

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIONES

- Introducción a la epigenética, nuevo paradigma en nefrología
- Significado y manejo de una baja capacidad de ultrafiltración al inicio del tratamiento con diálisis peritoneal

■ APRENDIENDO Y ENSEÑANDO NEFROLOGÍA

- Educación médica

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Síndrome febril y anemia hemolítica en receptor de trasplante renal de donante vivo

■ CASOS CLÍNICOS

- Una forma rara de presentación del síndrome de cascanueces: cascanueces retroaórtico
- Hiperoxaluria primaria tipo 1. Evolución a largo plazo de los portadores de la mutación I244T asociada al polimorfismo P11L en el gen *AGTX*
- Pérdida aguda de visión en pacientes con insuficiencia renal
- Vasculitis renal ANCA+ con biopsia renal inicial inespecífica. La importancia de rebiopsiar
- Trombectomía y trombólisis exitosas en trombosis aguda de la vena de un injerto renal con recuperación completa de su función
- Fiebre y ausencia de visualización ecográfica del injerto renal en paciente trasplantada renal

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Comunicación peritoneo-pleural en paciente en diálisis peritoneal confirmada mediante gammagrafía peritoneal con ^{99m}Tc macroagregados de albúmina

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe)

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



FUNDACIÓN **RENAL**

Iñigo Alvarez de Toledo



Descárgate Nefrodiet

una aplicación para ayudar a los **enfermos renales** a alimentarse mejor y de gran utilidad para los **profesionales sanitarios** que podrán acceder a la información nutricional de **más de 500 alimentos**.

Con tan sólo un click sabrás el Fósforo, Potasio, Sodio, Hidratos de Carbono, Proteínas, Calorías, Ratio P/proteína, carga glucémica e índice glucémico y podrás calcular la pérdida de potasio en función de la técnica de cocinado.



Avalada por:



Más información:

www.friat.es/nefrodiet

REVISIONES

- 1 • **Introducción a la epigenética, nuevo paradigma en nefrología**
Miguel de la Torre
- 11 • **Significado y manejo de una baja capacidad de ultrafiltración al inicio del tratamiento con diálisis peritoneal**
Miguel Pérez Fontán, Daniela Machado Lopes, Antía López Iglesias, Alba García Enríquez, Ana Rodríguez-Carmona

APRENDIENDO Y ENSEÑANDO NEFROLOGÍA

- 21 • **Educación médica**
Jesús Manuel Morán Barrios

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS EN LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 23 • **Eficacia del tratamiento con ácido fólico en la progresión de la enfermedad renal crónica**
Xu X, Qin X, Li Y, Sun D, Wang J, Liang M, et al; investigators of the Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1443-50.
Análisis crítico: Hanane Bouarich, Judith Martins
- 27 • **¿Influye el uso de inhibidores de la bomba de protones en la incidencia y progresión de la enfermedad renal crónica?**
Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153-63.
Análisis crítico: Borja Quiroga
- 30 • **¿Puede ser el rituximab una opción terapéutica de primera línea en pacientes con nefropatía membranosa idiopática grave?**
Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al; GEMRITUX Study Group. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6 Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:348-58.
Análisis crítico: Eduardo Gutiérrez, Enrique Morales, Manuel Praga
- 33 • **¿Es beneficioso un control intensivo de la presión arterial en pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico agudo?**
Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375;11:1033-43.
Análisis crítico: José Antonio García Donaire, Nieves Martell-Claros, María Abad-Cardiel
- 37 • **¿Son útiles los vasos humanos descelularizados obtenidos mediante técnicas de bioingeniería en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5D?**
Lawson JH, Glickman MH, Ilzecki M, Jakimowicz T, Jaroszynski A, Peden EK, et al. Bioengineered human acellular vessels for dialysis access in patients with end-stage renal disease: two phase 2 single-arm trials. *Lancet.* 2016;387:2026-34.
Análisis crítico: Néstor Fontseré, Gaspar Mestres
- 40 • **El ejercicio físico asociado a suplementos nutricionales orales durante la hemodiálisis, ¿mejora realmente el estado nutricional y la calidad de vida percibida por los pacientes?**
Martin-Alemañy G, Valdez-Ortiz R, Olvera-Soto G, Gomez-Guerrero I, Aguire-Esquivel G, Cantu-Quintanilla G, et al. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1712-20.
Análisis crítico: Rocío Zamora, María Zamora, Juan Antonio Abascal

- 47 • **¿Aumenta la tasa de hospitalización en pacientes con diálisis peritoneal asistida comparada con hemodiálisis?**
Oliver MJ, Al-Jaishi AA, Dixon SN, Perl J, Jain AK, Lavoie SD, et al. Hospitalization Rates for Patients on Assisted Peritoneal Dialysis Compared with In-Center Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:1606-14.
Análisis crítico: Juan Pérez Martínez, Agustín Ortega Cerrato
- 50 • **¿Mejoran a largo plazo la supervivencia y la función renal de los trasplantes renales cuando se tratan con belatacept en lugar de ciclosporina como inmunosupresión primaria?**
Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaité L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. N Engl J Med. 2016;374:333-43.
Análisis crítico: Francisco Valdés Cañedo, Constantino Fernández Rivera, Ángel Alonso Hernández
- 54 • **En pacientes incidentes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, ¿hay diferencia en el deterioro de la función renal residual entre regímenes de 3 y 4 intercambios?**
Yan H, Fang W, Lin A, Cao L, Ni Z, Qian J. Three Versus 4 Daily Exchanges and Residual Kidney Function Decline in Incident CAPD Patients: A Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis. 2017;69:506-13.
Análisis crítico: José M. Lamas, Mario Alonso, Mercedes Moreiras-Plaza, Ángel Salgado
- 58 • **¿Puede el índice de calcio coronario reemplazar a los factores de riesgo cardiovascular como herramienta de estratificación primaria de riesgo en pacientes candidatos a trasplante renal?**
Winther S, Bøttcher M, Jørgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Oczachowska-Kulik AE, et al. Coronary Calcium Score May Replace Cardiovascular Risk Factors as Primary Risk Stratification Tool Before Kidney Transplantation. Transplantation. 2016;100:2177-87.
Análisis crítico: Andrés López Muñiz, Constantino Fernández Rivera, Tamara Ferreira Hermida, María Calvo Rodríguez, Ángel Alonso Hernández
- 62 • **Conocer el perfil farmacocinético de las 3 formulaciones de tacrolimus actuales: liberación inmediata, liberación retardada y la nueva formulación MeltDose, en pacientes receptores de un trasplante renal en situación estable, definiendo un factor de conversión entre ellas**
Tremblay S, Nigro V, Weinberg V, Woodle ES, Alloway RR. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. Am J Transplant. 2017;17:432-42.
Análisis crítico: José Manuel González-Posada Delgado, Manuel Macia

CASO CLÍNICO CERRADO

- 66 • **Síndrome febril y anemia hemolítica en receptor de trasplante renal de donante vivo**
Arminda Fariña Hernández, Ana González Rinne, Beatriz Castro, María Antonia Miguel-Gómez, Armando Torres

CASOS CLÍNICOS

- 70 • **Una forma rara de presentación del síndrome de cascanueces: cascanueces retroaórtico**
Clara M. Moriana Domínguez, Francisco José Borrego Utiel, Manolo Polaina Rusillo
- 72 • **Hiperoxaluria primaria tipo 1. Evolución a largo plazo de los portadores de la mutación I244T asociada al polimorfismo P11L en el gen AGTX**
Yanet Parodis López, Roman Papoyan, Esther Inglés Torres, María Isabel Luis Yanes, Eduardo Salido, Nery Sablón González, Noel Lorenzo Villalba, Víctor García Nieto, Jose Carlos Rodríguez Pérez
- 77 • **Pérdida aguda de visión en pacientes con insuficiencia renal**
Vanessa Lopes Martín, Gloria Lissete Sención Martínez, Rafael Cañones Zafra, Kelly del Rocío Samillán Sosa, Mercedes Velo Plaza, Miguel Ángel Teus Guezala, Diego María Rodríguez Puyol
- 84 • **Vasculitis renal ANCA+ con biopsia renal inicial inespecífica. La importancia de rebiopsiar**
Francisco Rivera Hernández, Gabriela Miranda Muñoz, Lucía González López, M. Dolores Sánchez de la Nieta, Ana Romera Segorbe, Guadalupe Caparrós Tortosa, Carmen Vozmediano Poyatos
- 89 • **Trombectomía y trombólisis exitosas en trombosis aguda de la vena de un injerto renal con recuperación completa de su función**
John Fredy Nieto-Ríos, Mónica Zuluaga Quintero, José Miguel Hidalgo Oviedo, Sergio Álvarez Vallejo, Arbey Aristizábal-Alzate, Catalina Ocampo-Kohn, Lina María Serna-Higueta, Gustavo Adolfo Zuluaga-Valencia

- 94 • **Fiebre y ausencia de visualización ecográfica del injerto renal en paciente trasplantada renal**
Clara García Carro, Kathyne Romero, Joana Sellarés, Carmen Cantarell, Manel Perelló, Francesc Moreso, M. Teresa Salcedo, Enrique Trilla, Daniel Serón

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 98 • **Comunicación peritoneo-pleural en paciente en diálisis peritoneal confirmada mediante gammagrafía peritoneal con ^{99m}Tc macroagregados de albúmina**
L.F. León Ramírez, C. Riola Parada, A. Ortega Candil, E. Cala Zuluaga, A. Serrano Palacio, L. Lapeña Gutiérrez, M.J. Pérez Castejón, F. Tornero Molina, J.L. Carreras Delgado

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 100 • **Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe)**
<http://www.redcaspe.org/>
Rafael Santamaría Olmo

CARTAS AL DIRECTOR

- 102 • **Respuesta al artículo: "¿El test kSORT es adecuado para detectar a los pacientes trasplantados renales con riesgo alto de rechazo agudo?"**

Introducción a la epigenética, nuevo paradigma en nefrología

Miguel de la Torre

Sección de Nefrología. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón

NefroPlus 2017;9(1):1-10

RESUMEN

La epigenética estudia los mecanismos que regulan la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN. Estos mecanismos, que incluyen procesos moleculares como la metilación de ADN, modificaciones de las histonas y los ARN no codificantes como los micro-ARN, permiten la activación o la represión de los genes jugando un papel relevante en los numerosos procesos biológicos. Diferentes alteraciones de los patrones epigenéticos tienen importantes consecuencias fisiológicas y son un componente central en el desarrollo de muchas enfermedades humanas. La epigenética en nefrología está aún en fases muy iniciales de desarrollo. La presente revisión pretende ser un acercamiento a esta disciplina y describir los recientes hallazgos de la epigenética relacionados con la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética y el desarrollo de la proteinuria. Se describen las diferentes modificaciones epigenéticas en estas entidades y las posibilidades que ello supone en el desarrollo, diagnóstico y potenciales tratamientos.

Palabras clave: Epigenética y nefrología. Epigenética y enfermedad renal crónica. Proteinuria y epigenética. Epigenética y nefropatía diabética. Tet3. RASAL1. KLF4.

INTRODUCCIÓN

Se estima que en el humano existen unos 200 tipos de células diferentes. Todas ellas con el mismo genoma y, por tanto, con la misma cadena de ADN. Conceptualmente, la epigenética estudia cómo se expresa este ADN. Tan solo en los últimos años se están empezando a conocer los fundamentos de esta diversidad y plasticidad y comenzando a intuir la gran complejidad de los diferentes mecanismos reguladores implicados. Existe un control por encima de la secuencia del ADN, una serie de modificaciones que, sin cambiar la secuencia del ADN, decidirán qué genes se expresarán sellando el destino celular. No solo la epigenética tiene un papel primordial en la identidad celular, mediante mecanismos epigenéticos, también la expresión génica de las células puede ser modulada por factores externos (ambiente). Investigaciones en este campo han evidenciado una estrecha relación entre modificaciones epigenéticas y el desarrollo de enfermedades, y es el motivo de que la investigación básica haya comenzado a trasladarse a la investigación clínica. Hoy se sabe que estos cambios epigenéticos son también susceptibles de ser modificados, lo que abre un amplio horizonte de posibilidades terapéuticas hoy en día insospechadas.

Correspondencia: Miguel De La Torre

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario de Cabueñes.

C/ Los Prados, 395. 33394 Gijón.

mdtorre@senefro.org

No cabe duda de que en los próximos años la epigenética será la gran protagonista, tanto en la investigación básica como en la clínica. La presente revisión pretende ser un acercamiento al clínico de esta fascinante ciencia, haciendo especial referencia a la relación entre epigenética y nefrología. Por cuestión de espacio, se ha centrado fundamentalmente en el campo de la enfermedad renal crónica (ERC), la nefropatía diabética (ND) y el desarrollo de la proteinuria, bien es cierto que la epigenética también es centro de interés en otros campos como el fracaso renal agudo, la inmunología, el trasplante renal, etc.

UNA BREVE HISTORIA DE LA EPIGENÉTICA

Tanto Waddington, acuñando el término epigenética en 1942, como Nanney, 16 años más tarde, aportando el concepto de la estabilidad de los estados de expresión a lo largo de la división celular, son los pioneros en este campo. En su inicio, la epigenética se definió como el estudio de las interacciones causales entre genes y sus productos que llevan al fenotipo durante el desarrollo¹. Aún en los años sesenta del pasado siglo, había opiniones divergentes de cómo se producía la especificidad celular entre las más de 200 células somáticas existentes, partiendo de una sola célula fertilizada; por ejemplo, ¿una célula muscular podría reconfigurar sus programas de expresión génica para desarrollar la actividad neural o para la formación de hueso?².

Laskey y Gurdon en 1970 despejaron la duda demostrando cómo el núcleo de una célula somática era competente en dirigir la embriogénesis cuando era introducida en el óvulo enu-

cleado. Quedaba claro que el repertorio de expresión génica visto en las células somáticas no era el resultado de deleciones o mutaciones en la secuencia del ADN germinal cuando era transmitido a las células somáticas, el ADN era el mismo³. Estudios posteriores mostraron cómo cambios en la metilación del ADN modificaban la expresión génica sin alterar la secuencia de nucleótidos y además estos patrones podían ser mantenidos en sucesivas divisiones celulares. En la actualidad, la epigenética se define más exactamente como “el estudio de las modificaciones genéticas estables que resultan en cambios en la expresión y función génica sin una alteración correspondiente en la secuencia de ADN”^{1,4,5}. Además de la metilación en el ADN, hoy en día se reconocen como mecanismos epigenéticos, las modificaciones en las proteínas que están estrechamente asociadas con el ADN, las histonas, y los micro-ARN (mi-ARN).

La adquisición progresiva del conocimiento del mecanismo molecular que gobierna la identidad celular y el hecho de que en parte pueda ser modulado y revertido, el que diversos organismos tengan mecanismos moleculares comunes que contribuyen al control epigenético de la expresión del gen, una mayor comunicación entre diferentes ramas de la ciencia y la mayor disposición y generalización de la tecnología necesaria, entre otros, han contribuido a una enorme expansión de esta disciplina siendo de interés en numerosos y aparentemente dispares campos de la ciencia. Si bien, a lo largo de 1995 se referenciaron 114 entradas en PubMed con el término *epigenetic*, a lo largo de 2016 se referenciaron 7.851 nuevas entradas.

Aunque las modificaciones epigenéticas son estables, pueden ser moduladas por numerosas condiciones fisiológicas, patológicas y ambientales (revisadas en las referencias 5 y 6). Se ha demostrado cómo gemelos monocigotos, idénticos en la secuencia del ADN e indistinguibles epigenéticamente en los primeros años, a lo largo de la vida presentarán significativas diferencias a nivel de las marcas epigenéticas⁷. Por otra parte, otros estudios han comprobado cómo el patrón de metilación del ADN y las marcas de histonas como H3K4me1, difieren entre la edad temprana de la vida y la edad longeva^{8,9}. Todo ello, en conjunto, supone que más que genéticamente predeterminada, nuestra vida está epigenéticamente determinada. La dieta y otras influencias ambientales pueden influir en nuestra vida modificando la información epigenética y la de nuestra descendencia. Estos nuevos hallazgos proporcionan una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en el inicio y desarrollo de la enfermedad o del envejecimiento y, dada su naturaleza reversible, abren nuevos caminos para la intervención terapéutica.

MAQUINARIA EPIGENÉTICA

En la célula eucariota, el ADN está empaquetado en el núcleo de forma altamente organizada. La unidad básica de cromatina la compone un octámero, el nucleosoma, formado por 2 copias de cada una de las 4 histonas que lo componen, H2A, H2B, H3 y H4, alrededor del cual está el ADN enrollado (145-147 pares de bases [pb]). Este complejo de nucleoproteínas, altamente conservado, se produce esencialmente cada 200 pb a lo largo de todo el genoma y estas estructuras pueden estar más o me-

nos compactadas. Dependiendo del grado de compactación de la cromatina, el grado de transcripción varía, a menor grado de compactación esta será más accesible y transcripcionalmente más activa (eucromatina) que cuando adopta un estado más compacto (heterocromatina)¹⁰ (fig. 1).

Metilación del ADN

La metilación del ADN es la modificación epigenética más conocida. Consiste en la adición de un grupo metilo (-CH₃) a la citosina en 5-(meC), ocurre en las citosinas seguidas de guaninas (CpG [citosina-fosfato-guanina] dinucleótidos) y usualmente se asocia con silenciamiento genético^{11,12}. En el genoma humano, los dinucleótidos CpG habitualmente se concentran en regiones llamadas islas CpG que, preferentemente, se encuentran en las regiones promotoras del gen, estando generalmente no metiladas. Las CpG localizadas fuera de las islas, por lo general, están metiladas y se cree que participan en la estabilidad del cromosoma. Además se ha evidenciado CpG metilado a nivel intragénico, sugiriéndose un papel regulatorio del *splicing*¹³. La metilación de la CpG se lleva a cabo mediante las enzimas metiltransferasas (DNMT), siendo las más conocidas DNMT3A, DNMT3B y DNMT1. Las DNMT3A y 3B estarían implicadas en la metilación de novo y la DNMT1, por su apetencia por el ADN hemimetilado, aseguraría el patrón de metilación en la replicación a través de la división celular. La DNMT1 es la más abundante en las células somáticas y sería la responsable del mantenimiento de la metilación del ADN^{13,14}.

La represión de la transcripción, mediada por la metilación del ADN, puede ser producida de 2 formas no excluyentes entre sí. La primera, por interferencia directa del grupo metilo para la unión de una proteína específica a esa secuencia, por ejemplo, la de un factor de transcripción. La segunda, por la unión de las proteínas MBD (*methyl-CpG-binding domain*) que son atraídas por el grupo metilo CpG. Estas proteínas (de las que se han descrito 4 tipos) actuarían en conjunto mediante el reclutamiento de enzimas modificadoras de histonas, como las histonas desacetilasas (HDAC1 y HDAC2), las metiltransferasas y otros complejos remodeladores de la cromatina, provocando una mayor compactación de la cromatina (heterocromatina) y, por tanto, mantendrían y reforzarían el estado represor de la expresión génica^{11,14,15}. Recientemente se ha demostrado cómo ciertos mi-ARN (v. más adelante) podrían ejercer un papel regulador-modulador de este silenciamiento génico, al menos por 2 mecanismos, bien interactuando con las metiltransferasas, contribuyendo a la metilación del ADN; bien mediante la destrucción de cualquier potencial ARNm (ARN mensajero) que hubiera podido eludir la represión¹⁶. Los mecanismos responsables de la desmetilación activa, es decir, en ausencia de división celular, en mamíferos aún no han sido completamente dilucidados. Uno de los mejor documentados es el de la oxidación de la 5-meC por parte de enzimas de la familia TET (*ten-eleven-translocation*), compuesta por 3 miembros, TET1, TET2 y Tet3¹⁷.

Modificación de las histonas

Dentro de un nucleosoma, cada una de las histonas, altamente conservadas, contiene un dominio globular estructurado, que in-

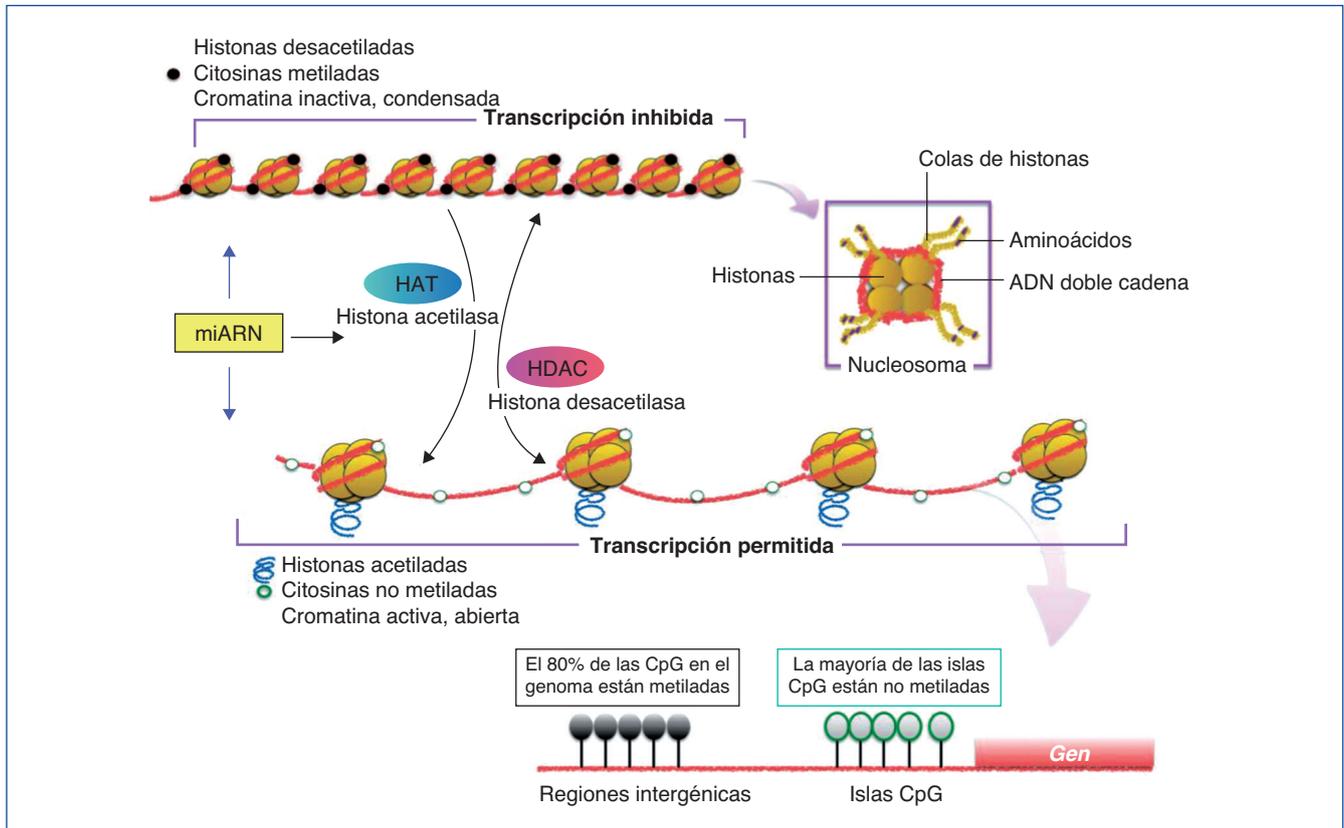


Figura 1. Representación de las diversas modificaciones epigenéticas.

Sin modificar la secuencia del ADN, la expresión génica de una determinada célula variará. Estas modificaciones darán identidad a la célula. Si bien son estables, pueden ser modificadas mediante estímulos externos. Los patrones de metilación se pueden heredar y transmitir a futuras generaciones. Tanto la metilación de ADN como la modificación de histonas y los mi-ARN están sometidas a una estrecha autorregulación. En el CpG dinucleótido citosina-guanina es donde se lleva a cabo la metilación del ADN. Las islas CpG se suelen situar en la zona promotora del gen. Un alto grado de metilación se asocia con el silenciamiento de genes. CpG: citosina-fosfato-guanina.

teractúa con las otras histonas y el ADN. Las histonas poseen unas colas flexibles que sobresalen de la superficie lateral del nucleosoma. Las colas flexibles son muy básicas y son los sustratos para numerosas modificaciones. Dado que hay al menos 4 residuos de aminoácidos que están sujetos a modificación, lisina (K), serina (S), treonina (T) y arginina (R), y más de 6 tipos de modificaciones: metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, biotilación, sumoilación e isomerización de la prolina, el número de posibles combinaciones es extraordinariamente elevado^{18,19}. Debido a que las distintas modificaciones de las histonas se correlacionan con estados transcripcionales específicos, se ha desarrollado la hipótesis de código histona. Esta hipótesis sugiere que los patrones específicos de modificaciones se leerían como un código de barras molecular para reclutar la maquinaria celular que produce un estado distinto de la cromatina²⁰. Por ejemplo, los residuos de histona pueden modificarse de manera que promuevan la transcripción o el silenciamiento, como en el caso de H3K9, que puede ser trimetilado (para promover la represión génica) o acetilado (para promover la transcripción activa)¹⁹ (fig. 1).

Las modificaciones más ampliamente estudiadas a nivel de las histonas H3 y H4 incluyen la acetilación y desacetilación, me-

diadas por las histonas acetilasas (HAT) y desacetilasas (HDAC), y la metilación, mediada por las histonas metiltransferasas (HMT) y sus correspondientes histonas demetilasas (HKDM)¹⁹.

Micro-ARN

Los mi-ARN son pequeños transcritos no codificantes (de 19 a 25 nucleótidos de longitud), cuya principal función es la de regular la expresión génica uniéndose a los ARNm diana, dirigiéndolos a la degradación o evitando su traducción¹⁶, aunque también se ha sugerido un rol en el control de la transcripción y el *splicing*²¹. Los mi-ARN están evolutivamente conservados entre las diferentes especies y son cruciales en importantes funciones celulares como el desarrollo, la proliferación y diferenciación, la apoptosis y la respuesta al estrés²². Se han descrito más de 1.000 mi-ARN, que se codifican en las regiones intergénicas o en los exones o intrones de genes codificantes de proteínas. El mi-ARN se sintetiza como un largo transcrito en el núcleo por la ARN polimerasa. Posteriormente es escindido por una ARNsa formando un precursor premi-ARN, que es transportado al citoplasma por una exportina para posteriormente ser procesado por una segunda ARNsa (Dicer). Dicer escinde el premi-ARN

produciendo moléculas de 22 bp de doble cadena de mi-ARN. Una de las cadenas se unirá a ARN-inductor de silenciamiento o RISC (*RNA-induced silencing complex*) mientras que la cadena inactiva será degradada. El grado de complementariedad entre los mi-ARN y el ARNm será determinante como mecanismo regulador. Una perfecta complementariedad con el ARNm provocará la fragmentación del ARNm, por el contrario, una unión imperfecta llevará a la represión translacional del ARNm, que posteriormente podrá ser degradado o bien traducido²². Los mi-ARN también forman parte de la maquinaria epigenética interviniendo en la regulación de la metilación del ADN y de la acetilación de las histonas estableciendo un fino control y *feedback* regulador de la expresión génica^{22,23} (fig. 2).

EPIGENÉTICA EN NEFROLOGÍA

Desde hace muy pocos años, la epigenética es objeto de estudio en la patología renal. Hasta el momento, los mayores avances se han producido en la ERC y en la ND, entre otros.

