es una ventaja.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los hallazgos de este estudio son relevantes. Este estudio, aparte de confirmar la relación ya existente entre niveles de bicarbonato y mortalidad, añade cómo esta relación puede variar en los diferentes estadios de la ERCA, los que nos ayuda a entender mejor esta compleja asociación. Estamos de acuerdo con los autores en la necesidad de un manejo personalizado de los trastornos del equilibrio ácido-base mediante una evaluación integral del estado clínico del paciente y de que se precisen más investigaciones que nos ayuden a entender plenamente esta asociación para definir futuras estrategias de tratamiento.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica avanzada

Tema: Bicarbonato sérico en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

Tipo de artículo: Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, basado en la cohorte EQUAL (European QUALity study on treatment in advanced CKD)

Palabras clave: Bicarbonato. Enfermedad renal crónica. Año. Mortalidad

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés respecto al artículo en cuestión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2395-402. <https://doi.org/10.2215/CJN.03730411>.
2. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:1232-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn633>.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150.

¿Es eficaz y segura la espironolactona en pacientes en diálisis?

Walsh M, Collister D, Gallagher M, Mark PB, de Zoysa JR, Tyrwhitt J, et al.; ACHIEVE Investigators. The Aldosterone Blockade for Health Improvement Evaluation in End-Stage Renal Disease (ACHIEVE) Trial: Rationale and Clinical Research Protocol. *Can J Kidney Health Dis.* 2025;12:1-9.

Análisis crítico: Ana María García-Prieto¹, Almudena Vega¹, Diego Barbieri²

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2025;17(2):44-46

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con placebo.

■ Asignación



Tras un periodo de preinclusión, en el que los pacientes reciben 25 mg de aldosterona diarios por vía oral durante 7-14,5 semanas, aquellos que continúan cumpliendo los criterios de exclusión son aleatorizados (1:1) a continuar recibiendo espironolactona 25 mg/día o placebo.

El tiempo de seguimiento previsto es 1-2 años desde la inclusión del último paciente. El ensayo finalizó de forma prematura antes del tiempo previsto debido a la futilidad para demostrar el efecto.

■ Enmascaramiento



Abierto.

■ Ámbito



Realizado en 143 centros de 12 países: Australia, Brasil, Canadá, China, Ecuador, India, Malasia, Nueva Zelanda, Filipinas, Turquía, Uruguay y Reino Unido.

Los pacientes de Filipinas finalmente no pudieron participar en el ensayo por motivos derivados de la pandemia COVID-19.

■ Pacientes



Criterios de inclusión más importantes

- Edad > 45 años o > 18 años con historia de diabetes mellitus.
- Diagnosticados de enfermedad renal crónica (estadio 5) y en diálisis durante al menos 90 días.
- En tratamiento con hemodiálisis (al menos, 2 días por semana) o diálisis peritoneal (al menos, un intercambio al día).

Criterios de exclusión más importantes

- Hipertensión > 5,8 mmol/l en las 6 semanas previas a la inclusión o > 6 mmol/l durante el periodo de preinclusión.
- Hipersensibilidad o alergia a espironolactona.
- Mujeres con deseo gestacional o lactantes.
- Esperanza de vida inferior a 6 meses
- Pacientes incluidos en otros ensayos clínicos que incluyan uso de receptores de mineralocorticoides o fármacos que interaccionen con espironolactona.
- Pacientes pendientes de trasplante de riñón de donante vivo.
- Imposibilidad para suspender tratamiento con espironolactona.

■ Intervención

La intervención del ensayo fue el tratamiento con 25 mg/día de espironolactona durante un tiempo de seguimiento de 1-2 años.

El grupo de comparación recibió placebo.

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

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal del ensayo es una variable compuesta de mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Otros resultados secundarios evaluados han sido la mortalidad por causas específicas, mortalidad por todas las causas, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por cualquier causa e hipertensión grave.

■ Tamaño muestral



Se estableció un tamaño muestral necesario de 1.324 pacientes por grupo (2.648 en total) para alcanzar una potencia del 90%, con un error de tipo I bilateral del 5%.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

■ Promoción

Con el apoyo de becas de Canadian Institute of Health Research (Canadá), Medical Research Future Fund (Australia), Health Research Council (Nueva Zelanda), British Heart Foundation (Reino Unido), Population

Health Research Institute (Canadá), St. Joseph's Healthcare Hamilton Division of Nephrology (Canadá), Accelerating Clinical Trials (Canadá), CanSOLVE CKD Network (Canadá) y Department of Medicine, Dalhousie University (Canadá).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

El ensayo comenzó el reclutamiento en 2018 y concluyó en diciembre de 2024. A pesar de un descenso en la ratio de inclusión de pacientes durante la pandemia de la COVID-19, 3.565 pacientes aptos fueron incluidos, de los cuales 2.538 fueron aleatorizados a espironolactona o placebo. En diciembre de 2024, el comité de monitorización externa, tras realización de un análisis intermedio de los datos, recomendó finalizar prematuramente el ensayo dada la futilidad para demostrar el efecto. Se habían registrado hasta entonces 513 eventos primarios sin encontrar eventos de seguridad relevantes entre ambos grupos. Las últimas visitas de seguimiento se realizaron el 28 de febrero de 2025.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio ACHIEVE demuestra la posibilidad de llevar a cabo ensayos clínicos controlados, aleatorizados, multicéntricos, internacionales y con un amplio tamaño muestral en pacientes en diálisis.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Es ampliamente conocido que la mortalidad cardiovascular es muy elevada en los pacientes con ERC en estadio 5 que reciben tratamiento con diálisis. La aldosterona se asocia a fibrosis miocárdica, disfunción sistólica y muerte súbita. Sus concentraciones anormalmente elevadas en este subgrupo de población, así como los fármacos antialdosterónicos se sugieren como un objetivo de interés.

Pese al resultado del estudio, el diseño y la metodología impresionan de rigor, al tratarse de un ensayo internacional con capacidad para reclutar a un número importante de pacientes en ambas ramas. El hecho de enfrentar el uso diario de espironolactona frente a placebo enfoca adecuadamente la cuestión no resuelta de si la espironolactona verdaderamente mejora la disfunción cardíaca pese al riesgo de hiperpotasemia. El brazo de placebo representaría a la práctica clínica habitual donde el temor a desarrollar hiperpotasemia prevalece sobre el posible beneficio. *A priori* y pese a los resultados parece un diseño correcto.

Lamentablemente, no es posible analizar los resultados por la interrupción prematura del estudio. De forma indirecta se pudiera sugerir que pese al enorme esfuerzo de los autores por llevar a cabo este estudio no hay evidencia que justifique el uso de espironolactona en la población en diálisis.

A pesar de los resultados, el estudio ACHIEVE demuestra que es posible llevar a cabo ensayos clínicos de rigor, controlados, aleatorizados, multicéntricos, internacionales y con un amplio tamaño muestral en pacientes en diálisis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Pese a los beneficios en la reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal, el uso de espironolactona implica un riesgo elevado en la población en diálisis. El presente trabajo no consigue demostrar un beneficio claro en su uso. Es necesario que se continúen realizando esfuerzos de este tipo para llevar a cabo estudios que analicen la mortalidad en diálisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Riesgo cardiovascular

Tipo de artículo: Tratamiento preventivo

Palabras clave: Espironolactona. Antagonistas de los mineralocorticoides. Riesgo cardiovascular. Hemodiálisis. Mortalidad. Muerte súbita. Insuficiencia cardíaca. Ensayo clínico aleatorizado

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

¿Cuál es el efecto de la monitorización remota de la diálisis peritoneal automatizada (RM-APD) en la mortalidad y las complicaciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares, sobrecarga de líquidos e insuficiencia de la eficiencia de la diálisis en pacientes adultos que inician la diálisis peritoneal?

Paniagua R, Ramos A, Ávila M, Ventura MJ, Nevarez-Sida A, Qureshi AR, Lindholm B; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Remote monitoring of automated peritoneal dialysis reduces mortality, adverse events and hospitalizations: a cluster-randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40:588-97.

Análisis crítico: Paloma Sánchez Hernández¹, Agustín Ortega Cerrato¹, Juan Pérez Martínez¹, Francisco Javier Centellas-Pérez²

¹Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

²Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

NefroPlus 2025;17(2):47-51

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- El estudio es un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, abierto, multicéntrico y controlado, con dos grupos paralelos (grupo APD y grupo RM-APD). Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 9,5 meses. El protocolo estableció un seguimiento de, al menos, 1 año desde la inclusión del último paciente.

■ Asignación



La asignación fue aleatoria en cuanto a conglomerado, es decir, cada hospital se consideró una unidad y todos los pacientes de esa unidad se incluyeron en el mismo grupo. La asignación se realizó mediante aleatorización simple 1:1, utilizando una tabla de números aleatorios.

■ Enmascaramiento



Abierto.

■ Ámbito



El estudio se llevó a cabo en 21 hospitales de México que contaban con programas de diálisis peritoneal.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Hombres y mujeres adultos (> 18 años) menores de 70 años con insuficiencia renal y que habían iniciado la diálisis peritoneal en los 3 meses previos.

Criterios de exclusión

Pacientes con serología positiva para VIH, hepatitis B o C, cáncer, bajo tratamiento inmunosupresor, con posibilidad de trasplante renal a corto plazo, y pacientes con complicaciones agudas en los 30 días previos al reclutamiento.

Número de pacientes en cada grupo

- Grupo RM-APD: 403 pacientes (distribuidos en 10 hospitales).
- Grupo APD convencional: 398 pacientes (distribuidos en 11 hospitales).

■ Intervención

Características esenciales de las distintas intervenciones

- Grupo RM-APD: los pacientes utilizaron el equipo de APD Homechoice Claria® (Baxter), el cual estaba equipado con un dispositivo de RM (plataforma Sharesource® connectivity, Baxter Healthcare) que permitía la transmisión de información. El equipo de diálisis peritoneal tuvo acceso a toda la información registrada por el dispositivo de RM.
- Grupo APD convencional: los pacientes utilizaron el mismo equipo de APD, pero el equipo de diálisis peritoneal no tuvo acceso a la información transmitida por el dispositivo de RM. El manejo de estos pacientes se realizó de forma habitual.

El médico tratante fue responsable de todas las prescripciones de PD y las rutinas de visitas en ambos gru-

pos, siguiendo los protocolos hospitalarios. El personal clínico recibió formación en el manejo de la plataforma RM-APD. El análisis se ha realizado según el principio por intención de tratar.

■ Variables de resultado

Variables principales

Se definieron como el tiempo hasta el primer evento de:

- Índice compuesto 1, que abarcaba mortalidad por todas las causas, primeros eventos adversos y hospitalizaciones de cualquier causa.
- Índice compuesto 2, que incluía mortalidad cardiovascular, primeros eventos adversos y hospitalizaciones relacionadas con enfermedad cardiovascular, sobrecarga de líquidos e insuficiencia de la eficiencia de la diálisis.

Variables secundarias

El tiempo hasta el primer evento de los componentes individuales de los dos índices compuestos (muertes por todas las causas y relacionadas con enfermedades cardiovasculares, eventos adversos y hospitalizaciones, respectivamente), así como las tasas de eventos adver-

sos, hospitalizaciones vinculadas a causas potencialmente prevenibles (como sobrecarga de líquidos), visitas no programadas y fallo de la técnica.

■ Tamaño muestral



El artículo no especifica si se realizó un cálculo previo del tamaño muestral necesario ni cuáles fueron las estimaciones resultantes.

■ Promoción o patrocinio

Promotor del artículo

El estudio fue apoyado por una subvención no restringida para investigación de Baxter, administrada por Fundación IMSS, A.C.

Declaración de intereses

El autor Ramón Paniagua (RP) ha recibido apoyo de Baxter Healthcare Corporation para investigación clínica, conferencias y reuniones de la junta asesora. Bengt Lindholm (BL) ha sido empleado por Baxter Healthcare Corporation. Se declara explícitamente que Baxter Healthcare Corporation no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos o el análisis de datos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos RM-APD y APD fueron similares en la mayoría de las características basales de los hospitales participantes y de los pacientes. No obstante, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo APD en comparación con el grupo RM-APD:

- Mayor proporción de pacientes con diagnósticos de hipertensión (el 80,4 frente al 69,0%; $p < 0,001$).
- Mayor proporción de pacientes con enfermedad vascular periférica (el 2,5 frente al 0.0%; $p < 0,001$).
- Menores concentraciones séricas de calcio (8,3 frente a 8,5 mg/dl; $p < 0,001$).
- Menor hemoglobina (10,0 frente a 10,4 g/l; $p = 0,008$).
- Menor producto de Ca x Phos (42,1 frente a 44,2; $p = 0,018$).

Además, hubo una tendencia no significativa a que la edad fuera mayor y el volumen de orina de 24 horas fuera menor en el grupo APD.

Variable principal

Véase la tabla 1.

Tabla 1. Resultados en las variables principales: índice compuesto 1 (mortalidad por todas las causas, primeros eventos adversos, hospitalizaciones de cualquier causa) e índice compuesto 2 (mortalidad cardiovascular, primeros eventos adversos y de hospitalizaciones relacionadas con enfermedad cardiovascular, sobrecarga de líquidos e insuficiencia de la eficiencia de la diálisis)

Índice compuesto	Grupo 1: APD	Grupo 2: RM-APD
Índice compuesto 1: mortalidad por todas las causas, primeros eventos adversos, hospitalizaciones de cualquier causa		
Tiempo para alcanzar el índice compuesto 1	No difirió entre los grupos (sHR = 1,13; IC95%, 0,94-1,35; $p = 0,18$)	
Mortalidad por todas las causas	55 en APD frente a 33 muertes en RM-APD ($p = 0,01$; sHR = 1,69; IC95%, 1,39-2,05; $p < 0,001$)	

Tabla 1. Resultados en las variables principales: índice compuesto 1 (mortalidad por todas las causas, primeros eventos adversos, hospitalizaciones de cualquier causa) e índice compuesto 2 (mortalidad cardiovascular, primeros eventos adversos y de hospitalizaciones relacionadas con enfermedad cardiovascular, sobrecarga de líquidos e insuficiencia de la eficiencia de la diálisis) (cont.)

Índice compuesto	Grupo 1: APD	Grupo 2: RM-APD
Índice compuesto 1: mortalidad por todas las causas, primeros eventos adversos, hospitalizaciones de cualquier causa (cont.)		
Primeros eventos adversos	No difirió entre los grupos (sHR = 1,13; IC95%, 0,94-1,36; p = 0,17)	
Hospitalizaciones por cualquier causa	Mayor en grupo APD que en RM-APD (sHR = 1,30; IC95%, 1,07-1,57; p = 0,006)	
Análisis del tiempo de supervivencia media restringida (RMST)	La mortalidad por todas las causas ocurrió más tarde en el grupo RM-APD (ΔRMST a los 15 meses: -0,57 meses; p = 0,04)	
Índice compuesto 2: mortalidad cardiovascular, primeros eventos adversos y hospitalizaciones relacionadas con enfermedad cardiovascular, sobrecarga de líquidos e insuficiencia de la eficiencia de la diálisis		
Tiempo para alcanzar el índice compuesto 2	Se alcanzó significativamente antes en el grupo APD (sHR = 1,56; IC95%, 1,14-2,15; p = 0,001)	
Mortalidad por todas las causas	Significativamente mayores en el grupo APD (sHR = 2,44; IC95%, 1,72-3,45; p < 0,001)	
Primeros eventos adversos	Significativamente mayores en el grupo APD (sHR = 1,58; IC95%, 1,14-2,8; p = 0,005)	
Hospitalizaciones por cualquier causa	Significativamente mayores en el grupo APD (sHR = 1,76; IC95%, 1,26-2,45; p = 0,001)	
Análisis del tiempo de supervivencia media restringida (RMST)	El tiempo para alcanzar el índice compuesto 2 ocurrió significativamente más tarde con RM-APD (ΔRMST: -0,86 meses, p = 0,02). Además, la mortalidad cardiovascular (p = 0,01) y el tiempo hasta el primer evento adverso (p = 0,03) también ocurrieron más tarde en el grupo RM-APD	

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

Variables secundarias

- Eventos adversos: el grupo RM-APD mostró un mayor número y tasas de eventos mecánicos que causan disfunción del catéter y hospitalizaciones relacionadas. Sin embargo, el grupo RM-APD se asoció con un menor número y tasas de otros tipos de eventos adversos, incluyendo aquellos relacionados con el equilibrio de líquidos, hospitalizaciones por sobrecarga de líquidos o ineficacia de la diálisis, eventos cardiovasculares y eventos metabólicos. Las tasas de muertes por todas las causas y muertes cardiovasculares también fueron menores en el grupo RM-APD. Las tasas de infección de PD (peritonitis e infecciones del sitio de salida) no difirieron entre los grupos.
- Abandonos (*dropouts*): las tasas de abandono fueron ligeramente, pero significativamente, más altas en el grupo APD (131 frente a 110; p = 0,048).
- Cambio a hemodiálisis: la tasa de pacientes transferidos a hemodiálisis fue similar en ambos grupos.
- Visitas no programadas: el grupo RM-APD mostró una tendencia a mayores tasas de consultas telefónicas, mientras que las visitas al consultorio médico y a la sala de emergencias no difirieron significativamente entre los grupos.

Efectos secundarios

El estudio detalló diversos «eventos adversos» que pueden considerarse efectos secundarios en el contexto del tratamiento, comparando su ocurrencia entre los grupos:

- Eventos de infección de PD: peritonitis e infecciones del sitio de salida.
- Eventos mecánicos: acodamiento, desconexión, retirada del catéter, extrusión de *cuff*.