Epigenética y enfermedad renal crónica

Estudios de metilación global de ADN realizados en sangre periférica en pacientes con ERC y con diagnóstico de arteriosclerosis han mostrado resultados contradictorios, tanto hipermetilación como hipometilación de ADN. Sin embargo, cuando se ha investigado el tejido afectado en muestras extraídas de arte-

rias coronarias tras realizar revascularización, se ha apreciado una importante hipometilación de las islas CpG²⁴. Estos resultados ponen de manifiesto la complejidad del abordaje de este tipo de estudios. Los diferentes resultados se podrían explicar por diferentes motivos, entre ellos diferentes técnicas de laboratorio, ausencia de estandarización, diferente metodología y diferencias en la definición de arteriosclerosis. Además, está en debate la validez del estudio de metilación en sangre periférica, ya que el patrón de metilación diferiría respecto al que se produce a nivel de la lesión, al tratarse de diferentes células²⁴.

Independientemente de la causa inicial, la progresión de la ERC conduce a la glomeruloesclerosis y a la fibrosis intersticial, que se caracteriza por un extenso tejido cicatricial que abocará a la ERC terminal. Este proceso estaría en gran parte mediado por fibroblastos que originariamente procederían de la estirpe epitelial original y que por un proceso de transición, influenciado por factores locales como factores de crecimiento (TGF, FGF-2, angiotensina II), interleucinas, citocinas, etc., alcanzarían un estatus mesenquimal^{25,26}. Estas células de fenotipo diferente al inicial y por tanto con propiedades biológicas diferentes conducirían a la fibrosis progresiva y a la ERC terminal. Este proceso de transición conocido como EMT (*epitelial mesenchymal transition*) estaría regulado por mecanismos epigenéticos^{26,27}. Es de especial relevancia reseñar que la EMT es potencialmente reversible y, por tanto, las células mesenquimales podrían pasar de nuevo a células epiteliales MET (*mesenchymal epitelial transition*). Tanto la EMT

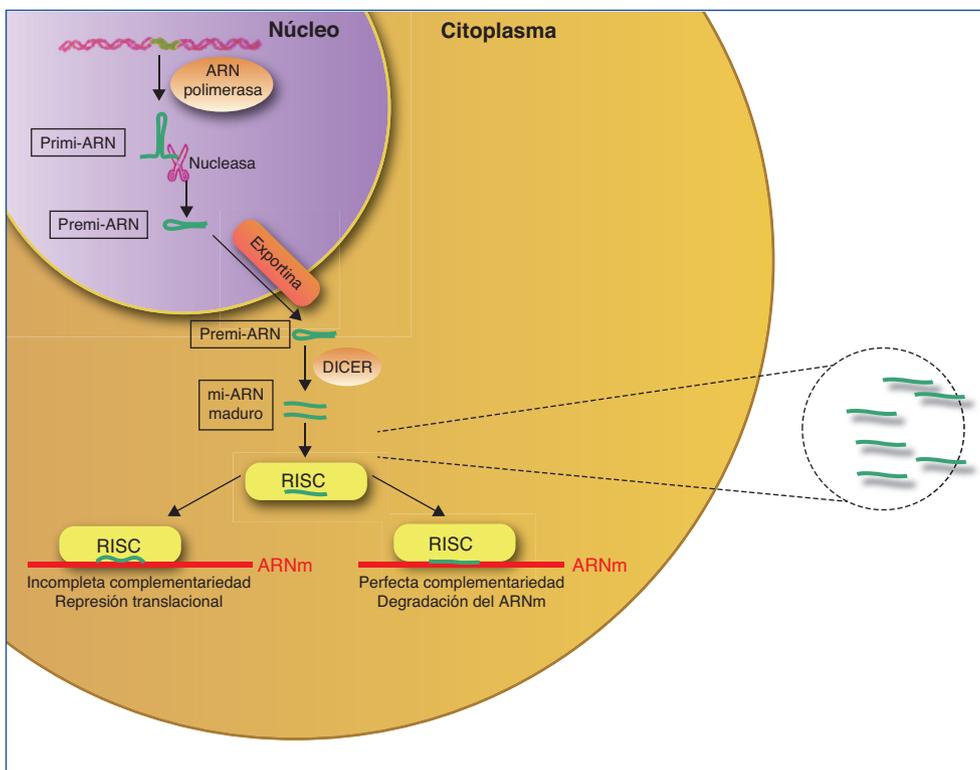


Figura 2. Síntesis de los mi-ARN.

Los mi-ARN pueden salir de la célula al medio extracelular y ser hallados en los diferentes líquidos biológicos, y son muy duraderos y resistentes a la degradación; su uso como biomarcadores es objeto de intensos estudios.

como la MET son de gran interés y estudio en oncología, y más recientemente en otras disciplinas al ser una vía fundamental en el desarrollo de la fibrosis progresiva que lleva a un órgano al fallo funcional^{26,27}. Numerosos estudios han demostrado cómo la familia de mi-ARN-200 tiene un papel central en la regulación de la EMT. Un estado de hipermetilación de las islas CpG cercanas al mi-ARN-200 favorecería la transición EMT, como se ha demostrado en la transformación en células mesenquimales. Además, la hipermetilación de estas islas se vería favorecida por modificaciones permisivas a nivel de histonas^{27,28}. Por tanto, un tratamiento basado en la restitución de estas alteraciones podría reconstituir la expresión normal de los genes anormalmente expresados y devolver a la célula su fenotipo epitelial inicial. De hecho, en oncología el empleo de inhibidores de la ADN metiltransferasa e inhibidores de la acetilasa de histonas ha conseguido resultados muy esperanzadores en neoplasias de origen hematológico²⁷.

Una característica distintiva de la fibrosis es que la cicatrización activa no cesa una vez que la lesión inicial ha sido contenida

convirtiéndose en un proceso continuo. Los fibroblastos continuarían activos perpetuando el aumento de matriz y fibrosis progresiva. Así, fibroblastos aislados de pacientes con fibrosis renal permanecen activos, incluso cuando se cultivan *in vitro*²⁹. Se ha demostrado cómo esta actividad mantenida del fibroblasto es causada en parte por una hipermetilación del gen *RASAL1*, que codifica un inhibidor de la oncoproteína RAS, provocando una permanente activación fibroblástica, que estaría mediada por la expresión de este último²⁹. Esta metilación estaría promovida por el TGF-β1 y mediada por la DNMT1. Estos cambios epigenéticos son estables y heredados a través de las sucesivas divisiones celulares. Por tanto, una exposición puntual del fibroblasto al TGF-β1 causaría una supresión puntual, reversible y sin metilación de *RASAL1*, mientras que una exposición más prolongada al TGF-β1 provocaría una metilación del *RASAL1* induciendo una supresión transcripcional irreversible. La primera situación sería la observada en procesos fisiológicos de reparación, mientras que la última situación sería la observada en los procesos de fibrogénesis²⁹ (fig. 3).

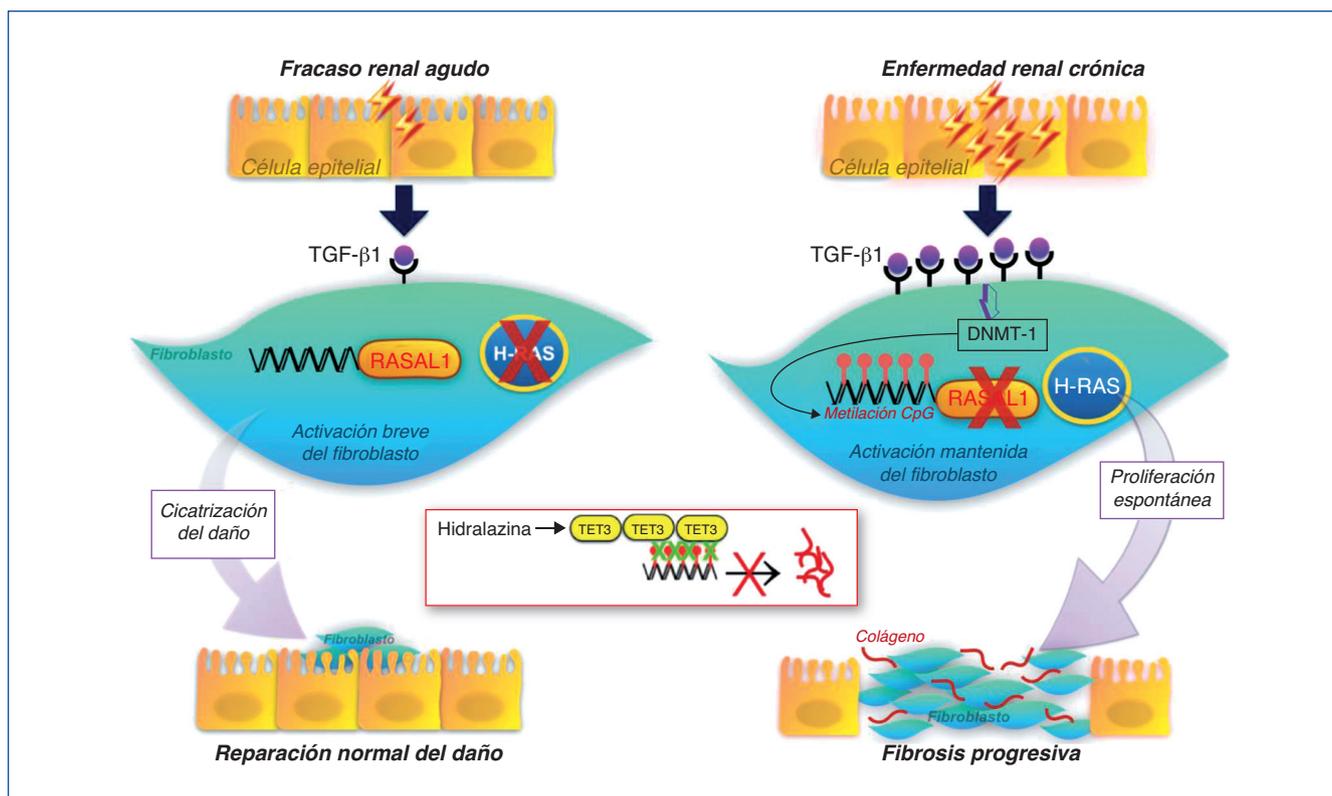


Figura 3. Esquema de la reparación del daño tisular y cambios epigenéticos.

Cuando la lesión es de corta duración se secretan modestas cantidades de TGF-β1, que inducen la proliferación de fibroblastos y la secreción de matriz extracelular. En ausencia de TGF-β1, los fibroblastos regresan rápidamente o entran en apoptosis. En casos de lesión permanente o repetida, la producción de TGF-β1 es mucho mayor y mantenida provocando la metilación del ADN a nivel del promotor *RASAL1*, que conduce a una activación del sistema renina-angiotensina (SRA) de forma persistente, induciendo la proliferación y activación fibroblástica mantenida. Estas modificaciones son estables y se pueden heredar a través de múltiples divisiones celulares. La hidralazina, al favorecer la expresión de enzimas TET3, facilitaría la hidroximetilación de los residuos metilados de la citosina, promoviendo la transcripción de *RASAL1* e inhibiendo la fibrogénesis. SRA: regulador muy importante que controla diferentes fenómenos, entre ellos la proliferación, la diferenciación, la adhesión y la migración celular. *RASAL1*: *RAS protein activator like 1*, actúa como supresor del SRA. TET3: enzima de la familia *ten-eleven-translocation*, que permite la demetilación del ADN.

La BMP7 (*bone morphogenic protein*) es una conocida proteína antifibrótica inhibidora del TGF-β1 y se ha comprobado su eficacia en modelos de fibrosis de ERC³⁰. Estudios recientes muestran cómo la acción de la BMP7 estaría mediada por la desmetilación del RASAL1 a través de la hidroximetilación mediada por TET3. Es más, en situaciones de disminución de expresión de TET3, la BMP7 no desarrollaría su acción antifibrótica. Este hallazgo es trascendente, ya que en varias nefropatías se ha demostrado la disminución de TET3 (ND, nefropatía IgA, nefrosclerosis hipertensiva o nefropatía lúpica)¹⁷.

La constatación de la importancia de las respuestas epigenéticas en el desarrollo de la fibrosis de la ERC abre nuevas posibilidades terapéuticas. Por un lado, la valoración en sangre periférica de fragmentos metilados CpG de los promotores de RASAL1 podría ser un biomarcador excelente del grado de fibrosis renal. Por otro, dado que la alteración en la metilación observada en el RASAL1 puede ser reversible, el uso de fármacos "epigenéticos" con capacidad de desmetilación podría ser un abordaje novedoso y eficaz. En la actualidad existen ya fármacos con capacidad de desmetilación y que se han utilizado en oncología, como el análogo nucleósido 5-azacitidina o la decitabina que inhiben la progresión de la fibrosis en varios órganos, incluidos riñón y corazón. Su elevada toxicidad hace improbable su utilidad en la enfermedad renal. Muy recientemente se ha descrito cómo la hidralacina induciendo la vía TET3 provocaría una desmetilación del ADN, que es similar a la capacidad de desmetilación de la 5-azacitidina y sin sus efectos genotóxicos. Además, su acción

antifibrótica óptima se lograría a dosis bajas (25-50 mg/día), dosis inferiores a las utilizadas como antihipertensivo. Esta y otras terapias "epigenéticas" combinadas podrían mejorar el pronóstico de las enfermedades renales^{31,32} (fig. 3).

Epigenética y nefropatía diabética

En la ND, todos los tipos celulares del riñón se ven afectados, incluyendo podocitos, células mesangiales y endoteliales, el epitelio tubular, los fibroblastos intersticiales y el endotelio vascular. Valores elevados de glucosa inducen la expresión de factores de crecimiento como el TGF-β, la angiotensina II, los AGE (*advanced-glycation end-products*) y las citocinas inflamatorias, promoviendo la inflamación, fibrosis e hipertrofia, que contribuyen a la progresión de la ND. Estos factores, mediante la unión a sus receptores celulares, activarán factores de transcripción como Smads y NF-κB que promoverán la expresión de genes inflamatorios y profibróticos (revisado en referencia 33). Estos mecanismos alterarán el perfil epigenético en sus diferentes vías, como la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la de la estructura de la cromatina, que a su vez aumentará y mantendrá la expresión de los genes inflamatorios y profibróticos. Además, recientemente los mi-ARN han demostrado tener un papel primordial en la regulación de los diferentes genes implicados en la ND^{34,35} (fig. 4).

La progresión a largo plazo de complicaciones diabéticas como la ND, a pesar de un buen control glucémico, podría deberse a una

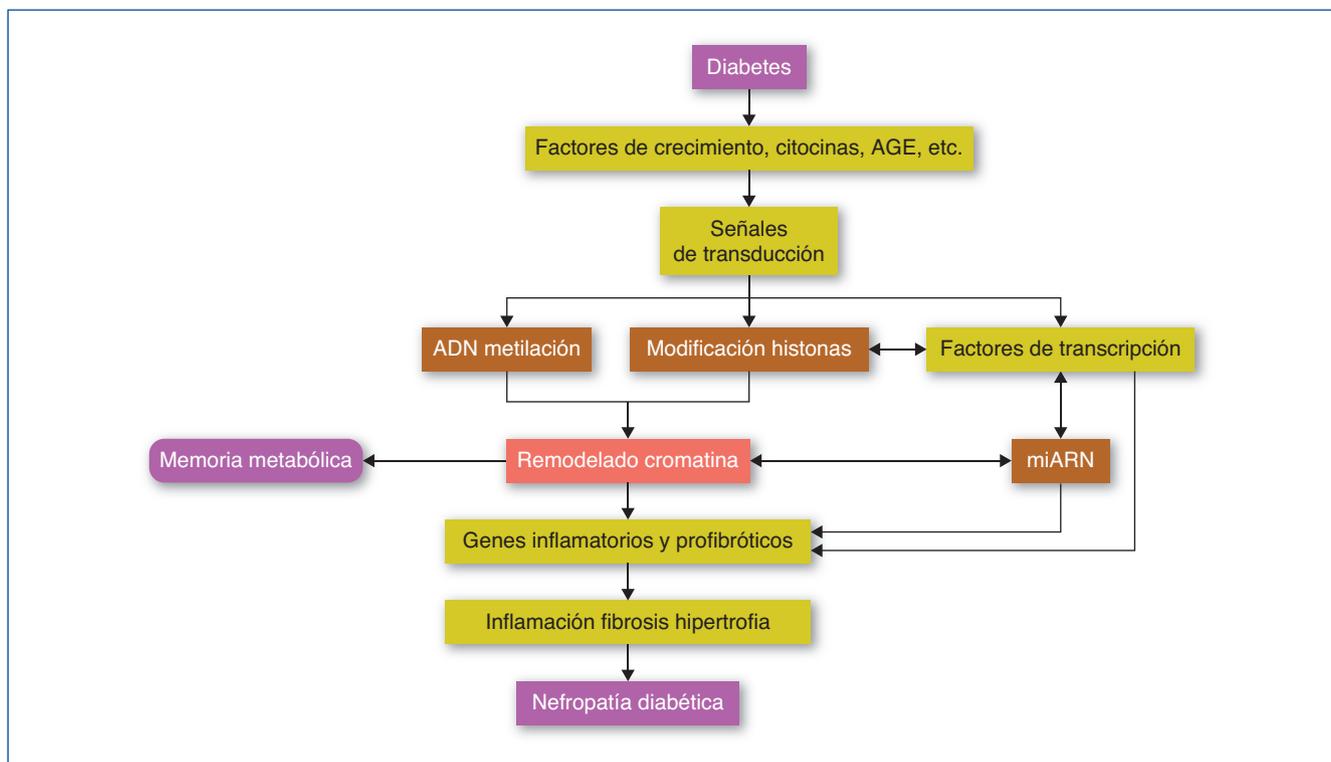


Figura 4. Modificaciones epigenéticas en la diabetes y su contribución en el desarrollo de la memoria metabólica y de la nefropatía diabética.

AGE: *advanced-glycation end-products*. Modificada de referencia 35.

memoria de la exposición inicial de las células diana a altos valores de glucosa, lo que conduciría a la persistencia de sus efectos deletéreos mucho después de la normalización de la glucosa; este fenómeno es conocido como memoria metabólica. Se piensa que mecanismos epigenéticos podrían estar implicados en este fenómeno³⁶. Un estudio realizado en sangre periférica de pacientes pertenecientes a la cohorte DCCT/EDIC, que comparaba pacientes con progresión de retinopatía y nefropatía frente a grupo control sin progresión, mostró, en monocitos, un significativo aumento de la acetilación de la histona H3K9Ac de los genes relacionados con la inflamación que, además, se asoció significativamente con la media de HbA1c (hemoglobina glucosilada) a lo largo del seguimiento. Estos resultados, que sugieren una asociación entre HbA1c y la modificación de histonas, explicarían, al menos en parte y por mecanismos epigenéticos, la memoria metabólica^{36,37}. Recientemente, estudios *in vitro* realizados en cultivos de células mesangiales han demostrado cómo la glucosa es un importante inductor de modificaciones de histonas que, al contribuir a la expresión de genes proinflamatorios, podría predisponer a la ND³⁸.

Diferentes patrones de metilación de ADN en genes proinflamatorios se han puesto de manifiesto en pacientes con ND comparándolos con controles, tanto a nivel de sangre periférica como en saliva. Estos diferentes patrones de metilación de ADN, en especial en regiones potenciadoras de genes relacionados con la fibrosis, también se han demostrado estudiando células tubulares obtenidas por microdissección en pacientes con ERC (con y sin ND), y comparándolas con controles³⁵.

Numerosos miARN se han asociado con el desarrollo de la ND, incluidos los de la familia miARN-200 y su papel regulador en el proceso de la EMT, ya comentado^{28,35,39}. Los miARN estarían implicados tanto en promover como en atenuar la progresión de la ND. Recientemente se ha descrito en un modelo experimental de ND, como los valores de miARN-93 (disminuidos en la ND) provocarían cambios en la estructura de la cromatina. La diana del miARN-93 sería una cinasa Msk2 que induciría una fosforilización en la serina de la histona H3 (H3S10), que modificando la forma del nucleosoma favorecería la transcripción de numerosos genes relacionados con la ND. Valores altos de miARN-93 suprimirían la transcripción de la Msk2 mientras que una disminución en su expresión aumentaría los valores de Msk2. Esta observación es relevante, ya que la manipulación de un único miARN y sus acciones sobre la estructura del nucleosoma permitiría actuar sobre una amplia expresión de genes implicados en la ND. Por otra parte, el uso de inhibidores de la cinasa Msk2 podría tener claras implicaciones terapéuticas aún por explorar⁴⁰.

EPIGENÉTICA Y PROTEINURIA

En los procesos que cursan con proteinuria, un hallazgo habitual es la presencia de marcadas alteraciones del podocito que se caracterizan por el borrado/fusión de los procesos podocitarios. Estas alteraciones estructurales podocitarias se han puesto en relación con una expresión disminuida del gen de la nefrina⁴¹.

Recientemente se ha descrito cómo el factor de transcripción Kruppel-like KLF4, uno de los factores de transcripción con capa-

cidad para reprogramar las células somáticas en células pluripotenciales, se expresa en la célula podocitaria. En condiciones normales permite un estado de hipometilación del promotor del gen de la nefrina. En su estado hipometilado, el promotor de la nefrina es activo y la nefrina se expresa con normalidad⁴². En la nefropatía con proteinuria, la expresión de KLF4 está disminuida, provocando una metilación del promotor de la nefrina, disminuyendo su expresión facilitando los cambios podocitarios y la proteinuria. La angiotensina II es uno de los mediadores responsables de esta menor expresión de KLF4. Se ha demostrado cómo el tratamiento mediante bloqueadores del receptor de la angiotensina es capaz de restaurar la expresión de KLF4 disminuyendo la metilación del promotor de la nefrina, aumentando su expresión y provocando un descenso en la proteinuria^{43,44} (fig. 5).

En resumen, estos interesantes estudios demuestran un mecanismo de control epigenético en la diferenciación podocitaria y en el desarrollo de la proteinuria. Además, la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) (vía común en diferentes tipos de nefropatías) afecta a esta diferenciación y provoca proteinuria a través de un "reseteo" epigenético. Estos resultados demuestran un nuevo mecanismo de acción de los bloqueadores del SRA, a través de la modulación epigenética, y abren nuevas dianas terapéuticas como las relacionadas con la metilación del ADN o bien con la inducción de factores de transcripción como el KLF4⁴⁴.

CONCLUSIÓN

La epigenética es una disciplina dinámica, que impulsa nuevos avances tecnológicos, así como desafiando y revisando los paradigmas tradicionales de la biología. A través de la epigenética se están empezando a comprender los roles y la interacción del ADN, el ARN y las proteínas, las relaciones entre el medio ambiente y la herencia y la etiología de la enfermedad. Se prevé que el campo de la epigenética contribuirá a la comprensión de las complejidades de la regulación genética, la diferenciación celular, la embriología, el envejecimiento y la enfermedad, pero también permitirá explorar sistemáticamente nuevas vías terapéuticas que lleven a la medicina personalizada.

En la nefrología, la epigenética contribuirá, al menos por 2 vías, a la mejor comprensión de la enfermedad renal. En primer lugar, el conjunto de conocimiento generado y el que está por venir, dilucidarán los mecanismos de la enfermedad renal como nunca se había sospechado, no solo a nivel molecular de los genes implicados sino, lo que es más importante, cómo estos genes son regulados y su posibilidad de modificación, explicando la variación fenotípica y la plasticidad de la enfermedad. En segundo lugar, la biología química epigenética y el descubrimiento de nuevos fármacos moduladores de la epigenética, permitirán un nuevo abordaje de la enfermedad renal. Aunque hay mucho que aprender en términos de mecanismos, utilidad terapéutica, eficacia y seguridad de fármacos dirigidos a modificadores epigenéticos, estos nuevos enfoques son prometedores para el futuro desarrollo de nuevas opciones de tratamiento. Apenas hemos arañado la superficie de las respuestas epigenéticas, todavía hay mucho que no sabemos y queda mucho más para aprender, pero ya no hay marcha atrás.

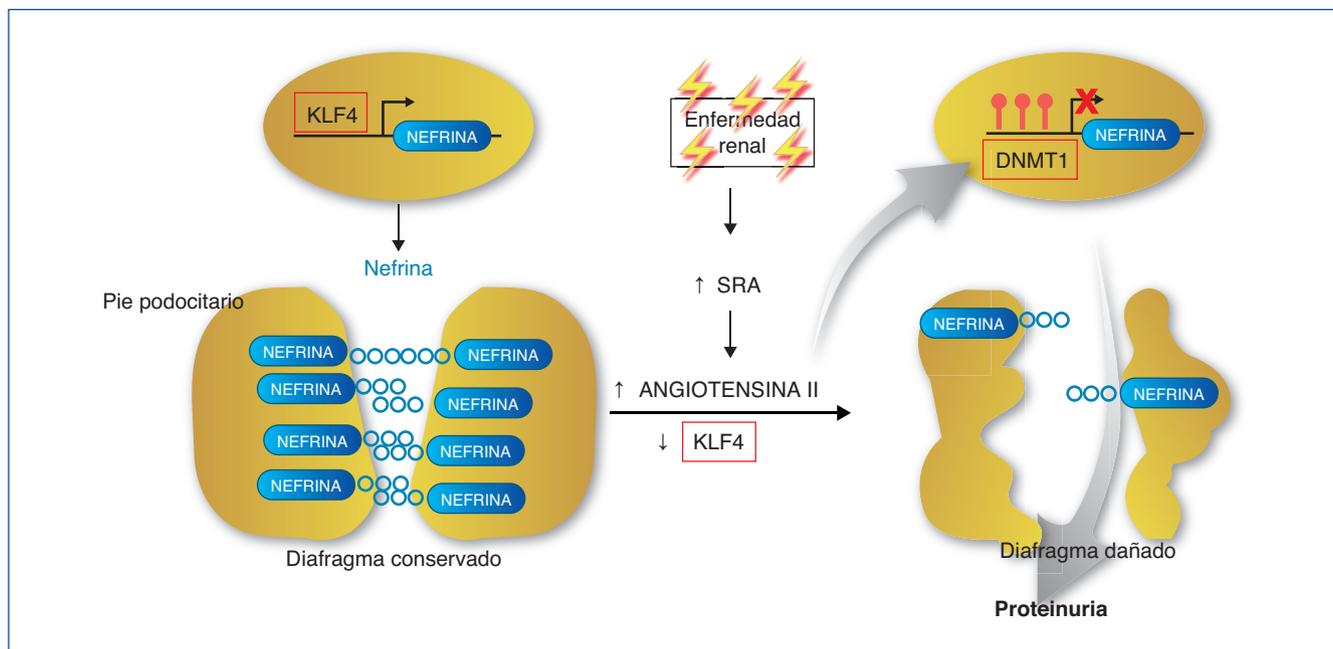


Figura 5. Mecanismo epigenético de la generación de proteinuria.

En condiciones normales, el factor Kruppel-like (KLF4) se une al promotor del gen de la nefrina e impide la acción de la ADN metiltransferasa (DNMT1). Esto produce hipometilación de las CpG del promotor, lo que permite una normal expresión de la nefrina. La nefrina mantiene una estructura podocitaria adecuada y un diagrama podocitario eficiente, que no permitirá el paso de proteínas a la orina. En casos de enfermedad renal, un aumento de actividad del sistema renina-angiotensina (SRA) conducirá a un aumento de la formación de angiotensina II, que provocará una regulación negativa del KLF4. Esto permitirá la metilación de las CpG del promotor de la nefrina por medio de la DNMT1. La hipermetilación del promotor de la nefrina disminuirá su transcripción evitando su expresión. La expresión más baja de la nefrina contribuirá a una alteración podocitaria y de la hendidura podocitaria que provocará la proteinuria. Modificada de referencia 44.

Agradecimientos

Mi especial agradecimiento al Dr. Mario F. Fraga, por sus correcciones y aclaración de conceptos.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Conceptos clave

1. La epigenética se define como el estudio de las modificaciones genéticas estables que resultan en cambios de la expresión y función génica, sin una alteración correspondiente en la secuencia de ADN.
2. Los mecanismos de estas modificaciones comprenden la metilación en el ADN, la modificación de las histonas y los mi-ARN.
3. Investigaciones en este campo han evidenciado una estrecha relación entre modificaciones epigenéticas y el desarrollo de enfermedades.
4. Aunque las modificaciones epigenéticas son estables, son también susceptibles de ser modificadas, lo que abre un amplio y novedoso horizonte de posibilidades terapéuticas.
5. En nefrología, si bien su estudio es muy reciente, numerosos cambios epigenéticos ya han sido demostrados en el desarrollo y progresión de la ERC, la ND y el mecanismo de desarrollo de la proteinuria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*. 2006;1:76-80.
- Colman A. A Profile of John Gurdon and Shinya Yamanaka, 2012 Nobel laureates in medicine or physiology. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2013;110:5740-1.
- Laskey RA, Gurdon JB. Genetic content of adult somatic cells tested by nuclear transplantation from cultured cells. *Nature*. 1970;228:1332-4.
- Felsenfeld G. A brief history of epigenetics. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:a018200.
- Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol*. 2010;109:243-51.
- Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13:97-109.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2005;102:10604-9.
- Heyn H, Li N, Ferreira HJ, Moran S, Pisano DG, Gomez A, et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2012;109:10522-7.
- Fernández AF, Bayón GF, Urduñigo RG, Toraño EG, García MG, Carella A, et al. H3K4me1 marks DNA regions hypomethylated during aging in human stem and differentiated cells. *Genome Res*. 2015;25:27-40.
- Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*. 1997;389:251-60.
- Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16:6-21.
- Razin A. A CpG methylation, chromatin structure and gene silencing a three-way connection. *EMBO J*. 1998;17:4905-8.
- Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet*. 2012;13:484-92.
- Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*. 2010;28:1057-68.
- Wolfe AP, Matzke MA. Epigenetics: Regulation through repression. *Science*. 1999;286:481-6.
- Piletič K, Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch Toxicol*. 2016;90:2405-19.
- Tampe B, Tampe D, Müller CA, Sugimoto H, LeBleu V, Xu X, et al. Tet3-mediate hydroxymethylation of epigenetically silenced genes contributes to bone morphogenic protein 7-induced reversal of kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:905-12.
- Karlič R, Chung HR, Lasserre J, Vlahovicek K, Vingron M. Histone modification levels are predictive for gene expression. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010;107:2926-31.
- Mazzio EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*. 2012;2:119-30.
- Cosgrove MS, Wolberger C. How does the histone code work? *Biochem Cell Biol*. 2005;83:468-76.
- Li LC, Okino ST, Zhao H, Pookot D, Place RF, Urakami S, et al. Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2006;103:17337-42.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116:281-97.
- Iorio MV, Piovani C, Croce CM. Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: An intricate network. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1799:694-701.
- Zawada AM, Rogacev KS, Heine GH. Clinical relevance of epigenetic dysregulation in chronic kidney disease-associated cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1663-71.
- Wing MR, Ramezani A, Gill HS, Devaney JM, Raj DS. Epigenetics of progression of chronic kidney disease: fact or fantasy? *Semin Nephrol*. 2013;33:363-74.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119:1420-8.
- Kiesslich T, Pichler M, Neureiter D. Epigenetic control of epithelial-mesenchymal-transition in human cancer. *Mol Clin Oncol*. 2013;1:3-11.
- Berger G. MicroRNA regulation of epithelial to mesenchymal transition. *J Clin Med*. 2016;5:E69.
- Bechtel W, McGoohan S, Zeisberg EM, Müller GA, Kalbacher H, Salant DJ, et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med*. 2010;16:544-50.
- Morrissey J, Hruska K, Guo G, Wang S, Chen Q, Klahr S. Bone morphogenetic protein-7 improves renal fibrosis and accelerates the return of renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 Suppl 1: S14-21.
- Zeisberg EM, Zeisberg M. A rationale for epigenetic repurposing of hydralazine in chronic heart and kidney failure. *J Clin Epigenet*. 2016;2:1.
- Tampe B, Steinle U, Tampe D, Carstens JL, Korsten P, Zeisberg EM, et al. Low-dose hydralazine prevents fibrosis in a murine model of acute kidney injury to chronic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2017;91:157-76.
- Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:395-423.
- Reddy MA, Natarajan R. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int*. 2015;88:250-61.
- Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:517-30.
- Miao F, Chen Z, Genuth S, Paterson A, Zhang L, Wu X, et al; DCCT/EDIC Research Group. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63:1748-62.
- Mimura I. Epigenetic memory in kidney diseases. *Kidney Int*. 2016;89:274-7.
- De Marinis Y, Cai M, Bompada P, Atac D, Kotova O, Johansson ME, et al. Epigenetic regulation of the thioredoxin-interacting protein (TXNIP) gene by hyperglycemia in kidney. *Kidney Int*. 2016;89:342-53.
- Chandrasekaran K, Karolina DS, Sepramaniam S, Armugam A, Wintour EM, Bertram JF, et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney Int*. 2012;81:617-27.
- Badal SS, Wang Y, Long J, Corcoran DL, Chang BH, Truong LD, et al. miR-93 regulates Msk2-mediated chromatin remodeling in diabetic nephropathy. *Nat Commun*. 2016;7:12076.

41. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev.* 2008;88:451-87.
42. Hayashi K, Sasamura H, Nakamura M, Azegami T, Oguchi H, Sakamaki Y, et al. KLF4-dependent epigenetic remodeling modulates podocyte phenotypes and attenuates proteinuria. *J Clin Invest.* 2014;124:2523-37.
43. Hayashi K, Sasamura H, Nakamura M, Sakamaki Y, Azegami T, Oguchi H, et al. Renin-angiotensin blockade resets podocyte epigenome through Kruppel-like Factor 4 and attenuates proteinuria. *Kidney Int.* 2015;88:745-53.
44. Feliars D. Epigenetic control of podocyte differentiation: a new target of the rennin-angiotensin system in kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:668-70.

Significado y manejo de una baja capacidad de ultrafiltración al inicio del tratamiento con diálisis peritoneal

Miguel Pérez Fontán^{1,2}, Daniela Machado Lopes³, Antía López Iglesias¹, Alba García Enríquez¹, Ana Rodríguez-Carmona¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

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

³ Servicio de Nefrología. Hospital de Gaia-Espinho. Vila Nova de Gaia, Portugal

NefroPlus 2017;9(1):11-20

RESUMEN

El fallo inicial de ultrafiltración en diálisis peritoneal es un trastorno de base heterogénea, cuyo abordaje precisa una adecuada caracterización basada en la prueba de equilibrio peritoneal con solución hipertónica y en una correcta valoración clínica. En su forma más típica es un trastorno funcional, en ocasiones de base inflamatoria, mediado por una superficie capilar aumentada y una elevada tasa de reabsorción linfática, y reversible, al menos en parte, en la mayoría de los casos. No se debe confundir, en términos fisiopatológicos, clínicos o pronósticos, con el transporte rápido de solutos pequeños, aunque este sea una de sus causas principales. La preservación de la función renal residual y de la membrana peritoneal son objetivos especialmente importantes en estos pacientes, ya que facilitan el manejo y, potencialmente, la reversibilidad del trastorno. El consejo dietético, la potenciación de la diuresis y saluresis con diuréticos del asa, el uso de solución de poliglucosa y regímenes individualizados de diálisis peritoneal automatizada son las mejores herramientas para optimizar el control de volumen.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Ultrafiltración. Transporte peritoneal.

INTRODUCCIÓN

El control de volumen representa uno de los principales objetivos terapéuticos en los pacientes tratados con diálisis peritoneal (DP). La prevención de la hipervolemia se fundamenta tanto en la disciplina dietética como en una extracción eficaz del exceso de agua y sal a través de la diuresis y de la ultrafiltración (UF) por diálisis. A menudo se asume que esta complicación es un problema de aparición relativamente tardía, que se presenta una vez que la función renal residual (FRR) declina y, especialmente, en los pacientes que pierden la capacidad de UF¹. Sin embargo, la tendencia a sobrecarga de volumen está presente desde fases muy iniciales de la terapia. Un estudio reciente² ha mostrado que hasta un 56,5% de los pacientes presentan sobrehidratación de grado variable en el momento de iniciar DP.

La incapacidad para generar una UF adecuada en respuesta a los agentes osmóticos habituales en DP recibe el nombre de fallo o déficit de UF. En su forma más típica, esta complicación aparece después de una permanencia significativa (habitualmente a partir del tercer año) en DP, comprometiendo la supervivencia de pacientes y la técnica de diálisis. Sin embargo, en otros casos se observa una baja capacidad de UF desde el comienzo del tratamiento. El significado de esta forma inicial o incidente de fallo de UF es más controvertido. En la presente revisión se analiza este trastorno, prestando especial atención a los principios que deben guiar su manejo.

¿CÓMO SE ESTIMA LA CAPACIDAD DE ULTRAFILTRACIÓN?

Aunque la importancia de una UF adecuada fue percibida desde los primeros tiempos de la DP, el transporte de solutos pequeños centró la atención de los especialistas hasta finales de los años noventa del pasado siglo. La percepción común, y errónea, de que la capacidad de UF se podía inferir directamente como inversa del transporte de creatinina hizo que este segundo parámetro se utilizara como marcador rutinario del primero.

Correspondencia: Miguel Pérez Fontán

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de A Coruña.

Xubias, 84. 15006 A Coruña (España).

Miguel.Perez.Fontan@sergas.es

A lo largo de los años noventa, 2 factores pusieron de manifiesto la necesidad de estimar directamente la capacidad de UF en DP. En primer lugar, el modelo de transporte peritoneal de 3 poros³ permitió entender por qué el transporte de solutos pequeños y la UF muestran asociación, pero no son fenómenos acoplados y que, por tanto, uno no puede deducirse a partir del otro (fig. 1). En segundo lugar, el final de los noventa y, sobre todo, la primera década de este siglo contemplaron la acumulación de evidencia sobre el papel crucial de una UF adecuada en la prevención de la mortalidad cardiovascular en DP⁴⁻⁸.

Aunque la UF observada en entorno clínico proporciona una medida aproximada de la capacidad de UF de la membrana, este estimador depende de la pauta de prescripción. Por este motivo se hizo necesaria una estandarización de esta característica. La International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) fijó, de manera arbitraria, una UF de 400 ml a los 240 min en una prueba de equilibrio peritoneal (PEP) con glucosa al 3,86/4,25% como límite entre una capacidad de UF normal y reducida⁹. La importancia de este parámetro ha hecho que la PEP con solución de glucosa al 3,86/4,25% haya desplazado, de manera progresiva, a la clásica al 2,27/2,5%, como método de monitorización del funcionalismo peritoneal.

Sobre la base de lo expuesto, el diagnóstico de fallo de UF sería relativamente sencillo. Sin embargo, basarse en el resultado de una sola PEP para definir una cuestión tan importante puede ser

engañoso, ya que esta prueba presenta una precisión y reproducibilidad limitadas¹⁰. En lo que respecta a la UF, su fiabilidad depende de una mecánica perfecta en 2 intercambios consecutivos de DP, una premisa que falla con cierta frecuencia. El hecho de que las soluciones tamponadas con bicarbonato generan una UF levemente inferior a las tamponadas con lactato¹¹ acentúa la imprecisión de este criterio. Por tanto, la definición de fallo de UF debe ser mixta, basada en los resultados de la PEP al 3,86/4,25%, pero apoyada por la evidencia de una baja capacidad de UF en entorno clínico. La tendencia a hipervolemia refuerza el diagnóstico, aunque no es un elemento imprescindible, ya que la aparición de esta complicación depende también de la disciplina dietética, la FRR y una prescripción correcta de DP.

La valoración de la capacidad de UF de la membrana peritoneal puede ser especialmente problemática en las fases iniciales del tratamiento con DP. En primer lugar, la pauta de prescripción todavía no se ha estabilizado, por lo que los balances en entorno clínico son poco orientativos. Además, los problemas de drenaje, que son la fuente principal de errores en la valoración de la UF en una sola PEP, son más frecuentes al inicio de DP. Por último, las variaciones precoces en el funcionalismo peritoneal pueden desorientar al clínico poco experimentado. El transporte peritoneal de solutos pequeños tiende a aumentar, en grado variable, en los primeros días tras el inicio del tratamiento¹²⁻¹⁴, con un efecto menos predecible sobre la UF obtenida, un fenómeno cuyas causas están poco claras, aunque se ha atribuido a

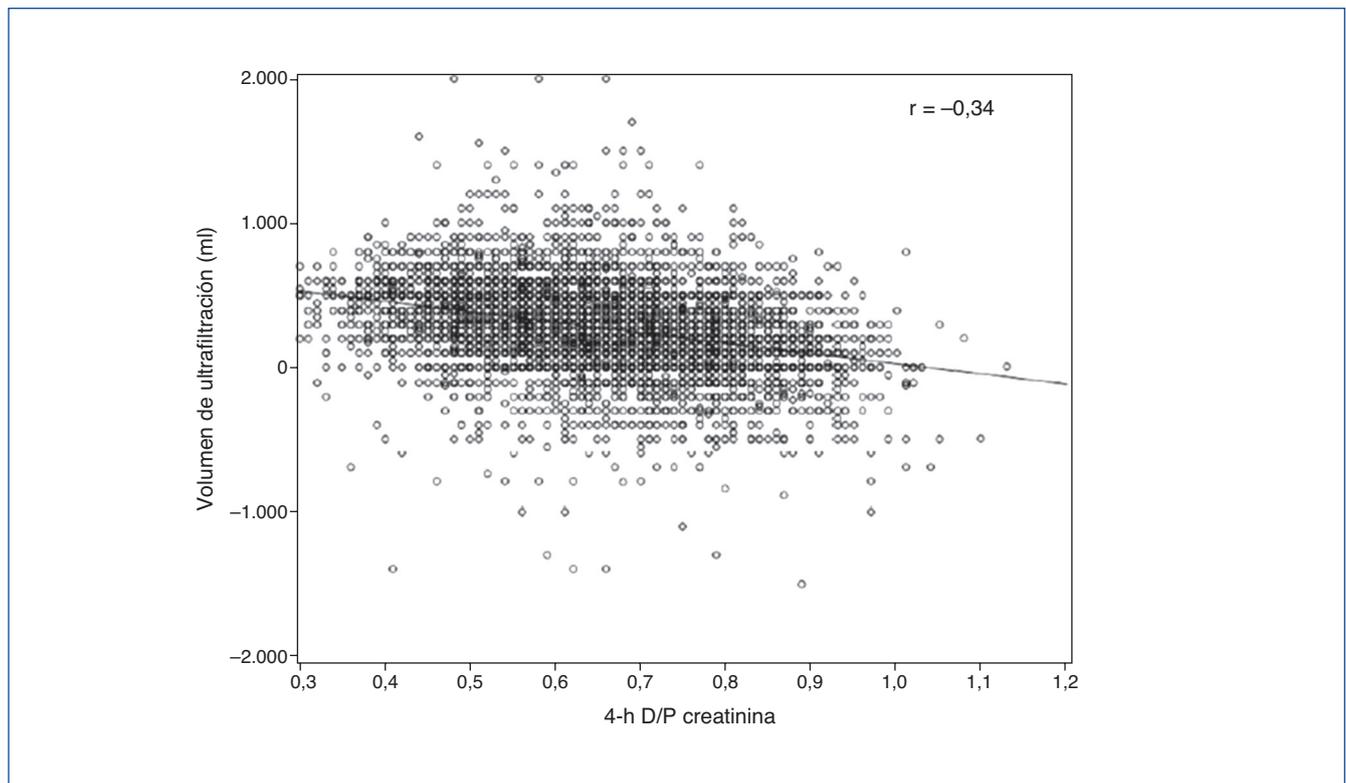


Figura 1. Correlación entre transporte peritoneal de solutos pequeños (creatinina en este caso) y ultrafiltración durante una prueba de equilibrio peritoneal con solución de glucosa al 2,27/2,5%, en una muestra de 10.142 pacientes.

Tomada de referencia 16.

cambios en la volemia, efectos vasomotores de la glucosa sobre la vasculatura peritoneal (reclutamiento capilar y/o vasodilatación) o fenómenos inflamatorios locales generados por la bioincompatibilidad de las soluciones de DP. Aunque se intente contrarrestar este sesgo realizando la PEP basal en el segundo mes de tratamiento, la corrección puede ser incompleta, ya que la inestabilidad puede prolongarse en algunos pacientes.

¿QUÉ ES (Y QUÉ NO ES) FALLO INICIAL DE ULTRAFILTRACIÓN?

De lo expuesto anteriormente se deduce que debemos hablar de fallo inicial o incidente de UF en pacientes que presentan una UF a los 240 min < 400 ml en una PEP al 3,86/4,25% realizada tras, al menos, 4-6 semanas en DP, siempre que la prueba haya transcurrido sin contratiempos y los balances en entorno clínico sean coherentes con sus resultados. En sentido contrario, se puede afirmar que no es fallo inicial de UF:

- El que se manifiesta transcurrido un tiempo en diálisis (se suele admitir que el plazo de diagnóstico debe ser inferior a 6 meses tras el inicio de DP).
- El que aparece en peritoneos no “vírgenes” a DP, por ejemplo, en pacientes procedentes de trasplante renal que ya fueron tratados en su día con esta técnica.
- El que se diagnostica sin valoración estandarizada de la capacidad de UF, sino deduciéndola de una UF insuficiente en entorno clínico (que puede esconder una prescripción incorrecta) o de un transporte rápido de solutos pequeños, un error de concepto que ya se ha mencionado, y al que se volverá al hablar de la fisiopatología de esta complicación.

La PEP clásica al 2,27/2,5% permite la categorización del transporte peritoneal de agua¹⁵, pero tiene la desventaja de no estar estandarizada en sus resultados. Se considera que un balance hidrosalino neutro o positivo en esta prueba indica baja capacidad de UF¹⁶.

EPIDEMIOLOGÍA DEL FALLO INICIAL DE ULTRAFILTRACIÓN

La información sobre la incidencia del fallo inicial de UF en DP es escasa y controvertida. La causa principal puede ser la estandarización relativamente reciente de esta complicación. En un estudio sobre 410 pacientes, Fernández-Reyes et al¹⁷ identificaron un 6,6% de pacientes con déficit de UF al inicio de DP utilizando una metodología diagnóstica no estandarizada, pero sí bastante acorde con criterios vigentes. Otros estudios han detectado incidencias tan variables como el 20,3%¹⁸ o el 36,5%¹⁹. Las razones para tanta discordancia no están claras, pero el uso de soluciones tamponadas con bicarbonato para las PEP en los últimos estudios citados podría tener alguna influencia. En un amplio estudio sobre más de 10.000 pacientes incidentes en DP a los que se realizó una PEP al 2,27/2,5%, un 14,8% de los pacientes presentaron UF neutra o negativa durante la prueba¹⁶.

El perfil de riesgo para presentar fallo de UF al inicio de DP tampoco está bien definido. Se ha investigado más sobre los factores

que predicen un transporte peritoneal rápido, pero, como ya hemos dicho, ambas complicaciones no son equivalentes. Entre los factores de riesgo más citados, destacan mayor edad²⁰⁻²², sexo masculino^{20,23}, raza²⁰, diabetes y comorbilidad²² o hipoalbuminemia²²⁻²⁴. Algunos estudios han sido incapaces de identificar marcadores clínicos consistentes de esta complicación²⁵. La relación entre el transporte peritoneal rápido y la existencia de un estado inflamatorio sistémico de fondo ha sido reconocida desde hace tiempo^{26,27} y, aunque tampoco es consistente^{28,29}, se considera un factor importante en algunos pacientes, con un significado pronóstico potencialmente negativo³⁰.

Existen pocos estudios que analicen el perfil epidemiológico específico del fallo incidente de UF. Diabetes^{16,25}, mayor edad¹⁶, raza blanca¹⁶ y estado inflamatorio sistémico¹⁹ muestran asociación, aunque poco consistente, con esta complicación. En los últimos años se ha investigado activamente sobre la asociación de los trastornos de la membrana peritoneal con la presencia de varios polimorfismos genéticos, especialmente relacionados con citocinas y, más específicamente, con la interleucina 6 pero, nuevamente, los resultados son poco consistentes y los estudios se han centrado más en el transporte peritoneal de solutos pequeños que en la capacidad de UF³¹.

FISIOPATOLOGÍA DE LA BAJA CAPACIDAD DE ULTRAFILTRACIÓN INICIAL

El fallo adquirido de UF es un trastorno aparentemente homogéneo, de etiología y patogenia relativamente bien definidas, que asocia cambios estructurales típicos en la membrana, de comportamiento habitualmente progresivo y, en el mejor de los casos, solo parcialmente reversible³². El diagnóstico no suele ofrecer dudas, ya que se dispone del histórico del paciente, lo que reduce mucho el riesgo de falsos positivos. Además estamos, sin duda, ante un trastorno, ya que hay una lesión objetiva de la membrana con consecuencias clínicas evidentes, incluyendo la sobrecarga sostenida de volumen y el riesgo de progresión ulterior a peritonitis encapsulante, que conducen a mortalidad y fracaso de la técnica de DP.

Por el contrario, el fallo incidente de UF tiene un sustrato causal más heterogéneo (tabla 1), no asocia cambios estructurales específicos y es reversible (al menos parcialmente) en la mayoría de los casos. Además, es fácil errar en el diagnóstico, porque no se dispone de un sustrato comparativo previo y, a menudo, tiene escasa repercusión clínica, porque la FRR ayuda a mitigar sus efectos. En definitiva, en muchos casos constituye una circunstancia o un inconveniente, más que un verdadero problema clínico. Es por eso que, más que de fallo incidente de UF, quizá sería apropiado hablar de baja capacidad de UF al inicio de DP, dejando el término fallo para las formas adquiridas o persistentes.

La capacidad de UF mantiene una distribución esencialmente gaussiana²⁵, en la que no existe un punto de corte de normalidad. El límite utilizado para la definición de fallo de UF⁹ es, pues, esencialmente arbitrario. El paciente incidente en DP con membrana peritoneal sana pero capacidad límite de UF puede fácil-

Tabla 1. Mecanismos que generan baja capacidad de ultrafiltración (UF) al inicio de diálisis peritoneal (DP)

Trastorno
Mecanismo(s)
Definición imprecisa del trastorno
<ul style="list-style-type: none"> – Baja capacidad de UF como variante de la normalidad (400 ml límite arbitrario) – Imprecisión de la PEP – PEP con soluciones tamponadas con bicarbonato
Esclerosis o baja superficie peritoneal (fallo de membrana tipo 2)
<ul style="list-style-type: none"> – Lesión preexistente de la membrana (resección intestinal, compartimentalización posquirúrgica, secuelas de peritonitis, etc.)
Mala mecánica de la DP
<ul style="list-style-type: none"> – Malfunción de catéter – Fugas de dializado
Transporte rápido de solutos pequeños
<ul style="list-style-type: none"> – Superficie capilar eficaz alta, asociada o no a inflamación sistémica (mayor densidad capilar, vasodilatación o reclutamiento capilar). Probablemente no dependiente de la propia DP – Reacción transitoria o persistente al contacto con soluciones de diálisis (vasodilatación/reclutamiento capilar)
Reabsorción rápida de fluido, linfática y/o tisular
<ul style="list-style-type: none"> – Variantes de normalidad – Hiperpresión intraperitoneal inducida por DP
PEP: prueba de equilibrio peritoneal.

mente ser clasificado erróneamente. Además, algunos pacientes pueden ser objeto de una mala clasificación como consecuencia de una PEP defectuosa, por drenaje incompleto a los 240 min. Los pacientes con malfunción del catéter peritoneal son particularmente proclives a este problema. Por otra parte, una fuga de dializado puede manifestarse inicialmente como un problema de baja UF⁹. Por último, algunos pacientes presentan infección peritoneal precoz asociada a DP, incluso antes del inicio de diálisis. Una estimación del transporte peritoneal demasiado cercana al episodio puede conducir a un diagnóstico erróneo de fallo inicial de UF⁹. Todos estos problemas suelen quedar de manifiesto en un plazo de tiempo relativamente corto con ayuda de una correcta valoración clínica, pero pueden conducir transitoriamente a un diagnóstico erróneo de fallo de UF.

Un daño pretérito a la membrana peritoneal puede condicionar un fallo de UF desde el inicio del tratamiento con DP. Las causas no siempre son aparentes, pero no es difícil encontrar en estos pacientes antecedentes de resecciones intestinales, cirugías abdominales múltiples o complejas, peritonitis no asociadas a DP, pancreatitis, etc. Estos factores generan baja capacidad de UF por varios mecanismos, que incluyen una superficie peritoneal eficaz reducida, mala mecánica de la diálisis por adherencias o compartimentalización, o una esclerosis de la membrana, que genera un bajo transporte tanto de solutos como de agua, tradicionalmente conocido como fallo de membrana tipo 2³³.

En su forma más típica, el fallo de incidente de UF se ha asociado con un perfil fisiopatológico característico³⁴, que incluye un transporte relativamente rápido de solutos pequeños y unas tasas elevadas de reabsorción linfática. El déficit de UF afecta tanto al transporte por poros pequeños como por ultraporos¹⁹. Característicamente, la permeabilidad hidráulica de la membrana y su parámetro dependiente, la conductancia osmótica a la glucosa, son similares a las de los pacientes sin fallo de UF, lo que apoya la noción de que la estructura de la membrana está relativamente indemne³⁴. Por el contrario, los pacientes con fallo adquirido de UF tienden a presentar un transporte de pequeños solutos más rápido, la reabsorción linfática no parece alterada y, particularmente, muestran alteraciones sugestivas de una lesión estructural en la membrana, en consonancia con los resultados de las biopsias peritoneales y la evolución clínica^{34,35}.

El transporte peritoneal rápido de solutos pequeños es la alteración más consistentemente observada en pacientes con baja capacidad inicial de UF³², aunque la correlación limitada entre este parámetro y la propia UF estandarizada (fig. 1) sugiere un impacto significativo de otros factores. En una muestra de nuestro centro de 198 PEP al 3,86/4,25% realizadas en el segundo mes en DP, los transportadores rápidos mostraban un riesgo de fallo de UF 2,8 veces mayor que los transportadores medios (intervalo de confianza del 95%, 1,3-5,6). Sin embargo, un 31,2% de los transportadores rápidos no presentaba fallo de UF, y el 60,7% de los fallos incidentes de UF se observaron en transportadores medios, que son mucho más prevalentes (datos no publicados). Por otra parte, las causas de un transporte rápido inherente de solutos pequeños podrían ser heterogéneas. Algunos pacientes podrían presentar una densidad capilar peritoneal alta previa a la DP, en unos casos sin significado patológico y, en otros, relacionada con estados inflamatorios sistémicos. Este último subgrupo, que se caracterizaría por su alta comorbilidad, hipoalbuminemia¹⁷ y malfunción de poros grandes (expresando disfunción endotelial y manifestándose por pérdidas proteicas peritoneales elevadas)²⁹, sería el potencial responsable de la mortalidad asociada al transporte rápido observada en algunos estudios³⁶. En otros pacientes, la superficie capilar aumentada vendría mediada por fenómenos de vasodilatación y/o reclutamiento capilar, como respuesta al contacto con las soluciones de diálisis. No están claros los mecanismos ni los mediadores de este fenómeno, aunque se asume una respuesta inflamatoria local a la bioincompatibilidad del dializado³².

Los mecanismos que conducen a una alta tasa de reabsorción linfática son aún menos conocidos, aunque el aumento de presión intraperitoneal inducido por la DP juega, con seguridad, algún papel³⁷. No está claro que la reabsorción peritoneal sea por sí misma una causa significativa de fallo de UF (el llamado fallo de UF tipo 4)³³, pero sí podría jugar un papel importante en asociación con otros factores. Además, este trastorno representa un problema significativo en el entorno clínico, ya que no mejora con la introducción de solución de poliglucosa.