- Eventos relacionados con la presión intraabdominal: molestias abdominales, fístulas, fugas, hernias.
- Eventos de equilibrio de líquidos: derrame pleural, deshidratación, sobrehidratación.
- Eventos cardiovasculares: angina inestable, crisis hipertensiva, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hipotensión, infarto agudo de miocardio, síncope, muerte súbita.
- Eventos metabólicos: malnutrición, hiperglucemia/hipoglucemia, hiperpotasemia/hiponatremia, trastornos ácido-básicos, uremia.
- Hospitalizaciones: por cualquier causa o específicamente relacionadas con eventos mecánicos, sobrecarga de líquidos o ineficacia de la diálisis.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que este ensayo clínico aleatorizado muestra que la monitorización remota (RM) puede añadir ventajas significativas a la diálisis peritoneal automatizada (APD), incluyendo una mejora de la supervivencia y una reducción de la tasa de eventos adversos y hospitalizaciones, lo que puede impactar favorablemente en la aceptación y adopción de la terapia.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio constituye el primer ensayo aleatorizado controlado que valida los beneficios de la RM en pacientes con APD.

El diseño del estudio, un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, abierto, es crucial. Tanto pacientes como personal conocían la asignación de grupo, lo cual, pese a que la aleatorización por conglomerados mitiga sesgos por percepción de ventajas, podría introducir sesgos de rendimiento o detección. Estos sesgos se derivan del conocimiento de la intervención, que puede influir en la comunicación de resultados. Futuros estudios deberían cegar a los evaluadores de resultados y priorizar variables más objetivas para mitigar estos potenciales sesgos.

El uso del análisis del tiempo de supervivencia media restringida (RMST) es preferible a técnicas como las proporciones de riesgo (*hazard ratios*), porque ofrece una estimación directa y cuantitativa del tiempo de supervivencia promedio o del tiempo sin eventos, cuantificando cuántos meses adicionales de vida o tiempo sin eventos se logran. Esto lo convierte en una medida más interpretable y clínicamente con mayor impacto. En otros estudios previos a este¹ también sugiere una mayor supervivencia con la monitorización remota, aunque las limitaciones metodológicas de este hacen necesaria confirmar su validez y aplicabilidad con nuevas investigaciones.

A pesar de la aleatorización, se observaron diferencias basales entre los grupos, como una mayor proporción de pacientes con hipertensión y enfermedad vascular periférica, y menores concentraciones de calcio circulante en el grupo APD convencional. Estas disparidades podrían influir en los resultados. Además, la aplicabilidad podría ser limitada a otros entornos o poblaciones con características demográficas o socioeconómicas diferentes. Los beneficios observados dependen fundamentalmente² del uso adecuado de la herramienta de RM-APD por parte de todo el equipo clínico.

La RM-APD se asoció con menor mortalidad general y cardiovascular. Los resultados evidencian que el tiempo para alcanzar el índice compuesto 2 ocurrió significativamente más tarde con RM-APD. La reducción de eventos adversos y hospitalizaciones está vinculada al equilibrio hídrico, eventos cardiovasculares y metabólicos³. Curiosamente, los eventos mecánicos fueron más frecuentes en el grupo RM-APD. Esta observación también es evidenciada por otros estudios^{2,3}, probablemente refleja una mejor capacidad de detección de dichos eventos gracias a la monitorización, lo que permite intervenciones tempranas y previene complicaciones graves. Además, otros estudios^{4,5} coinciden con este en no evidenciar diferencias significativas en las tasas de peritonitis entre ambos grupos.

El estudio refuerza la idea de que la RM-APD optimiza la vigilancia clínica, a la vez que permite el seguimiento continuo de adherencia, ultrafiltración y patrones de fluidos^{4,5}. Esta información en tiempo real facilita ajustes oportunos en las prescripciones, mejora la eficiencia y el control de volumen, y contribuye a los beneficios observados. Este ensayo controlado aleatorizado confirma el valor conceptual y clínico de la monitorización remota en APD, aportando la evidencia de alto nivel que faltaba.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio sugiere que la monitorización remota en diálisis peritoneal automatizada puede mejorar los resultados clínicos. Se evidencia una asociación con menor mortalidad general y cardiovascular, y la reducción de eventos adversos y hospitalizaciones relaciona-

das con enfermedades cardiovasculares, sobrecarga de líquidos o ineficacia de la diálisis. Esto podría atribuirse a una vigilancia clínica optimizada y ajustes oportunos en el tratamiento.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología

Tema: Monitorización remota en diálisis peritoneal automatizada (APD) y su impacto en resultados clínicos

Tipo de artículo: Ensayo clínico aleatorizado por conglomerados

Palabras clave: Eventos adversos. Diálisis peritoneal automatizada. Ensayo clínico aleatorizado por conglomerados. Mortalidad. Monitorización remota de pacientes

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centellas-Pérez FJ, Ortega-Cerrato A, Vera M, Devesa-Buch RJ, Muñoz-de-Bustillo E, Prats M, et al. Impact of Remote Monitoring on Standardized Outcomes in Nephrology-Peritoneal Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2024;9:266-76.
2. Nygård HT, Nguyen L, Berg RC. Effect of remote patient monitoring for patients with chronic kidney disease who perform dialysis at home: a systematic review. *BMJ Open.* 2022;12:e061772 .
3. Bunch A, Vesga JI, Camargo DO, Corzo L, Molano AP, Devia ME, et al. Remote Automated Peritoneal Dialysis Management in Colombia. *Kidney Int Rep.* 2019;4:873-6.
4. Corzo L, Wilkie M, Vesga JI, Lindholm B, Buitrago G, Rivera AS, et al. Technique failure in remote patient monitoring program in patients undergoing automated peritoneal dialysis: A retrospective cohort study. *Perit Dial Int.* 2022;42:288-96.
5. Milan Manani S, Rosner MH, Virzi GM, Giuliani A, Berti S, Crepaldi C, et al. Longitudinal experience with remote monitoring for automated peritoneal dialysis patients. *Nephron.* 2019;142:1-9.

¿Ofrecen los agonistas del péptido similar al glucagón tipo1 (GLP-1) beneficios en la población trasplantada renal con diabetes?

Orandi BJ, Chen Y, Li Y, Metoyer GT, Lentine KL, Weintraub M, et al. GLP-1 receptor agonists in kidney transplant recipients with pre-existing diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13:374-83.

Análisis crítico: Aina Quilis Pellicer, Elena Galván Barrilero, Asunción Sancho Calabuig, Emma Calatayud Aristoy

Servicio de Nefrología. Hospital Doctor Peset. Valencia

Fundación para Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (Fisabio)

NefroPlus 2025;17(2):52-56

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohorte retrospectivo con una mediana de seguimiento de 5 años

■ Asignación



No aleatorizada. Asignación natural de los pacientes según exposición al tratamiento (usuarios aGLP-1 frente a no usuarios) identificados a través de prescripciones en Medicare.

■ Enmascaramiento



No aplicable.

■ Ámbito



Multicéntrico. Se utilizó la base de datos de US Renal Data System (USRDS) vinculado con Medicare y Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN).

■ Pacientes



Criterios de inclusión más importantes

- Adultos que recibieron su primer trasplante renal entre 2013 y 2020.
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 antes del trasplante.
- Cobertura médica por Medicare 6 meses antes y, al menos, 6 meses después del trasplante.

Criterios de exclusión más importantes

- Tratamiento previo al trasplante con aGLP-1.
- Falta de cobertura completa de Medicare.
- Datos relevantes ausentes.

■ Intervenciones

- Grupo exposición: pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pretrasplante con, al menos, una prescripción postrasplante de aGLP-1.

- Comparador: pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pretrasplante que no recibieron aGLP-1 durante el seguimiento postrasplante.
- Duración: variable; al menos, una prescripción postrasplante.
- Análisis por intención de tratar.
- Análisis por riesgos competitivos (modelo de Fine-Gray) y ponderación inversa de la probabilidad de tratamiento (*Inverse probability of treatment weights or IPTW*) para minimizar sesgos de canalización o indicación.

■ Variables de resultado

Variables principales

- Pérdida de injerto censurada por muerte.
- Mortalidad por todas las causas.

Variables secundarias

- Eventos adversos graves (pancreatitis, complicaciones biliares, necesidad de colecistectomía o CPRE, carcinoma medular tiroideo y retinopatía diabética).

■ Tamaño muestral



No se calculó con anterioridad. Datos procedentes de un registro.

Cohorte final: 18.016 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Grupo de exposición: 1.969 (10,9%) iniciaron aGLP-1 postrasplante.

Grupo comparador: 16.047 no iniciaron aGLP-1 postrasplante

■ Promoción

Financiación: National Institutes of Health (NIH, EE. UU.).

Declaración de intereses: Algunos autores declaran diversas colaboraciones académicas e industriales sin influencia sobre el estudio.

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

Parámetros antropométricos y demográficos: los usuarios de aGLP-1 fueron más jóvenes en el momento del trasplante (57 frente a 60 años; $p < 0,0001$), con mayor proporción de mujeres (el 39,9 frente al 35,2%; $p < 0,0001$) y con mayor índice de masa corporal (IMC) ($31,2 \pm 4,8$ frente a $29,6 \pm 5,1$ kg/m²; $p < 0,0001$). Asimismo, se observó una mayor representación de pacientes no hispanos negros en este grupo (el 35,7 frente al 33 %; $p < 0,0001$).

Parámetros clínicos: en el grupo de usuarios de aGLP-1 hubo una mayor proporción de receptores de trasplante de donante vivo (el 17,7 frente al 12,6%; $p < 0,0001$) con un menor tiempo medio en diálisis previo al trasplante (4,1 frente a 4,4 años; $p < 0,0001$). Además, el uso de insulina en el periodo postrasplante fue significativamente más frecuente en este grupo (el 95,1 frente al 74,9%; $p < 0,0001$). No se encontraron diferencias relevantes entre los grupos en cuanto a comorbilidades basales, incluyendo hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular.

Variable principal

El uso de aGLP-1 se asoció con una reducción del 49% en el riesgo de pérdida del injerto censurada por muerte (*subhazard ratio* ajustado = 0,51; intervalo de confianza del 95%, 0,36-0,71; $p = 0,0001$). Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de las variables principales

Variable principal Cohorte primaria	Grupo I: trasplantados con aGLP-1 (n = 1.969)	Grupo II: trasplantados sin aGLP-1 (n = 16.047)
<i>Pérdida de injerto censurada por muerte a los 5 años</i> (no ajustada)	7,5%	12,2%
RAR (%) (IC95%)	4,7% (2,7-6,7)	
RRR (%) (IC95%)	39% (24-51)	
NNT (IC95%)	22 (15-37)	
Modelo de <i>subhazard ratio</i> (sHR) ajustado por factores de confusión*	0,55 (0,4-0,76)	
Modelo de sHR ajustado por factores de confusión* + uso de insulina post-TR	0,51 (0,36-0,71)	
<i>Mortalidad por todas las causas</i> (no ajustada)	13,5%	19,9%
RAR (%) (IC95%)	6,4% (4,4-8,4)	
RRR (%) (IC95%)	32% (23-40)	
NNT (IC95%)	16 (12-23)	
Modelo de <i>hazard ratio</i> (aHR) ajustado por variables de confusión*	0,76 (0,62-0,93)	
Modelo de HR ajustado por factores de confusión* + uso de insulina post-TR	0,69 (0,55-0,86)	

aGLP-1: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; TR: trasplante renal.

Variables secundarias

El grupo que utilizó aGLP-1 tuvo una reducción del 31% de la mortalidad por todas las causas (aHR = 0,69; IC95%, 0,55-0,86; $p = 0,001$). No se observaron diferencias en pancreatitis, complicaciones biliares ni cáncer tiroideo. Se observó un aumento de retinopatía diabética (aHR = 1,49; IC95%, 1,11-2,00). Los resultados se resumen en la tabla 2.

Efectos secundarios

Se observó un mayor riesgo de retinopatía diabética en usuarios de aGLP-1. Los pacientes con retinopatía preexistente fueron excluidos, por lo que el efecto podría estar subestimado.

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias

Variables secundarias Análisis de seguridad	Modelo HR no ajustado	Modelo HR ajustado por factores de confusión*	Modelo HR ajustado por factores de confusión* + uso de insulina post-TR
Cohorte secundaria I (n = 17.846)			
Pancreatitis aguda (n = 347)	1,53 (0,95-2,46)	1,82 (1,06-3,1)	1,29 (0,78-2,13)
Cohorte secundaria II (n = 17.791)			
Colecistitis aguda (n = 977)	1,08 (0,79-1,46)	1 (0,72-1,38)	0,84 (0,61-1,17)
Cohorte secundaria III (n = 18.005)			
Colangitis (n = 98)	1,11 (0,45-2,76)	1,2 (0,42-3,38)	0,92 (0,34-2,47)
Cohorte secundaria IV (n = 17.943)			
Colecistectomía (n = 234)	0,46 (0,19-1,13)	0,42 (0,17-1,05)	0,41 (0,17-1,03)
Cohorte secundaria V (n = 18.003)			
CPRE (n = 85)	1,01 (0,37-2,78)	0,96 (0,34-2,71)	0,81 (0,28-2,33)
Cohorte secundaria VI (n = 17.935)			
CPRE o colecistectomía (n = 282)	0,63 (0,31-1,29)	0,57 (0,28-1,19)	0,53 (0,26-1,1)
Cohorte secundaria (VII) (n = 17.959)			
Cáncer medular de tiroides (n < 11)	NA	NA	NA
Cohorte secundaria (VIII) (n = 11.064)			
Retinopatía diabética (n = 4.098)	1,69 (1,29-2,05)	1,49 (1,19-1,86)	1,49 (1,11-2)

*El modelo ajustado de factores de confusión incorporó el método estadístico por ponderación inversa de la probabilidad de tratamiento (*Inverse probability of treatment weights or IPTW*) y fue ajustado por sexo, raza, etnia, edad, causa de la enfermedad renal crónica, tiempo en diálisis pretrasplante, índice de masa corporal, nivel educativo, cuidado nefrológico antes de iniciar la diálisis, retirada de esteroides al alta hospitalaria, tratamiento de inducción recibido, elegibilidad por *Medicaid*, sensibilización anti-HLA, tipo de donante, comorbilidades incluyendo hipertensión, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además, se realizó por separado un modelo ajustado por los factores de confusión mencionados anteriormente y por el uso de insulina postrasplante.

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; HR: *hazard ratio*; TR: trasplante renal.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de aGLP-1 en receptores de trasplante renal con diabetes mellitus tipo 2 se asoció con una mejor supervivencia del injerto y del paciente en comparación con aquellos que no los utilizaron. No se observaron efectos adversos graves entre los usuarios de aGLP-1, excepto una mayor incidencia de retinopatía diabética.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata del estudio con la cohorte más amplia publicada hasta la fecha que analiza los beneficios y la seguridad de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes diabéticos trasplantados renales. Esta población suele ser excluida de los ensayos clíni-

cos aleatorizados, por lo que disponer de evidencia procedente de una cohorte tan extensa constituye una de las principales fortalezas del trabajo.

Aunque el diseño es retrospectivo, cabe destacar que la metodología estadística empleada (IPTW, Fine-Gray, análisis de sensibilidad y control de sesgos) otorga una notable solidez a los resultados y reduce de forma significativa los sesgos propios del diseño observacional. No obstante, persisten limitaciones inherentes, como la posibilidad de confusión residual por variables no medidas, así como un posible sesgo de selección. En este sentido, los pacientes tratados con aGLP-1 podrían haber tenido un mejor acceso a la atención sanitaria, mayor adherencia terapéutica, uso no registrado de otros fármacos como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SLGT-2), u otras diferencias no recogidas que podrían influir en los resultados. Asimismo, cabe mencionar que la dulaglutida fue el aGLP-1 más utilizado en esta cohorte, lo cual, no refleja los patrones de prescripción actuales basados en el uso de nuevos análogos del GLP-1 (semaglutida)¹ y de los agonistas duales del receptor GLP-1 y GIP (tirzepatida)², que han mostrado una mayor eficacia clínica. Por ello, el efecto beneficioso observado podría estar infraestimado.

Asimismo, el estudio carece de variables clínicas longitudinales relevantes, como la evolución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el peso corporal y la presión arterial, que habrían permitido explorar con mayor profundidad los mecanismos implicados en la mejora del pronóstico (protección renal directa por mecanismo antiinflamatorio frente a efectos mediados por el control metabólico). La ausencia de estas variables limita la interpretación causal de los hallazgos, aunque cabe recordar que algunos beneficios de los aGLP-1 parecen independientes del control glucémico o de la pérdida de peso.

Pese a estas limitaciones, los resultados son coherentes y prometedores, lo que muestra una reducción significativa de la pérdida del injerto y de la mortalidad asociada al uso de aGLP-1 con un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, el incremento de la retinopatía diabética, ya descrito en población general³, requiere vigilancia oftalmológica estrecha en trasplantados renales.

Los resultados de este estudio son coherentes con metanálisis recientes que han demostrado beneficios similares en esta población⁴ y refuerzan la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que confirmen estas observaciones.

En el contexto clínico actual, estos datos respaldan el uso prudente y monitorizado de aGLP-1 en receptores de trasplante renal con diabetes mellitus tipo 2 y hacen hincapié en la importancia de un seguimiento individualizado y en la detección temprana de complicaciones como la retinopatía diabética. En conjunto, el estudio consolida la evidencia a favor de los aGLP-1 como una opción terapéutica segura y potencialmente beneficiosa en esta población compleja.