EVOLUCIÓN DE LA BAJA CAPACIDAD DE ULTRAFILTRACIÓN INICIAL. FACTORES QUE INFLUYEN

El comportamiento medio de la membrana peritoneal en el primer año de tratamiento con DP todavía es objeto de cierta controversia, aunque parece producirse un descenso en el transporte de solutos pequeños en los primeros 6 a 12 meses, seguido de un aumento posterior^{21,38,39}. Sin embargo, cuando se estratifica a los pacientes según su punto de partida, se pone de manifiesto un panorama de regresión a valores medios durante el primer año, en el que el transporte se acelera en los transportadores lentos y se hace más lento en los transportadores más rápidos de inicio³⁹. Por otra parte, el transporte de agua mantiene una relativa estabilidad en el primer año en el conjunto de los pacientes¹⁸, y no parece producirse el aumento que sería de esperar tras el descenso en el transporte de solutos²¹. Sin embargo, la capacidad de UF sí podría aumentar en los transportadores más rápidos y, en general, en los pacientes con déficit de UF de inicio^{19,40}. Resulta tentador atribuir este aumento al mayor descenso en el transporte de solutos pequeños, que se debería a una regulación a la baja de la respuesta inflamatoria inicial a las soluciones de diálisis, en esta subpoblación⁴¹. Seguramente esta sea la causa principal, pero otros factores podrían contribuir en grado variable. Así, a lo largo del primer año suelen resolverse, de una u otra manera, los problemas precoces de mal drenaje y fugas de dializado, y la observación clínica y la eventual repetición de la PEP basal permiten corregir algunos falsos positivos iniciales. Además, la actividad de acuaporinas podría aumentar durante este período en algunos pacientes, un fenómeno que se ha atribuido al contacto de la membrana con la glucosa del dializado⁴². El análisis evolutivo de las fracciones de transporte de agua en pacientes con baja capacidad inicial de UF muestra una tendencia sistemática al aumento del transporte de agua libre¹⁹, compatible con el efecto sumado de una menor superficie de poros pequeños y una mayor actividad de acuaporinas. En cambio, el efecto sobre la UF por poros pequeños es más inconsistente¹⁹.

En conjunto, la capacidad de UF tiende a mejorar a lo largo del primer año en la mayoría de los pacientes con baja capacidad de UF inicial. Como consecuencia, el fallo de UF, según definición estandarizada, revierte en una mayoría de casos, aunque existe desacuerdo sobre el porcentaje aproximado, que se situaría entre el 55 y el 85%^{19,40}. No se han identificado rasgos demográficos ni clínicos que predigan la reversibilidad de la baja capacidad inicial de UF^{17,19}. Tampoco el análisis de fracciones de UF en la PEP basal orienta en este sentido¹⁹. Evolutiva-

mente, se ha indicado que el desarrollo de infecciones o una carga elevada de glucosa intraperitoneal durante el primer año podrían dificultar la recuperación¹⁷. En el mismo sentido, los pacientes tratados con icodextrina desde el inicio podrían tener más posibilidades de recuperación¹⁹. No hay datos que indiquen una evolución diferenciada en pacientes tratados con DP manual o automatizada²⁴.

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA BAJA CAPACIDAD DE ULTRAFILTRACIÓN INICIAL

La reversibilidad del déficit inicial de UF sugiere un pronóstico benigno para este trastorno. Sin embargo, la asociación, observada en algunos estudios, entre transporte rápido y mayor mortalidad³⁶ suscita algunas dudas sobre la cuestión. Los pacientes con un sustrato inflamatorio sistémico serían motivo de mayor preocupación entendiéndose que, en estos casos, el déficit de UF sería un marcador de riesgo, más que su causa directa³⁰. Aunque no se dispone de información fiable sobre el significado pronóstico específico del fallo incidente de UF, un estudio reciente sobre una amplia población, estudiada mediante PEP al 2,27/2,5%, ha mostrado que, a diferencia del transporte rápido de solutos pequeños, una capacidad de UF baja al inicio de DP no asocia mayores tasas de mortalidad o fallo de la técnica, aunque sí se observó una tendencia a mayores tasas de hospitalización en los primeros meses de seguimiento¹⁶. Estos resultados resaltan, una vez más, la necesidad de diferenciar transporte de solutos pequeños y capacidad de UF.

MANEJO DEL PACIENTE CON BAJA CAPACIDAD DE ULTRAFILTRACIÓN DESDE EL INICIO DE DIÁLISIS PERITONEAL

Aspectos generales

En la tabla 2 se presentan los aspectos fundamentales del manejo de los pacientes con baja capacidad de UF al inicio de DP. El primer paso es la confirmación del diagnóstico y la caracterización del problema. El estudio de los balances en entorno clínico y la propia pauta de prescripción permiten detectar incongruencias con los resultados de la PEP basal (criterio diagnóstico estandarizado). Si ocurre esto, puede estar indicada la repetición de la PEP utilizando variantes que permitan caracterizar el estado de la membrana y las fracciones de UF⁴³. Aunque sería de gran interés conocer las tasas de reabsorción de fluido por vías linfática y capilar en estos pacientes, la estimación de estos parámetros es relativamente compleja, demanda el uso de marcadores específicos y su interpretación es controvertida, por lo que es poco aplicable al entorno clínico^{44,45}.

Ante la evidencia de una baja UF debe considerarse la posibilidad de existencia de malfunción del catéter peritoneal o fugas no aparentes de dializado⁹. Una buena valoración clínica acompañada de un uso racional de pruebas de imagen permiten descartar estas complicaciones. Las pruebas de imagen abdominal pueden ser especialmente rentables en pacientes con déficit de UF y antecedentes de complicaciones abdominales o fallo de membrana tipo 2.

Tabla 2. Manejo del paciente con baja capacidad de ultrafiltración (UF) al inicio de diálisis peritoneal (DP)

Comprobar y caracterizar el problema

- Comprobar balances en entorno clínico
- Chequear prescripción
- Valoración clínica y por pruebas de imagen si hay agresiones previas a la membrana o sospecha de malfunción de catéter o fuga de dializado
- Si incongruencia, repetir PEP con valoración de fracciones de UF e integridad de la membrana
- Valorar respuesta a estrategias alternativas de prescripción (icodextrina, DP automatizada)
- Valorar el impacto clínico del problema (presencia de signos de sobrehidratación)

Facilitar la recuperación, preservando la membrana

- Prevención de infecciones
- Soluciones biocompatibles
- Estrategias de ahorro de glucosa
- Consejo dietético
- Apoyarse en función renal residual
- Icodextrina

Mantener balance hidrosalino

- Consejo dietético
- Preservar FRR, incluyendo uso de soluciones biocompatibles
- Potenciar diuresis y saluresis - diuréticos de asa
- Optimizar UF
- Icodextrina
- DP automatizada

FRR: función renal residual; PEP: prueba de equilibrio peritoneal.

La valoración de las repercusiones clínicas de un déficit inicial de UF ayuda a planificar el manejo. La presencia de sobrehidratación indica medidas más agresivas. La ausencia de respuesta a la introducción de solución de poliglucosa sugiere mal drenaje, superficie reducida o esclerosis peritoneal (fallo de membrana tipo 2), o una tasa alta de reabsorción linfática.

Permitir la recuperación

Dada la potencial reversibilidad del trastorno, es esencial aplicar medidas que faciliten la recuperación de la membrana. La prevención de infecciones peritoneales y la reducción de la carga de glucosa peritoneal durante el primer año muestran una aparente asociación con la reversibilidad del trastorno^{39,40}. La reducción de la carga de glucosa se consigue mediante un adecuado consejo dietético, el aprovechamiento de la FRR y el uso de soluciones libres de glucosa. Por otra parte, la evidencia clínica de un efecto beneficioso de las soluciones biocompatibles sobre la preservación de la membrana se limita casi exclusivamente a los resultados del ensayo balANZ⁴⁶, pero existe un abrumador cuerpo de evidencia in vitro y ex vivo⁴⁷ que avala la conveniencia de esta medida.

Balance hidrosalino

El mantenimiento de un adecuado balance hidrosalino es esencial en estos pacientes, que muestran signos de sobrehidratación desde el inicio de DP en un alto porcentaje de casos². Para cumplir este objetivo es esencial la disciplina dietética. La preservación de la FRR y su uso para maximizar la diuresis y la saluresis también facilitan el manejo del problema. Los principios de preservación de la FRR son ya bien conocidos⁴⁸. En este caso, además, la evidencia sobre el efecto beneficioso de las soluciones biocompatibles es más consistente⁴⁹. Los diuréticos de asa maximizan diuresis y saluresis sin aparente efecto negativo sobre la FRR⁵⁰.

Cuando las medidas anteriores son insuficientes, y especialmente en pacientes sin FRR, se hace especialmente necesario intensificar la UF. Dos medidas son especialmente útiles en este contexto. La introducción de soluciones de poliglucosa para el cambio largo tiene un efecto demostrado sobre el control de volumen⁵¹. Los beneficios de esta solución son máximos en transportadores rápidos⁵², pero más menores o nulos, si el problema es un fallo de membrana tipo 2 o una reabsorción linfática rápida. En este último caso, la reducción de la presión intraperitoneal (disminuyendo el volumen por intercambio) podría reportar algún beneficio⁵³, pero la pérdida de carga osmótica que asocia esta medida podría resultar incluso contraproducente^{37,54}.

La DP automatizada representa una opción atractiva en pacientes con déficit inicial de UF (tabla 3). Sin embargo, es preciso mantener algunas reservas. Se trata de una modalidad de mayor coste que la DP continua ambulatoria, implica el uso de dispositivos en individuos que, a menudo, se manejan con dosis muy bajas de DP, y algunos estudios sugieren que podría acelerar el declive de la FRR^{55,56}. Además, la DP automatizada no es una opción en pacientes con esclerosis peritoneal, que suelen ser transportadores lentos, ni aporta nada si el problema es un catéter malfuncionante (de hecho, los problemas de drenaje son a menudo mayores en decúbito). Por otra parte, el estudio del grupo ANZ que mostraba mejor supervivencia en transportadores rápidos cuando son tratados con DP automática⁵⁷ ha endosado esta estrategia. Sin embargo, un estu-

Tabla 3. Principios de prescripción de diálisis peritoneal (DP) automatizada en pacientes con baja capacidad de ultrafiltración (UF) al inicio de DP

Principios generales

- Mala elección si el problema es un fallo de membrana tipo 2 o una malfunción del catéter (a menudo empeora respecto a DPCA)
- Beneficio incierto en transportadores medios
- Indicada en transportadores rápidos

Paciente con función renal residual

- Puede bastar con una UF neutra o ligera
- Sesión nocturna corta (7-8 h) puede ser suficiente
- Cambios cortos
- Minimizar carga de glucosa nocturna (aminoácidos)
- Icodextrina o día seco, total o parcial

Paciente sin función renal residual

- Precisa UF eficaz
- Sesión nocturna más larga (8-10 h)
- Cambios cortos
- Minimizar carga de glucosa nocturna (aminoácidos)
- DP adaptada puede aportar mayor UF
- Cambio diurno con icodextrina
- Icodextrina + cambio suplementario diurno maximiza la UF

DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria.

dio más reciente¹⁶ ha mostrado que es el transporte rápido, pero no la capacidad de UF, el que podría asociar un mejor pronóstico con DP automática apoyando, una vez más, la noción de que ambos factores no son equivalentes. De lo anteriormente expuesto se deduce que la DP automática puede ser claramente ventajosa en pacientes con baja capacidad de UF solo si son transportadores rápidos, aunque los transportadores medios también pueden beneficiarse de la versatilidad de esta técnica.

En los pacientes con FRR deben programarse prescripciones poco agresivas, ya que las UF enérgicas no son necesarias, y la preservación de la membrana y de la FRR son especialmente importantes. El uso de soluciones de aminoácidos reduce la carga nocturna de glucosa. Los cambios deben ser cortos, pero teniendo en cuenta los tiempos de permanencia⁵⁸. En general, programar permanencias inferiores a 60 min genera períodos largos de infusión y drenaje, y aumenta la carga de glucosa peritoneal sin mejorar (incluso puede empeorar) la eficiencia en términos de UF. Durante el día, un cambio largo con poliglucosa o un período seco total o parcial pueden resultar apropiados.

En los pacientes sin FRR se hacen precisas pautas más eficaces de UF, aunque el objetivo de preservación de la membrana sigue vigente. Dos tipos de estrategia pueden aumentar la eficacia de la UF en este contexto. Uno de ellos consiste en modular volúmenes y permanencias de los cambios nocturnos, la llamada DP adaptada⁵⁹, que alterna cambios de mayor permanencia y volumen para mejorar la depuración, con otros de permanencia más corta y menor volumen, que intentan maximizar la UF. Una correcta utilización del período diurno ayuda también a mejorar la UF. Un cambio largo con icodextrina, asociado a un cambio suplementario corto, parece proporcionar tasas de UF y extracción de sodio óptimas^{60,61} y podría resultar más eficiente que las estrategias que buscan una UF intensiva nocturna⁶².

Aunque se han intentado algunas estrategias farmacológicas para mejorar la capacidad de UF, ninguna de ellas ha alcanzado la práctica clínica. Los intentos, ya veteranos, para reducir la reabsorción linfática con neostigmina⁶³, fosfatidilcolina⁶⁴ o betanecol⁶⁵, han resultado una vía muerta en el plano clínico. Por otra parte, la estimulación de la actividad de acuaporinas con esteroides, acetazolamida u otras arilsulfonamidas ha ofrecido algunos resultados alentadores en estudios experimentales, pero necesita más pruebas de aplicabilidad clínica⁶⁶.

En resumen, la baja capacidad de UF al inicio de DP tiene un trasfondo heterogéneo de naturaleza habitualmente funcional. Representa un problema clínico habitualmente benigno, lo que no disminuye la necesidad de medidas que faciliten su reversibilidad y permitan un adecuado control de volumen en los pacientes afectados.

Conflictos de interés

MPF y ARC han realizado labores remuneradas de consultoría, y recibido soporte económico para desplazamientos a congresos médicos por parte de Baxter Renal® y Fresenius Medical Care®. Los demás autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Conceptos clave

1. La baja capacidad de UF al inicio de DP es un trastorno de base heterogénea, cuyo manejo exige una adecuada caracterización.
2. La PEP al 3,86/4,25% y una correcta valoración clínica son los instrumentos esenciales para esa caracterización.
3. Errores en la PEP, mala información sobre balances en entorno clínico, malfunción de catéter y fugas de dializado son causas frecuentes de errores transitorios en el diagnóstico.
4. Seguramente, algunos pacientes presentan baja capacidad de UF al inicio de DP como variante de la normalidad (el trastorno se define por un límite arbitrario).
5. En su forma más típica, el fallo inicial de UF es un trastorno funcional, en ocasiones de base inflamatoria, mediado por una superficie capilar aumentada y una elevada tasa de reabsorción linfática, y reversible, al menos en parte, en la mayoría de los casos.
6. No se deben manejar la capacidad baja de UF y el transporte rápido de solutos pequeños de manera intercambiable, aunque el segundo sea una causa principal de la primera.
7. La protección de la FRR y la membrana peritoneal son objetivos especialmente importantes en estos pacientes, ya que facilitan el manejo y, potencialmente, la reversibilidad del trastorno.
8. Consejo dietético, diuréticos de asa, icodextrina y regímenes individualizados de DP automatizada son las mejores herramientas para mejorar el control de volumen en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krediet RT, Balafa O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:451-60.
2. Ronco C, Verger C, Crepaldi C, Pham J, De los Ríos T, Gaulty A, et al. Baseline hydration status in incident peritoneal dialysis patients: the initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study). *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:849-58.
3. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int.* 1993;13 Suppl 2:S35-8.
4. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Erturk S, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:767-76.
5. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2948-57.
6. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten E, Krediet RT. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68:1199-205.
7. Paniagua R, Amato D, Mujais S, Vonesh E, Ramos A, Correa-Rotter R, et al. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: Results of the ADEMEX trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:407-15.
8. Lin X, Lin A, Ni Z, Yao Q, Zhang W, Yan Y, et al. Daily peritoneal ultrafiltration predicts patient and technique survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2322-7.
9. Mujais S, Nolph KD, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S5-21.
10. Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M. ¿Es útil la cinética peritoneal en la práctica clínica? En contra. *Nefrología.* 2013;33:410-5.
11. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, et al. The Eurobalance trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2004;66:408-16.
12. Rocco MV, Jordan JR, Burkart JM. Changes in peritoneal transport during the first month of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1995;15:12-7.
13. Johnson DW, Mudge DW, Blizzard S, Arndt M, O'Shea A, Watt R, et al. A comparison of peritoneal equilibration tests performed 1 and 4 weeks after PD commencement. *Perit Dial Int.* 2004;24:460-5.
14. LaMilia V, Limardo M, Cavalli A, Crepaldi M, Locatelli F. Transport of peritoneal membrane assessed before and after the start of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2894-8.
15. Gomes AM, Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, Sastre A, Díaz Cambre H, López Muñoz A, et al. Categorization of sodium sieving by 2,27% and 3,86% peritoneal equilibration tests – A comparative analysis in the clinical setting. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3513-20.
16. Mehrotra R, Ravel V, Streja E, Kuttykrishnan S, Adams SV, Katz R, et al. Peritoneal equilibration test and patient outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1990-2001.
17. Fernández Reyes MJ, Bajo MA, Hevia C, Del Peso G, Ros S, García de Miguel A, et al. Inherent high peritoneal transport and ultrafiltration deficiency: their mid-term clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;28:218-23.

18. Coester A, Smit W, Struijk DG, Parikova A, Krediet RT. Longitudinal analysis of peritoneal fluid transport and its determinants in a cohort of incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2014; 34:195-203.
19. Lopes DM, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, López Muñoz A, Ferreira Hermida T, López Iglesias A, et al. Analysis of ultrafiltration failure diagnosed at the initiation of peritoneal dialysis with the help of peritoneal equilibration tests with complete drainage at sixty minutes. A longitudinal study. *Perit Dial Int.* 2016;36:442-7.
20. Rumpsfeld M, McDonald SP, Purdie DM, Collins J, Johnson DW. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:492-501.
21. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66:2437-45.
22. Gillerot G, Goffin E, Michel C, Evenepoel P, Van Biesen W, Tintillier M, et al. Genetic and clinical factors influence the baseline permeability of the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2005;67:2477-87.
23. Oh KH, Moon JY, Oh J, Kim SG, Hwang YH, Kim S, et al. Baseline peritoneal solute transport rate is not associated with markers of systemic inflammation or comorbidity in incident Korean peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2356-64.
24. Clerbaux G, Francart J, Wallemacq P, Robert A, Goffin E. Evaluation of peritoneal transport properties at onset of peritoneal dialysis and longitudinal follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1032-9.
25. Selgas R, Bajo MA, Cirugeda A, Del Peso G, Valdés J, Castro MJ, et al. Ultrafiltration and small solute transport at the initiation of peritoneal dialysis: Questioning the paradigm of peritoneal function. *Perit Dial Int.* 2005;25:68-76.
26. Van Esch S, Zweers MM, Jansen MAM, De Waart DR, Van Manen JG, Krediet RT. Determinants of peritoneal solute transport rates in newly started nondiabetic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004;24:554-61.
27. Pecoits Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O. Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2006;26:56-63.
28. Wang T, Heimbürger O, Cheng HH, Bergström J, Lindholm B. Does a high peritoneal transport reflect a state of chronic inflammation? *Perit Dial Int.* 1999;19:17-22.
29. Van Biesen W, Van der Tol A, Veys N, Dequidt C, Vijt D, Lameire N, et al. The personal dialysis capacity test is superior to the peritoneal equilibration test to discriminate inflammations as the cause of fast transport status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:269-74.
30. Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B. Poor outcomes of fast transporters on PD: The rise and fall of a clinical concern. *Sem Dial.* 2008;21:7-10.
31. Siddique I, Brimble KS, Walkin L, Summers A, Brenchley P, Herrick S, et al. Genetic polymorphisms and peritoneal membrane function. *Perit Dial Int.* 2015;35:517-29.
32. Krediet RT, Struijk DG. Peritoneal changes in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:419-29.
33. Teitelbaum I. Ultrafiltration failure in peritoneal dialysis: a physiopathology approach. *Blood Purif.* 2015;39:70-3.
34. Parikova A, Smit W, Struijk DG, Krediet RT. Analysis of fluid transport pathways and their determinants in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure. *Kidney Int.* 2006;70:1988-94.
35. Davies SJ, Mushahar L, Yu Z, Lambie M. Determinants of peritoneal membrane function over time. *Sem Nephrol.* 2011;31:172-82.
36. Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, Kundhal KK, Rabbat CG. Metaanalysis: peritoneal transport, mortality and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2591-8.
37. Wang T, Heimbürger O, Cheng H, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B. Effect of increased dialysate fill volume on peritoneal fluid and solute transport. *Kidney Int.* 1997;52:1068-76.
38. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GCM, Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L. A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int.* 1994;45:1739-44.
39. Fernandez Reyes MJ, Bajo MA, Del Peso G, Ossorio M, Díaz R, Carretero B, et al. The influence of initial peritoneal transport characteristics, inflammation and high glucose exposure on prognosis for peritoneal membrane function. *Perit Dial Int.* 2012;32:636-44.
40. Del Peso G, Fernández Reyes MJ, Hevia C, Bajo MA, Castro MJ, Cirugeda A, et al. Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis: Peritonitis is the main factor. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1201-6.
41. Yu Z, Lambie M, Davies SJ. Longitudinal analysis of small solute transport and peritoneal protein clearance in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:326-34.
42. Lai KN, Li FK, Lan HY, Tang S, Tsang AWL, Chan DTM, et al. Expression of aquaporin-1 in human peritoneal mesothelial cells and its upregulation by glucose in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1036-45.
43. LaMilia V. Peritoneal transport testing. *J Nephrol.* 2010;23:633-47.
44. Krediet RT. The effective lymphatic absorption rate is an accurate and useful concept in the physiology of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2004;24:309-13.
45. Flessner M. The effective lymphatic absorption rate is not an accurate or useful concept to use in the physiology of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2004;24:313-6.
46. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MWY, et al. The effect of low glucose degradation product, neutral pH versus standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: the balANZ trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4445-53.
47. Bajo MA, Del Peso G, Teitelbaum I. Peritoneal membrane preservation. *Sem Nephrol.* 2017;37:77-92
48. Marrón B, Remón C, Pérez Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2008 Suppl 108:S42-51.
49. Yohanna S, Alkathheeri AMA, Brimble SK, McCormick B, Iansavitchous A, Blake PG, et al. Effect of neutral pH, low-glucose-degradation product peritoneal dialysis solutions of residual renal function, urine volume and ultrafiltration: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1380-8.
50. Medcalf JF, Harris KPG, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2001;59:1128-33.
51. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, et al. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2338-44.
52. Lin A, Qian J, Li X, Yu X, Liu W, Sun Y, et al. Randomized controlled trial of icodextrin versus glucose containing peritoneal dialysis fluid. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1799-804.

53. Imholz ALT, Koomen GCM, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Effect of an increased intraperitoneal pressure on fluid and solute transport during CAPD. *Kidney Int.* 1993;44:1078-85.
54. Paniagua R, Debowska M, Ventura MJ, Ávila-Díaz M, Prado-Uribe C, Mora C, et al. Ultrafiltration and dialysis adequacy with various daily schedules of dialysis fluids. *Perit Dial Int.* 2012;32:545-51.
55. Michels WM, Verduijn M, Parikova A, Boeschoten EW, Strujk DG, Dekker FW, et al. Time course of peritoneal function in automated and continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2012;32:605-11.
56. Pérez Fontan M, Remón C, Borràs M, Sanchez E, Da Cunha M, Quirós P, et al. Compared decline of residual kidney function in patients treated with automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis: A multicenter study. *Nephron.* 2014;128:352-60.
57. Johnson DW, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, et al. Superior survival of high transporters treated with automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1973-9.
58. Mujais S. Ultrafiltration management in automated peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 1999;129:255-66.
59. Fischbach M, Issad B, Dubois V, Taamma R. The beneficial influence on the effectiveness of automated peritoneal dialysis of varying the dwell time (short/long) and fill volume (small/large): A randomized controlled trial. *Perit Dial Int.* 2011;31:450-8.
60. Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2002;22:705-13.
61. Akonur A, Guest S, Sloan JA, Leypoldt JK. Automated peritoneal dialysis prescriptions for enhancing sodium and fluid removal: A predictive analysis of optimized, patient specific dwell times for the day period. *Perit Dial Int.* 2013;33:646-54.
62. Demetriou D, Habicht A, Schillinger M, Horl WH, Vychytil A. Adequacy of automated peritoneal dialysis with and without manual daytime exchange: A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2006;70:1649-55.
63. Hasbargen JA, Hasbargen BJ, Fortenbery EJ. Effect of intraperitoneal neostigmine on peritoneal transport characteristics in CAPD. *Kidney Int.* 1992;42:1398-400.
64. Krack G, Viglino G, Cavalli PL, Gandolfo C, Magliano G, Cantalupi A, et al. Intraperitoneal administration of phosphatidylcholine improves ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1992;12:359-64.
65. Baranowska-Daca E, Tornelli J, Popovich RP, Moncrief JW. Use of bethanechol chloride to increase available ultrafiltration in PD. *Adv Perit Dial.* 1995;11:69-72.
66. Devuyst O, Rippe B. Water transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2014;85:750-8.

Educación médica

Jesús Manuel Morán Barrios

Jefe de Servicio. Formación Especializada. Unidad de Docencia Médica. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Vizcaya

NEFROPLUS abre una nueva sección, “APRENDIENDO Y ENSEÑANDO NEFROLOGÍA”, sobre educación médica destinada a todos aquellos formadores interesados en mejorar sus competencias en educación, tanto universitaria como especializada, en especial los tutores. Pretende ser un foro abierto. Las profundas transformaciones sociosanitarias de las 2 últimas décadas exigen nuevas competencias en los profesionales de la salud, una adecuada formación pedagógica en los docentes y una modificación del papel del discente, la modernización de los métodos de aprendizaje y de evaluación, y nuevas fórmulas para una gestión de calidad del proceso de educativo.

¿QUÉ ES LA EDUCACIÓN MÉDICA?

La educación médica es un campo científico que tiene como objetivo la excelencia en la formación de profesionales de la salud en todas sus etapas (grado, especializada y desarrollo profesional continuo) fundamentada en las mejores evidencias pedagógicas disponibles. Es la pedagogía aplicada a la enseñanza de las ciencias de la salud¹.

El informe Flexner de 1910 en Estados Unidos fue el primer documento que exponía cómo estructurar un modelo curricular en la formación de médicos². Este informe recomendaba priorizar el aprendizaje de las ciencias básicas antes de iniciarse las clínicas, la integración de ciencias básicas y ciencias clínicas en los 4 años, estimular el aprendizaje activo, limitando el aprendizaje memorístico de memoria y de las clases magistrales, potenciar el pensamiento crítico y la habilidad para resolver problemas, e incidía que en el médico el aprendizaje es una tarea para toda la vida. Esta estructura curricular (primero ciencias básicas y después clínicas) sigue siendo el modelo básico en la mayoría de las facultades de medicina 100 años después. Antes del informe Flexner, W. Osler³, a finales del siglo XIX, en el Hospital John Hopkins, ya había promovido el “aprendizaje a la cabecera del paciente”.