Limitaciones

- Diseño observacional que puede estar sujeto a sesgos no controlados.
- Predominio de dulaglutida como fármaco de exposición.
- Falta de información sobre la adherencia al tratamiento y las dosis específicas de los aGLP-1.
- Falta de información en variables clínicas como HbA1c, peso y tensión arterial.
- Falta de generalización internacional (pacientes de EE. UU.).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los aGLP-1 podrían mejorar la supervivencia del injerto y del paciente en receptores de trasplante renal con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la posibilidad de un mayor riesgo de retinopatía diabética y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados justifican un uso prudente, individualizado y monitorizado en esta población.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología, Endocrinología, Trasplante

Tema: Tratamiento de la diabetes tipo 2 en receptores de trasplante renal

Palabras clave: Kidney Transplantation. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. Diabetes mellitus type 2. Graft survival. Mortality. Retrospective studies. Diabetic Retinopathy. Drug safety

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b (estudio de cohorte retrospectivo bien diseñado)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B (evidencia procedente de un estudio de cohorte bien diseñado que respalda el uso prudente de aGLP-1 en receptores renales diabéticos, pendiente de confirmación mediante ensayos clínicos aleatorizados)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés en relación con la elaboración de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:275-86.
2. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:623-33.
3. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, et al. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care.* 2021;44:290-6.
4. Krisanapan P, Suppadungsuk S, Sanpawithayakul K, et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2024;17:sfae018.

A veces una neumonía es sólo el principio...

Celia Rodríguez Tudero, Manuel Heras Benito, Angelo Falconi Sarmiento, Elena Villanueva Sánchez, Danniell Ruddy Quispe Ramos, Néstor Leonardo Sampedro Chica, Karla Antonela Pinoargote Cañar, Milagros Paola Avendaño Escorcía, Sandra Milena Cepeda Rodríguez, Alberto Martín Arribas, Luis Armando Correa Marcano, María del Pilar Fraile Gómez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

NefroPlus 2025;17(2):57-59

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) en el paciente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad suele atribuirse, de forma casi automática, a lesión renal prerrenal o tubular en el contexto de sepsis, hipoperfusión o exposición a fármacos. Sin embargo, cuando el deterioro renal es brusco, no oligúrico, sin hipotensión documentada y con ecografía renal normal, resulta esencial ampliar el diagnóstico diferencial y buscar causas potencialmente tratables que pueden pasar inadvertidas en el escenario infeccioso. Entre ellas destaca el mieloma múltiple (MM), cuya presentación puede ser insidiosa y debutar con infección por inmunoparesia, especialmente por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*. En este contexto, la afección renal por cadenas ligeras, particularmente la nefropatía por cilindros (*cast nephropathy*), constituye una urgencia diagnóstica y terapéutica: el inicio precoz del tratamiento hematológico condiciona la probabilidad de recuperación renal. Presentamos un caso en que una neumonía neumocócica bilobular fue el punto de partida de un estudio etiológico que condujo al diagnóstico de MM por inmunoglobulina G (IgG) kappa con IRA grave, con reversibilidad renal tras instaurar tratamiento dirigido y posterior trasplante autólogo. El reconocimiento temprano es crucial porque el inicio rápido de tratamiento antitumoral se relaciona con recuperación renal. Además, los criterios diagnósticos actuales del *International Myeloma Working Group* (IMWG) incorporan biomarcadores («SLiM») que permiten diagnosticar y tratar antes de que se consoliden complicaciones irreversibles.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial y fibrilación auricular crónica en tratamiento con edoxabán, exfumador y sin antecedentes nefrológicos conocidos. Acudió a Urgencias por disnea progresiva de mínimos esfuerzos, astenia

intensa, mialgias y dolores musculares generalizados, fiebre de hasta 39 °C con tiritona, tos (inicialmente seca y posteriormente con dificultad para la expectoración) y dolor torácico con la tos. En la exploración física presentaba buen estado general, consciente y orientado, con presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 90 lpm, frecuencia respiratoria de 16 rpm, temperatura de 38,2 °C y saturación basal del 92% en aire ambiente. La auscultación pulmonar mostraba murmullo vesicular disminuido de forma global con predominio en hemitórax derecho y crepitantes en campos medios derechos; no presentaba edemas ni hallazgos relevantes en el resto de la exploración. En Urgencias se realizó radiografía de tórax con consolidación alveolar bilobular en lóbulo superior e inferior derechos, compatible con neumonía, y se obtuvieron hemocultivos, antigenuria y cultivo de esputo, con resultado positivo de *Streptococcus pneumoniae* a las 24 horas. Se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y azitromicina, y el paciente ingresó en Neumología. La analítica inicial mostró creatinina de 1,39 mg/dl, filtrado glomerular (CKD-EPI) de 54 ml/min/1,73 m², iones en rango, creatinina-cinasa de 1.121 U/l, proteína C-reactiva de 36,97 mg/dl, procalcitonina de 15,31 ng/ml, hemoglobina de 14,1 g/dl (previa: 16,3 g/dl), leucocitos de 8,25 × 10³/μl con neutrofilia del 85,3% y plaquetas de 166 × 10³/μl. La gasometría venosa evidenció un pH de 7,42, presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂) de 30 mmHg y bicarbonato de 19,5 mmol/l. A las 48 horas del ingreso presentó deterioro brusco de la función renal, con elevación de la creatinina hasta 5,73 mg/dl, pero mantuvo la diuresis conservada (aproximadamente, 1.500 ml/24 h) y sin episodios hipotensivos registrados. No existía exposición reciente a contrastes yodados ni se identificaron otros agentes nefrotóxicos relevantes en ese periodo. La ecografía renal mostró riñones de tamaño y diferenciación corticomedular conservados, sin hidronefrosis. El análisis sistemático de orina evidenció proteinuria, leucocituria y hematuria, y en orina de 24 horas se objetivó proteinuria total de 0,84 g/24 h con Bence Jones positiva de 0,22 g/24 h. Ante IRA grave no oligúrica con ecografía normal, se amplió el estudio con autoinmunidad y complemento, que resultaron negativos (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos [ANCA], anticuerpos anti-MBG [membrana basal glomerular], anticuerpos anti-PLA₂R [receptor de fosfolipasa A₂], crioglobulinas y

Correspondencia: Celia Rodríguez Tudero
celiarodrigueztudero@gmail.com

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

complemento sin alteraciones). Sin embargo, el perfil inmunológico mostró una IgG de 2.200 mg/dl con marcada disminución de IgA de 10 mg/dl e IgM de 57 mg/dl, y el estudio de cadenas ligeras libres reveló kappa de 1.796,11 mg/l, lambda de 12,63 mg/l y cociente kappa/lambda de 142,21. En el proteinograma se identificó pico monoclonal de IgG kappa de 1,72 g/dl. Con estos hallazgos se orientó el cuadro como mieloma múltiple por IgG kappa con afectación renal (probable nefropatía por cilindros) y se descartaron otras posibilidades inicialmente consideradas (glomerulonefritis postinfecciosa, síndrome nefrótico o amiloidosis AL [cadenas ligeras]) por ausencia de criterios clínico-analíticos compatibles. Hematología completó el estudio con medulograma, que mostró infiltración por el 66% de células plasmáticas, y PET-TC compatible con lesiones

líticas óseas múltiples e hipermetabolismo medular difuso, que cumplía criterios diagnósticos SLiM-CRAB ($\geq 60\%$ células plasmáticas en médula ósea, cociente de cadenas ligeras ≥ 100 , lesiones óseas en imagen e insuficiencia renal). La tabla 1 resume las pruebas clave que permitieron reorientar el diagnóstico de la IRA y resolver las preguntas del caso.

INTERPRETACIÓN Y RESOLUCIÓN DEL PLANTEAMIENTO INICIAL

Los hallazgos resumidos en la tabla permiten concluir que la causa más probable del fracaso renal agudo fue una afectación renal por mieloma, concretamente una nefropatía por cadenas ligeras (probablemente nefropatía por cilindros), desencadena-

Tabla 1. Pruebas complementarias con principales implicaciones diagnósticas

Categoría	Prueba	Resultado	Implicación
Orina (cribado)	Sistemático y sedimento	Proteinuria + hematuria microscópica + leucocituria	No orienta a patrón glomerular específico; hay que ampliar el estudio
Orina (cuantificación)	Orina de 24 h	Proteinuria total de 0,84 g/24 h	Proteinuria subnefrótica: poco probable síndrome nefrótico
Orina (paraproteína)	Bence Jones de 24 h	Positiva de 0,22 g/24 h	Sugiere afectación por cadenas ligeras; obliga a realizar estudio de gammopatía
Autoinmunidad	ANA, ANCA, anti-MBG, anti-PLA ₂ R	Negativos	Reduce probabilidad de glomerulonefritis autoinmune
Complemento/crioglobulinas	Complemento C3/C4, crioglobulinas	Normales/negativas	Menos probable glomerulonefritis postinfecciosa, crioglobulinemia u otras por inmunocomplejos
Inmunoglobulinas	IgG/IgA/IgM	IgG de 2.200 mg/dl; IgA de 10 mg/dl; IgM de 57 mg/dl	Patrón compatible con gammopatía monoclonal e inmunoparesia; explica la susceptibilidad a la infección
Cadenas ligeras libres	FLC κ/λ /ratio	κ de 1.796,11 mg/l; λ de 12,63 mg/l; κ/λ de 142,21	Ratio ≥ 100 + κ muy elevada: orienta a MM y alto riesgo de nefropatía por cilindros
Proteinograma	Pico monoclonal	IgG κ de 1,72 g/dl	Confirma componente monoclonal
Confirmación hematológica	Médula ósea	66% de células plasmáticas	Cumple criterio «S» ($\geq 60\%$) de SLiM; diagnóstico de MM incluso sin CRAB completo
Extensión	PET-TC	Lesiones líticas múltiples + hipermetabolismo medular difuso	Confirma afectación ósea; refuerza criterio CRAB (B)
Criterios IMWG	SLiM-CRAB	S ($\geq 60\%$) + L (ratio FLC ≥ 100) + B (lesiones óseas) + R (IRA)	Diagnóstico definitivo de MM con biomarcadores y daño orgánico

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos; CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas; FLC: prueba de cadenas ligeras libres; Ig: inmunoglobulina; MBG: membrana basal glomerular; MM: mieloma múltiple; PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada; PLA₂R: receptor de fosfolipasa A₂.

da o desenmascarada en el contexto de una infección neumocócica. Aunque el diagnóstico diferencial inicial incluía lesión tubular aguda asociada a infección/sepsis, nefritis intersticial aguda medicamentosa, glomerulonefritis postinfecciosa, rabdomiólisis y, dado el tratamiento con edoxabán junto a la hematuria, nefropatía relacionada con anticoagulación, la combinación de ecografía renal normal, diuresis conservada, ausencia de hipotensión, proteinuria subnefrótica, autoinmunidad negativa, complemento normal y un perfil de inmunoparesia orientó hacia una etiología distinta de la sepsis. En este escenario, las pruebas con mayor rendimiento diagnóstico fueron el proteínograma con inmunofijación en suero y orina, la cuantificación de cadenas ligeras libres con su cociente κ/λ y la determinación de Bence Jones en orina de 24 horas, que confirmaron un pico monoclonal (IgG kappa) con elevación extrema de cadenas ligeras. Respecto a la biopsia renal, si bien puede ser útil para tipificar con precisión la lesión asociada a paraproteína, en este caso se priorizó el inicio inmediato de tratamiento específico al existir un diagnóstico hematológico sólido (criterios SLiM-CRAB). En la anamnesis, además de los síntomas respiratorios, resultaba especialmente relevante preguntar por dolor óseo, pérdida de peso, infecciones previas recurrentes, síntomas de hipercalcemia y neuropatía.

EVOLUCIÓN

Desde el punto de vista respiratorio, el paciente presentó evolución clínica y radiológica favorable tras completar el tratamiento antibiótico dirigido. Paralelamente, tras el inicio precoz del tratamiento hematológico, la función renal mejoró de forma progresiva y al alta alcanzó una creatinina de 1,6 mg/dl sin precisar tratamiento renal sustitutivo. En el seguimiento, tras el diagnóstico de mieloma múltiple por IgG kappa y el inicio de tratamiento de inducción con esquema basado en bortezomib-lenalidomida-dexametasona, se objetivó una disminución relevante de la carga monoclonal con respuesta catalogada como mayor respuesta parcial, con descenso del pico monoclonal desde 1,7 g/dl hasta 0,2 g/dl. Como parte de la estrategia terapéutica en un paciente candidato, se realizó trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) con acondicionamiento con melfalán de 200 mg/m², manteniendo buen estado general (ECOG 0) y tolerancia global adecuada. Actualmente, se encuentra clínicamente estable en tratamiento de

mantenimiento, con negativización posterior de la proteína monoclonal e inmunofijación en suero y orina, proteinuria baja en orina de 24 horas (0,22 g/24 h) y función renal preservada (creatinina de 0,8 mg/dl).

TRATAMIENTO

Se instauró tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y azitromicina en el momento del ingreso, con confirmación microbiológica posterior de *Streptococcus pneumoniae* y respuesta clínica favorable. Ante la IRA grave no oligúrica, se aplicaron medidas generales de soporte y ajuste terapéutico según función renal, se evitaron nefrotóxicos y se completó de forma precoz el estudio etiológico. Tras identificar un pico monoclonal de IgG kappa y una carga muy elevada de cadenas ligeras libres, se administraron pulsos de dexametasona (40 mg/día durante 4 días) y se inició tratamiento específico del mieloma con esquema VRD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona). La recuperación renal por cadenas ligeras motivaron que no se realizara biopsia renal en fase aguda, al no esperarse un cambio en la conducta terapéutica inmediata. Finalmente, tras alcanzar respuesta hematológica, se realizó consolidación con TASPE. En la nefropatía renal asociada a mieloma, el tratamiento nefrológico de soporte (optimización hemodinámica, ajuste de dosis, evitación de nefrotóxicos y tratamiento renal sustitutivo cuando esté indicado) es imprescindible, pero no suficiente si no se controla la enfermedad de base; por ello, el elemento decisivo es iniciar el tratamiento hematológico lo más precozmente posible, ya que la reducción rápida de la producción de cadenas ligeras es la intervención que condiciona la recuperación renal y el pronóstico.

CONCLUSIONES

Este caso ilustra cómo una neumonía neumocócica puede actuar como desencadenante clínico y revelar un mieloma múltiple previamente no diagnosticado, en un escenario en que el primer dato centinela no fue la anemia ni el dolor óseo, sino una insuficiencia renal aguda grave de instauración brusca. En nuestro paciente, el inicio precoz del tratamiento hematológico fue determinante en el pronóstico, al permitir la recuperación renal sin necesidad de hemodiálisis y una evolución hematológica favorable, posteriormente consolidada con trasplante autólogo.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol [Internet]. 2022;97:1086-107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26590>.
2. Riva E, Garrido D, Villano F, Bove V. Epidemiology and risk factors for the development of infectious complications in newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter prospective cohort study in Uruguay. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2024;46:434-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.2362>.
3. Hughes MS, Balev M, Radhakrishnan J, Bhutani D, Mapara M, Lentzsch S, et al. Improved outcomes of myeloma cast nephropathy in newly diagnosed multiple myeloma with modern anti-myeloma therapies. Eur J Haematol [Internet]. 2025;114:990-1000. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.14403>.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1.
5. Jautz J, Potlukova E, Zehe F, Osthoff M. More than meets the eye: Bacteremic pneumococcal pneumonia as the initial presentation of multiple myeloma. Am J Case Rep [Internet]. 2021;22:e927904. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.927904>.

Unmasking Bartter Syndrome Type 3 in a Patient with Parkinson's Disease: A Diagnostic Challenge

Nuno Pardal, Ana Rita Oliveira, Daniela Penteado Salgueiro, Marta Batoca Sousa, Luís Pontes Santos

Department of Internal Medicine. Unidade Local de Saúde do Alto Minho. Hospital de Santa Luzia de Viana do Castelo. Viana do Castelo. Portugal

NefroPlus 2025;17(2):60-61

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

Bartter syndrome type 3 (BS3), a rare autosomal recessive disorder, results from mutations in the CLCNKB gene, leading to impaired chloride reabsorption in the renal tubules. This subtype presents challenges in diagnosis due to its overlap with other tubular disorders and variable clinical manifestations.

We report a case of a 58-year-old male with Parkinson's disease (PD), who presented with fatigue, falls, and limb weakness. Initially these symptoms were attributed to PD progression, but a work-up revealed hypokalemia that persisted despite supplementation, prompting further investigation that showed metabolic alkalosis, elevated renin, and aldosterone, normomagnesemia, and hypercalciuria. With these findings suggesting a tubulopathy, BS3 was confirmed by CLCNKB mutation. Treatment required high-dose potassium chloride, spironolactone and sodium-rich diet was successfully initiated.

This case illustrates how overlapping features between BS3 and PD delayed recognition of an underlying electrolyte disorder. A structured diagnostic approach including biochemical profiling and genetic testing is essential to guide targeted therapy.

Keywords: Bartter syndrome. Hypokalemia. Persistent hypokalemia. CLCNKB. Tubulopathy. Parkinson's disease.

INTRODUCTION

Bartter syndrome (BS) is a rare, autosomal recessive disorder characterized by impaired ion transport in the renal tubules, leading to chronic hypokalemia, metabolic alkalosis, and hyperreninemia in normotensive patients. This disorder is categorized into five types, with Bartter syndrome type 3 being associated with mutations in the CLCNKB gene, primarily impacting chloride reabsorption, and frequently resulting in milder symptoms with onset in childhood or adolescence - this is the more prevalent subtype with mild later-life presentations¹⁻³.