Pero las primeras referencias de la educación médica como campo científico se remontan a los años cincuenta. En 1954 George Miller (1919-1998)¹, un clínico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Búfalo (N.Y., EE. UU.), estableció un proyecto en educación médica que contemplaba por primera vez la colaboración entre profesores de medicina y educadores o pedagogos. En 1959 publicó el libro *Teaching and learning in medical school* y posteriormente fundó el Departamento de Investigación en Educación Médica de la Universidad de Illinois en Chicago (EE. UU.). Una de las aportaciones más relevantes a la educación médica fue su famosa *Pirámide de Miller* para evaluar las competencias. A George Miller se le considera el padre de la educación médica. Desde entonces, la educación basada

en el “yo creo” ha quedado atrás y se ha avanzado hacia una educación médica basada en las mejores evidencias.

En las décadas de los sesenta y setenta aparecieron universidades pioneras en la implantación de una enseñanza integrada y con un contacto temprano con la clínica. Destacan la Universidad de McMaster (Canadá) y Maastrich (Países Bajos), a las que siguieron otras como McGill (Canadá), Autónoma de México o Los Ángeles y Stanford (EE. UU.) y New Castle (RU), entre otras. En esta década, por la influencia de Miller, aparecieron numerosas publicaciones relacionadas con la psicología educativa. Una de las metodologías educativas más relevantes aparecidas en estos años fue el aprendizaje basado en problemas o ABP (*problem based learning*, PBL). Destaca en estos años Henry Walton (el profesor de psiquiatría de la Universidad de Edimburgo), quien en 1972 funda la Association for Medical Education in Europe (AMEE, <https://amee.org/home>), consolidada hoy como la asociación referente a nivel mundial de educación médica. En España destacan los profesores Antonio Gallego⁴ y José M. Segovia de Arana, fundadores de la Sociedad Española de Educación Médica (SEDEM, <http://sedem.org/>). La World Federation for Medical Education (WFME, <http://wfme.org/>) fue impulsada por Alberto Oriol Bosch (Barcelona) y Ronald Harden (Dundee, Escocia) como foro de referencia, y este último, secretario general de la AMEE, es considerado uno de los mayores expertos mundiales en educación médica por sus novedosas aportaciones, entre las que destacan: la evaluación clínica objetiva estructurada, ECOE⁵, la escalera de la integración curricular y la iniciativa BEME en 1999 (Best Evidence Medical Education, <https://www.bemecollaboration.org/>), entre otras.

En la década de los ochenta cabe destacar la Declaración de Edimburgo (1988)⁶, que aborda las prioridades de la educación médica, sus estrategias, los recursos humanos y financieros necesarios, las políticas de admisión a las facultades de medicina, la relación entre las diferentes fases de la enseñanza pregrado, posgrado y formación médica continuada y la integración de esta enseñanza en el sistema sanitario. Este documento determinó el futuro de la educación en los años siguientes.

En la década de los noventa surge la formación basada en competencias y su evaluación. Se enfatiza que ser médico es algo más que saber y saber hacer; el saber estar (comportamientos) y saber ser (ética y valores) son esenciales. Es decir, no es lo mismo “hacer de médico” que “ser médico”. En estos años, la Brown University (EE. UU.) establece un nuevo concepto, la educación orientada a resultados o *outcome oriented education*, poniendo el énfasis en los resultados educativos más que en el proceso. Se centra en el producto de la educación, en el

tipo de profesional determinado por las necesidades de los profesionales y de la propia sociedad. En esta década y principios del año 2000, numerosas organizaciones académicas y sanitarias de distintos países establecieron las competencias básicas comunes de sus médicos y especialistas: el General Medical Council, de Reino Unido (*Tomorrow's Doctor*), las universidades escocesas (*Scottish Doctor*), Canadá (*CanMEDS Roles*)⁷, Estados Unidos (*Outcome Project* del Accreditation Council Graduate Medical Education, ACGME)⁸ y en el ámbito internacional, el Institute for International Medical Education (IIME), en Nueva York⁹. En esa década se materializan aspectos como³:

- La enseñanza centrada en el que aprende (aprender frente a enseñar).
- La evaluación de las competencias, tanto de las habilidades clínicas como de las actitudes.
- La enseñanza-aprendizaje y la evaluación orientadas a los resultados, que implica tener en cuenta la responsabilidad social.
- La evaluación de la calidad docente.
- El desarrollo del profesorado como profesionales de la educación y la necesidad de valorar la función docente en su selección.

- El fomento de la investigación en educación médica y la enseñanza basada en la evidencia.

En el presente siglo, el IIME de New York marcó la pauta al definir los "requisitos globales mínimos esenciales" para los programas de educación médica. Estos fueron adoptados por la ANECA (Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación). En el año 2003, la WFME¹⁰ publica los estándares de calidad de la docencia y de educación médica para el pregrado, posgrado y formación continua. También en esta década se inicia la reforma de Bolonia, el consenso global sobre la responsabilidad social de las facultades de medicina¹¹ y el nuevo informe Carnegie de 2010 (*Educating physicians: a call for reform of medical schools and residency*)¹². En España, aparte de la reforma de Bolonia, la formación especializada está inmersa en el proyecto de troncalidad, que implica, entre otros aspectos, la formación y evaluación basadas en competencias y, en el año 2001, 6 jefes de estudio redactaron el Manifiesto de Granada por la mejora del sistema MIR, a partir del cual se creó la Asociación de Redes Docentes y Asesoras, transformada en la Sociedad Española de Formación Sanitaria Especializada (<https://sefse-areda.com/>).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palés J. La educación médica como campo científico. En: Millán J, Palés J, Morán-Barrios J, editores. Principios de Educación Médica: Desde el grado hasta el desarrollo profesional. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 19-25.
2. Flexner A. Medical education in the United States and Canada. New York: Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching; 1910.
3. Calman K. Medical Education: past, present and future. Londres: Churchill Livingstone; 2007. p. 221-39.
4. Gallego A. Medical studies in Spain. *J Med Educ*. 1962;37:892-905.
5. Harden RM, Gleeson FA. Assessment of clinical competence using an objective structured clinical examination (OSCE). *Med Educ*. 1979;13:41-54.
6. Gual A, Millán Núñez-Cortés J, Palés-Argullós J, Oriol-Bosch A. Declaración de Edimburgo, ¡25 años! *FEM*. 2013;16:187-9.
7. Frank JR, Danoff D. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. *Med Teach*. 2007;29:642-7.
8. Swing SR. The ACGME outcome project: retrospective and prospective. *Med Teach*. 2007;29:648-54.
9. Comité Central del IIME. Requisitos globales mínimos esenciales en educación médica. *Educación Médica*. 2003;6 Supl 2:11-9.
10. World Federation for Medical Education: Estándares globales en educación médica. *Educación Médica*. 2004;7 Supl 2.
11. Boelen C, Woollard D. Consenso global sobre la responsabilidad social de las facultades de Medicina. *Educación Médica*. 2011;14:7-14.
12. Cooke M, Irby DM, O'Brien BC. *Educating physicians: a call for reform of medical schools and residency*. The Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching. San Francisco: Jossey-Bass; 2010.

Eficacia del tratamiento con ácido fólico en la progresión de la enfermedad renal crónica

Xu X, Qin X, Li Y, Sun D, Wang J, Liang M, et al; investigators of the Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1443-50.

Análisis crítico: **Hanane Bouarich¹, Judith Martins²**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Príncipe de Asturias. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

NefroPlus 2017;9(1):23-26

■ Objetivo

Determinar si la combinación enalapril con ácido fólico es más efectiva que enalapril en monoterapia para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC).

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, controlado con fármaco activo. Realizado desde mayo de 2008 hasta agosto de 2013, con seguimiento de 4,5 años. Evaluación de los pacientes basal y cada 3 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT00794885.

■ Asignación

- Pacientes estratificados acorde a genotipos de MTHFR C677T (CC, CT, TT) con asignación aleatoria a un grupo u otro de tratamiento en proporción 1:1. Dos grupos de tratamiento: grupo de tratamiento con enalapril + ácido fólico y el grupo de tratamiento con enalapril en monoterapia.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Cohorte del estudio CSPPT, proveniente de 20 comunidades de la provincia china de Jiansu.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de la cohorte del estudio CSPPT procedentes de las comunidades de Jiangsu, y b) filtrado glomerular (FG) basal > 30 ml/min/1,73 m². En total 15.104 pacientes, de ellos 1.671 tenían ERC.

■ Criterios de exclusión

Pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m² o aquellos en los que no se disponía de FG basal.

■ Intervenciones

Se realizaron 15.104 cribados:

- Grupo de monoterapia con enalapril (n = 7.559): 1 comprimido de enalapril 10 mg/día.
- Grupo de enalapril en combinación con ácido fólico (n = 7.545): 1 comprimido de enalapril 10 mg + 0,8 mg de ácido fólico.

Se podría prescribir otra clase de hipotensores si fuera necesario a lo largo del seguimiento, en su mayoría antagonistas del calcio dihidropiridínicos.

■ Variables del estudio

■ Objetivo principal

Progresión de la ERC, definida por la presencia de uno de estos criterios:

- Disminución del FG en la última visita de un 30% si el FG inicial era ≥ 60 ml/min/1,73 m².
- Reducción del FG ≥ 50% en la última visita si el FG inicial era < 60 ml/min/1,73 m².
- Datos de ERC avanzada (FG < 15 ml/min/1,73 m²) o necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo.

■ Objetivos secundarios

- Variable compuesta: progresión de ERC y mortalidad.
- Descenso de FG ≥ de 5 ml/min/1,73 m²/año.
- Tasa anual de descenso de FG estimada: calculado con la siguiente fórmula: $(1-t \sqrt{\text{FG final/FG al inicio}}) \times 100\%$ (siendo "t" el tiempo transcurrido entre la medición basal de FG y la última visita).

■ Otras variables

- ERC: FG < 60 ml/min y/o presencia de proteinuria.
- Diabetes mellitus (DM): glucemia en ayunas ≥ 140 mg/dl o recibir tratamiento con antidiabéticos.
- Cumplimiento de tratamiento: el número (%) de días con el tratamiento del estudio.

■ Estadística

- Para el análisis de eficacia: análisis por intención de tratar para el objetivo primario.

- Para el análisis de sensibilidad del objetivo primario: análisis por protocolo incluyendo a los pacientes que en el momento de finalizar el estudio no hayan experimentado una desviación mayor del protocolo y con una tasa de cumplimiento > 70%.

■ Tamaño muestral



El tamaño muestral del CSPPT estimado en 20.337 para encontrar un efecto de *hazard ratio* 0,8 durante 5 años de seguimiento con un error tipo 1 de 55 y una

potencia del 80%. El tamaño muestral final del estudio original fue de 20.702.

Este subestudio pretende detectar una disminución de más de un 25% en el riesgo del objetivo primario. Con una tasa de eventos a los 5 años del 3% y una tasa de abandono del 90%, este subestudio tendría una potencia estadística del 83%.

■ Promoción

Shenzhen AUSA Pharmed Co. Ltd, Shenzhen, China.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se incluyeron en total 15.104 pacientes: 1.671 (11,1%) ERC; 12.917 (85,5%) completaron el período de seguimiento para el objetivo renal. Edad media 60 años (45-75). Se compararon los grupos estratificados por la presencia o no de ERC. Se objetivó una mayor prevalencia de DM (24%) y de hiperhomocisteinemia (> 15 $\mu\text{mol/l}$) (42%) en el grupo de ERC frente a no ERC (el 12 y el 26%, respectivamente).

Adherencia al tratamiento y presión arterial

El tiempo de seguimiento medio fue de 4,4 años (4-4,8). El porcentaje de cumplimiento terapéutico fue del 76% en ambos grupos. El promedio de la presión arterial (PA) durante el estudio fue de 140/84 mmHg (descenso medio de 28/12 mmHg de PA basal). Este descenso fue ligeramente más acusado en los pacientes con ERC. No hubo diferencias en cuanto a control tensional entre ambos grupos.

Cambios en los valores séricos de homocisteína y de folato

Los valores basales de ácido fólico y homocisteína fueron comparables entre los 2 grupos. Los valores de ácido fólico se incrementaron respecto a cifras basales en ambos grupos. Se objetivó mayor descenso en los valores de homocisteína en el grupo de tratamiento combinado (1,9 frente a 0,2 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). Ambos efectos fueron mayores en los pacientes con ERC.

Variable principal y variables secundarias (tabla 1)

Hubo una tasa de reducción de riesgo (RR) de la variable principal del 21% (*odds ratio* [OR]: 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,62-1,00) y una reducción significativa en el descenso anual de FG (el 1,28 frente al 1,42% al año; $p = 0,02$) en el grupo de enalapril-ácido fólico en comparación con el grupo de enalapril. Hubo también RR del 9 y del 11%, respectivamente, de descenso rápido de FG y de la variable compuesta (progresión de ERC-mortalidad) a favor del grupo de tratamiento combinado (no estadísticamente significativa).

Se investigó si la presencia de ERC modificaba el efecto del tratamiento sobre la variable principal y las variables secundarias (tabla 2).

En los pacientes con ERC, el grupo de enalapril-ácido fólico tuvo una reducción significativa en la OR ajustada del evento primario (OR: 0,45; IC del 95%, 0,27-0,76), del descenso rápido de FG (OR: 0,67; IC del 95%, 0,47-0,96) y de la variable compuesta (progresión ERC + mortalidad) (OR: 0,65; IC del 95%, 0,45-0,94). Además se asoció con descenso menor en el FG anual del 0,96 frente al 1,72% ($p < 0,001$). En los pacientes sin ERC no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Análisis por subgrupos

Se analizó el efecto del tratamiento sobre el objetivo primario en los pacientes con ERC, estratificando por distintas variables: edad, sexo, genotipo MTHFR, valores basales de folato y de homocisteína, valores basales de FG, índice de masa corporal y DM. Se objetivó una importante reducción en el riesgo del primer evento en el subgrupo de FG basal < 60 ml/min, no estadísticamente significativa ($p = 0,1$).

VARIABLES COMO VALORES BASALES DE FOLATO Y DE HOMOCISTEÍNA NO PARECEN MODIFICAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO.

En resumen, la terapia con enalapril y ácido fólico redujo el riesgo de progresión de ERC en un 21% y ralentizó el descenso de FG en un 10%. Como hallazgo más relevante, parece que la presencia de ERC basal modifica de forma significativa los efectos del

Tabla 1. Resultados según el grupo de tratamiento asignado

Eventos	n.º pacientes	Enalapril, n.º (%)	Enalapril + AF, n.º (%)	OR cruda (IC del 95%)	OR ajustada (IC del 95%) ^a	p
Evento primario						
Progresión de ERC	12.917	164 (2,5)	132 (2,1)	0,8 (0,64-1,02)	0,79 (0,62-1,00)	0,05
Eventos secundarios						
Descenso rápido de FG	12.916	426 (6,6)	390 (6,1)	0,92 (0,80-1,06)	0,91 (0,79-1,05)	0,21
Progresión ERC+ mortalidad	13.302	360 (5,4)	321 (4,8)	0,89 (0,77-1,04)	0,89 (0,76-1,04)	0,15
Descenso anual de FG (%) ^b	12.916	1,42 (3,45)	1,28 (3,33)	-0,14 (-0,25 a -0,02)	-0,13 (-0,24 a -0,02)	0,02

AF: ácido fólico; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

^aEl ajuste se realizó para edad, sexo, TFG, proteinuria, valores séricos de glucosa y de colesterol total, índice de masa corporal, presión arterial sistólica (PAS) basal y promedio de PAS a lo largo del seguimiento.

^bLos valores se expresan como número de eventos y su frecuencia relativa (%). En caso de descenso anual de FG, en media ± DE.

Tabla 2. Resultados según el grupo de tratamiento asignado y el diagnóstico de ERC

Eventos	n.º pacientes	Enalapril, n.º (%)	Enalapril + AF, n.º (%)	OR cruda (IC del 95%)	OR ajustada (IC del 95%) ^a	p	Valor de p de la interacción ^b
Eventos primarios							0,02
No ERC	11.513	118 (2,0)	108 (1,9)	0,93 (0,71-1,21)	0,94 (0,72-1,23)	0,65	
ERC	1.404	46 (6,8)	24 (3,3)	0,47 (0,29-0,78)	0,45 (0,27-0,76)	0,003	
Eventos secundarios							0,06
Descenso rápido de FG							
No ERC	11.513	341 (5,9)	325 (5,7)	0,97 (0,83-1,13)	0,97 (0,83-1,14)	0,74	
ERC	1.403	85 (12,5)	65 (9)	0,69 (0,49-0,97)	0,67 (0,47-0,96)	0,03	
Progresión ERC + mortalidad							
No ERC	11.827	279 (4,7)	261 (4,4)	0,95 (0,80-1,13)	0,97 (0,81-1,16)	0,73	0,06
ERC	1.475	81 (11,3)	60 (7,9)	0,67 (0,47-0,95)	0,65 (0,45-0,94)	0,02	
Descenso anual de FG (%) ^c							
No ERC	11.513	1,38 (2,99)	1,32 (2,86)	-0,06 (-0,19 a 0,06)	-0,06 (-0,17 a 0,06)	0,35	0,02
ERC	1.403	1,72 (6,08)	0,96 (5,81)	-0,76 (-1,11 a -0,40)	-0,62 (-0,95 a -0,29)	< 0,001	

AF: ácido fólico; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

^aEl ajuste se realizó para edad, sexo, tasa de filtrado glomerular, proteinuria, valores séricos de glucosa y de colesterol total, índice de masa corporal, presión arterial sistólica (PAS) basal y promedio de PAS a lo largo del seguimiento.

^bLos valores expresados como número de eventos y su frecuencia relativa (%). En caso de descenso anual de FG, en media ± DE.

^cLa p del test de interacción determina si la presencia de ERC basal modifica los efectos del tratamiento.

tratamiento (p de la interacción = 0,02). De hecho, la terapia con ácido fólico fue más beneficiosa en pacientes con ERC con una reducción en el riesgo de progresión de ERC y de la tasa de reducción de FG del 56 y el 44%, respectivamente; en cambio, este efecto nefroprotector no se ha podido comprobar en los sujetos sin ERC.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La combinación enalapril-ácido fólico frente a enalapril en monoterapia enlentece el curso de ERC en pacientes hipertensos con ERC leve a moderada. El número necesario a tratar fue de 29. Teniendo en cuenta la magnitud del efecto renoprotector, la seguridad y el bajo coste, debería considerarse la terapia con ácido fólico en el manejo de pacientes con ERC con valores basales bajos de ácido fólico.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio CSPT demostró previamente que la terapia con ácido fólico reducía el riesgo de ictus en pacientes con valores basales bajos de ácido fólico.

Es conocido que un adecuado control tensional enlentece el curso de progresión de la ERC. En este estudio, ambos grupos eran comparables en cuanto al grado de control de la PA. Parece, por tanto, que el efecto beneficioso objetivado sobre la progresión de ERC no se puede atribuir a un buen control de la PA.

La hiperhomocisteinemia es un hallazgo común en pacientes con ERC. En estudios previos, reducciones de los valores séricos de homocisteína no tuvieron efecto alguno sobre la función renal o incluso han reportado resultados contradictorios (HOST.DIVINE). Esas discrepancias se deben probablemente a las características basales de los pacientes en esos estudios (valores basales de ácido fólico más altos y mayor prevalencia de ERC avanzada), también a los esquemas de tratamiento (la dosis de ácido fólico administrada más alta y la combinación con vitamina B). Parece que valores séricos elevados de folato en sangre conllevan efectos vasculares y renales no bien definidos todavía. Otra posible explicación es que este efecto renoprotector del ácido fólico se puede contrarrestar por posibles efectos tóxicos derivados de la combinación con otras vitaminas B. El presente estudio, por lo tanto, es el primero en objetivar el efecto nefroprotector del ácido fólico.

Desde el punto de vista metodológico, si bien tratándose de un subestudio, es un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, en un grupo de población homogéneo, lo que le confiere cierta validez tanto externa como interna. Como limitaciones cabe destacar que el tamaño muestral (el grupo con ERC) no es lo suficientemente grande como para detectar posibles interacciones sobre el efecto encontrado del ácido fólico. La función renal solo se determinó 2 veces, basal y al final, lo que no permite una evaluación exacta en los cambios en la función renal a lo largo del tiempo. Otra limitación son los valores basales bajos de ácido fólico en la población del estudio, lo que, en principio, impide extrapolar esos resultados a otras poblaciones con valores basales más altos de folato.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coinciden con los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Renoprotección

Tema: Suplementación con ácido fólico y progresión de ERC

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Subestudio de ensayo clínico. Renoprotección. Progresión de ERC. Ácido fólico. Pacientes hipertensos. China

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huo Y. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPT randomized clinical trial. JAMA. 2015;313:1325-35.

¿Influye el uso de inhibidores de la bomba de protones en la incidencia y progresión de la enfermedad renal crónica?

Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153-63.

Análisis crítico: **Borja Quiroga**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2017;9(1):27-29

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo a partir de una base de datos administrativa (Departamento de Veteranos de Estados Unidos). Los pacientes son seguidos durante 5 años tras la prescripción de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o antagonista del receptor H_2 de la histamina (aH_2) o hasta su fallecimiento. Posteriormente se confirman los hallazgos comparando con pacientes control que no tomen ninguno de los fármacos.

■ Ámbito



Sistema de salud del Departamento de Veteranos de Estados Unidos.

■ Pacientes



Se analiza una cohorte de pacientes sin enfermedad renal crónica —ERC— (definida como 2 mediciones con filtrado glomerular estimado [FGe] > 60 ml/min/1,73 m² al menos 90 días antes del inicio de los fármacos) y que en un período de 2 años (1 de octubre de 2006 a 30 de septiembre de 2008) reciben por primera vez tratamiento con IBP (n = 173.321) o aH_2 (n = 20.270). Se incluyeron siempre que no tuvieran registrada una prescripción de ninguno de los 2 fármacos en los 7 años anteriores (entre 1 de octubre de 1999 y 30 de septiembre de 2006). Posteriormente se compararon con pacientes que no habían recibido ninguno de los 2 fármacos procedentes del mismo registro (n = 173.321).

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Evaluaciones

Se recogieron variables epidemiológicas (edad, sexo, raza), FGe (utilizando la ecuación CKD-EPI), diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, hepatitis C, VIH, demencia y enfermedades condicionantes del uso de IBP (enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal alta, úlcera péptica, infección por *Helicobacter pylori*, esófago de Barret, acalasia, estenosis y adenocarcinoma esofágico). El seguimiento se estableció entre la fecha de inicio de la administración

del fármaco (IBP o aH_2) y la fecha del primer FGe alterado considerado como inicio de la ERC, fallecimiento o, en caso de no producirse, 5 años tras el inicio del estudio. Como variables predictoras del evento final se establecieron todas las recogidas basalmente.

■ Variable resultado

La variable resultado fue la incidencia de ERC y la progresión de enfermedad renal durante los 5 años de seguimiento. Se definió incidencia de ERC como la presencia de FGe < 60 ml/min/1,73 m² en 2 determinaciones separadas más de 90 días. Se definió progresión de enfermedad renal cuando disminuyó el FGe > 30%, doblar la creatinina sérica, desarrollo de ERC terminal (ERCT). Se definió una variable combinada consistente en la presencia de ERCT o disminución del FGe > 50%.

■ Estadística

Se realizó un análisis univariante para detectar diferencias entre los 2 grupos (IBP y aH_2). Posteriormente se realizaron diferentes modelos multivariantes utilizando la regresión de Cox para evaluar el riesgo relativo de desarrollar ERC y progresión de enfermedad renal en pacientes que usaban IBP en comparación con aH_2 . Para evitar variables de confusión se realizaron 2 análisis de sensibilidad aplicando el *Propensity Score Matching* (pareamiento por puntaje de propensión). En el primero se apareó la prescripción de IBP y aH_2 (n = 20.270 en cada grupo). En el segundo se seleccionó a un grupo de pacientes sin tratamiento para aparearlo con el grupo de IBP (n = 173.321). En ambos modelos se utilizaron como variables predictoras el FGe basal: edad, raza, sexo, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades pulmonares crónicas, hepatitis C, VIH, demencia, reflujo gastroesofágico, hemorragia digestiva alta, úlcera péptica, infección por *H. pylori*, esófago de Barret, acalasia, estenosis y adenocarcinoma esofágico. Se controló el desarrollo de un fracaso renal agudo como condicionante para desarrollar ERC, ajustando uno de los modelos para dicha situación.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

La incidencia de presentar una determinación de FGe < 60 ml/min/1,73 m² fue significativamente superior en el grupo de IBP frente al de aH₂. Asimismo, la incidencia de ERC también resultó superior en el grupo de IBP frente al de aH₂. Se mantuvo el poder predictivo en ambas situaciones tras el ajuste de varios modelos multivariantes a través de la regresión de Cox (*hazard ratio* [HR]: 1,22 y 1,28, respectivamente). En la tabla 1 se detallan estos resultados.

En cuanto a la progresión de ERC, se encontró un aumento de incidencia de doblar la creatinina o de deterioro de FGe de más del 30% en los pacientes que consumían IBP. Esta asociación mantuvo su poder predictivo tras el ajuste por diversas variables de confusión (HR: 1,53 y 1,32, respectivamente). De la misma manera, la incidencia de enfermedad renal terminal fue significativamente superior en el grupo de IBP (HR: 1,96). En una variable combinada compuesta por ERCT o disminución del FGe > 50%, se estableció una asociación independiente y significativa en los paciente consumidores de IBP (HR: 1,47). En la tabla 1 se detallan estos resultados.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la exposición a IBP supone un aumento de riesgo de presentar ERC, así como de su progresión y la de ERCT. Además, esta asociación es independiente del desarrollo de fracaso renal agudo por dichos fármacos y se correlaciona con el tiempo de exposición.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de IBP se encuentra generalizado en la población general y se asume prácticamente que están exentos de efectos adversos. Sin embargo, su relación con el desarrollo de fracaso renal agudo presenta cada vez más evidencias¹. En el trabajo que se discute, se examina la asociación entre estos fármacos y el desarrollo de ERC y de progresión de esta, basándose los autores en una gran base de datos epidemiológica americana². A pesar de que no se puede establecer causalidad por el carácter del estudio, los resultados son contundentes, y demuestran una asociación entre incidencia de ERC y su progresión significativamente superior en los pacientes a los que se administra IBP en comparación con aH₂ o frente a los que no toman ninguno de estos fármacos. Así, por ejemplo, el riesgo de desarrollar ERC fue un 28% mayor en los pacientes que tomaban IBP frente a los que tomaban aH₂ y un 81% mayor frente a los controles. El riesgo de desarrollar ambas también se asoció significativamente con el tiempo de exposición. Todos los modelos utilizados para calcular los riesgos se ajustaron para multitud de variables minimizando los sesgos en la evaluación pronóstica de los pacientes.

Tabla 1. Asociación entre incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) y progresión de la ERC con el uso de inhibidor de la bomba de protones (IBP) en comparación con antagonista de los receptores H₂ de la histamina (aH₂) y con controles en las poblaciones estudiadas

	IBP (n = 173.321) frente a aH ₂ (n = 20.270)	IBP (n = 20.270) frente a aH ₂ (n = 20.270)*	IBP (n = 173.321) frente a control (n = 173.321)*
	(HR, IC del 95%)	(HR, IC del 95%)	(HR, IC del 95%)
Incidencia de FGe > 60 ml/min/1,73 m²	1,22 (1,18-1,26)	1,23 (1,17-1,30)	1,57 (1,54-1,60)
Incidencia de ERC	1,28 (1,23-1,34)	1,28 (1,18-1,38)	1,81 (1,76-1,86)
Doblar creatinina sérica	1,53 (1,42-1,65)	1,63 (1,47-1,81)	1,86 (1,80-1,93)
Deterioro > 30% de FGe	1,32 (1,28-1,37)	1,32 (1,25-1,39)	1,67 (1,64-1,70)
ERCT	1,96 (1,21-3,18)	1,48 (0,49-4,50)	1,61 (1,26-2,04)
ERCT o deterioro > 50% de FGe (compuesto)	1,47 (1,38-1,57)	1,59 (1,45-1,74)	1,83 (1,77-1,89)

ERCT: enfermedad renal crónica terminal; FGe: filtrado glomerular estimado; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

*Pareamiento por puntaje de propensión o *propensity score matching*.