Bartter syndrome type 3 is notable for its complex pathophysiology involving ion transport disruptions in the thick ascending limb of the loop of Henle. Defective chloride reabsorption induces compensatory mechanisms in the renin-angiotensin-aldosterone system, further promoting potassium loss, while in-

creased prostaglandin synthesis exacerbates salt-wasting⁴. Its highly variable clinical presentations may evolve from mild, non-specific symptoms to more pronounced neuromuscular and renal signs, like severe muscle weakness, fatigue, cramps, impaired gait and balance, metabolic alkalosis and hyperreninemic hyperaldosteronism. Standard treatments typically include high-dose potassium and sodium supplementation, alongside NSAIDs to reduce prostaglandin synthesis, aiding in electrolyte stability¹.

This report examines a complex case of BS3 in a Parkinson's patient, highlighting the overlapping features between BS3 and PD that can delay recognition of the electrolyte disorder.

CASE PRESENTATION

A 58-year-old male with Parkinson's disease (PD) diagnosed at the age of 47 presented with fatigue, recurrent falls and generalized weakness that had been gradually worsening and were initially attributed to the progression of his neurodegenerative condition. His physical examination revealed bradykinesia, cogwheel rigidity predominantly on the right upper limb, and postural instability, consistent with PD. However, the degree of weakness, persistent asthenia and cramps were considered disproportionate to his usual PD symptomatology. Moreover, the frequency of falls had increased despite ongoing increase of dopaminergic therapy.

Corresponding Author: Nuno Pardal

Unidade Local de Saúde do Alto Minho.

Department of Internal Medicine.

Hospital de Santa Luzia de Viana do Castelo.

Estrada de Santa Luzia, 50-4901-858 Viana do Castelo, Portugal

nunodavidpardal@gmail.com

Initial laboratory investigations showed hypokalemia (serum potassium consistently <3.0 mmol/L) and metabolic alkalosis, unexpected and not explained by PD. Notably, the patient denied any use of diuretics or laxatives, had no history of vomiting, diarrhea, or significant dietary restrictions, antihypertensive agents or others known to cause electrolyte disturbances.

Laboratory complementary studies revealed high renin and aldosterone levels, besides persistent hypokalemia despite high-dose oral potassium chloride supplementation. Given the biochemical profile, hypokalemic metabolic alkalosis with secondary hyperreninemic hyperaldosteronism in the absence of hypertension or extrarenal losses, a salt-losing tubulopathy was suspected. The differential diagnosis included Gitelman syndrome (GS) and Bartter syndrome (BS), particularly type 3. Further evaluation revealed normomagnesemia and hypercalciuria, which made BS3 more likely.

A targeted genetic panel identifying a homozygous mutation in the CLCNKB gene, definitively establishing the diagnosis of Bartter syndrome type 3.

To manage his hypokalemia, preventing arrhythmias and muscle weakness, high-dose potassium chloride (32 mEq QID), spironolactone (25 mg ID), and sodium-rich diet were prescribed, achieving potassium stabilization above 3.0 mmol/L. The patient showed gradual improvement in muscle cramps and potassium levels, though his motor limitations persisted due to PD. His follow-up plan with regular Internal Medicine consultation ensured continuous electrolyte stability.

CONCLUSIONS

The coexistence of BS3 and PD posed a significant diagnostic and therapeutic challenge. Many of the patient's symptoms—fatigue, muscle weakness, gait instability—could be attributed to either condition, so the overlap delayed recognition of the underlying electrolyte disorder. To the best of our knowledge, there is no pathological association between PD and BS3, apart from the common symptoms. However, given the early diagnosis of PD, we assume that the surreptitious hypokalemia might have played a role in exacerbating PD motor symptoms.

REFERENCES

1. Qasba RK, Buchares ACF, Piccoli MVF, Sharma P, Banga A, Kamaraj B, et al. Bartter Syndrome: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59:1638. <https://doi.org/10.3390/medicina59091638>.
2. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int*. 2021;99:324-35. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.035>.
3. Cruz AJ, Castro A. Gitelman or Bartter type 3 syndrome? A case of distal convoluted tubulopathy caused by CLCNKB gene mutation. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012007929. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007929>.
4. Cha EJ, Hwang WM, Yun SR, Park MH. An Adult Case of Bartter Syndrome Type III Presenting with Proteinuria. *J Pathol Transl Med*. 2015;49:136-40. <https://doi.org/10.4132/jptm.2014.08.31>.

Accurate diagnosis is paramount for tailoring appropriate treatment strategies and ensuring optimal patient outcomes with close coordination between all clinicians involved, keeping frequent monitoring of the patient's electrolytes. In this case, management requires a careful balance between potassium supplementation and the optimization of antiparkinsonian pharmacotherapy.

Authorship

Nuno Pardal - corresponding author; conception and design; acquisition, analysis and interpretation of data; drafting and revising for intellectual content; final approval.

Ana Rita Oliveira - conception and design; acquisition, analysis and interpretation of data; drafting and revising for intellectual content; final approval.

Daniela Penteado Salgueiro - conception and design; acquisition, analysis and interpretation of data; drafting and revising for intellectual content; final approval.

Marta Batoca Sousa - conception and design; acquisition, analysis and interpretation of data; drafting and revising for intellectual content; final approval.

Luís Pontes Santos - drafting and revising for intellectual content; final approval.

Ethical disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

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

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient consent: Consent for publication was obtained.

Crisis renal esclerodérmica y glomerulonefritis C3, ¿causalidad o coexistencia?

Gema Sánchez Sánchez¹, María Patrocinio Rodríguez Benítez¹,
Coca-Mihaela Vieru², Francisco Javier Díaz Crespo^{1,2}

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2025;17(2):62-65

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La crisis renal esclerodérmica (CRE) es una complicación poco frecuente, pero potencialmente grave de la esclerosis sistémica (ES). Se caracteriza por la aparición de insuficiencia renal aguda, hipertensión arterial y anemia hemolítica microangiopática. Presentamos el caso de una paciente con un debut de ES en forma de CRE, junto con un hallazgo inesperado en la biopsia renal.

Palabras clave: Esclerosis sistémica (ES). Crisis renal esclerodérmica (CRE). Microangiopatía trombótica (MAT). Glomerulopatía C3.

Scleroderma renal crisis and C3 glomerulonephritis: causality or coexistence?

ABSTRACT

Scleroderma renal crisis (SRC) is an uncommon but potentially severe complication of systemic sclerosis (SSc). It is characterized by the onset of acute kidney injury, hypertension, and microangiopathic hemolytic anemia. We present the case of a patient whose initial manifestation of SSc was SRC, along with an unexpected finding on renal biopsy.

Keywords: Systemic sclerosis (SSc). Scleroderma renal crisis (SRC). Thrombotic microangiopathy (TMA). C3 glomerulopathy.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es un trastorno multisistémico caracterizado por la aparición de fibrosis e inflamación tisular que condiciona manifestaciones cutáneas y de órganos internos. Una de las complicaciones más graves de la ES es la crisis renal esclerodérmica (CRE), que se manifiesta desde un punto de vista histológico como una microangiopatía trombótica (MAT). Se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial (HTA), con frecuencia con características de HTA maligna, asociada a un aumento de la actividad de la renina plasmática, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal.

La CRE es una manifestación infrecuente de la ES que puede comprometer la vida del paciente. El tratamiento precoz con

inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ha demostrado ser una opción segura y eficaz para estos pacientes. No obstante, hasta el 20-40%¹ de ellos pueden requerir terapias de sustitución renal.

Se expone el caso de una paciente que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Gregorio Marañón por una encefalopatía hipertensiva y fracaso renal agudo en el contexto de una CRE.

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años, natural de Ecuador, con antecedentes de albuminuria (de hasta 100 mg/día) y microhematuria desde hacía más de 8 años y con función renal normal (creatinina basal de 0,6 mg/dl).

Fue trasladada al Servicio de Urgencias (URG) con una emergencia hipertensiva y bajo nivel de conciencia, con necesidad de intubación orotraqueal, durante su traslado en ambulancia.

Correspondencia: Gema Sánchez Sánchez
gemagrcb@gmail.com

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

A su llegada a URG, presentaba tensión arterial (TA) de 122/93 mmHg, estaba conectada a ventilación mecánica y saturaba al 96% con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) al 100%. En la analítica destacaba una anemia normocítica y normocrómica con hemoglobina (Hb) de 11,9 g/dl con plaquetas en rango; deterioro de la función renal con creatinina plasmática de 1,57 mg/dl, sin alteraciones iónicas y aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) hasta 531 U/l sin otros datos de hemólisis. La analítica de orina mostraba proteinuria de 100 mg/dl y hematuria de 300 eritrocitos/campo.

Se realizó tomografía computarizada (TC) de cráneo que descartó alteraciones estructurales y una ecografía abdominal que mostraba riñones con tamaño y morfología normales, sin datos de uropatía obstructiva.

Ingresó en la UCI, donde se completó el estudio con electroencefalograma, angioTC cerebral y punción lumbar, que resultaron normales. La paciente permaneció hipertensa a pesar de tratamiento con urapidilo y labetalol. Se realizó fondo de ojo que evidenció una retinopatía hipertensiva de grado III. De manera simultánea, continuó con deterioro progresivo de la función renal hasta cifra máxima de creatinina plasmática de 4,1 mg/dl y oliguria. Se inició tratamiento con furosemida intravenosa y se consultó con el Servicio de Nefrología.

En el momento de la valoración por Nefrología, la paciente había recuperado diuresis y no tenía datos de sobrecarga de volumen. Presentaba trombopenia de 124.000, una creatinina plasmática de 3,8 mg/dl y una urea de 62 mg/dl. Se solicitó un estudio inmunológico que mostró descenso de C3: 52,8 mg/dl (83,0-174,0) y de la properdina factor P < 12,0mg/dl (19,0-50,0), con C4 en rango de la normalidad y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos con patrón centromérico. El resto del

estudio era normal, incluidos anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), antimembrana basal glomerular, anticuerpos antiADN nativo, cuantificación de inmunoglobulinas, factor reumatoide, anticuerpos antifosfolípidos y crioglobulinas.

Ante el cuadro de encefalopatía hipertensiva, hallazgos analíticos de MAT (anemia, trombopenia y aumento de LDH), fracaso renal agudo y estudio inmunológico positivo de ANA con patrón centromérico, se estableció el diagnóstico de presunción de CRE y se inició tratamiento con enalapril, 20 mg/12 horas.

Desde el punto de vista reumatológico, la paciente tenía un sutil fenómeno de Raynaud que progresó a lo largo de la evolución. No presentaba esclerodactilia, úlceras digitales, esclerosis cutánea ni otros signos de ES. Se realizó capilaroscopia con un patrón concordante con esclerosis sistémica precoz.

Tras el inicio del tratamiento con IECA, se controló la TA y mejoró progresivamente la función renal hasta su normalización (fig. 1).

Para confirmar el diagnóstico de sospecha de CRE se realizó una biopsia renal, empleándose técnicas de microscopia óptica y electrónica, e inmunofluorescencia directa. Se hallaron glomérulos de aspecto hipertrófico con expansión mesangial, luces de capilares glomerulares engrosadas, pero permeables e hiper celularidad endocapilar que afectaba a menos del 25% de los glomérulos. Destacaba la presencia de membranas irregulares compatibles con cambios isquémicos e imágenes focales de doble contorno (fig. 2), así como arteriolas con edema mucoso e hiperplasia concéntrica que estrechaba hasta el 90% de la luz (fig. 3). En inmunofluorescencia, se identificó un depósito exclusivo intenso (+++) de C3 en patrón granular grueso de localización mesangial y subendotelial (fig. 4). Dichos hallazgos eran

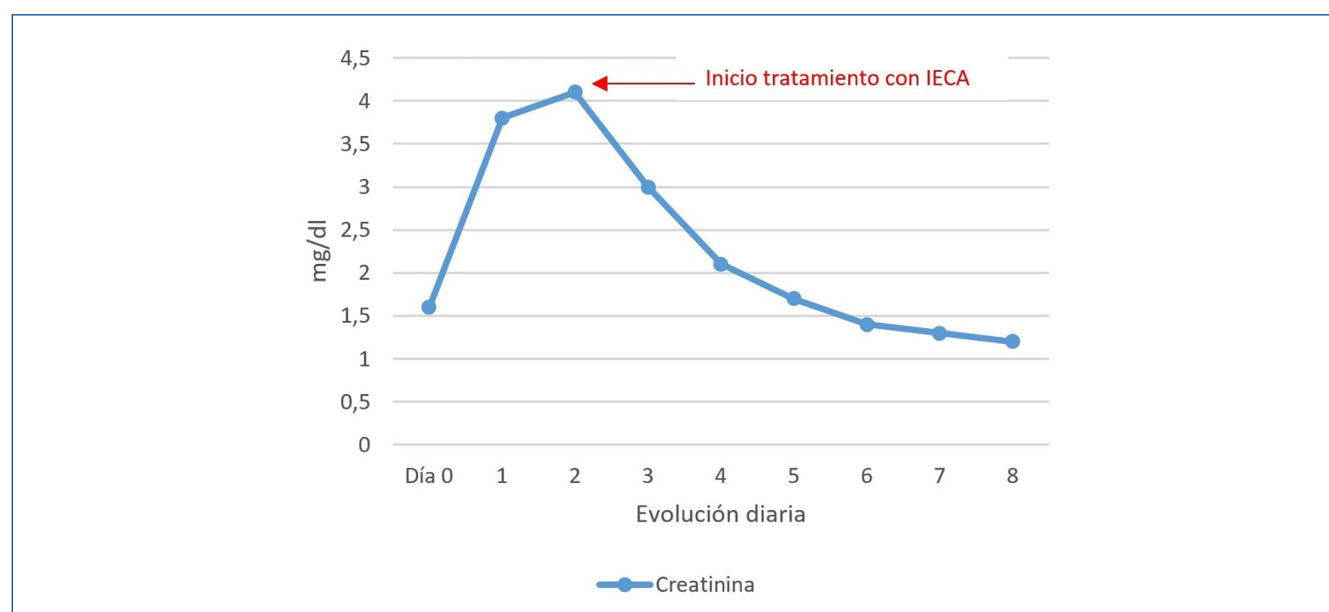


Figura 1. Evolución diaria de la función renal.

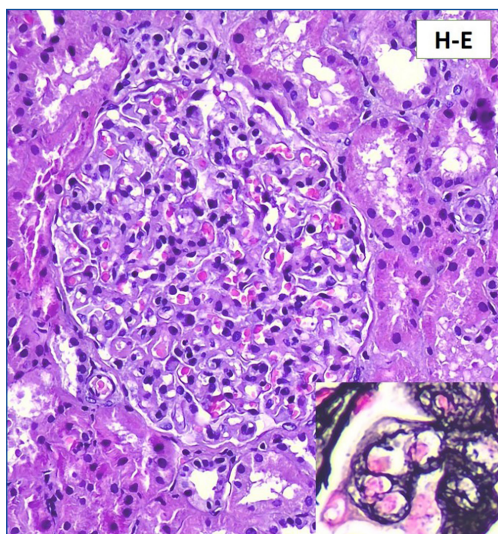


Figura 2. Microscopia óptica. Glomérulo de aspecto hipertrófico con expansión mesangial leve, hipercelularidad endocapilar (hematoxilina-eosina, $\times 20$) e imágenes focales de doble contorno (imagen inferior, plata metenamina).

compatibles con microangiopatía trombótica crónica de tipo glomerular y vascular, encuadrable en CRE, así como glomerulopatía C3 (GC3) coexistente. La microscopia electrónica mostró patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I con depósitos mesangiales y subendoteliales escasos, sin estructura interna (fig. 5).

Ante este hallazgo se solicitó un estudio genético y funcional del complemento que evidenció activación de la vía alternativa y consumo de C3 como resultado de una deficiencia parcial de factor I, causada por la variante p.Ser90Asn en el gen *CFI*, así como polimorfismos de riesgo para síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) en los genes *MCP* (homocigosis) y *CFH* (heterocigosis).

Está pendiente el estudio genético a familiares para tratar de discernir el significado de dichas variantes.

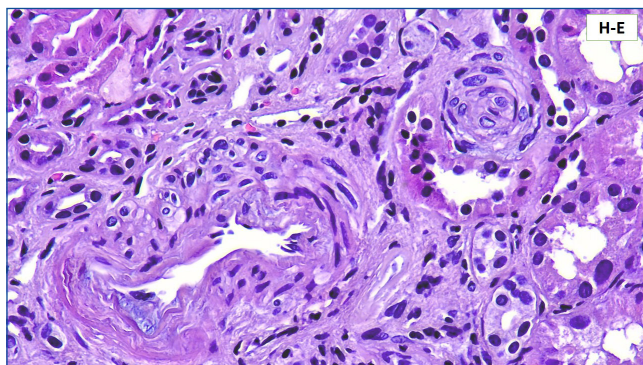


Figura 3. Microscopia óptica. Vaso de pequeño calibre con edema mucoide subendotelial y arteriola con presencia de hiperplasia concéntrica que condiciona estrechamiento de la luz (hematoxilina-eosina, $\times 20$).

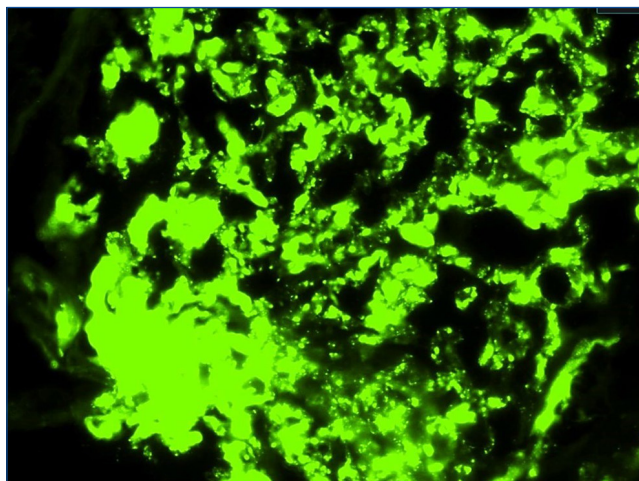


Figura 4. Inmunofluorescencia directa. Depósito exclusivo intenso (+++) de C3c en patrón granular grueso de localización mesangial y subendotelial.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente de 37 años que presenta un inicio de ES en forma de CRE confirmada por biopsia renal. El caso presenta dos peculiaridades: la primera, inmunológica, donde destaca la intensa positividad persistente para anticuerpo anticentrómero, clásicamente asociado a formas limitadas de la enfermedad, donde no es frecuente la CRE, y la segunda particularidad, el hallazgo imprevisto en histología de una GC3, asociada a las lesiones de MAT, características de CRE. Aunque en el estudio histológico renal de una CRE no es infrecuente el hallazgo de depósitos de C3 en la inmunofluorescencia directa,

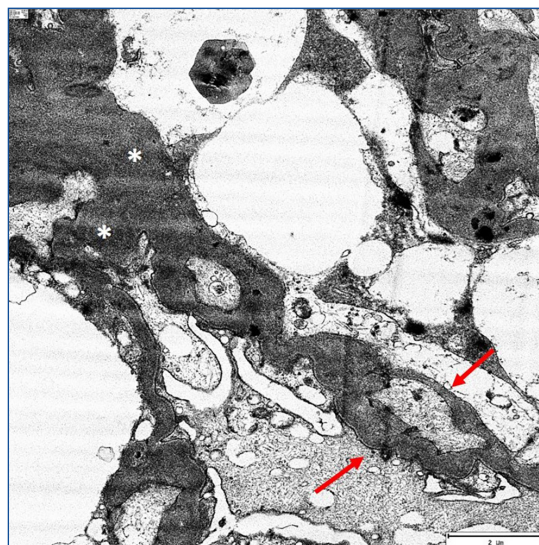


Figura 5. Microscopia electrónica. Membranas basales engrosadas, con presencia de desdoblamiento por interposición del citoplasma de células mesangiales, que origina imágenes de doble contorno (flechas) y depósitos electrondensos mesangiales (asteriscos).

estos suelen aparecer de manera no específica y en proporciones similares a otros depósitos inmunes.

Fuera de la esclerosis sistémica, el hallazgo concomitante de ambas lesiones histológicas no es un hecho excepcional. Se han descrito casos de GC3 y SHUa como procesos coincidentes en un mismo paciente²⁻⁵; pacientes previamente diagnosticados de GC3^{2,3} que desarrollan SHUa/MAT⁴, o casos de MAT postrasplante en pacientes en los que la etiología de la ERCA era un GC3 y viceversa⁵. La principal hipótesis para justificar dicha asociación es que ambas entidades comparten patogenia común, consistente en una hiperactivación de la vía alternativa del complemento. Diversos estudios han demostrado que el espectro de mutaciones genéticas y autoanticuerpos asociados a GC3 es

muy similar al de pacientes con SHUa⁶. Sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía ningún caso descrito de CRE junto con GC3.

Otro hallazgo relevante de nuestra paciente fue identificar una variante del gen *CFI*, que provoca déficit parcial del factor I y, por consiguiente, una hiperactivación de la vía alternativa del complemento. Una hipótesis sería que esta variante podría explicar el desarrollo de una GC3 junto con la MAT característica de la CRE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medina YF, Torres DM. Alteraciones renales en la esclerodermia. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.03.005>.
2. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012;82:454-64. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.63>.
3. Janssen van Doorn K, Dirinck E, Verpooten GA, Couttenye MM. Complement factor H mutation associated with membranoproliferative glomerulonephritis with transformation to atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J*. 2013;6:216-9. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs190>.
4. Lorcy N, Rioux-Leclercq N, Lombard ML, Le Pogamp P, Vigneau C. Three kidneys, two diseases, one antibody. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3811-3. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr436>.
5. Boyer O, Noël LH, Balzamo E, Guest G, Biebuyck N, Charbit M, et al. Complement factor H deficiency and posttransplantation glomerulonephritis with isolated C3 deposits. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:671-7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.032>.
6. Noris M, Remuzzi G. Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:359-75. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.040>.

Postpartum thrombotic microangiopathy: A diagnostic challenge of atypical haemolytic uraemic syndrome in a middle-income country

Hugo Arturo Tirapé-Castro¹, Lía Cristina Cajamarca-Sacta², Fernando Martínez-Arias³,
Angélica María Solís-Manzano⁴, Pablo Gabriel Cevallos Morejón⁵,
Daniela Macarena Mediavilla Paredes⁶

¹MD, MSc. State University of Milagro (Universidad Estatal de Milagro). Ecuador. Department of Critical Care Medicine. Novaclínica del Valle. Quito. Ecuador. Master of Science in Epidemiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5962-3830>

²MD. University of Cuenca. Ecuador. Department of Critical Care Medicine. Novaclínica del Valle. Quito. Ecuador. Physician. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4588-3949>

³MD. State University of Milagro (Universidad Estatal de Milagro). Ecuador. Department of Intensive Care Medicine. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito. Ecuador. Specialist in Critical Care Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8381-5402>

⁴MSc. State University of Milagro (Universidad Estatal de Milagro). Ecuador. Director of the School of Health Sciences at the State University of Milagro. Master of Science in Clinical Nutrition. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0815-7312>

⁵MD. Pontifical Catholic University of Ecuador. Intensive Care Unit. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito. Ecuador. Physician. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7883-9533>

⁶MSc. Pontifical Catholic University of Ecuador. Intensive Care Unit/Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito. Ecuador. Master's in occupational health. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1072-6464>

NefroPlus 2025;17(2):66-72

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

Background and objective Postpartum thrombotic microangiopathies (TMAs) represent a significant diagnostic challenge, particularly in middle-income countries where access to specialized testing and advanced therapies is limited. Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) is an uncommon but potentially severe etiology that may mimic HELLP syndrome. The objective of this report is to describe the diagnostic challenges of postpartum aHUS in a resource-limited setting, even when ADAMTS13 activity can be obtained only with difficulty.

Patients and methods We present the case of a previously healthy woman who developed thrombocytopenia, microangiopathic haemolytic anemia, and progressive acute kidney injury in the immediate postpartum period. The initial presentation was interpreted as HELLP syndrome; however, the lack of improvement after delivery prompted diagnostic reevaluation. Peripheral blood smear confirmed schistocytes. ADAMTS13 activity was measured despite its limited availability and high cost, without reaching levels consistent with thrombotic thrombocytopenic purpura. Complement studies were inconclusive.

Results Persistent hemolysis, refractory thrombocytopenia, and worsening kidney function led to suspicion of postpartum aHUS. Although ADAMTS13 excluded thrombotic thrombocytopenic purpura, the definitive diagnosis was established by kidney biopsy, which demonstrated acute glomerular and arteriolar thrombotic microangiopathy with minimal chronicity, consistent with pregnancy-associated aHUS. Given the unavailability of complement inhibitors, therapeutic plasma exchange was initiated, resulting in progressive improvement of hematologic parameters and recovery of kidney function.

Conclusions This case highlights the diagnostic complexity of postpartum TMA and underscores the need for a high index of suspicion when clinical deterioration persists after delivery. The integration of clinical, biochemical, and histopathologic data enables a functional diagnosis even in resource-limited environments. In the absence of complement inhibitors, plasma exchange and immunomodulation may serve as rescue therapeutic strategies, although they do not replace standard targeted therapy. This report provides relevant evidence regarding the management of postpartum aHUS in middle-income countries.

Corresponding author: Hugo Arturo Tirapé-Castro
hugo.tirape@gmail.com

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

Keywords: HELLP syndrome. Thrombotic microangiopathies. Atypical haemolytic uraemic syndrome. Pregnancy. Postpartum. Differential diagnosis.

INTRODUCTION

Thrombotic microangiopathies (TMAs) associated with pregnancy and the postpartum period constitute a group of uncommon but highly morbid entities characterized by microangiopathic haemolytic anemia, thrombocytopenia, and variable degrees of organ dysfunction, most notably renal involvement¹. The principal clinical challenge lies in the substantial phenotypic overlap among HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), and atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS), which hinders early etiologic differentiation and may result in therapeutic delays with significant prognostic implications².

Although HELLP syndrome is the most frequent cause of obstetric TMA, the persistence of thrombocytopenia, hemolysis, and renal impairment beyond the first 48–72 hours after delivery should mandate consideration of alternative diagnoses, particularly aHUS and TTP, both of which require urgent and specific therapeutic interventions^{2,3}. Accurate diagnostic stratification is critical, as TTP demands immediate plasma exchange, whereas the treatment of choice for aHUS is terminal complement blockade, with direct implications for survival and renal recovery.

aHUS represents a rare but severe form of TMA driven by dysregulated activation of the alternative complement pathway, frequently triggered by pregnancy as a precipitating factor⁴. Its diagnosis relies on integrating clinical evolution, laboratory findings—including the reasoned exclusion of severe ADAMTS13 deficiency—and, in selected cases, histopathologic confirmation by kidney biopsy. However, in middle-income countries, limited availability of specialized testing such as functional ADAMTS13 assays, complement genetic studies, and restricted access to complement inhibitors substantially complicates timely diagnostic and therapeutic decision-making³.

In this context, detailed reporting of clinical cases plays a crucial role in enhancing early recognition of these entities, optimizing diagnostic algorithms in resource-limited settings, and providing pragmatic evidence regarding rescue therapeutic strategies. This report describes the diagnostic and therapeutic challenges of postpartum aHUS in a middle-income environment, emphasizing the importance of structured clinical reasoning and the decisive role of kidney biopsy as a confirmatory tool to guide treatment and improve outcomes.

CASE PRESENTATION

A 26-year-old primigravid woman, previously healthy, had an unremarkable pregnancy until 36 + 2 weeks of gestation, when she developed acute-onset severe arterial hypertension. Due to

concern for a severe hypertensive complication of pregnancy, an emergency cesarean section was performed. In the immediate postoperative period, she was transferred to the Intensive Care Unit with a presumptive diagnosis of HELLP syndrome. On admission, her blood pressure was 160/105 mmHg, heart rate 110 beats per minute, with mild clinical jaundice and oliguria, with an estimated urine output of 0.4 mL/kg/h.

Initial laboratory tests showed a hemoglobin level of 11.4 g/dL, moderate thrombocytopenia with a platelet count of $62 \times 10^3/\mu\text{L}$, lactate dehydrogenase (LDH) of 225 U/L, elevated transaminases (AST 82 U/L, ALT 95 U/L), and a serum creatinine of 0.61 mg/dL. During the first days, the diagnosis of HELLP syndrome was maintained; however, instead of the expected postpartum improvement, the patient exhibited progressive clinical and biochemical deterioration, characterized by severe thrombocytopenia with a nadir of $12\text{--}13 \times 10^3/\mu\text{L}$, Haemolytic anemia with a drop in hemoglobin to 5.9 g/dL, and sustained elevation of LDH, with peak values between 1992 and 2252 U/L.

Concurrently, there was evidence of progressive renal dysfunction, with serum creatinine increasing to 2.22 mg/dL and blood urea nitrogen reaching 106 mg/dL, in the setting of persistent oliguria.

Table 1 summarizes the hematologic and renal course, while figure 1 illustrates the temporal trajectory of platelet count, LDH, and creatinine throughout the clinical evolution.

Given the absence of clinical and biochemical improvement in the immediate postpartum period, the initial diagnosis was systematically reconsidered. Peripheral blood smear revealed the presence of schistocytes, confirming microangiopathic haemolytic anemia. Despite the limited availability of specialized testing, ADAMTS13 antigen levels were obtained, with a result of 2.9 $\mu\text{g/dL}$ —a finding incompatible with severe deficiency and one that reasonably excluded the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Immunological studies, including antinuclear antibodies, anti-double-stranded DNA antibodies, lupus anticoagulant, and ANCA, were negative. Serum C3 and C4 levels were within low-normal ranges, a finding compatible with atypical haemolytic uremic syndrome, although not diagnostic in itself.

Given the strong clinical suspicion of a non-obstetric thrombotic microangiopathy and the sustained progression of renal injury, therapeutic plasma exchange was initiated early as a rescue strategy, even before obtaining the renal histopathology results. Plasma exchange was indicated due to the severity of the clinical picture, the lack of response after delivery, and the unavailability of complement-targeted therapies. A total of five consecutive sessions of plasma exchange with partial daily replacements was completed.

Table 1. Daily analytical evolution, demonstrating progressive haemolysis, thrombocytopenia, and acute kidney injury, followed by improvement during and after plasma exchange**Daily analytical evolution**

Test	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11
Haemoglobin (g/dL)	11.4	12.0	9.4	9.1	7.1	5.9	7.5	8.0	7.7	8.1	9.4
Haematocrit (%)	34	37	29.9	28.1	22	17.7	23.2	24.3	23.6	24.5	28.3
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	216	62	47	30	13	36	12	38	43	54	157
Immature granulocytes (#)	0.18	0.18	0.24	0.43	1.83	1.93	3.23	2.49	1.93	1.78	—
Nucleated RBC (#)	0	0	0	0.012	0.132	0.308	1.191	1.34	0.708	0.135	—
Reticulocytes (%)	—	—	—	—	—	4.5	4.8	5.3	—	—	—
Immature reticulocyte fraction (%)	—	—	—	—	—	49.9	—	43.1	38.4	22.4	18.6
LDH (U/L)	225.76	385.57	955	925	1542	1612	1992	2023	2252	1420	550
Creatinine (mg/dL)	0.61	0.72	0.85	0.90	0.91	1.21	1.35	1.98	2.22	1.35	1.16
Urea (mg/dL)	18.1	18.6	18.6	29.4	42.8	69	90	98.5	106	84	72
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.93	8.57	9.89	10.41	12.79	16.05	17.85	13.6	12.6	11.8	9.8
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.51	1.05	0.52	0.93	1.55	2.01	3.00	3.07	1.32	1.40	1.70
Indirect bilirubin (mg/dL)	0.11	0.28	0.34	0.315	0.538	0.494	0.427	0.54	—	—	—
Total bilirubin (mg/dL)	0.21	0.61	1.52	0.738	1.07	0.949	0.776	0.84	—	—	—

LDH, lactate dehydrogenase; RBC, red blood cells; WBC, white blood cells.

Immunologic evaluation (baseline unless otherwise indicated)

Test	Result
ADAMTS13 ($\mu\text{g/dL}$)	2.9 (ref 2.0–7.0)
Anti-dsDNA (IU/mL)	5.3
ANA (index)	0.8
Lupus anticoagulant	Negative
ANCA-C (index)	1.3
ANCA-P (index)	1.4
Complement C3 (g/L)	1.19
Complement C4 (g/L)	0.25

ADAMTS13, a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13; ANA, antinuclear antibody; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; DNA, deoxyribonucleic acid.

Timing of sampling

Phase	Days included
Pre-plasma exchange	Days 1–5
During plasma exchange	Days 6–10
Post-plasma exchange	Day 11

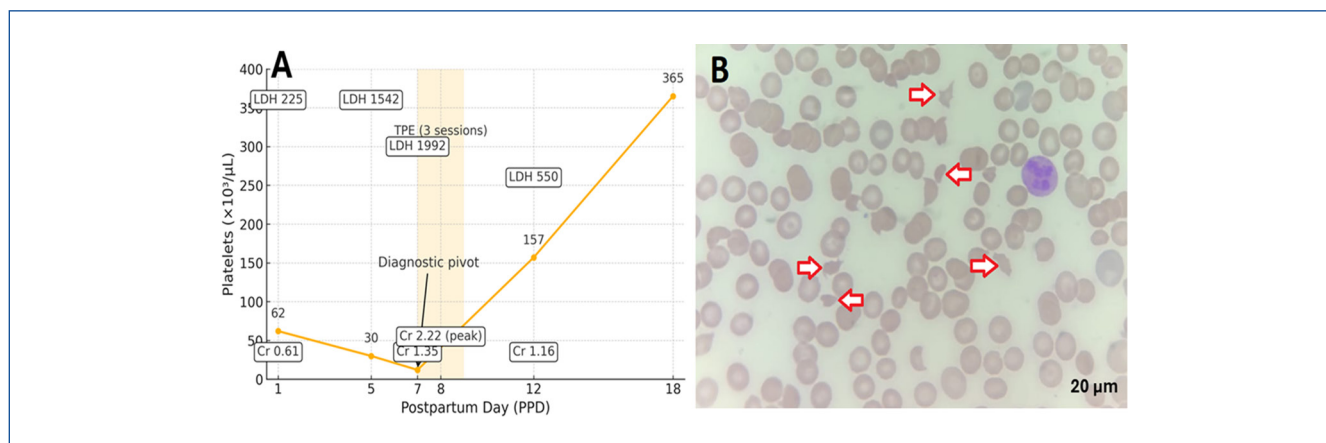


Figure 1. Postpartum trajectory of platelet count and kidney function with morphologic confirmation of microangiopathic hemolysis. A) Temporal evolution of platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$), serum creatinine (mg/dL), and lactate dehydrogenase (LDH, U/L) during the postpartum course. The shaded area indicates the period of therapeutic plasma exchange (TPE). **B)** Peripheral blood smear (oil immersion, 100 $\times$) demonstrating fragmented erythrocytes (schistocytes, red arrows), consistent with microangiopathic hemolysis. Scale bar = 20 μm .