En el trabajo existen ciertas limitaciones como son su carácter retrospectivo, la inclusión de pacientes varones mayores únicamente, los procesos intercurrentes o los posibles errores administrativos al ser datos obtenidos automáticamente. A pesar de ello, los resultados son plausibles y concuerdan con otros publicados recientemente también basados en registros epidemiológicos^{3,4}. Además, el estudio de Xie et al² presenta puntos fuertes interesantes como son la realización de estudios de sensibilidad mediante pareamiento por puntaje de propensión o el ajuste de los resultados para los pacientes que desarrollaron fracaso renal agudo. Respecto a este último aspecto, los autores sugieren una relación entre deterioros agudos de función renal subclínicos y el desarrollo de ERC con el uso de IBP. Esta es una de las incógnitas derivadas del presente trabajo. Por otro lado, debido a la exclusión de pacientes con ERC previa, la relación entre progresión en pacientes con función renal deteriorada y el uso de IBP aún permanece en duda.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque se trata de un trabajo retrospectivo epidemiológico, se demuestra una asociación indiscutible entre el uso de IBP y el desarrollo y progresión de la enfermedad renal. La realización de este trabajo en un subgrupo de población concreta y el tipo de estudio hace necesaria una confirmación en diferentes poblaciones y con estudios más robustos desde el punto de vista metodológico que demuestren causalidad como ensayos clínicos aleatorizados.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica

Subtema: Incidencia y progresión de enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Epidemiología clínica. Enfermedad renal crónica terminal. Enfermedad renal crónica. Progresión de enfermedad renal crónica. Progresión renal

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016;29:611-6.
2. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153-63.
3. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238-46.
4. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17:112.

¿Puede ser el rituximab una opción terapéutica de primera línea en pacientes con nefropatía membranosa idiopática grave?

Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al; GEMRITUX Study Group. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6 Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:348-58.

Análisis crítico: **Eduardo Gutiérrez, Enrique Morales, Manuel Praga**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2017;9(1):30-32

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto, controlado con placebo, realizado desde el 17 de enero de 2012 al 3 de julio de 2014. El período de intervención fue de 6 meses, que se amplió con un estudio de observación hasta los 24 meses. Los pacientes fueron analizados basalmente en la semanas 1 y 2 y a los 3, 6 y 24 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT01508468.

■ Asignación

- Aleatorizado 1:1 (rituximab [RTX] frente a placebo).

■ Enmascaramiento

- No aplicable.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 31 hospitales franceses.

■ Criterios de inclusión

Pacientes con nefropatía membranosa idiopática (NMI) biopsiada en los últimos 2 años. Mayores de 18 años. Proteinuria $\geq 3,5$ g/día o cociente proteinuria/creatinina ≥ 3.500 mg/g. Albúmina < 3 g/dl (SN completo pese a tratamiento óptimo con bloqueo del SRAA durante 6 meses). Filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD-4 > 45 ml/min/1,73 m².

■ Criterios de exclusión

NM secundarias; embarazo/lactancia; infección activa; inmunosupresión en los 3 meses previos; hepatitis B activa o sin desarrollo de anticuerpos.

■ Intervención(es)

- Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 de esta manera:
- Grupo tratamiento de sostén (n = 38): tratamiento no inmunosupresor antiproteinúrico (NIAT).
 - Grupo de tratamiento con RTX (n = 37): los pacientes recibieron RTX a la dosis de 375 mg/m² el día 1 y el día 8 (2 únicas dosis). Todos ellos también recibieron tratamiento NIAT.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo principal combinado de remisión parcial (RP) y/o remisión com-

pleta (RC) a los 6 meses de seguimiento (las definiciones utilizadas fueron de acuerdo a las guías KDIGO-2012).

■ Variables secundarias

Las variables secundarias fueron: a) variación de la proteinuria, cociente proteinuria/creatinina en orina a los 3 y 6 meses; b) variación de la albúmina a los 3 y 6 meses; c) evolución de la función renal (creatinina sérica y FGe) a los 3 y 6 meses; d) modificación del perfil lipídico: triglicéridos, colesterol total y cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad); e) variación en el peso; f) porcentaje de pacientes que requirieron diuréticos; g) pacientes con anticuerpos antirreceptor tipo M de la fosfolipasa A2 (anti-PLA2R) positivos basalmente, en el día 8 y a los 3 y 6 meses; porcentaje de pacientes con disminución de anti-PLA2R a los 3 y 6 meses; título de anticuerpos anti-PLA2R basalmente, en el día 8 y a los 3 y 6 meses en todos los pacientes y en los pacientes con títulos basales positivos. Se evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzaron un nuevo concepto como "remisión inmunológica completa", y h) determinación de linfocitos B CD19 a los 3 y 6 meses. Probablemente debido al corto seguimiento se incluyó un objetivo secundario post-hoc definido como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción de proteinuria $> 50\%$ junto con un incremento de un 30% de la albúmina sérica a los 6 meses de seguimiento.

■ Tamaño muestral



Se seleccionaron 80 pacientes, de los que finalmente fueron aleatorizados 77 (3 no firmaron el consentimiento informado). Se realizó cálculo previo del tamaño muestral que garantizara alcanzar la potencia estadística deseada (estimación de medias y proporciones con un error absoluto ϵ y una confianza $1-\alpha$) asumiendo una tasa de remisión del 20% en el grupo NIAT. Treinta y nueve pacientes fueron aleatorizados a la rama de RTX + NIAT, de los que finalizaron el seguimiento 37 (2 retiradas tempranas por decisión del investigador principal) y 38 fueron a la rama de NIAT, 35 se siguieron durante 3 meses (1 excluido por "violación" del protocolo y 2 por decisión del investigador) y finalizaron el estudio 32 pacientes (3 exclusiones por decisión del investigador principal).

■ Estadística

Se realizó análisis con intención de tratar en todo paciente aleatorizado a cualquiera de los 2 grupos de tratamiento. El ensayo fue diseñado para establecer la superioridad del RTX en términos de eficacia definida por el número de remisiones. Se realizaron análisis de regresión logística para identificar potenciales factores pronósticos de remisión. Las posibles variables de interés

fueron analizadas en estudios univariados y multivariados. Se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.3.

■ Promoción

El patrocinador del estudio fue una entidad pública (Assistance Publique-Hôpitaux de París) y recibió financiación de diferentes becas, entre ellas una del Ministerio de Sanidad de Francia. El rituximab fue donado por Hoffmann-La Roche.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

La variable principal del estudio (RC y/o RP) no se alcanzó a los 6 meses, que fue el tiempo inicialmente previsto para el ensayo. La tasa de remisión en el grupo control fue del 21%, frente al 35% en el grupo de RTX ($p = 0,21$). Por lo tanto, el objetivo primario no obtuvo significación estadística en el tiempo para el que se diseñó. El objetivo primario sí se alcanzó cuando el ensayo se amplió a un período de observación de hasta los 24 meses. En estos 18 meses adicionales, no recogidos en el diseño inicial, se observó un incremento de la remisión hasta el 34,2% en el grupo control (13/38; 5 pacientes durante el período de seguimiento) y hasta el 64,9% en el grupo de RTX (24/37; 11 pacientes durante el período de seguimiento) ($p < 0,01$). Es importante resaltar que todos los pacientes se incluyeron con intención de tratar. La RC se alcanzó en solo 7 pacientes en el grupo RTX, frente a únicamente 1 en el grupo NIAT (el 18,9 frente al 2,6%; $p = 0,03$), con un tiempo medio en alcanzar la remisión de 7 meses (5,5-10,5).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El efecto positivo del RTX en la remisión de la proteinuria (RP y/o RC) ocurre a partir de los 6 meses, consiguiéndose una tasa de remisión significativamente superior en la rama con RTX frente al tratamiento conservador. Los valores de anticuerpos anti-PLA2R son marcadores tempranos del efecto positivo del RTX. El RTX tiene un buen perfil de seguridad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La justificación del ensayo se sustenta en la ausencia de una evidencia robusta sobre la eficacia del RTX en el tratamiento de la NMI. Diversos estudios observacionales han demostrado que el RTX podría inducir una tasa similar o incluso superior de respuesta (RC y/o RP) con menos efectos secundarios en comparación con terapias basadas en agentes alquilantes o calcineurínicos. En estos estudios, la tasa de remisión global oscilaba entre el 65-85%, con una respuesta media obtenida entre los 5 y 24 meses similar a la descrita con el resto de tratamientos ensayados.

Este estudio es el primer ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que intenta demostrar la superioridad de una pauta de 2 dosis de RTX frente a un tratamiento de soporte convencional, hecho que le otorga un gran valor clínico. Sin embargo, el objetivo primario del estudio no fue alcanzado a los 6 meses, el 21% en el grupo control frente al 35% en el grupo con RTX (no significativo). Para lograr dicho objetivo fue preciso prolongar el estudio con un período de observación de hasta 24 meses, tiempo en el cual la remisión se incrementó hasta el 34% en el grupo control y hasta el 65% en el grupo con RTX, con lo que se alcanzó la significación estadística ($p = 0,01$) tras una mediana de seguimiento de 17 meses (tabla 1). La mediana de la remisión fue de 7 meses, dato que orienta

Tabla 1. Resultados del análisis de eficacia del tratamiento a lo largo del seguimiento

	Grupo RTX (n = 37)	Grupo NIAT (n = 38)	OR (IC del 95%)	p
Remisión (RC y/o RP)	13 (35,1%)	8 (21,1%)	–	0,21
Disminución anti-PLA2R (3 meses)	14/25 (56%)	1/23 (4,3%)	–	< 0,001
Remisión a los 24 meses	24 (64,9%)	13 (34,2%)	3,5 (1,7-9,2)	< 0,01

Anti-PLA2R: antirreceptor tipo M de la fosfolipasa A2; IC: intervalo de confianza; NIAT: no inmunosupresor antiproteinúrico; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; OR: *odds ratio*; RTX: rituximab.

sobre la opción de buscar un tiempo ideal objetivo de al menos 12 meses para futuros ensayos. Esto se apoya, además, en el interesante hallazgo de una alta tasa de remisión espontánea en el grupo control, no solo durante los primeros 6 meses sino también en los siguientes 18 meses (13%). Entre las posibles explicaciones del fallo en el objetivo primario del estudio se podría aducir la alta tasa de remisión espontánea en el grupo control, la tasa de remisión menor de lo esperado en el grupo con RTX y, especialmente, la corta duración del ensayo, y más si tenemos en cuenta que la proteinuria se puede comportar como un marcador tardío de eficacia del tratamiento. En un análisis posterior (post-hoc), un objetivo combinado definido como una reducción de la proteinuria > 50% con un incremento > 30% en la albúmina a los 6 meses se alcanzó significativamente más en el grupo con RTX. Sin embargo, el efecto positivo sobre la albúmina y el título de anticuerpos anti-PLA2R fue temprano, y ya se observó a los 3 meses y se confirmó a los 6 meses. Una de las principales fortalezas del estudio es la monitorización de los anti-PLA2R, acuñándose el término de “remisión inmunológica completa”, que se alcanzó en el 56% a los 3 meses y en el 50% a los 6 meses en el grupo con RTX, frente al 4,3 y el 12% a los 3 y 6 meses en el grupo control ($p = 0,004$). A su vez, en el estudio multivariable el título de anticuerpos basales (< 275,5 RU/ml) fue el único factor asociado con la remisión a los 6 meses sin que se encontrara significación con los clásicos factores clínicos de predicción de evolución a largo plazo. Por otro lado, en este estudio se confirma que los valores de linfocitos CD20 no predicen la remisión de la proteinuria, hecho que puede ser relevante a la hora de monitorizar y establecer estrategias terapéuticas futuras.

Una conclusión importante del estudio es la seguridad del RTX. De esta manera se puede decir que 2 dosis de RTX (375 mg/m²) no se asociaron con efectos secundarios relevantes, a diferencia de lo descrito con otras pautas inmunosupresoras. Otra de las conclusiones a considerar en el futuro es la posibilidad de incluir en el concepto de remisión los valores séricos de albúmina y los títulos de anticuerpos anti-PLA2R. La importancia de este ensayo radica fundamentalmente en ser el primer ensayo diseñado para demostrar la utilidad del RTX como primera línea de tratamiento en la NMI.

Sin embargo, el ensayo cuenta con algunas debilidades que obligarán a nuevos estudios de confirmación como son el recortado tiempo de seguimiento (los autores refieren que ha sido “deliberado” para evitar heterogeneidad en el tratamiento), que imposibilita valorar la influencia de la inmunosupresión en la tasa de recurrencia (uno de los principales hándicaps de las pautas basadas en calcineurínicos), y el elevado número de remisiones parciales junto con el acontecer de dichas remisiones en un porcentaje importante de los casos durante el período de observación.

Para aportar más información sobre la utilidad del tratamiento inmunosupresor en la NMI están en marcha 2 estudios aleatorizados prospectivos controlados como el MENTOR (NCT 01180036), que aportará datos sobre el tratamiento con ciclosporina frente a RTX, y el estudio STARMEN (NCT 01955187), en el que se comparará la pauta modificada de Ponticelli con esteroides y ciclofosfamida frente a tacrolimus con una dosis de RTX previa a la retirada del calcineurínico.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se trata del primer estudio prospectivo aleatorizado para evaluar la eficacia del RTX en el tratamiento de primera línea de la NMI, lo que le confiere un gran valor clínico. Pese a que el estudio tiene importantes limitaciones y debilidades, aporta información relevante que viene a confirmar la necesidad de esperar el tiempo suficiente en busca de la remisión espontánea, la necesidad de tiempos de seguimiento más prolongados para evaluar correctamente la tasa global de remisión y de recidiva y la posible utilidad de los anticuerpos anti-PLA2R como biomarcadores tempranos de respuesta y predictores basales de esta.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Nefropatía membranosa

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Nefropatía membranosa. Rituximab. Proteinuria. Remisión completa y parcial. Anticuerpos anti-PLA2R

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte —primer estudio aleatorizado de tratamiento con rituximab en NMI— (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: www.cebm.net/ocebml-levels-of-evidence).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Cattran DC, Brenchley P. Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:i22-9.

Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:443-58.

Ponticelli C, Glasscock RJ. Membranous nephropathy—a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:609-16.

¿Es beneficioso un control intensivo de la presión arterial en pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico agudo?

Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375;11:1033-43.

Análisis crítico: **José Antonio García Donaire, Nieves Martell-Claros, María Abad-Cardiel**

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2017;9(2):33-36

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, 2 grupos de tratamiento paralelos, realizado desde mayo de 2011 hasta marzo de 2016 con seguimiento de 3 meses. Evaluación de pacientes a las 24 h, 30 días y 3 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT01176565.

■ Asignación

- Aleatorización informatizada a través de página web con empleo de algoritmos para equilibrar la asignación de las ramas de tratamiento en relación con el centro de reclutamiento, resultado de la escala de Glasgow (GCS) basal, edad y presencia de hemorragia intraventricular.

■ Enmascaramiento

- Estudio abierto. La evaluación y comparación de la tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste a las 24 h fue ciega para el investigador.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 110 centros de Estados Unidos, Japón, China, Taiwán, Corea del Sur y Alemania. El 56% de los pacientes eran asiáticos.

■ Pacientes

- Se aleatorizaron 1.000 pacientes, 500 asignados a cada grupo de tratamiento, con los siguientes criterios:

■ Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Posibilidad de iniciar tratamiento con nicardipino intravenoso (i.v.) en las primeras 4,5 h desde el inicio de los síntomas.
- Signos clínicos consistentes con el diagnóstico de ictus, incluyendo alteración del lenguaje, la función motora, la situación cognitiva y/o la visión, mirada y actitud negligente.
- Resultado de la GCS \geq 5 a la llegada a urgencias.
- Cociente internacional normalizado $<$ 1,5.
- TC craneal con resultado de hematoma intraparenquimatoso craneal (HIC) con medición del volumen de hematoma $<$ 60 ml.

- Para los pacientes aleatorizados antes de la medicación antihipertensiva i.v.: presión arterial (PA) sistólica (PAS) $>$ 180 mmHg sin reducción espontánea de la PA por debajo de 180 mmHg.
- Para los pacientes aleatorizados después de la medicación antihipertensiva i.v.: PAS $>$ 180 mmHg sin reducción espontánea de la PA por debajo de 140 mmHg.
- Firma del consentimiento informado.

■ Criterios de exclusión

- Neoplasia, aneurisma, traumatismo o malformación vascular como causa de la hemorragia cerebral causante del HIC.
- HIC localizado en regiones infratentoriales.
- Hemorragia intraventricular con contenido hemático que rellena un ventrículo lateral o más de la mitad de ambos ventrículos cerebrales.
- Paciente que requiere cirugía de evacuación urgente.
- Embarazo o lactancia.
- Uso de dabigatrán en las 48 h previas.
- Recuento plaquetario $<$ 50.000/ μ l.
- Intolerancia al nicardipino.
- Discapacidad severa
- Paciente que requiere tratamiento agresivo en UCI.

■ Intervención(es)

Los 1.000 pacientes fueron aleatorizados a los 2 grupos de tratamiento de la siguiente manera:

- Grupo de tratamiento intensivo (GTI) (n = 500): nicardipino i.v. en infusión a 5 mg/h, con incremento de 2,5 mg/h cada 15 min hasta alcanzar el objetivo de PAS $<$ 140 mmHg o dosis máxima de 15 mg/h. Infusión extra de labetalol (bolos de 5-20 mg i.v. cada 15 min) permitido.
- Grupo de tratamiento estándar (GTE) (n = 500): nicardipino i.v. en infusión a 5 mg/h, con incremento de 2,5 mg/h cada 15 min hasta alcanzar el objetivo de PAS $<$ 180 mmHg o dosis máxima de 15 mg/h. Infusión extra de labetalol (bolos de 5-20 mg i.v. cada 15 min) permitido.

■ Variables de resultado

Variable principal

- Muerte o discapacidad definida por la escala de Rankin modificada (resultado, 4-6) a los 3 meses del inicio del tratamiento.

Variabes secundarias

- Calidad de vida medida por la escala EuroQOL.
- Expansión del hematoma medido por TC.

■ Tamaño muestral



La hipótesis principal fue que el GTI sería al menos un 10% (riesgo relativo: 0,83) superior al estándar, asumiendo una tasa de muerte o discapacidad del 60% en el GTE basado en la bibliografía, una probabilidad de error tipo I de 0,05 y una probabilidad de error tipo II de 0,10. La estimación del tamaño muestral fue de 1.042 pacientes. Se evaluaron un total de 8.532 pacientes, logrando la aleatorización para el estudio en 1.000, lo que cumplió con criterios estadísticos. El estudio fue interrumpido ligeramente antes de alcanzar la cifra objetivo debido a la

práctica inexistencia de diferencia entre los grupos a estudio (el 1% observado frente al 10% esperado).

El análisis preespecificado primario fue llevado a cabo mediante el principio de intención por tratar con ajuste por edad, resultados del GCS y la presencia de hemorragia intraventricular.

Los datos fueron analizados por el procedimiento PROC GENMOD, versión 9,4.

Los eventos adversos fueron clasificados con el uso de la terminología del *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

■ Promoción

El estudio contó con financiación del National Institute of Neurological Disorders and Stroke y del Intramural Research Fund for Cardiovascular Diseases of the National Cerebral and Cardiovascular Center. La medicación fue aportada por Chiesi USA y Astellas Pharma sin tener ninguna relación con los resultados ni la elaboración del artículo científico.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La edad media de los pacientes fue de 61,9 años, el 62,0% varones y el 56,2% eran asiáticos. La PAS media al ingreso fue de 200,6 ± 27,0 mmHg. La escala GCS fue homogénea entre grupos, resultando un 14,7% de los pacientes < 12. El volumen del HIC medio fue de 10,3 ml. Un 26% de los pacientes presentaba hemorragia intraventricular.

La localización del HIC fue mayoritariamente ganglios basales (51%), tálamo (37%) y lóbulo cerebral (11%). En cuanto a la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial (HTA) era del 82% (GTI) frente al 76,4% (GTE); la diabetes mellitus, del 18,4 (GTI) frente al 16,6% (GTE) y la dislipemia, del 24,4% (GTI) frente al 23,8% (GTE).

Variable principal

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio en relación con la variable principal de muerte o discapacidad (tabla 1). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que lograron los objetivos de PA de una forma rápida, en las primeras 2 h, en comparación con el resto. Los resultados del análisis estadístico están ajustados por edad, escala de GSC al ingreso y presencia de hemorragia ventricular.

■ EFECTOS SECUNDARIOS

Se observó un mayor número de efectos secundarios renales de forma significativa en el GTI durante los 7 días siguientes al período de aleatorización, así como los eventos adversos graves a lo largo del período de seguimiento de 3 meses.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que a la luz de sus resultados no se puede apoyar que una reducción aguda de las cifras de PA hasta un objetivo de PAS < 140 mmHg en pacientes con hemorragia cerebral intraparenquimatosa sea más efectiva en términos de mortalidad y estatus funcional que mantener una PAS entre 140-179 mmHg.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La enfermedad cerebrovascular se encuentra entre las principales causas de muerte, discapacidad severa y gasto sanitario a nivel mundial, siendo el ictus hemorrágico no traumático el que presenta un peor pronóstico. A pesar del conocimiento de su prevalencia, por encima del millón de individuos al año, no existe un consenso internacional sobre el tratamiento médico o quirúrgico más ade-

Tabla 1. Resultados de la variable principal: muerte o discapacidad

	GTI (n = 500)	GTE (n = 500)	RR	p
Muerte o discapacidad (n.º/n.º total, %)	186/481 (38,7)	181/480 (37,7)	1,04 (0,85-1,27)	0,72

GTE: grupo de tratamiento estándar; GTI: grupo de tratamiento intensivo; RR: riesgo relativo.

cuado. Generalmente, la PA suele estar elevada en estos pacientes por múltiples mecanismos: HTA previa, aumento de la presión intracraneal, activación de señales neurovegetativas y vías neuroendocrinas.

La elevación de la PA se ha demostrado como un potente factor predictor pronóstico. Sin embargo, no existe consenso sobre la forma terapéutica más adecuada para contrarrestar su potencial patogénico. De hecho, el debate está presente sobre si un marcado descenso de la PA en los primeros días tras el inicio de los síntomas de la HIC puede estar relacionado con un mejor pronóstico a corto, medio y largo plazo. El presente estudio se marcó como objetivo responder a esta pregunta.

A la luz de la publicación de los resultados de este estudio, el ATACH-2, se confirma que la estrategia más agresiva de descenso de la PA en pacientes con ictus hemorrágico agudo, no aporta beneficio clínico a corto plazo en cuanto a descenso de mortalidad y/o establecimiento de discapacidad grave junto a percepción de mejor calidad de vida, en comparación con el mantenimiento de cifras de PA significativamente más elevadas. No obstante, es importante señalar que la seguridad se mantiene durante el estudio de forma similar en ambas ramas de tratamiento, si bien se produce un deterioro de función renal más marcado en el grupo de tratamiento intensivo a corto plazo. De todos modos, es destacable que los pacientes incluidos en el ATACH-2 tienen una morbimortalidad significativamente menor a lo publicado en la bibliografía (el 37 frente al 60%).

Es relevante tener en consideración que el grupo de pacientes incluidos en el estudio, en aras de homogeneizar la muestra y la metodología del tratamiento, puede contener sesgos que reducen su reproducibilidad en la práctica clínica habitual: la muestra contiene mayoritariamente pacientes asiáticos, más del 50%, y entran con un Glasgow bastante favorable, pues el 56% de los pacientes tiene la máxima puntuación en el score.

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias y de la seguridad en función del grupo de tratamiento

	GTI (n = 500)	GTE (n = 500)	RR	p
Expansión hematoma, n.º/n.º total (%)	85/450 (18,9)	104/426 (24,4)	0,78 (0,58-1,03)	0,08
Deterioro neurológico en primeras 24 h, n (%)	55 (11)	40 (8)	1,39 (0,92-2,09)	0,11
Eventos adversos graves en relación con el tratamiento en primeras 72 h, n (%)	8(1,6)	6 (1,2)	1,37 (0,47-3,95)	0,56
Cualquier evento adverso en 3 meses, n (%)	128 (25,6)	100 (20)	1,03 (1-1,69)	0,05
Cualquier evento renal en los primeros 7 días, n (%)	45 (9)	20 (4)	2,32 (1,37-3,94)	0,0018
Hipotensión en primeras 72 h, n (%)	6 (1,2)	3 (0,6)	1,96 (0,49-7,87)	0,34
Muerte, n (%)	33 (6,6)	34 (6,8)	0,99 (0,61-1,6)	0,97
EQ-5D escala de utilidad, media (rango)	0,7 (-0,1 a 1)	0,7 (0-1)	-0,02 (-0,05 a 0,02)	0,29
EQ-5D escala visual, media (rango)	62,5 (0-100)	70 (0-100)	-1,32 (-5,25 a 2,6)	0,51

GTE: grupo de tratamiento estándar; GTI: grupo de tratamiento intensivo; RR: riesgo relativo.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio en relación con la expansión del hematoma, deterioro neurológico, eventos adversos graves, hipotensión, muerte o escalas de discapacidad. Se observó un significativamente mayor número de cualquier tipo de eventos adversos y eventos renales en los primeros 7 días. Los resultados del análisis estadístico están ajustados por edad, escala de GSC al ingreso y presencia de hemorragia ventricular.

La metodología, asimismo, carece del enmascaramiento necesario, lo que genera una mayor debilidad de los resultados. Otra crítica al estudio es el uso generalizado de nicardipino como tratamiento fundamental, que no es rutinario en todos los centros sanitarios de forma global.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En resumen, los resultados del estudio aportan datos sobre el debate del objetivo de PA a lograr en pacientes en fase aguda de un ictus hemorrágico intraparenquimatoso no extenso, no complicado. Los datos no avalan la agresividad del tratamiento inicial por no aportar beneficio clínico, si bien, en conjunto, el ATACH-2 demuestra que una protocolización de la atención a estos pacientes puede mejorar su morbimortalidad.

■ CLASIFICACION

Subespecialidad: Hipertensión arterial

Palabras clave: Ictus hemorrágico. Objetivos presión arterial. Hematoma cerebral. Nicardipino. Morbimortalidad. Enfermedad cerebrovascular

■ NOTAS CLINICAS

Como comentario final, es muy importante destacar la poca relevancia que se aporta en general a la metodología de la medida de la PA. En el contexto del paciente estable, en consulta o en su domicilio, se observa una elevación rutinaria de las cifras de PA por hiperactividad simpática. Por ello, la protocolización de la medida es crucial. En el contexto en el que se desarrolla el estudio ATACH-2, esta condición toma una significación mayor por la hiperactividad adrenérgica del paciente con un ictus hemorrágico. Los datos que podrían ofrecer otras formas de medida de la PA y la hemodinámica vascular en general podrían aportar luz sobre este controvertido debate.

¿Son útiles los vasos humanos descelularizados obtenidos mediante técnicas de bioingeniería en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5D?

Lawson JH, Glickman MH, Ilzecki M, Jakimowicz T, Jaroszynski A, Peden EK, et al. Bioengineered human acellular vessels for dialysis access in patients with end-stage renal disease: two phase 2 single-arm trials. *Lancet*. 2016;387:2026-34.

Análisis crítico: Néstor Fontseré¹, Gaspar Mestres²

¹ Unidad Funcional de Acceso Vascular. Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic. Barcelona

² Unidad Funcional de Acceso Vascular. Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2017;9(2):37-39

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico en fase 2, un brazo de tratamiento, realizado y analizado independientemente en 2 países: Estados Unidos y Polonia. Los pacientes fueron seguidos al menos 12 meses.