Complementarily, and in a resource-limited context, rituximab was administered. Its therapeutic rationale was extrapolated from other thrombotic microangiopathies mediated by immunologic mechanisms, with the aim of modulating potential persistent immune activation, given the unavailability of specific complement inhibitors for the treatment of atypical Haemolytic uremic syndrome.

The kidney biopsy, performed on postpartum day 31 after the period of greatest clinical instability had resolved, demonstrated glomerulomegaly, duplication of the glomerular basement membrane contour, mesangiolysis with microaneurysm formation, and fibrinoid microthrombi in preglomerular arterioles, without significant chronic changes. Immunofluorescence revealed IgM and fibrinogen deposition. These findings supported the diagnosis of "mild and focal thrombotic microangiopathy in the active stage," consistent with pregnancy-associated atypical haemolytic uremic syndrome.

Because complement inhibitors were not available in the country, the patient continued treatment with the five plasma exchange sessions and the previously initiated rituximab regimen. Following this combined approach, she exhibited significant hematologic recovery, with a sustained increase in platelet count and an LDH reduction greater than 80%, as well as progressive improvement in renal function, reaching a serum creatinine of 1.2 mg/dL at hospital discharge. Her subsequent clinical course was favorable, with no evidence of chronic renal sequelae on initial follow-up.

DISCUSSION

Thrombotic microangiopathies (TMAs) associated with pregnancy pose a substantial diagnostic challenge due to the clinical overlap among HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), and atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS).

In cases where hemolysis, thrombocytopenia, and organ dysfunction persist after delivery, broadening the differential diagnosis is essential, as non-obstetric etiologies require specific therapeutic interventions^{3,5}.

TTP can be ruled out with high accuracy by measuring ADAMTS13 activity, with values $<10\%$ confirming the diagnosis and higher levels effectively excluding it, even in the presence of compatible clinical manifestations⁶. The ADAMTS13 antigen level measured by ELISA was 2.9 $\mu\text{g/dL}$ (reference range 2.0-7.0), a value at the lower limit of normal corresponding to approximately 40-50% of the expected protein concentration. Although this assay does not assess functional activity, the partial preservation of the protein makes severe TTP-type deficiency unlikely. Taken together with the absence of neurological manifestations, these findings redirected the diagnostic suspicion toward alternative forms of TMA.

aHUS represents a key etiology in this context; however, its diagnosis can be challenging, as up to 50% of affected patients may exhibit normal C3 and C4 levels, limiting their usefulness as exclusion markers⁷. Consequently, diagnosis relies on integrating clinical evolution, laboratory abnormalities, and, when indicated, histopathologic confirmation.

In this regard, kidney biopsy plays a central role when diagnostic uncertainty persists. International guidelines recommend its use as a reference tool in atypical or refractory presentations of TMA^{4,7}. In this case, the histologic findings of acute thrombotic microangiopathy with minimal chronicity supported the diagnosis of pregnancy-associated aHUS and explained the subsequent renal recovery.

Standard treatment for aHUS is based on terminal complement blockade with eculizumab or ravulizumab, therapies associated

with significant reductions in mortality and improved renal outcomes⁸. However, in middle-income countries where availability of these agents is limited or nonexistent, clinicians must rely on alternative strategies. Although therapeutic plasma exchange is not the treatment of choice, it has shown benefit in observational series of pregnancy-associated aHUS, particularly in settings where complement inhibitors are inaccessible⁹.

The use of rituximab in this case warrants particular consideration. Although not a standard therapy for aHUS, it has been described in selected cases of TMA mediated by anti-factor H antibodies and in refractory secondary TMAs. The decision to administer rituximab in our patient was driven by the absence of complement inhibitors, the persistence of immune activation, and the incomplete response to plasma exchange alone. Although evidence supporting rituximab in aHUS is limited to case reports and small series, its immunomodulatory effect may serve

as a rescue option in environments without access to targeted complement therapies^{10–13}.

The favorable hematologic and renal recovery observed in this patient is particularly noteworthy given the absence of specific complement blockade. This outcome underscores the importance of early recognition, aggressive supportive care, timely plasma exchange, and multidisciplinary decision-making to optimize prognosis, even within structurally constrained healthcare systems^{13,14}. Nonetheless, it must be emphasized that clinical improvement does not preclude persistent complement dysregulation, and the risk of recurrence—particularly in future pregnancies—remains elevated.

This case offers several practical lessons with significant clinical implications. First, any postpartum TMA that fails to improve within 48–72 hours after delivery should prompt evaluation for

Table 2. Diagnostic comparison of pregnancy-associated thrombotic microangiopathies

Feature	HELLP	TTP	aHUS
Timing of presentation	Third trimester or immediate postpartum	Any trimester; may occur postpartum	Early postpartum most common
Platelet count	Moderate–severe ↓	Severe ↓ (< 30,000/μL)	Moderate–severe ↓
Haemolysis (schistocytes, LDH ↑)	Present	Marked	Marked
Renal involvement	Mild–moderate	Usually mild	Severe acute kidney injury
Blood pressure	Frequently elevated	Normal or mildly ↑	Elevated in most cases
Liver enzymes (AST/ALT)	Elevated	Normal or mildly ↑	Normal or mildly ↑
Neurological symptoms	Not predominant	Frequent	Uncommon
Coagulation studies	Normal	Normal	Normal
ADAMTS13 activity	Normal	< 10% (diagnostic)	Normal or mildly ↓
C3/C4 complement	Normal	Normal	Normal in ~50%
Typical trigger	Hypertensive disorders	Idiopathic/autoimmune	Pregnancy/postpartum, infection
Response after delivery	Improves within 48–72 h	No improvement	No improvement
First-line therapy	Delivery, BP control	Urgent plasma exchange	Complement inhibition*
Alternative therapy in resource-limited settings	Obstetric management	Plasma exchange	Plasma exchange ± rituximab**
Renal biopsy findings	Periportal necrosis	Variable	Acute thrombotic microangiopathy

ADAMTS13, a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ALT, alanine aminotransaminase; AST, aspartate aminotransferase; BP, blood pressure; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

*Not available in many middle-income countries.

**Extrapolated from secondary thrombotic microangiopathies; not standard but used when complement inhibitors are unavailable.

non-obstetric etiologies. Second, ADAMTS13 testing, even when limited to antigen quantification, remains crucial for excluding TTP when severe deficiency is not detected^{8,9,15}. Third, kidney biopsy continues to be an indispensable diagnostic tool when etiologic uncertainty persists. Finally, alternative immunomodulatory strategies may serve as rescue therapy when complement blockade is unavailable, although they cannot be considered equivalent treatments.

This report has several limitations, including the inability to perform genetic testing of the complement system, the lack of functional ADAMTS13 activity assessment, and limited long-term follow-up. Furthermore, as a single case report, generalizability is inherently restricted. Nevertheless, it provides a valuable perspective on the real-world diagnostic and therapeutic challenges faced by intensivists and nephrologists in middle-income countries, where access to high-cost targeted therapies remains a critical barrier (table 2).

CONCLUSIONS

Postpartum thrombotic microangiopathy remains a highly complex diagnostic and therapeutic challenge, particularly in settings where access to specialized testing and complement-targeted therapies is limited. This case clearly illustrates the difficulty of distinguishing in a timely manner among persistent HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, and atypical haemolytic uremic syndrome—entities with substantial clinical overlap but fundamentally different therapeutic approaches.

The absence of clinical improvement after delivery, the reasoned exclusion of TTP through ADAMTS13 evaluation, and the histopathologic confirmation by kidney biopsy were key elements supporting the functional diagnosis of aHUS. This stepwise diagnostic strategy demonstrates that even in resource-limited environments, a robust diagnostic approach can be achieved through the integration of clinical, biochemical, and histologic data.

The favorable clinical course observed following intensive plasma exchange and immunomodulation with rituximab—despite the unavailability of complement inhibitors—highlights that rescue therapeutic strategies may modify prognosis when standard treatments are inaccessible. Nevertheless, this outcome should not be interpreted as a substitute for complement blockade but rather as an exceptional alternative dictated by structural constraints.

This report underscores the need for a high index of suspicion in any postpartum thrombotic microangiopathy with a protracted or atypical course, the importance of strengthening diagnostic algorithms adapted to middle-income countries, and the urgency of promoting health policies that facilitate equitable access to high-impact therapies. Finally, it emphasizes the central role of multidisciplinary management and individualized

decision-making as fundamental pillars to optimize outcomes in this high-risk population.

Acknowledgments

The authors thank the staff of the Nephrology Service and the Intensive Care Unit for their support in the management of the patient.

Funding

This research did not receive any funding from public agencies, commercial entities, or nonprofit organizations.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case and the associated diagnostic images.

Conflicts of interest

None.

Ethical approval

According to institutional policy, case reports do not require review by the ethics committee provided that informed consent is obtained and patient confidentiality is maintained.

Statement on the use of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

During the preparation of this manuscript, the authors used ChatGPT solely to improve linguistic clarity and writing style. After using this tool, the authors reviewed and edited all generated content and assume full responsibility for the final version of the manuscript.

Authors' contributions

H.A.T.-C.: Conceptualization; clinical data acquisition; drafting of the original manuscript; supervision.

L.C.C.-S.: Data analysis and interpretation; critical review for important intellectual content.

L.F.M.A.: Critical review of the manuscript; contribution to the discussion section.

A.M.S.M.: Validation of clinical information; consolidation of results.

D.M.M.P.: Nephrological data interpretation.

P.G.C.M.: Critical revision of the manuscript; approval of the final version.

REFERENCES

1. Bruno V, Barth D, Jauhal A. Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: An Educational Case Report. *Can J Kidney Health Dis.* 2023;10. doi:10.1177/20543581231209009.
2. Owens MY, Martin JN, Wallace K, et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2013;48:51-7. doi:10.1016/j.transci.2012.05.016.
3. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated Haemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:859-867. doi:10.1681/ASN.2009070706.
4. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Haemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol.* 2013;33:508-30. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.08.003.
5. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-Associated Atypical Haemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020;135:46-58. doi:10.1097/AOG.0000000000003554.
6. Mackie I, Mancini I, Muia J, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:685-96. doi:10.1111/ijlh.13295.
7. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021.
8. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic Uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:643-57. doi:10.1038/nrneph.2012.214.
9. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 1996;335:257-65. doi: 10.1056/NEJM199607253350407.
10. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med.* 2021;10:1-24. doi:10.3390/jcm10030536.
11. Gavrilaki E, Brodsky RA. Complementopathies and precision medicine *J Clin Invest.* 2020;130:2152-63. doi: 10.1172/JCI136094.
12. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev.* 2017;31:213-23. doi:10.1016/j.blre.2017.02.003.
13. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2496-502. doi: 10.1111/jth.15010.
14. Dixon BP, Kavanagh D, Aris ADM, et al. Ravulizumab in Atypical Haemolytic Uremic Syndrome: An Analysis of 2-Year Efficacy and Safety Outcomes in 2 Phase 3 Trials. *Kidney Med.* 2024;6. doi:10.1016/j.xkme.2024.100855.
15. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2100-6. doi:10.2215/CJN.13121211.

Unexplained pulmonary infiltrates in a kidney transplant recipient: A case of sirolimus-induced diffuse alveolar hemorrhage

Taha Enes Cetin¹, Betul Alkan Sahin¹, Tugrul Tigin Alp Gurlevik², Fikri Hakan Acar², Omer Faruk Akcay¹, Ulver Derici¹

¹Department of Nephrology. Gazi University. Ankara. Turkey

²Department of Internal Medicine. Gazi University. Ankara. Turkey

NefroPlus 2025;17(2):73-76

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

Background Sirolimus is an effective immunosuppressive agent widely used in kidney transplant recipients (KTRs); however, pulmonary toxicity, including the rare manifestation of diffuse alveolar hemorrhage (DAH), may occur even at therapeutic drug levels. Early recognition is crucial, as clinical and radiological findings may mimic infectious pneumonia and lead to significant morbidity.

Case presentation We report a 62-year-old male KTR who presented with fever, cough, and progressive dyspnea. Chest computed tomography (CT) revealed bilateral ground-glass opacities with peribronchovascular infiltrates. Extensive infectious and autoimmune investigations were negative. Despite therapeutic sirolimus levels, clinical and radiological findings suggested sirolimus-induced DAH. Sirolimus was discontinued, and methylprednisolone (1 mg/kg/day) was initiated. Rapid clinical improvement was observed within 24 hours, and oxygen therapy was discontinued by day 2. Follow-up CT on day 7 demonstrated marked radiological resolution.

Conclusion This case highlights that sirolimus-induced DAH can develop even at therapeutic drug levels and may closely resemble infectious pulmonary conditions. Prompt exclusion of infectious etiologies, discontinuation of sirolimus, and early initiation of corticosteroid therapy are essential for favorable outcomes.

Keywords: Sirolimus. Diffuse alveolar hemorrhage. Pulmonary toxicity. Kidney transplantation. mTOR inhibitor.

INTRODUCTION

Sirolimus is an inhibitor of the serine/threonine protein kinase known as the mammalian target of rapamycin (mTOR)¹. It was approved by the U.S Food and Drug Administration (FDA) in 1999 for use in combination with cyclosporine and corticosteroids in renal transplant recipients². Although widely used as an alternative immunosuppressive agent, sirolimus is associated with several adverse effects, including pulmonary toxicity, a rare but potentially serious complication. The pathogenesis of sirolimus-associated pulmonary toxicity remains incompletely understood and shows no reliable correlation with serum drug concentrations³. Symptoms consistent with mTOR inhibitor–

associated pneumonitis typically appear within the first six months of therapy, although late-onset cases have also been documented⁴.

Here, we present a renal transplant recipient who developed fever, dyspnea, hypoxemia, and bilateral pulmonary infiltrates while receiving sirolimus as maintenance immunosuppression. This case highlights the clinical spectrum of sirolimus-induced pulmonary toxicity and contributes to existing literature by providing further evidence for sirolimus-associated diffuse alveolar hemorrhage, which is increasingly recognized as a distinct entity separate from sirolimus-induced interstitial pneumonitis. These findings underscore the importance of considering this diagnosis when transplant recipients on sirolimus develop pulmonary infiltrates and emphasize the need for a thorough diagnostic evaluation to guide prompt and appropriate management.

CASE PRESENTATION

A 62-year-old Turkish man was admitted with a 20-day history of persistent fever, cough, and progressive dyspnea. He had

Corresponding author: Taha Enes Cetin

Department of Nephrology.

Gazi University School of Medicine. Besevler/Ankara. Turkey

tahaenes23@gmail.com

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

undergone a deceased-donor kidney transplantation ten years earlier for end-stage renal disease of unknown etiology after one year of hemodialysis. His post-transplant course was complicated by steroid-induced avascular necrosis requiring bilateral hip arthroplasty five years after transplantation. He was fully adherent to his immunosuppressive therapy.

On admission, the patient was febrile (38.3 °C), tachypneic (28 breaths/min), tachycardic (110 beats/min), and hypoxemic, with an oxygen saturation of 72% on room air. Blood pressure was 130/80 mmHg. Oxygen therapy was initiated via

a face mask at 9 L/min. Lung auscultation revealed bilateral fine crackles extending to the mid-lung zones, while other system examinations were unremarkable. His maintenance immunosuppressive regimen consisted of sirolimus (1 mg/day) and mycophenolate mofetil (1000 mg twice daily), along with perindopril, lansoprazole, atorvastatin, and acetylsalicylic acid.

Laboratory evaluation showed anemia, markedly elevated inflammatory markers, hyponatremia, and impaired renal function, with a serum creatinine level of 2.06 mg/dL (table 1). The

Table 1. Laboratory findings at presentation and after treatment

Parameters	At presentation	After treatment	Reference range
Hemoglobin (g/d)	8.9	10	13-16.9
Platelets (x10 ³ /μL)	378	245	166-308
WBC (x10 ³ /μL)	7.76	11.92	3.91-10.9
Neutrophils (x10 ³ /μL)	6.95	10.16	1.8-6.98
Procalcitonin (ng/mL)	10.40	0.97	<0.5
Sedimentation (mm/h)	89	24	<15
CRP (mg/L)	105	<3.22	<5
BUN (mg/dL)	40	36	8-23
Creatinine (mg/dL)	2.06	1.41	0.7-1.2
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	36	56	-
Sodium (mEq/L)	128	135	136-145
Potassium (mEq/L)	3.8	3.7	3.5-5.1
Sirolimus level (ng/mL)	5.1	2.48	5-15
Blood, urine and sputum culture	Negative	-	-
CMV PCR	Negative	-	-
Galactomannan	Negative	-	-
ANCA IIFA	Negative	-	-
ANA IIFA	Negative	-	-
Anti-GBM	Negative	-	-
<i>Pneumocystis jirovecii</i> PCR	Negative	-	-

Values are presented as measured at admission and after clinical improvement following sirolimus discontinuation and corticosteroid therapy.

ANA, antinuclear antibody; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; anti-GBM, Anti-glomerular basement membrane; BUN, blood urea nitrogen; CMV, cytomegalovirus; CRP, C-reactive protein; EBV, Epstein-Barr virus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IIFA, indirect immunofluorescence assay; PCR, polymerase chain reaction; WBC, white blood cell.