■ Asignación

- No aleatoria.

■ Enmascaramiento

- No existente.

■ Ámbito

- Seis centros distintos en Estados Unidos y Polonia.

■ Pacientes

- Se incluyen pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5D, mayores de 18 años, que fueron excluidos para implantación de fístula arteriovenosa (FAV) nativa (FAVn). Se excluyen pacientes con una FAV protésica (FAVp) previa o antecedentes de enfermedad vascular periférica en la extremidad seleccionada, conocimiento o sospecha clínica de obstrucción de troncos venosos superiores, insuficiencia cardíaca clase funcional III o IV (NYHA), infarto de miocardio o accidente vasculocerebral en los 6 meses previos, taquicardia ventricular o angina inestable, neoplasia activa en el último año o expectativa de vida < 12 meses. En los centros de Estados Unidos también se excluyeron los pacientes en lista de espera para trasplante renal.

■ Intervención

Se obtuvieron vasos humanos descelularizados de 6 mm de diámetro y 35-42 cm de longitud mediante técnica de bioingeniería humana. En todos los casos se implantaron los accesos vasculares arteriovenosos en

la extremidad superior de los pacientes a modo de *loop*, según técnica quirúrgica convencional: 59 humeroaxilares y 1 axiloaxilar.

■ Variables de resultado principales

- Análisis de la aparición de rechazo inmunológico o infección del injerto, aneurismas, fallo mecánico o técnico e incidencia de efectos adversos durante el seguimiento.
- Análisis de las permeabilidades: primaria, primaria asistida y secundaria a los 6 meses del estudio.
 - Permeabilidad primaria: tiempo que transcurre con acceso vascular funcionando hasta algún tipo de intervención necesaria para mantener la permeabilidad (angioplastia con catéter-balón o trombectomía endovascular).
 - Permeabilidad primaria asistida: tiempo transcurrido hasta la trombosis del acceso vascular.
 - Permeabilidad secundaria: tiempo transcurrido desde la implantación quirúrgica del acceso hasta su pérdida o abandono.

■ Variables secundarias

Análisis de las permeabilidades y aparición de eventos adversos a los 12, 18 y 24 meses del estudio.

■ Tamaño muestral

- No se ha realizado análisis del tamaño muestral, dado que no es un estudio comparativo sino una fase 2 de un ensayo clínico. Se incluyeron un total de 60 pacientes (20 de Estados Unidos y 40 de Polonia).

■ Promoción o patrocinio

La empresa productora de estos injertos (Humacyte) ha diseñado el estudio, ha recolectado, analizado e interpretado los datos, y ha escrito el artículo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Las características de los 2 grupos de estudio fueron similares con una edad media de 61 ± 8 años en Estados Unidos y 59 ± 10 años en Polonia; sin embargo, la proporción de mujeres y la incidencia de diabetes, enfermedad cardiovascular, ictus y vasculopatía periférica resultaron mayores en la población americana. En ambos estudios, los pacientes tenían antecedentes de accesos vasculares previos (rango, 1-9). La media de seguimiento resultó de $16 \pm 7,6$ meses y 8 pacientes fueron censurados (4 muertes, 1 trasplante renal y 3 retiradas del consentimiento). Los pacientes tomaron aspirina 75-325 mg/día vía oral después del procedimiento quirúrgico durante el período de seguimiento.

En la tabla 1 se resumen las distintas permeabilidades (primaria, primaria asistida y secundaria) obtenidas en el grupo de estudio. La media del flujo vascular medido por ecografía fue de 1.000 ml/min, manteniéndose estable a lo largo de todo el período de seguimiento. Se inició la canulación del acceso vascular entre las 4 semanas (10 pacientes polacos) y las 8 semanas tras la implantación quirúrgica (20 pacientes americanos y 30 polacos).

La media de intervenciones para mantener la permeabilidad del acceso durante el período de seguimiento fue de 1,89 por paciente-año. Durante el estudio se dejaron de utilizar 10 accesos vasculares (media 2 a 85 semanas tras la implantación), 5 dentro del primer año, 2 por deterioro del vaso tras angioplastia transluminal percutánea con catéter-balón de 8 mm (alteración estructural), 1 ligadura secundaria a neuropatía isquémica monomiélica y 7 estenosis refractarias con trombosis asociada. Se objetivaron un total de 4 muertes no relacionadas con las variables del estudio. No se objetivó ningún caso de infección aguda en el postoperatorio inmediato. A pesar de ello, durante el período de seguimiento se evidenciaron 3 episodios de infección en las zonas de canulación, 1 hematoma resuelto con antibioterapia, 1 caso que precisó reconstrucción quirúrgica de la anastomosis venosa y 1 caso que requirió exéresis quirúrgica por presentar celulitis y cultivos positivos.

Durante el período de seguimiento se reportaron un total de 155 eventos adversos en 33 pacientes para mantener la permeabilidad del acceso vascular. Se constataron un total de 14 pseudoaneurismas en 10 pacientes asociados a las zonas de canulación, de los cuales 2 precisaron de reparación quirúrgica.

No se evidenció ningún caso de rechazo inmunológico o respuesta inflamatoria secundaria a los vasos descelularizados obtenidos mediante bioingeniería humana. Sin embargo, 5 pacientes presentaron elevación de anticuerpos IgG que no se correlacionaron con maniobras de repermeabilización y 3, un panel positivo para el complejo mayor de histocompatibilidad clases I y II a los 6 meses de la implantación (2 casos por reducción del tratamiento inmunosupresor a un trasplante renal previo y 1 por causa desconocida). En el estudio histológico del vaso obtenido a las 16 semanas, los autores constatan algunos marcadores positivos (CD 68+, actina de músculo liso) que se podrían correlacionar con un proceso de remodelado vascular (repoblación) con células del huésped.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los vasos humanos descelularizados obtenidos mediante técnicas de bioingeniería humana presentan una buena tolerancia con escasa respuesta inmunogénica por parte del huésped. A pesar de que resultan necesarios futuros estudios prospectivos y aleatorizados, podrían representar una alternativa con una buena resistencia a las canulaciones repetidas (> 1 año), baja tasa de aneurismas, buena permeabilidad secundaria y escasas complicaciones infecciosas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La FAVn representa el acceso vascular de elección sobre la base de la mayor supervivencia, menores complicaciones y mejor coste-efectividad¹. A pesar de los peores resultados de las FAVp (con politetrafluoroetileno [PTFE]), su implantación ha aumentado

Tabla 1. Permeabilidades primaria, primaria asistida y secundaria a los 6, 12, 18 y 24 meses

Permeabilidades	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Primaria, % (IC del 95%)	63% (47-72)	28% (17-40)	18% (9-30)	15% (6-27)
Primaria asistida, % (IC del 95%)	73% (57-81)	38% (26-51)	30% (17-43)	25% (12-40)
Secundaria, % (IC del 95%)	97% (85-98)	89% (74-93)	81% (66-90)	80% (61-87)

IC: intervalo de confianza.

dadas las crecientes comorbilidades asociadas y mayor longevidad de la población actual con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis². Entre las complicaciones asociadas a los injertos cabe destacar la hiperplasia neointimal venosa, fundamentalmente a nivel de la anastomosis venosa, la trombosis y la infección. Según algunos estudios, hasta el 90% de los pacientes que presentan trombosis de su FAVp tiene hiperplasia de la neointima venosa que condiciona la presencia de estenosis significativa³.

El equipo de Lawson JH y Humacyte tratan de buscar una mejor alternativa a los injertos protésicos de PTFE. No es el primer intento; se han publicado otras alternativas (homoinjertos arteriales y venosos, aloinjertos, conductos de tejido autólogo diseñados con bioingeniería, etc.), pero todas ellas han fracasado al intentar mejorar los resultados del PTFE, y sobre todo han demostrado dilataciones y degeneraciones tisulares en el seguimiento. Sin embargo, los resultados preliminares de este estudio muestran algo esperanzador: obtienen una permeabilidad primaria similar al PTFE y una permeabilidad secundaria superior (el 89 frente al 55-65% a 1 año)^{3,4}, con una menor tasa de infecciones (el 1,3% paciente-año), similar a las FAVn⁵.

Existen numerosas limitaciones en el estudio. Los autores no reportan la aplicación de ningún método específico para la monitorización del acceso vascular, cuando es conocido el impacto negativo de la angioplastia preventiva en la aparición de la hiperplasia neointimal venosa acelerada, con el riesgo de trombosis y pérdida del acceso⁶ (nuevas guías de acceso vascular del GEMAV 2017). Los 2 países participantes empezaron a incluir pacientes en períodos diferentes, con protocolos de tratamiento y seguimiento algo distintos, pacientes no homogéneos (más comórbidos y con peores permeabilidades en Estados Unidos) y protocolos sin criterios similares de trombectomía del injerto tras una oclusión (trombectomía simple, y *stent* tras trombosis repetida en Polonia y trombectomía más *stent* inicialmente en Estados Unidos), con lo que curiosamente los pacientes americanos sufren menos procedimientos por año. En el título y en el estudio se describen 2 ensayos fase 2 aparentemente independientes, como cabría esperar ante estos grupos y protocolos distintos y según su registro NCT independiente, pero finalmente los resultados se analizan conjuntamente (ensayo clínico fase 2 multicéntrico). El tamaño muestral (60 pacientes) es algo escaso para un ensayo fase 2, y no aporta análisis de costes.

Pero, a pesar de las múltiples limitaciones, este estudio ofrece una salida esperanzadora en un campo con grandes limitaciones con los materiales actualmente disponibles, por lo que estaremos esperando ansiosamente los resultados de estudios fase 3 comparando estos injertos con los habituales de PTFE.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La obtención de vasos humanos descelularizados mediante técnicas de bioingeniería humana puede representar una alternativa futura en el campo del acceso vascular. Sin embargo sería necesario el diseño de futuros estudios clínicos multicéntricos y aleatorizados que analicen sus ventajas, así como su coste-efectividad respecto a las FAVp convencionales tipo PTFE.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Fracaso renal crónico

Tema: Acceso vascular para hemodiálisis

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NKF-K/DOQI 2006 update vascular Access. Guideline 2: selection and placement of hemodialysis access. Am J Kidney Dis. 2006;48 (1 Suppl 1): s192-200.
2. Chan MR, Sanchez RJ, Young HN, Yevzlin AS. Vascular access outcomes in the elderly hemodialysis population: a USRDS study. Semin Dial. 2007;20:606-10.
3. Dixon BS, Beck GJ, Vazquez MA, Greenberg A, Delmez JA, Allon M, et al; DAC Study Group. Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. N Engl J Med. 2009;360:2191-201.
4. Bermudez P, Fontseré N, Mestres G, García-Gámez A, Barrufet M, Burrel M, et al. Endovascular revascularization of hemodialysis thrombosed grafts with the hydrodynamic thrombectomy catheter. Our 7-year experience. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017;40:252-9.
5. Huber TS, Carter JW, Carter RL, Seeger JM. Patency of autogenous and polytetrafluoroethylene upper extremity arteriovenous hemodialysis accesses: a systematic review. J Vasc Surg. 2003;38:1005-11.
6. Tuka V, Slavikova M, Krupickova Z, Mokrejsova M, Chytilova E, Malik J. Short-term outcomes of borderline stenoses in vascular accesses with PTFE grafts. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:3193-7.

El ejercicio físico asociado a suplementos nutricionales orales durante la hemodiálisis, ¿mejora realmente el estado nutricional y la calidad de vida percibida por los pacientes?

Martin-Alemañy G, Valdez-Ortiz R, Olvera-Soto G, Gomez-Guerrero I, Aguire-Esquivel G, Cantu-Quintanilla G, et al. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1712-20.

Análisis crítico: Rocío Zamora¹, María Zamora², Juan Antonio Abascal³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital General de Villalba. Collado Villalba, Madrid

² Servicio de Rehabilitación. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

³ Servicio de Medicina Preventiva. Centro de Estudios y Desarrollo Sanitarios. Zaragoza

NefroPlus 2017;9(2):40-46

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico experimental con grupo de control equivalente. Seguimiento de 12 semanas. Evaluación de los pacientes: basal, en semana 6 y en semana 12. Registrado en el comité de ética del Hospital General de México (número de registro DI/15/105/03/020).

■ Asignación

- Asignación aleatoria en proporción 1:1. Método de aleatorización no especificado. Sin estratificación.

■ Enmascaramiento

- Sin enmascaramiento.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital General de México (Ciudad de México).

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Hemodiálisis regular 2 veces por semana, consentimiento informado firmado, cualquier sexo, edad superior a 18 años, sin actividad física.

■ Criterios de exclusión

Pacientes con amputaciones, hospitalización en los últimos 3 meses, asistencia insatisfactoria a las sesiones de hemodiálisis, embarazo, palidez excesiva, disnea grave, fístula femoral, arritmias, dolor precordial, impedimentos ortopédicos o neurológicos, así como alteraciones cognitivas que afecten a su participación. También fueron excluidos pacientes con intolerancia a suplemento nutricional oral (ONS), intolerancia o contraindicaciones a los ejercicios rutinarios o con complicaciones cardiovasculares durante el estudio.

■ Intervención

■ Grupo control (suplemento nutricional oral)

ONS especializado para el mantenimiento diario de pacientes en diálisis (434 kcal, 19,2 g de proteínas y 22,8 g de lípidos [Nepro®, Abbott Nutrition]). Aunque inicialmente el número de pacientes asignados aleatoriamente fue de 22, a las 12 semanas quedaron reducidos a 19.

■ Grupo de tratamiento (suplemento nutricional oral + ejercicio físico)

El mismo ONS que el grupo control más 2 sesiones semanales de ejercicio físico en resistencia (RE), que se realizaban en la segunda hora de su sesión de diálisis, siguiendo los criterios de una versión adaptada del programa "Exercise: A Guide for People on Dialysis". La administración del ONS se realizó en 2 mitades: la primera durante la primera hora de diálisis y la segunda después de la sesión de entrenamiento. El RE es la variable independiente del estudio, ya que se pretende comprobar si introduce diferencias entre los grupos.

Aunque inicialmente el número de pacientes asignados aleatoriamente fue de 22, a las 12 semanas quedaron reducidos a 17.

■ Variables de resultado

■ Indicadores de la composición corporal, parámetros bioquímicos y evaluación de la calidad de vida

Se trata de las 3 variables dependientes más importantes del estudio.

■ Ingesta de comida

Con 2 medidas: ingesta de proteínas dietéticas (DPI) e ingesta de energía dietética (DEI) (Nepro with Carb Steady, Abbott Nutrition).

Pérdida de energía proteica

La pérdida de energía proteica (PEW) se diagnosticó con 3 criterios positivos: índice de masa corporal < 23 kg/m², albúmina < 3,8 g/dl y AMB (área muscular del brazo) reducida.

■ Tamaño muestral

De un grupo inicial de 72 pacientes se seleccionaron al azar 44, repartiéndolos también aleatoriamente entre los 2 grupos (control y tratamiento). La mortalidad experimental fue de 3 pacientes en el grupo control por cambio de unidad de diálisis y 5 en el grupo de trata-

miento, 2 por cambio de unidad de diálisis, 2 por trasplante y 1 por muerte por bacteriemia. Finalmente concluyeron el estudio 19 pacientes en el grupo control y 17 en el de tratamiento.

■ Promoción

Los autores no declaran soporte financiero ni conflicto de intereses. Si bien, los suplementos orales utilizados pertenecen a Abbott, parece indicar que se trata de una decisión del investigador y no tanto de una intervención por parte de la empresa farmacéutica.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se evaluaron grupos equivalentes con edad media de 34 años y sexo predominante femenino (58%). Se midió etiología, frecuencia de diálisis, comorbilidades, composición corporal, test de laboratorio, PEW y acceso vascular. Las diferencias en todas estas variables entre el grupo control y el de tratamiento fueron no significativas (tabla 1).

Aunque ninguna de las variables muestra diferencias estadísticamente significativas, llama la atención las diferentes etiologías de la enfermedad renal entre el grupo control y el de tratamiento, con unos porcentajes distribuidos de manera muy dispar (el 42% de etiología desconocida en el grupo control frente al 65% en el grupo de tratamiento; el 32% de "otras etiologías" en el grupo control frente al 12% en el grupo de tratamiento).

Variables principales

- **Indicadores de la composición corporal.** Todos los parámetros antropométricos se incrementaron significativamente en ambos grupos (intragrupo —comparación de medidas dentro del mismo grupo—), tanto a las 6 semanas de iniciado el tratamiento como al final, a las 12 semanas, con respecto a las medidas iniciales (tabla 2). No existen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratamiento (intergrupo —la comparación de medidas entre los grupos control y tratamiento—) ni a las 6 semanas ni al finalizar a las 12 semanas.
- **Parámetros bioquímicos.** En el *grupo control*, a las 6 semanas se da un incremento significativo de la hemoglobina (de 8,1 a 9,2 g/dl) y la albúmina (de 3,5 a 3,7 g/dl) y un decremento significativo de la creatinina (15,7 a 12,7 g/dl). A las 12 semanas tan solo encontramos un incremento significativo de la albúmina (de 3,5 a 3,7 g/dl). Todos ellos respecto a la línea base. En el *grupo tratamiento*, a las 6 semanas encontramos también un incremento significativo de la hemoglobina (de 7,4 a 9 g/dl) y la albúmina (3,3 a 3,7 g/dl). A las 12 semanas tan solo encontramos, de nuevo, un incremento significativo de la albúmina (3,3 a 3,7 g/dl). Todos ellos con respecto a la línea base (tabla 3).
- **Calidad de vida.** Las diferencias encontradas antes y después de la intervención (comparación de línea base con 12 semanas) en el grupo control fue un incremento significativo del rol físico en la parte genérica del KDQOL-SF, y en el grupo experimental, en la parte específica, fue un incremento en la variable carga de la enfermedad renal, y en la parte genérica, una mejora en la variable percepción general de salud y en función social (tabla 4).

Variables secundarias

Como variables secundarias, el estudio analiza el efecto de la intervención sobre:

- **Ingesta de comida.** Encontrando que la DEI es significativamente diferente en la comparación de la línea base con la medida tomada a las 12 semanas de tratamiento (ONS: 27 frente a 35 kcal/kg/día; ONS + RE: 27 frente a 36 kcal/kg/día). En ambos grupos se produce un incremento significativo (intragrupo). Resultados similares se observan también en la variable DPI, con un incremento significativo también en ambos grupos (ONS: 1,0 frente a 1,6 g/kg/día; ONS + RE: 1,0 frente a 1,6 g/kg/día, igualmente). Las diferencias en ambas variables no fueron significativas entre los grupos (intergrupo), ni al inicio ni al final del tratamiento.
- **PEW.** Con una reducción de la prevalencia también en ambos grupos que pasa del 58 al 11% en el grupo control (ONS) y del 53 al 18% en el grupo tratamiento (ONS + RE) en las medidas intragrupo. En las medidas intergrupo, no existe diferencia significativa en la prevalencia de PEW entre los grupos, ni al inicio ni al final del tratamiento.

Tabla 1. Características demográficas de composición corporal y análisis de laboratorio

	Total (n = 36)	ONS (n = 19)	ONS + RE (n = 17)	p
Edad (años)	34 (24,5-43)	30 (24-47)	35 (24-41,5)	0,940
Sexo femenino	21 (58,3)	11 (57,9)	10 (58,8)	0,924
Etiología				0,090
Desconocida	19 (52,8)	8 (42,1)	11 (64,7)	
Diabetes mellitus	1 (2,8)	0 (0)	1 (5,9)	
Enfermedad glomerular	2 (5,6)	2 (10,5)	0 (0)	
Hipertensión	6 (16,7)	3 (15,8)	3 (17,6)	
Otras	8 (22,2)	6 (31,6)	2 (11,8)	
Frecuencia de diálisis				0,303
2 veces por semana	30 (83,3)	17 (89,5)	13 (76,5)	
3 veces por semana	6(16,7)	2(10,5)	4 (23,5)	
Comorbilidad				0,487
Diabetes mellitus	3 (8,3)	1 (5,3)	2 (11,8)	
Hipertensión	25 (69,4)	12 (63,2)	13 (76,5)	
Parámetros antropométricos				
IMC (kg/m ²)	20,6 (19-22)	21 (18,3-22,1)	20,4 (19,4-23)	0,601
CMB (cm)	23,6 (22-26)	24 (21,3-26)	23,5 (22-27,3)	0,861
CMBs (mm)	209 (193-240,5)	205 (192-238,6)	211,2 (191,3-245)	0,924
AMB (cm ²)	30,2 ± 12,09	28,5 ± 11,49	32 ± 12,8	0,366
Pliegue tricípital (mm)	8,4 ± 4,4	7,7 ± 3,4	9,1 ± 5,3	0,578
Grasa corporal % (mediante antropometría)	18,4 ± 7,6	17 ± 6,5	20 ± 8,6	0,257
Fuerza muscular puño (<i>handgrip</i>) (kg)	18,2 (14-23,7)	16 (10-24)	20 (16-24,5)	0,273
R (Ω)	584 (491-660)	585,2 (505,3-664)	572,6 (488-641)	0,579
Xc (Ω)	61 (45,4-73,4)	63 (46,7-77)	57,8 (44,7-72,6)	0,590
Ángulo de fase (°)	5,8 ± 1,2	5,9 ± 1,4	5,8 ± 0,9	0,851
Parámetros de laboratorio				
Hemoglobina (g/dl)	8 (6,6-9,2)	8,1 (7-10)	7,4 (6,6-9,1)	0,949
Recuento de linfocitos (células/μl)	916,8 ± 378,4	997 ± 378	826 ± 368,5	0,181
Creatinina (mg/dl)	14,9 ± 4,9	15,7 ± 5	13,9 ± 4,9	0,284
Albúmina (g/dl)	3,4 ± 0,28	3,5 ± 0,29	3,3 ± 0,25	0,118
Fósforo (mg/dl)	6,3 ± 2,7	6,4 ± 2,8	6,2 ± 2,7	0,846
Potasio (mmol/dl)	5,9 (5-6,1)	6 (5,4-6,3)	5,5 (4,4-6)	0,123

(continúa)

Tabla 1. Características demográficas de composición corporal y análisis de laboratorio (Cont.)

	Total (n = 36)	ONS (n = 19)	ONS + RE (n = 17)	p
PEW	20 (55)	11 (57,8)	9 (52,9)	0,396
Acceso vascular				0,546
Catéter	11	7	4	
FAV	25	12	13	

AMB: área muscular del brazo; CMB: circunferencia media del brazo; CMsB: circunferencia muscular del brazo; FAV: fistula arteriovenosa; IMC: índice de masa corporal; ONS: suplementos nutricionales orales; PEW: *protein-energy wasting* (pérdida de energía proteica); R: resistencia de 50 kHz; RE: ejercicios de resistencia; Xc: reactancia de 50 kHz.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La introducción del RE en el tratamiento de los enfermos renales sometidos a hemodiálisis y con ONS no produce una mejora significativa en ninguno de los indicadores de la composición corporal. Tampoco se da una mejora sustancial en los parámetros bioquímicos, si bien sí que se observan mejoras en la percepción general de salud y en la función social.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El diseño experimental es el adecuado a las pretensiones del estudio, con un grupo de control equivalente y medidas tanto intergrupo como intragrupo. Las medidas intragrupo, además, incluyen 3 momentos temporales (línea base, 6 semanas y 12 semanas) lo que enriquece la comprensión del fenómeno estudiado. El uso de la aleatorización, tanto en la selección como en la asignación de los sujetos a los grupos, proporciona fiabilidad a la investigación, al eliminar muchas de las variables extrañas que pudieran estar afectando a los resultados. La ausencia de diferencias en la medida de la línea base garantiza la equivalencia de los grupos al inicio. Por otra parte, el amplio número de variables incluidas en el análisis le proporciona consistencia y validez.

El contraste de hipótesis para la media a través de la t de Student es un método estadístico potente, capaz de detectar muy bien las diferencias entre grupos o dentro de los grupos. Sin embargo, para la realización de los métodos paramétricos, como la t de Student, sería deseable contar con un número de participantes superior, al menos 30 en cada grupo. O bien, haber realizado las comprobaciones de normalidad de las distribuciones y homogeneidad de las varianzas que no aparecen nombradas en el estudio. También se utilizaron las pruebas de la U de Mann-Whitney para medidas intergrupo y la W de Wilcoxon para medidas intragrupo en los casos de distribuciones no paramétricas.

Existen algunas diferencias significativas en calidad de vida que tampoco se mencionan en el texto.

El presente estudio tiene implicaciones clínicas importantes. Más importante aún, si tenemos en cuenta investigaciones similares que han llegado a la conclusión de los beneficios de los suplementos orales y el ejercicio físico en los pacientes en hemodiálisis¹. Sería recomendable la realización de futuros ensayos clínicos con una muestra mayor, ampliando la duración en el tiempo de la intervención y registrando además parámetros bioquímicos e inflamatorios, como pueden ser la prealbúmina, el colesterol, la transferrina, la proteína C reactiva y otros muchos no incluidos en el texto analizado.

Con todo ello, podríamos proporcionar a los nefrólogos una estrategia eficaz para superar un trastorno nutricional altamente prevalente en una población de pacientes de muy alto riesgo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

A pesar de que este ensayo concluye que no existen diferencias significativas entre ambos grupos, hay numerosas publicaciones que apoyan el beneficio del ONS y del RE intradiálisis por separado, por lo que sería recomendable la realización de más estudios a largo plazo.

Tabla 2. Cambios en la composición corporal a través de medidas antropométricas, fuerza muscular (dinamómetro) y análisis de la impedancia bioeléctrica

	ONS				ONS + RE			
	Basal (n = 19)	6 semanas (n = 19)	12 semanas (n = 19)	Δ^c	Basal (n = 17)	6 semanas (n = 17)	12 semanas (n = 17)	Δ^d
Peso (kg)	46,5 (43-52)	48 (45-53) ^a	48,5 (45-54) ^a	1 (0,0-2)	51 (46-56,7)	51 (46,5-58) ^b	51,5 (46,5-58) ^b	0,7 (0,25-1,5)
IMC (kg/m²)	21 (18,3-22,1)	21,3 (20-22) ^a	21,3 (20,1-22,2) ^a	0,4 (0,0-0,9)	20,4 (19,4-23)	20,7 (19,6-23) ^b	20,7 (19,6-23,6) ^b	0,30 (0,10-0,60)
CMB (cm)	24 (21,3-26)	24,5 (23-26,5) ^a	24,5 (23-27) ^a	0,2 (0,0-1,2)	23,5 (22-27,3)	24,5 (22,8-27) ^b	24,7 (23-27,5) ^b	0,7 (0,1-1,1)
CMSB (mm)	205 (192-238,6)	219 (201,4-238,6) ^a	220 (202,4-244,3) ^a	2,7 (0,0-9,1)	211,2 (191,3-245)	216,7 (197-239) ^b	217,4 (200,6-241,7) ^b	7 (0,4-10)
AMB (cm²)	28,5 ± 11,49	29,2 ± 7,6 ^a	29,7 ± 7,5 ^a	0,71 ± 6,1	32 ± 12,8	29 ± 9,9 ^b	29,8 ± 9,7 ^b	-2,3 ± 7,7
Pliegue tricipital (mm)	7,7 ± 3,4	8,1 ± 3,5 ^a	8,1 ± 3,6 ^a	0,42 ± 1,01	9,1 ± 5,3	9,5 ± 5,3 ^b	9,5 ± 5,4 ^b	0,35 ± 0,93
FM% de antropometría	17 ± 6,5	17,6 ± 6,3 ^a	17,6 ± 6,5 ^a	0,63 ± 1,3	20 ± 8,6	21,2 ± 8,9 ^b	20,3 ± 9 ^b	0,34 ± 1
Fuerza muscular puño (kg)	16(10-24)	18,2 (11,5-26) ^a	20,6 (15-27) ^a	1 (0-3)	20 (16-24,5)	20,2 (17,5-30) ^b	22 (17,5-31) ^b	2,6 (0,35-4,6)
R (Ω)	585,2 (505,3-664)	598 (559-666) ^a	567 (529-634) ^a	-12 (-32 a 24)	572,6 (488-641)	553 (515-655) ^b	538 (486-657) ^b	0,7 (-35,3 a 47,2)
Xc (Ω)	63 (46,7-77)	64 (51-78) ^a	64 (47-65) ^a	-1,6 (-6 a 9,1)	57,8 (44,7-72,6)	58 (48-74) ^b	57,7 (49,6-78,6) ^b	2,7 (-1,3 a 10)
Ángulo de fase (°)	5,9 ± 1,4	6 ± 1,5 ^a	6,2 ± 1,4 ^a	0,16 ± 0,31	5,8 ± 0,9	5,9 ± 0,9 ^b	6,1 ± 0,75 ^b	0,33 ± 0,47

AMB: área muscular del brazo; CMB: circunferencia media del brazo; CMSB: circunferencia muscular del brazo; FM%: masa grasa como porcentaje del peso corporal;

IMC: índice de masa corporal; ONS: suplementos nutricionales orales; R: resistencia de 50 kHz; RE: ejercicios de resistencia; Xc: reactancia de 50 kHz.