Figure 1. A) Chest computed tomography revealed diffuse, bilateral, and symmetric peribronchovascular infiltrates with ground-glass opacities. **B)** Follow-up chest computed tomography demonstrating marked regression of previously observed consolidation areas and ground-glass opacities.

sirolimus trough level was 5.1 ng/mL. Chest computed tomography (CT) revealed diffuse, bilateral, and symmetric peribronchovascular infiltrates with ground-glass opacities (figure 1a), raising suspicion for infectious pneumonia, non-cardiogenic pulmonary edema, or diffuse alveolar hemorrhage. Empirical intravenous piperacillin-tazobactam and levofloxacin were initiated due to severe hypoxemia and fever.

Extensive infectious and autoimmune investigations including respiratory viral polymerase chain reaction (PCR), blood, urine, and sputum cultures, cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) PCR, *Pneumocystis jirovecii* PCR, antinuclear antibody, and antineutrophil cytoplasmic antibody testing were all negative (table 1). Given the radiological findings and exclusion of infectious causes, diffuse alveolar hemorrhage was suspected, and methylprednisolone at a dose of 1 mg/kg/day was initiated. Pulse steroid therapy was avoided due to the patient's history of avascular necrosis.

The patient demonstrated rapid clinical improvement, with a marked reduction in oxygen requirement within 24 hours and complete discontinuation of supplemental oxygen by hospital day 2. Bronchoscopy was deferred due to rapid clinical recovery and procedural risk. A follow-up chest CT performed on day 7 showed significant regression of pulmonary infiltrates (figure 1b). Antibiotic therapy was discontinued after a 7-day course. Corticosteroid treatment was gradually tapered over six months.

In the absence of infectious or autoimmune etiologies, the characteristic radiological pattern, temporal association with sirolimus use, and rapid clinical and radiological response to corticosteroid therapy following drug discontinuation supported the diagnosis of sirolimus-induced diffuse alveolar hemorrhage. Following treatment, anemia, hyponatremia, and inflammatory markers improved, and serum creatinine decreased to 1.47 mg/dL (table 1).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Pulmonary complications remain a significant cause of morbidity and diagnostic uncertainty in kidney transplant recipients (KTRs) receiving long-term immunosuppressive therapy⁵. Among these complications, sirolimus-associated pulmonary toxicity, although rare, is a clinically significant adverse effect that can present with a wide clinical spectrum ranging from mild interstitial pneumonia to potentially life-threatening DAH⁶. The presented case demonstrates late-onset sirolimus-associated DAH developing despite therapeutic drug levels and emphasizes the need for high clinical suspicion in transplant patients presenting with unexplained pulmonary infiltrates.

The pathophysiology of sirolimus-associated pulmonary toxicity has not been fully elucidated. Proposed mechanisms include direct alveolar epithelial damage, immune-mediated hypersensitivity reactions, alterations in cytokine signaling, and endothelial dysfunction leading to increased capillary permeability^{7,8}. Unlike calcineurin inhibitor-related toxicities, sirolimus-induced lung injury is known to show no reliable correlation with serum drug levels, and cases have been reported even at low or therapeutic trough levels³. This is consistent with our patient, whose sirolimus level was within the therapeutic range at the time of presentation.

Sirolimus-associated DAH should be distinguished from the more commonly reported sirolimus-associated interstitial pneumonitis based on its distinct clinical and radiological features⁶. While interstitial pneumonitis typically presents with insidious onset of dyspnea and diffuse interstitial infiltrates, diffuse alveolar hemorrhage is characterized by acute hypoxemia, anemia, and ground-glass opacities^{9,10}. This presentation may closely mimic infectious pneumonia or non-cardiogenic pulmonary edema, particularly in KTRs, leading to diagnostic delays. Therefore, diffuse alveolar hemorrhage should be carefully considered in the differential diagnosis of transplant patients receiving

sirolimus who present with acute respiratory failure and bilateral pulmonary infiltrates.

From a diagnostic perspective, the differential diagnosis in KTRs presenting with acute hypoxemia and bilateral pulmonary infiltrates is broad and includes infectious pneumonia, non-cardiogenic pulmonary edema, and opportunistic infections. In the present case, extensive microbiological and autoimmune investigations were negative, and the rapid response to corticosteroid therapy following sirolimus discontinuation strongly favored a drug-induced etiology. This case adds to the growing body of evidence indicating that sirolimus-associated DAH represents a distinct clinical entity that may occur late after transplantation and independently of serum drug levels. Therefore, awareness of this rare but potentially reversible complication is critical to avoid unnecessary diagnostic procedures and delays in appropriate management in KTRs receiving sirolimus.

Ethical approval

All procedures performed in this case report were in accordance with the ethical standards of the institutional committee and

with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent to participate

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

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests to disclose.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Funding

No funding was obtained for this case report.

REFERENCES

1. Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:483-510.
2. Kahan BD. Sirolimus: a new agent for clinical renal transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29:48-50.
3. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation.* 2004;77:1215-20.
4. Weiner SM, Sellin L, Vonend O, Schenker P, Buchner NJ, Flecken M, et al. Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome--a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3631-7.
5. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357:2601-14.
6. Chhajed PN, Dickenmann M, Bubendorf L, Mayr M, Steiger J, Tamm M. Patterns of pulmonary complications associated with sirolimus. *Respiration.* 2006;73:367-74.
7. Park JA. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage: Controlling inflammation and obtaining rapid and effective hemostasis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22:793.
8. Lopez P, Kohler S, Dimri S. Interstitial lung disease associated with mtor inhibitors in solid organ transplant recipients: Results from a large phase iii clinical trial program of everolimus and review of the literature. *J Transplant.* 2014;2014:305931.
9. Molas-Ferrer G, Soy-Muner D, Anglada-Martínez H, Riu-Viladoms G, Estefanell-Tejero A, Ribas-Sala J. Interstitial pneumonitis as an adverse reaction to mTOR inhibitors. *Nefrologia.* 2013;33:297-300.
10. Murray J, O'Brien S, Mitchell PD. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Semin Respir Crit Care Med.* 2025. doi: 10.1055/a-2725-7274.

Reabsorción grave de bóveda craneal por hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica

Edgar Solís Vargas¹, Valeria de Jesús Martínez², José Sánchez Plaza¹

¹Departamento de Nefrología. Médica Santa Carmen. San Miguel de Allende. Guanajuato. México

²Facultad de Medicina. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Puebla. México

NefroPlus 2025;17(2):77-79

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario. Enfermedad renal crónica. Reabsorción ósea. Hemodiálisis

PUNTOS DESTACADOS

- Hiperparatiroidismo secundario severo en paciente con diálisis prolongada
- Enfermedad ósea por ERC con múltiples fracturas espontáneas de huesos largos
- Tomografía muestra cráneo en sal y pimienta por recambio óseo elevado
- Pacientes sin paratiroidectomía con PTH >3000 pg/ml y deformidades óseas severas

CASO

Hombre de 34 años con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en hemodiálisis durante más de 17 años, que presentó pérdida auditiva bilateral progresiva y disfonía, junto con dificultad respiratoria que requirió oxigenoterapia permanente. En su historial médico figuraron al menos cinco fracturas espontáneas de huesos largos (fémur y húmero bilateral) que le provocaron inmovilidad en los últimos 3 años. La exploración física reveló una disminución de la estatura debido al acortamiento y la deformidad de los huesos largos. El tórax presentó un diámetro anteroposterior aumentado, además de falanges distales ensanchadas. Característicamente presentó atrofia muscular con debilidad y disminución del tono.

Correspondencia: Edgar Solís Vargas

Departamento de Nefrología.

Médica Santa Carmen.

Lib. José Manuel Zavala 160, Centro, 37753

San Miguel de Allende. Guanajuato. México

esolis@santacarmen.mx

edgarsolisvargas1@gmail.com

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

A pesar de las sesiones de hemodiálisis, el tratamiento médico (incluidos quelantes de fósforo no cálcicos y análogos de la vitamina D) y el cumplimiento de una dieta restringida en fósforo, se identificó hiperparatiroidismo avanzado. El paciente fue evaluado previamente para paratiroidectomía, pero la intervención no se llevó a cabo. Resultados de laboratorio: hormona paratiroidea (PTH): 3.236 pg/ml (rango normal: 15-65 pg/ml); vitamina D: 7,30 ng/ml (rango normal: > 20 ng/ml); fosfatasa alcalina: 1.732 U/l (rango normal: 65-300 U/l); calcio: 9,2 mg/dl (rango normal: 8,5-10,5 mg/dl), y fósforo: 4,8 mg/dl (rango normal: 2,5-5,6 mg/dl). La tomografía computarizada simple de la cabeza mostró cambios en el cráneo debido a un estado de alto recambio óseo con reabsorción generalizada intensa y también se observó reabsorción ósea sutil típica denominada «signo de sal y pimienta» (figs. 1 y 2). Una tomografía computarizada simple de tórax mostró huesos completos con cortical delgada y reabsorción (fig. 3).

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) relacionado con la enfermedad renal crónica es una complicación frecuente e importante, especialmente devastadora en estadios avanzados. A nivel mundial, su prevalencia se estima en torno al 49,5%, aunque esta tasa varía entre las diferentes regiones, con tendencia a una mayor prevalencia en los países de ingresos medios-bajos en comparación con los países de ingresos altos, sin diferencias significativas¹.

Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes - KDIGO*) hacen hincapié en la necesidad de detectar y tratar precozmente el HPTS para mitigar consecuencias graves y a menudo irreversibles, como la fragilidad ósea y las complicaciones cardiovasculares².

Los signos radiográficos más tempranos e indicativos son la reabsorción ósea subperióstica, que a menudo se encuentra en los

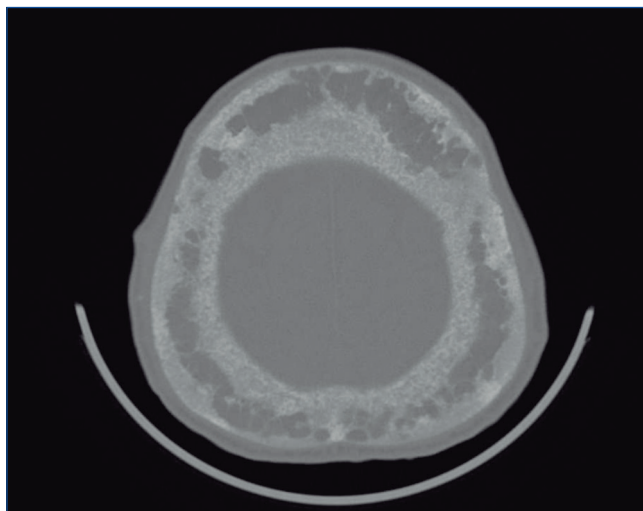


Figura 1. Ensanchamiento grave del diploë con lesiones líticas óseas generalizadas. Cambio lítico definido en toda la bóveda craneal, también denominado «signo de la sal y la pimienta».

lados radiales de las falanges medias y distales de los dedos, y que se manifiesta como acroosteólisis. La fisiopatología se explica por los niveles crónicamente elevados de hormona paratiroidea, que estimulan la actividad osteoclástica y contribuyen a la resorción ósea progresiva³.

Otra característica radiológica clásica es el aspecto «sal y pimienta» del cráneo, que se debe a una mezcla de áreas escleróticas y radiotransparentes como consecuencia de la remodelación

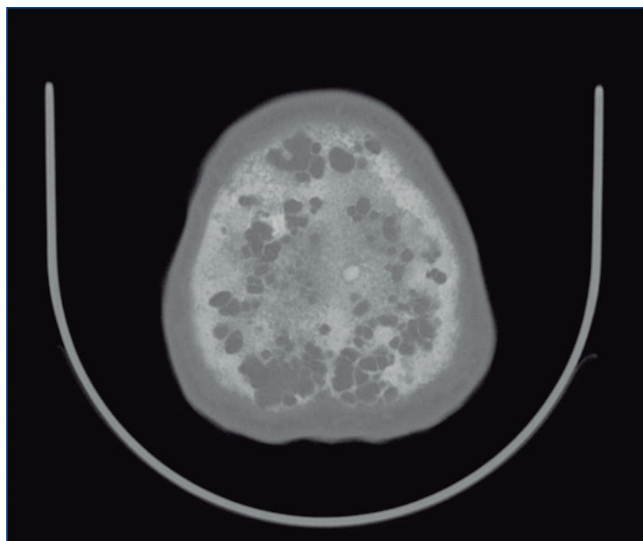


Figura 2. Lesiones líticas radiolúcidas que se encuentran dispersas por toda la bóveda debido a la resorción ósea: aspecto de vidrio esmerilado y desosificación punteada.

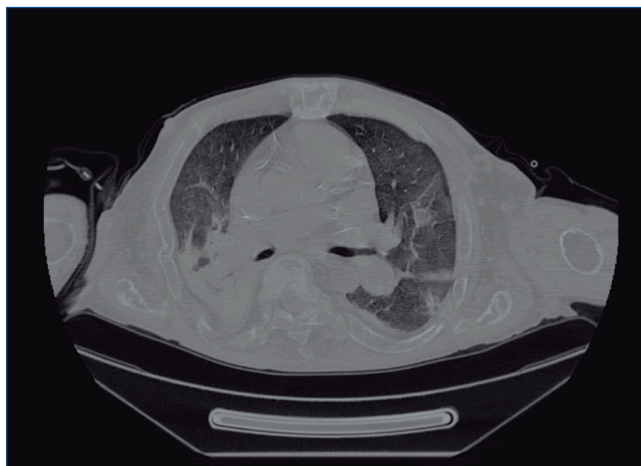


Figura 3. Lesiones osteolíticas que afectan a la columna torácica, el esternón y la escápula. Lesiones redondeadas en las costillas con un centro hipodenso. Múltiples fracturas mal consolidadas y disminución generalizada de la densidad ósea.

trabecular. Estos hallazgos pueden confundirse con otras patologías que también afectan al sistema esquelético, como trastornos óseos metabólicos o neoplásicos³.

El tratamiento del HPTS implica el uso de análogos de la vitamina D, calcimiméticos y, en casos refractarios, paratiroidectomía. Los objetivos terapéuticos incluyen la normalización de los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH para la prevención temprana de complicaciones esqueléticas y la reducción del riesgo cardiovascular².

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Ninguna.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación del artículo.

Contribuciones de los autores

Edgar Solís Vargas: conceptualización, investigación, escritura del borrador original, visualización, edición del manuscrito; Valeria de Jesús Martínez: investigación, escritura del borrador original, visualización, edición del manuscrito; José Sánchez Plaza: descripción de las imágenes, investigación, edición del manuscrito y visualización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang Y, Zhou L, Wen Y, Xie Y, Cai G, Chen X. The prevalence and clinical characteristics of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:571135. doi:10.3389/fmed.2020.571135.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7:1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
3. Pimentel A, Bover J, Elder G, Cohen-Solal M, Ureña-Torres PA. The use of imaging techniques in chronic kidney disease—mineral and bone disorders (CKD-MBD)—A systematic review. *Diagnostics*. 2021;11:772. doi:10.3390/diagnostics11050772.

Del Excel al eCRF: herramientas web para recoger datos en nefrología (guía práctica 2025)

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2025;17(2):80-84

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN: POR QUÉ LA RECOGIDA DE DATOS SIGUE SIENDO UN CUELLO DE BOTELLA

La investigación clínica y la evaluación de resultados en nefrología dependen, cada vez más, de la capacidad para recoger datos de forma estructurada, fiable y reutilizable^{1,2}. La creciente complejidad asistencial (enfermedad renal crónica [ERC], diálisis domiciliaria, trasplante), la proliferación de estudios observacionales y registros, y el interés por resultados comunicados por los pacientes han puesto en evidencia las limitaciones de los métodos tradicionales basados en hojas de cálculo o formularios en papel^{1,2}.

En este contexto, las herramientas digitales de captura de datos —incluidos los sistemas de captura electrónica de datos (*electronic data capture*, EDC) con cuadernos electrónicos de recogida de datos (*electronic case report forms*, eCRF), las plataformas de resultados comunicados por los propios pacientes en formato electrónico (*electronic patient-reported outcomes*, ePRO, dentro del marco más amplio de *electronic clinical outcome assessment*, eCOA) y, más recientemente, la integración directa con la historia clínica electrónica (HCE) mediante flujos de transferencia desde el registro electrónico de salud (*electronic health record*, EHR) hacia el EDC (EHR-to-EDC)— se han consolidado como soluciones clave para mejorar la eficiencia y la calidad de los datos²⁻⁵.

Más allá del debate metodológico, el nefrólogo clínico se enfrenta a preguntas muy concretas: ¿qué herramienta conviene para un estudio o registro?, ¿qué opciones son viables en un hospital concreto?, ¿qué ventajas reales aportan y qué limitaciones conviene conocer? Este artículo pretende responder a estas cuestiones desde un enfoque práctico, revisando herramientas disponibles y proponiendo recomendaciones adaptadas a escenarios habituales en nefrología.

EL «MAPA» DE HERRAMIENTAS EN 2025 (VISIÓN PRÁCTICA)

En la práctica, la mayoría de las necesidades pueden resolverse combinando cuatro bloques principales:

- eCRF/EDC (estudios observacionales, registros, ensayos).
- ePRO/eCOA y encuestas (PROMs, calidad de vida, experiencia del paciente).
- Captura móvil/*offline* (campo, domicilios, conectividad limitada).
- Integración con la HCE vía HL7 FHIR (para evitar transcripción manual cuando sea posible).

REDCap, Castor EDC, OpenClinica y Medidata Rave cubren gran parte de las necesidades de eCRF/EDC en ámbitos académicos e industriales; Qualtrics y LimeSurvey son frecuentes para encuestas y ePRO/eCOA; y KoBoToolbox destaca para recogida *offline* en campo^{1,2,6-10}. La integración EHR-to-EDC se apoya cada vez más en estándares de interoperabilidad como HL7 FHIR, con ejemplos como Epic on FHIR y trabajos que demuestran la factibilidad de la transferencia automatizada EHR→EDC con cobertura parcial de variables¹¹⁻¹³.

HERRAMIENTAS PRINCIPALES Y USOS EN NEFROLOGÍA

eCRF/EDC (ámbito académico e industria)

REDCap (consorcio académico)

Qué es

Plataforma web de captura electrónica de datos, muy extendida en centros académicos y hospitalarios para estudios observacionales, registros y proyectos de mejora de calidad^{2,7}.

Usos típicos en nefrología

- Registros de enfermedad renal crónica en consultas externas.
- Cohortes longitudinales en diálisis y trasplante (analíticas, eventos, PRO sencillos).
- Auditorías de calidad y proyectos de mejora asistencial.

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

Fortalezas

- Muy flexible para crear eCRF y encuestas, con lógica condicional y validaciones de datos^{2,7}.
- Exportación directa a R (entorno de análisis estadístico y visualización de datos), SPSS (*software* de análisis estadístico ampliamente utilizado en investigación clínica) y Stata (otro *software* de análisis estadístico), y control de usuarios por roles.
- Posibilidad de despliegue *on-premise* (útil para gobernanza de datos y adaptación a GDPR (*General Data Protection Regulation*), siempre que la infraestructura y las políticas del centro lo respalden)⁷.

Limitaciones

- REDCap no proporciona cumplimiento automático con la normativa 21 CFR Part 11, que es la regulación de la agencia estadounidense de medicamentos (FDA) sobre el uso de registros electrónicos y firmas electrónicas en investigaciones clínicas¹⁴. El grado de conformidad depende de la validación local, los procedimientos normalizados de trabajo (SOPs), el *audit trail* y la gestión documental del centro¹⁴.
- En ensayos multinacionales complejos puede quedarse corta frente a plataformas industriales que integran monitorización, aleatorización y módulos avanzados.

Licencia

Modelo de consorcio académico (habitualmente sin coste de licencia para instituciones miembros; requiere soporte institucional para instalación, mantenimiento y validación)⁷.

Castor EDC

Qué es

Plataforma comercial europea de EDC/eCRF con módulos ePRO/eCOA, ampliamente utilizada en estudios observacionales y ensayos clínicos, incluyendo ámbitos de nefrología en Europa^{8,15}.

Usos en nefrología

- Registros de enfermedad renal crónica y circuitos de derivación/seguimiento, con experiencias documentadas en entornos europeos⁸.
- Ensayos con seguimiento remoto o componentes digitales, incluyendo PRO y telemonitorización.

Fortalezas

- Fuerte orientación a trazabilidad y auditoría (*audit trail*, control de roles, registro de cambios), con documentación detallada de seguridad y cumplimiento elaborada por el proveedor^{15,16}.
- Interfaz moderna, que facilita el uso por equipos clínicos con poco soporte técnico.

Limitaciones

- Coste por estudio o por licencia, que puede ser una barrera en proyectos pequeños.
- Dependencia del proveedor para determinadas personalizaciones y para integrar el ecosistema completo (ePRO, aleatorización, monitorización).

Licencia

Modelo comercial SaaS, con posibles condiciones específicas para instituciones académicas.

OpenClinica

Qué es

Plataforma EDC con una edición comunitaria (*open source*) y una oferta *cloud* comercial orientada a investigación clínica regulada^{9,17}.

Usos en nefrología

- Ensayos académicos multicéntricos (en ERC o trasplante) con requerimientos de auditoría y monitorización.
- Registros hospitalarios que exigen trazabilidad y control de cambios.

Fortalezas

- Oferta *cloud* orientada a entornos regulados, con documentación sobre validación y cumplimiento disponible para evaluación institucional¹⁷.
- Arquitectura extensible, con experiencias publicadas sobre aproximaciones de interoperabilidad en ecosistemas HCE-EDC y proyectos EHR2EDC (*Electronic Health Records to Electronic Data Capture systems*)^{9,13}.

Limitaciones

- La edición comunitaria suele requerir más soporte técnico local y no siempre cubre los requisitos de validación formal que exigen los ensayos regulados.
- Interfaz menos intuitiva que algunas soluciones comerciales integradas.

Licencia

Edición comunitaria (gratuita) y oferta *cloud* comercial bajo suscripción.

Medidata Rave EDC

Qué es

Sistema EDC predominante en ensayos patrocinados por la industria farmacéutica, integrado en un ecosistema amplio de gestión de datos de ensayo, monitorización y farmacovigilancia^{10,18}.

Usos en nefrología

- Ensayos farmacológicos globales de nefroprotección o intervenciones en ERC avanzada.
- Estudios internacionales en trasplante con exigencias regulatorias estrictas.

Fortalezas

- Alta escalabilidad y robustez para ensayos de gran tamaño, con funcionalidades de monitorización, *query management* y trazabilidad adaptadas a requisitos regulatorios, de acuerdo con la documentación institucional y del proveedor^{18,19}.

- Amplia adopción por CROs (*Contract Research Organizations*) y patrocinadores, lo que facilita la integración con otros componentes del ecosistema del ensayo.

Limitaciones

- Coste elevado, generalmente no asumible para registros locales o cohortes pequeñas.
- Sobredimensionado para proyectos académicos sencillos sin patrocinio industrial.

Licencia

Licencia comercial tipo *enterprise*, habitualmente gestionada por patrocinadores o CROs.

ePRO/eCOA y encuestas (PROMs y experiencia del paciente)

Qualtrics

Qué es

Plataforma avanzada de encuestas y ePRO/eCOA, ampliamente utilizada en universidades y sistemas sanitarios para la recogida de PROMs y cuestionarios complejos²⁰⁻²².

Usos en nefrología

- PROMs en ERCA y en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal (p. ej., síntomas, calidad de vida, fatiga).
- Encuestas de satisfacción y experiencia del paciente en unidades de nefrología y diálisis.

Fortalezas

- Amplia capacidad de lógica y ramificación, distribución multicanal (correo electrónico, SMS, enlaces web) y analítica integrada.
- Documentación detallada de seguridad, certificaciones (p. ej., SOC 2, HITRUST) y opciones de configuración alineadas con entornos regulados, útil para la evaluación institucional de riesgos y cumplimiento²⁰.
- En determinados despliegues, puede configurarse para apoyar el cumplimiento con la normativa estadounidense de protección de datos sanitarios (*Health Insurance Portability and Accountability Act*, HIPAA) cuando existe un acuerdo específico entre proveedor y organización²⁰⁻²².

Limitaciones

- Coste elevado y cierta complejidad para proyectos pequeños o muy focalizados.
- No sustituye a un EDC regulatorio validado para ensayos clínicos con requisitos formales de 21 CFR Part 11 o equivalentes; su uso en ensayos suele complementarse con otros sistemas.

LimeSurvey

Qué es

Plataforma de encuestas *open source*, instalable *on-premise*, lo que permite un control elevado sobre el alojamiento y la gestión de datos^{23,24}.

Usos en nefrología

- Cuestionarios de síntomas, calidad de vida o adherencia en pacientes con ERC o trasplante.
- Encuestas a profesionales y auditorías internas de procesos asistenciales.

Fortalezas

- Código abierto y posibilidad de integración con la infraestructura de TI del hospital.
- Adecuada para centros con políticas estrictas de datos que prefieren mantener el almacenamiento y la administración dentro de su propio entorno, siempre que cuenten con soporte técnico adecuado^{23,24}.

Limitaciones

- No está diseñada como EDC completo para ensayos clínicos regulados con requerimientos estrictos de validación y monitorización.
- La seguridad y el cumplimiento dependen de la configuración de la infraestructura local, de los procedimientos internos y de las actualizaciones aplicadas por el centro.

Captura móvil/offline para campo y domicilios

KoBoToolbox/KoBoCollect

Qué es

Suite web y aplicación Android para recogida de datos en campo, basada en formularios (derivada de tecnologías tipo ODK), con un modo *offline* robusto y sincronización posterior^{6,25}.

Usos en nefrología

- Estudios comunitarios de cribado de ERC o factores de riesgo cardiovascular en atención primaria o salud global.
- Proyectos en zonas con conectividad irregular, incluyendo visitas domiciliarias de pacientes en diálisis domiciliaria o seguimiento de trasplante en áreas rurales.

Fortalezas

- Muy eficaz en modo *offline*, con soporte para formularios complejos y sincronización posterior cuando hay conectividad^{6,25}.
- Especialmente útil para estudios de campo donde un EDC clásico sería demasiado pesado o costoso.

Limitaciones

- No orientada a ensayos clínicos regulados que requieren validación formal y procesos de monitorización exhaustivos.
- Integración hospitalaria y con la HCE limitada; suele funcionar como sistema paralelo con exportación a otros entornos.

Integración EHR-to-EDC y HL7 FHIR (para evitar transcripción)

HL7 FHIR (*Fast Healthcare Interoperability Resources*, FHIR) es un estándar internacional de interoperabilidad diseñado por HL7 para facilitar el intercambio de datos clínicos estructurados me-

Tabla 1. Tabla rápida de decisión

Necesidad principal	Opción «primera línea»	Alternativa/comentario
Registro de ERC/proyectos de calidad en diálisis	REDCap ^{2,7}	OpenClinica (si se requiere mayor trazabilidad institucional) ¹⁷
Ensayo académico con ePRO integrado	Castor EDC ^{8,15}	OpenClinica <i>cloud</i> (según recursos y soporte local) ¹⁷
Ensayo patrocinado por industria	Medidata Rave ^{10,18}	Según CRO/patrocinador
PROMs/encuestas complejas	Qualtrics ^{20,21}	LimeSurvey (si se prioriza control <i>on-premise</i>) ^{23,24}
Campo/ <i>offline</i> (cuidado comunitario, domicilios)	KoBoToolbox/KoBoCollect ^{6,25}	Otras soluciones basadas en ODK, según políticas de centro ²⁵
Minimizar «doble entrada» desde la HCE	Flujos FHIR/EHR→EDC ¹¹⁻¹³	Proyectos piloto focalizados por subconjunto de variables ¹³

diente recursos y APIs modernas^{11,13}. HL7 es una organización internacional que establece estándares para el intercambio de información en salud y FHIR es su versión más reciente, orientada a sistemas web y móviles. En la práctica, su adopción es progresiva y coexiste con otros estándares como HL7 v2 o CDA, por lo que la capacidad real de integración EHR-to-EDC depende tanto del estándar como de la implementación concreta de la HCE en cada centro¹¹⁻¹³.

En paralelo, estudios recientes han demostrado la factibilidad de automatizar parte del flujo EHR→EDC y reducir la carga manual, con transferencias automáticas de una proporción relevante de variables, pero con cobertura incompleta y necesidad de mapeo cuidadoso y validación de la calidad de datos¹³.

Qué aporta en nefrología

- Posibilita autocompletar eCRF con creatinina, eGFR, medicación relevante, comorbilidades o eventos de hospitalización a partir de la HCE.
- Puede disminuir errores de transcripción y el volumen de *queries* de monitorización cuando el mapeo está bien definido y la fuente HCE está suficientemente estandarizada¹³.

Limitaciones

- Requiere coordinación intensa con los equipos de TI/HCE, así como una gobernanza clara de datos y del uso secundario con fines de investigación.
- No todas las variables relevantes están disponibles vía FHIR, y muchas variables «nefro-específicas» (p. ej., detalles de sesiones de diálisis, escalas funcionales) pueden requerir captura manual complementaria o extensiones específicas¹³.
- La integración EHR→EDC debe validar no solo la transferencia técnica, sino también la fidelidad clínica y la trazabilidad, para evitar trasladar errores o incoherencias desde la HCE a la investigación.

Checklist de inicio rápido (tabla 1)

- Definir el objetivo principal: registro de ERC, cohorte longitudinal, ensayo, PROMs, estudio de campo/*offline*.
- Elegir herramienta en función de la complejidad y el contexto (evitar soluciones *enterprise* si el proyecto es pequeño y sin requisitos regulatorios avanzados).
- Diseñar un diccionario de variables y reglas de validación desde el inicio, incluyendo rangos, formatos y controles de coherencia.
- Establecer la gobernanza de datos: responsables, gestión de accesos, auditoría, copias de seguridad y plan de retención.
- Realizar un piloto (p. ej., 20-30 pacientes o 2-3 semanas de flujo real) antes de escalar el reclutamiento.
- Planificar el ePRO (cuestionarios cumplimentados por el propio paciente en formato electrónico): frecuencia de recordatorios realista, soporte al paciente y alternativa no digital para quienes no puedan usar herramientas electrónicas.
- Si existe HCE con capacidad de interoperabilidad basada en FHIR: empezar por un subconjunto pequeño de variables sencillas (p. ej., datos demográficos básicos y analítica de creatinina/eGFR) y ampliar progresivamente tras validar la calidad y la trazabilidad del flujo EHR-to-EDC¹¹⁻¹³.

CONCLUSIONES: QUÉ DEBERÍA LLEVARSE EL LECTOR

La digitalización de la recogida de datos en nefrología se ha convertido en una cuestión de eficiencia clínica, calidad y reproducibilidad más que en un problema puramente tecnológico¹⁻⁵. En la práctica, REDCap cubre gran parte de las necesidades académicas (registros, cohortes y proyectos de calidad) cuando existe soporte institucional, mientras que Castor EDC y OpenClinica son alternativas adecuadas cuando se requieren flujos más próximos a ensayos clínicos con gobernanza y validación más estructuradas^{2,7-9,15,17}. Medidata Rave suele concentrar el ecosistema de ensayos patrocinados por la industria^{10,18,19}.

Para PROMs y encuestas, Qualtrics y LimeSurvey permiten enfoques escalables y controlados, adaptables a las políticas de seguridad de cada centro²⁰⁻²⁴. Para escenarios de campo, la combinación de formularios móviles y capacidad *offline* como KoBoToolbox es especialmente eficiente cuando se trabaja fuera del hospital o en contextos de salud global^{6,25}.

El siguiente paso —todavía desigual entre centros— consiste en reducir la doble entrada mediante integración EHR→EDC

basada en FHIR, ya factible y en expansión, pero que exige selección cuidadosa de variables, mapeo explícito, validación de calidad y una gobernanza clara para no trasladar errores de la HCE a la investigación¹¹⁻¹³. En resumen, elegir bien la herramienta, pilotar de forma temprana y diseñar un diccionario de datos y validaciones robusto desde el inicio aporta habitualmente más valor que perseguir la «plataforma perfecta».

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fleischmann R, Stroux A, Böhmer M, et al. Mobile electronic versus paper case report forms in clinical trials: data quality, time benefits, and financial aspects. *Trials*. 2017;18:1-11.
2. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42:377-81.
3. Gutiérrez-Sacristán A, et al. Development and validation of an open-source pipeline for clinical data capture. *Data Brief*. 2024;47:101234.
4. Brown J, et al. An electronic data capture tool for data collection during a clinical study: lessons learned. *JMIR Hum Factors*. 2022;9:e35032.
5. Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, et al. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome measures. *Value Health*. 2009;12:419-29.
6. KoBoToolbox. About/Documentation [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.kobotoolbox.org/>
7. Harvard Catalyst. REDCap overview and FAQs [Internet]. 2021 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://catalyst.harvard.edu/services/redcap/>
8. Wouda RJ, Kox J, de Jager RL, et al. Referring patients with chronic kidney disease back to primary care: a stepped wedge cluster randomized trial. *BMC Nephrol*. 2021;22:179.
9. OpenClinica. Community Edition and Cloud Platform documentation [Internet]. 2022–2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.openclinica.com/>
10. Medidata Solutions. Rave EDC overview / platform documentation [Internet]. 2024–2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.medidata.com/>
11. HL7 International. FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) specification [Internet]. 2024–2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.hl7.org/fhir/>
12. Epic Systems. Epic on FHIR documentation [Internet]. 2020 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://fhir.epic.com/>
13. Mueller C, et al. Automated EHR to EDC transfer in clinical studies: feasibility and data quality. *J Med Internet Res*. 2023;25:e47958.
14. U.S. Food and Drug Administration. Electronic systems, electronic records, and electronic signatures in clinical investigations. Guidance for Industry. 2023 [Internet]. [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.fda.gov/media/164328/download>
15. Castor EDC. Compliance / audit trail / security documentation [Internet]. 2024–2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.castoredc.com/>
16. Castor. ISO 27001 / NEN 7510 information security certifications [Internet]. 2024–2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.castoredc.com/>
17. OpenClinica. Regulatory compliance / validation information [Internet]. 2024–2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.openclinica.com/>
18. NIAID. Electronic Information Systems (EIS) policy (examples of validated systems used in trials). 2020–2024 [Internet]. [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/>
19. Adams A, et al. Risk-based monitoring in clinical trials: 2021 update. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57:13-23.
20. Qualtrics. Security and privacy accreditations (e.g., SOC 2/HITRUST) documentation [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.qualtrics.com/platform/security/>
21. HIPAA Journal. Is Qualtrics HIPAA compliant? 2023 [Internet]. [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.hipaajournal.com/is-qualtrics-hipaa-compliant/>
22. Compliancy Group. Qualtrics and HIPAA (overview). 2024 [Internet]. [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://compliancy-group.com/is-qualtrics-hipaa-compliant/>
23. LimeSurvey. Official documentation [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://manual.limesurvey.org/>
24. LimeSurvey (GitHub / project documentation). 2024 [Internet]. [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://github.com/LimeSurvey/LimeSurvey>
25. Li Z, Dorji C, Kingamarino E, et al. The development and application of a mobile-based data collection system: mixed-methods evaluation. *J Healthc Eng*. 2019;2019:1-9.