No se encontró diferencia estadística en deltas entre grupos.

Los indicadores antropométricos son media ± DP o mediana (primer y tercer cuartiles).

^ap < 0,05, en comparación con el grupo ONS basal.

^bp < 0,05, en comparación con el grupo ONS + RE basal.

^cΔ: diferencia entre basal y 6 semanas.

^dΔ: diferencia entre basal y 12 semanas.

Tabla 3. Cambios en los parámetros bioquímicos durante el estudio

	ONS				ONS + RE					
	Basal (n = 19)	6 semanas (n = 19)	Δ^c	12 semanas (n = 19)	Δ^d	Basal (n = 17)	6 semanas (n = 17)	Δ^c	12 semanas (n = 17)	Δ^d
Hemoglobina (g/dl)	8,1 (7-10)	9,2 (8-10) ^a	1,1 (-0,4 a 2,8)	8,4 (7,4-10)	0,2 (-0,7 a 1,2)	7,4 (6,6-9,1)	9 (7,6-10) ^b	1,1 (0,3-1,7)	9 (7,7-10)	1,3 (-0,05 a 2,3)
Recuento de linfocitos (células/μl)	977,6 (767- 1.165)	878,4 (764- 1.068)	-81,4 (-317,1 a 220,3)	996,3 (886,2- 1,161)	35,3 (-140,5 a 228,6)	702 (586,5- 1.022,85)	877,2 (654,5- 1.014)	50,1 (-169,8 a 203,2)	720 (637,2- 798,5)	-25,5 (319,3- 68,55)
Creatinina (mg/dl)	15,7 \pm 5	12,7 \pm 5,4 ^a	-3 \pm 5,8	13,7 \pm 4,8	-2 \pm 5,3	13,9 \pm 4,9	12,1 \pm 6	-1,8 \pm 5,7	12,4 \pm 4,2	-1,5 \pm 3,5
Albúmina (g/dl)	3,5 \pm 0,29	3,7 \pm 0,46 ^a	0,21 \pm 0,34	3,7 \pm 0,35 ^a	0,16 \pm 0,25	3,3 \pm 0,25	3,7 \pm 0,38 ^b	0,29 \pm 0,32	3,7 \pm 0,33 ^b	0,28 \pm 0,22
Fósforo (mg/dl)	6,4 \pm 2,8	5,7 \pm 2,5	-0,68 \pm 2,4	5,7 \pm 1,9	-0,67 \pm 2,6	6,2 \pm 2,7	5,5 \pm 2,3	-0,65 \pm 3,1	6,4 \pm 2	0,20 \pm 2,6
Potasio (mmol/dl)	6 (5,4-6,3)	5,1 (4,5-5,8)	-0,6 (-1 a 0,5)	5,9 (5,2-6,7)	0,0 (-0,8 a 0,7)	5,5 (4,9-6)	5 (4,4-6)	-0,1 (-0,65 a 0,30)	5,1 (4,8-5,4)	-0,2 (-1 a 0,15)

ONS: suplementos nutricionales orales; RE: ejercicios de resistencia.

Los indicadores bioquímicos son media \pm DP o mediana (primer y tercer cuartiles).

No se encontró diferencia estadística en deltas entre grupos.

^ap < 0,05, en comparación con el grupo ONS basal.

^bp < 0,05, en comparación con el grupo ONS + RE basal.

^c Δ : diferencia entre basal y a las 6 semanas.

^d Δ : diferencia entre basal y a las 12 semanas.

Tabla 4. Evaluación de la calidad de vida mediante el cuestionario KDQOL-SF antes (Pre) y después (Post) de la intervención

	ONS			ONS + RE		
	Pre	Post	p	Pre	Post	p
Síntomas	75,6 ± 13,5	70,1 ± 16,6	0,06	72,8 ± 12,8	76,6 ± 14,8	0,22
Efectos de la enfermedad renal	64 ± 18,6	70,2 ± 21,1	0,09	57 ± 26,8	70 ± 25	0,05
Carga de la enfermedad renal	41,3 ± 26	44,3 ± 26,4	0,51	28,6 ± 23,9	44,5 ± 30,8	0,04
Situación laboral	30 ± 41	27,5 ± 41,2	0,77	28,2 ± 36,3	25,3 ± 36,7	0,81
Función cognitiva	38 ± 20,9	33 ± 20,5	0,33	31,7 ± 31,8	25,4 ± 30	0,34
Calidad de la interacción social	33,7 ± 20	33 ± 22	0,91	35 ± 27,4	30,8 ± 27,3	0,47
Función sexual	83,8 ± 33	88,3 ± 23,3	0,41	92,18 ± 17	96 ± 12,7	0,49
Sueño	60,1 ± 21,7	63,9 ± 25	0,57	66 ± 17,6	67 ± 19,5	0,86
Apoyo social	59,1 ± 30,8	70 ± 21,3	0,13	76 ± 29,1	68,7 ± 26,4	0,51
Motivación del personal de diálisis	83,7 ± 12,9	80 ± 17,4	0,39	84,4 ± 23	79,7 ± 12	0,47
Satisfacción del paciente	65 ± 20,9	66,7 ± 21,7	0,74	72,9 ± 19,1	63,5 ± 21,3	0,12
Función física	66 ± 27	59,7 ± 26,4	0,25	63,1 ± 22,4	71,3 ± 22,3	0,18
Papel físico	36,3 ± 40	68,8 ± 41,2	0,02	51,6 ± 43,3	65,6 ± 40,7	0,33
Dolor	67,6 ± 28,5	65,4 ± 34,7	0,8	69 ± 31	77,3 ± 21,2	0,16
Percepción general de salud	46,8 ± 16	51 ± 14,1	0,24	52,2 ± 19,7	44 ± 17,9	0,01
Bienestar emocional	63 ± 15,4	65,6 ± 17,3	0,49	68,5 ± 22,6	76,8 ± 19,4	0,25
Papel emocional	65,05 ± 43,8	73,4 ± 33,3	0,43	68,8 ± 39,3	85,4 ± 29,7	0,25
Función social	66,3 ± 23,7	76,4 ± 25,5	0,2	54 ± 24,1	79,8 ± 29	0,01
Energía/fatiga	58,7 ± 24	68,1 ± 20	0,06	51,9 ± 21	57,2 ± 26	0,27

ONS: suplementos nutricionales orales; RE: ejercicios de resistencia.
Los datos son media ± SD.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Nutrición y ejercicio físico

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hemodiálisis. Nutrición. Ejercicio físico. Pérdida de energía proteica. Suplemento nutricional oral

NIVEL DE EVIDENCIA: Alta

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizier TA. Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1362-9.

¿Aumenta la tasa de hospitalización en pacientes con diálisis peritoneal asistida comparada con hemodiálisis?

Oliver MJ, Al-Jaishi AA, Dixon SN, Perl J, Jain AK, Lavoie SD, et al. Hospitalization Rates for Patients on Assisted Peritoneal Dialysis Compared with In-Center Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1606-14.

Análisis crítico: **Juan Pérez Martínez, Agustín Ortega Cerrato**

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

NefroPlus 2017;9(2):47-49

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo a partir de una base de datos administrativa. El seguimiento se realizó desde el inicio de diálisis hasta su salida por trasplante o fallecimiento, con un período de reclutamiento desde enero de 2004 hasta julio de 2013.

■ Asignación

- No hay asignación. Los grupos obedecen a la elección de técnica dialítica por el paciente: hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal asistida (DP).

■ Enmascaramiento

- No hay enmascaramiento.

■ Ámbito

- Ontario, Canadá.

■ Pacientes

- Se incluyeron 2.334 pacientes que iniciaron diálisis de manera programada y que recibieron tratamiento durante al menos 6 meses. Se excluyeron los siguientes pacientes: recuperación de función renal, pacientes que inician HD pero no se puede ofertar DP, pacientes que no eran candidatos a ofertarles ambas técnicas (problemas médicos, sociales), pacientes que fallecen

antes de iniciar terapia en domicilio, pacientes que no empiezan diálisis en domicilio tras 90 días del inicio de la diálisis y pacientes que inician DP sin asistencia.

■ Intervención(es)

El estudio se realiza con intención de tratar. A los pacientes en DP asistida se les entrena sobre la base de los programas educativos respecto a su modalidad de tratamiento (aunque esta educación no está estandarizada). Los pacientes que reciben DP asistida, tanto por personal sanitario como por familiares, son asignados al mismo grupo.

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue comparar la tasa de hospitalización entre los 2 grupos. Las variables secundarias incluyen las causas específicas de hospitalización, y si estas estaban o no relacionadas con la diálisis, las razones para el cese del tratamiento dialítico y la tasa de visitas de enfermería al domicilio.

■ Tamaño muestral

- No se ha realizado evaluación sobre el tamaño muestral.

■ Promoción

No existe patrocinio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos tras puntaje de propensión, ajustando por probabilidad de que un paciente recibiera DP asistida en función de las covariantes.

Tabla. Resultados de las variables primaria y secundaria

Variable	Grupo DP (n = 151)	Grupo HD (n = 693)	p
Variable principal			
Tasa de hospitalización	11,1 días/paciente/año (IC del 95%: 9,4-13,0)	12,9 días/paciente/año (IC del 95%: 10,3-16,1)	0,19
Variables secundarias			
Visitas hospitalarias	0,80 visitas/paciente/año (IC del 95%: 0,72-0,88)	0,71 visitas/paciente/año (IC del 95%: 0,61-0,86)	0,12
Hospitalizaciones por cuestiones relacionadas con la diálisis	2,4 días/paciente/año (IC del 95%: 1,8-3,2)	1,6 días/paciente/año (IC del 95%: 1,1-2,3)	0,04
Hospitalizaciones por cuestiones no relacionadas con la diálisis	8,6 días/paciente/año	11,2 días/paciente/año	0,04
Trasplante	0,04/paciente/año (IC del 95%: 0,02-0,06)	0,03/paciente/año (IC del 95%: 0,01-0,06)	0,75
Mortalidad	0,11/paciente/año (IC del 95%: 0,08-0,14)	0,11/paciente/año (IC del 95%: 0,07-0,16)	0,94

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la DP asistida en el domicilio es una alternativa segura a la HD en términos de riesgo de hospitalización, y subrayan que las peritonitis y los fallos en la técnica son las principales causas de hospitalización, por lo que deberían ser estrechamente monitorizadas para equiparar los objetivos con los pacientes que reciben HD. Además, apuntan la necesidad de seguir investigando para entender la influencia de la asistencia en DP en los efectos adversos y cómo afecta al coste-efectividad y a la supervivencia.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un trabajo que extrae información de una base de datos administrativa, que por un lado aporta variables de un gran número de pacientes y con carácter multicéntrico, pero que por otro tiene las limitaciones correspondientes a este tipo de estudios.

El estudio trata de comparar los ingresos hospitalarios en 2 grupos de pacientes, unos que reciben HD y otros que realizan DP asistida en su domicilio. Como decíamos antes, una de las limitaciones del tipo de estudio es la no aleatorización, por lo que las características basales de ambos grupos son diferentes en algunos sentidos, que obligan a hacer ajustes estadísticos previos análisis de los datos. Los autores además reconocen como limitación el diferente reclutamiento de pacientes entre los centros participantes, pues los centros con más experiencia y que más pacientes aportan al trabajo podrían tener menos incidencia de complicaciones y, por tanto, de hospitalizaciones debidas a estos motivos, pero no han sido analizados.

La principal causa de ingreso en los pacientes del grupo de DP asistida son las peritonitis. Nos llama la atención que en un trabajo de DP, que analiza complicaciones, no se refleje en ningún apartado la tasa de peritonitis que tienen los pacientes, pues sería de especial interés conocerla para ver su relación con el número de hospitalizaciones debidas a este aspecto. Y en este sentido, también hay que resaltar que, en el subgrupo de pacientes con DP asistida, se incluyen y se analizan conjuntamente 2 tipos de asistencias que a priori podrían tener diferente influencia en los resultados, como son la asistencia por la familia, por un lado, y la asistencia por personal de enfermería, por otro, que afectarían a la tasa de hospitalización y además a la tasa de peritonitis.

Por último, y de cara a la aplicabilidad de este trabajo en nuestro entorno, hay que destacar un factor que citan los autores, y es que el soporte domiciliario por personal de enfermería a pacientes en DP en Ontario (Canadá) está financiado por el sistema público, un hecho que dista mucho de lo que sucede en nuestro país, por lo que es difícil extrapolar estos resultados a la DP asistida en nuestro país, que no alcanza ni mucho menos las cifras de este trabajo, pues la prevalencia de pacientes en DP en España está por debajo de las cifras de Canadá y aún es mucho menor la prevalencia de pacientes con DP asistida.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio analiza las hospitalizaciones que requieren pacientes en diálisis, sin hallar diferencias entre los 2 grupos analizados, siendo las peritonitis la principal causa de ingreso en el grupo de pacientes con DP asistida. El trabajo se realiza en un ámbito específico y muy diferente al de nuestro país, pues en Canadá tienen una alta prevalencia de DP como técnica dialítica, así como la posibilidad de financiación pública de la asistencia a la DP en el domicilio por parte de personal de enfermería.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis

Tema: Hospitalización, complicaciones

Palabras clave: Hemodiálisis. Diálisis peritoneal. Complicaciones. Hospitalización. Mortalidad

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: www.cebm.net/ocebm-levels-of-evidence)

¿Mejoran a largo plazo la supervivencia y la función renal de los trasplantes renales cuando se tratan con belatacept en lugar de ciclosporina como inmunosupresión primaria?

Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaitte L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2016;374:333-43.

Análisis crítico: **Francisco Valdés Cañedo, Constantino Fernández Rivera, Ángel Alonso Hernández**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

NefroPlus 2017;9(2):50-53

■ Tipo y diseño

- Ensayo clínico multicéntrico diseñado por intención de tratar, aleatorizado, con enmascaramiento parcial, controlado con grupos paralelos y con reclutamiento desde enero de 2006 hasta junio de 2007.

Se analizan resultados a 7 años del estudio BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First line Immunosuppression Trial) registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00256750) y cuyos resultados a 1, 3 y 5 años han sido publicados previamente.

Belatacept es una proteína de fusión IgG1 humana ligada al antígeno 4 asociado al linfocito T (CTLA-4) que bloquea la señal de coestimulación del linfocito T.

■ Asignación



Los pacientes se asignaron aleatoriamente a 3 grupos de tratamiento en relación 1:1:1 con estratificación en función del centro de tratamiento.

De 666 pacientes aleatorizados se trataron 660: 219 con belatacept en régimen más intensivo, 226 con belatacept en régimen no intensivo y 215 con ciclosporina.

Este estudio analiza los datos y proporciona los resultados obtenidos a 84 meses de los pacientes que decidieron continuar una vez finalizado el estudio BENEFIT a los 3 años de su inicio: 153 en el grupo de belatacept intensivo, 163 en el de belatacept menos intensivo y 131 en el de ciclosporina.

■ Seguimiento

El estudio tuvo un seguimiento de 84 meses: 0,2-84 meses en el grupo de belatacept intensivo, 0,03-84 meses en el grupo de belatacept no intensivo y 0,07-84 meses en el grupo de ciclosporina.

■ Enmascaramiento



Ciego durante el primer año para pacientes y personal respecto a la dosificación de belatacept y abierto para los incluidos en régimen de ciclosporina.

■ Ámbito



Participaron 100 centros en 24 países de Norteamérica, Europa, América Latina, Australia, Asia y África.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- Receptores de 18 o más años varones, o mujeres con test de embarazo negativo y en uso de métodos de contracepción, de donante vivo o de cadáver con criterios estándar (no expandidos) e isquemia fría < 24 h.

Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad de base debida a glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I o II o síndrome hemolítico urémico atípico; con enfermedad infecciosa activa o con marcadores positivos para VHC, VHB e VIH; con historia de neoplasia excepto de piel, no melanoma, con excisión en 5 años; adicción a alcohol y drogas; procesos psicóticos invalidantes y baja expectativa de vida por el estado de la enfermedad o por comorbilidad asociada.
- Receptores con pérdida de injerto previo por rechazo agudo; trasplantes concurrentes o previos; presencia de reactividad al panel $\geq 50\%$ en primeros trasplantes o $\geq 30\%$ en retrasplantes.
- Donantes relacionados genéticamente idénticos; de 60 o más años; de 50 o más años con al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: accidente cerebrovascular, hipertensión arterial y creatinina sérica > 1,5 mg/dl; con isquemia fría superior a 24 h, o donación en asistolia.

■ Intervención

Belatacept intensivo intravenoso

0-3 meses: 10 mg/kg los días 1 y 5 y semanas 2, 4, 6, 8 y 12.

4-6 meses: 10 mg/kg las semanas 16, 20 y 24.

> 6 meses: 5 mg/kg cada 4 semanas.

Belatacept no intensivo intravenoso

0-1 mes: 10 mg/kg los días 1 y 5 y semanas 2 y 4.

2-3 meses: 10 mg/kg las semana 8 y 12.

> 3 meses: 5 mg/kg cada 4 semanas.

Ciclosporina oral

Dosis inicial: 4-10 mg/kg/día con ajustes para mantener valores entre 150-300 ng/ml hasta el primer mes y entre 100-250 ng/ml a partir del segundo mes.

Todos los pacientes recibieron baxiliximab en inducción (20 mg intravenosos [i.v.] los días 1 y 4 postrasplante), micofenolato mofetil (2 g/día) y esteroides (500 mg i.v. preoperatoriamente con reducción paulatina a no menos de 2,5 mg el día 15 postrasplante).

■ Variables de resultado**Eficacia**

- Supervivencia a 84 meses de paciente e injerto como objetivo compuesto y de sus componentes individuales.
- Función renal alcanzada a los 84 meses sobre la base de la estimación del filtrado glomerular (FG) por medio de la fórmula MDRD con 6 variables.
- Incidencia acumulada hasta el mes 84 de rechazo agudo diagnosticado por biopsia.

Seguridad

- Incidencia acumulada hasta el mes 84 de anticuerpos específicos del donante.
- Incidencia acumulada hasta el mes 84 de infecciones, neoplasias, enfermedad linfoproliferativa y otros efectos adversos.

En el diseño inicial del estudio se requirieron 220 pacientes en cada grupo asumiendo unas pérdidas del 25% en cada uno de ellos para detectar:

- Una diferencia absoluta inferior al 10% en los límites superiores del intervalo de confianza (IC) en el objetivo de pérdida del paciente o del injerto en cada grupo de belatacept respecto a ciclosporina, con un poder del 95%, asumiendo que el verdadero resultado de supervivencia para cada grupo fuera del 92%.
- Una diferencia del 25% en el objetivo compuesto de alcanzar un FG estimado (FGe) < 60 ml/1,73 m² o una disminución del FG medido con iodotalamato ≥ 10 ml/min/1,73m², con un poder del 99%, considerando que el 7% de los pacientes del grupo de ciclosporina alcanzaría dicho objetivo.

■ Estadística

La supervivencia se analizó con el test de *log-rank* para evaluar el tiempo hasta la muerte o pérdida del injerto, curvas de Kaplan-Meier y mediante los cocientes de posibilidad instantáneos (*hazard ratios* [HR]) con sus IC del 95% obtenidos con el método de regresión de Cox con datos censurados a los 60 y 70 meses.

Se hizo un análisis de sensibilidad con datos censurados para muerte o pérdida del injerto, pero no se ajustó para otras posibles variables de confusión.

La función renal se calculó con las medias y sus IC del 95% de FGe obtenidas tras mediciones múltiples desde el primer mes hasta el mes 84 en cada uno de los grupos de tratamiento. Para el análisis se utilizaron 2 modelos: análisis de la diferencia de medias mediante un test de ANOVA cuando el tiempo fue tratado como una variable categórica (intervalos), o análisis de la diferencia de las pendientes cuando el tiempo fue tratado como una variable continua asumiendo una evolución lineal del FG desde el primer mes hasta el mes 84. Los análisis de sensibilidad se realizaron imputando como 0 el valor del FGe en los casos perdidos por muerte o por pérdida del injerto. La incidencia acumulada de rechazo agudo se calculó con técnicas de Kaplan-Meier y la de efectos adversos, mediante la incidencia acumulada por pacientes/año.

El desarrollo de anticuerpos específicos del donante se estimó mediante proporciones absolutas y con tasas de incidencia acumulada con el método de Kaplan-Meier.

■ Patrocinio

El estudio fue patrocinado por Bristol Myers Squibb, que participó en el diseño del estudio y en la reunión y en el análisis de los datos con el investigador principal y los investigadores colaboradores. El primer autor aseguró la fidelidad de los datos con los requerimientos del protocolo. No hubo acuerdos contractuales que permitieran al patrocinador tener el control único de los datos ni retener su publicación.

■ Aspectos éticolegales

El estudio se realizó de acuerdo con los criterios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar. El ensayo fue aprobado por todos los comités de ética involucrados en cada centro.

■ RESULTADOS**Variables basales**

Respecto a cada grupo de intervención, belatacept intensivo, belatacept no intensivo o ciclosporina, no se encontraron diferencias ni en la edad de los receptores (43,6, 42,6 y 43,5), ni en la frecuencia de diabetes como enfermedad de base (17, 15 y 17%), ni en la distribución étnica, aunque predominaron claramente los pacientes de raza blanca (60, 59 y 63%).

La mayor parte fueron primeros trasplantes (96, 97 y 94%) con una tasa de PRA $\leq 20\%$ en la mayoría de los casos (87, 85 y 90%), realizados en mayor medida con donante vivo (58%), de los cuales el 42% fueron relacionados y el 16%, no relacionados.

Variables de resultado

Se redujo el riesgo de muerte o pérdida del injerto a los 60 y 84 meses en los pacientes tratados con belatacept respecto a los tratados con ciclosporina. A los 60 meses, la reducción de riesgo y el HR fueron del 48% y 0,52 (IC del 95%, 0,31-0,89; $p = 0,01$) en el grupo de belatacept más intensivo y del 52% y 0,48 (IC del 95%, 0,28-0,82; $p = 0,005$) en el grupo de belatacept no intensivo. A los 84 meses, la reducción del riesgo de muerte o pérdida del injerto fue del 43% en ambos grupos de belatacept respecto a ciclosporina, con unos HR de 0,57 (IC del 95%, 0,35-0,95; $p = 0,02$) en el grupo de belatacept intensivo y de 0,57 (IC del 95%, 0,35-0,95; $p = 0,02$) en el de belatacept no intensivo.

Las tasas de mortalidad estimadas por Kaplan-Meier a 36,60 y 84 meses fueron: en el grupo de belatacept intensivo, del 4,1, 6,6 y 9,2%; en el de belatacept no intensivo, del 4,5, 5,7 y 9,2%, y en el de ciclosporina, del 6,8, 12,7 y 14,4%. Los HR en relación con ciclosporina a 60 y 84 meses fueron en el grupo de belatacept intensivo: 0,53 (IC del 95%, 0,27-1,05; $p = 0,049$) y 0,62 (IC del 95%, 0,33-1,14; $p = 0,11$), y en el de belatacept no intensivo: 0,47 (IC del 95%, 0,23-0,94; $p = 0,02$) y 0,55 (IC del 95%, 0,30-1,04; $p = 0,06$).

La pérdida del injerto con datos censurados por muerte estimada por Kaplan-Meier a 36,60 y 84 meses fue en el grupo de belatacept intensivo: 4,1, 4,1 y 4,6%; en el de belatacept no intensivo: 4,7, 4,1 y 9,8%, y en el de ciclosporina: 4,7, 5,4 y 9,8%. Los HR en relación con ciclosporina a 60 y 84 meses fueron: 0,56 (IC del 95%, 0,26-1,23; $p = 0,12$) y 0,56 (IC del 95%, 0,25-1,21; $p = 0,12$) en el grupo de belatacept intensivo y 0,49 (IC del 95%, 0,22-1,09; $p = 0,07$) y 0,59 (IC del 95%, 0,28-1,25; $p = 0,15$) en el grupo de belatacept no intensivo.

La media de FGe a los 12, 36, 60 y 84 meses se incrementó en los pacientes tratados con belatacept intensivo (67, 68,9, 70,2 y 70,4 ml/min/1,73 m²) y belatacept no intensivo (66, 68,9, 70,3 y 72 ml/min/1,73 m²) y descendió en los tratados con ciclosporina (52,5, 48,6, 46,8 y 44,9 ml/min/1,73 m²). Las diferencias en el FGe en cada grupo de belatacept sobre ciclosporina fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El análisis basado en el cambio de la pendiente del FGe desde el mes 1 al mes 84 también mostró una ganancia de filtrado anual de 1,33 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95%, 0,83-1,77) en los pacientes tratados con belatacept en forma intensiva y de 1,39 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95%, 0,93-1,84) en los tratados con belatacept de forma no intensiva. Por el contrario, el FGe descendió en -1,04 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95%, -1,53 a -0,54) en los tratados con ciclosporina. Las diferencias en el FG en cada grupo de belatacept sobre ciclosporina fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Los análisis del FGe se repitieron imputando como 0 el valor para los casos perdidos por muerte del paciente o pérdida del injerto. Las tendencias se mantuvieron a 12, 36, 60 y 84 meses. El FGe fue de 64,3, 64,8, 63,9 y 62 ml/min/1,73 m² con una ganancia media de 0,20 ml/min/1,73m²/año (IC del 95%, -0,38 a 0,78) para el grupo de belatacept intensivo; de 63,8, 65,2, 65,2 y 63,3 ml/min/1,73 m² con una ganancia media de 0,38 ml/min/1,73m²/año (IC del 95%, -0,18 a 0,95) en el grupo de belatacept no intensivo y de 49,8, 44,3, 39,1 y 36,6 ml/min/1,73 m² con un decremento medio de -1,92 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95%, -2,51 a -1,32) en el grupo tratado con ciclosporina. Las diferencias detectadas entre cada grupo de belatacept y el grupo de ciclosporina fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

La incidencia de anticuerpos específicos del donante fue mayor en los pacientes tratados con ciclosporina que en los tratados con belatacept en forma no intensiva o intensiva (17,8, 4,6 y 1,9%; $p < 0,001$).

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de intervención con belatacept en forma intensiva, belatacept no intensiva y ciclosporina respecto al resto de las variables analizadas como incidencia de rechazo agudo diagnosticado por biopsia (24,3, 18,3 y 11,4%); frecuencia acumulada de efectos adversos (70,8, 68,6 y 76%); incidencia acumulada de infecciones (10,6, 10,7 y 13,3 pacientes/año); incidencia acumulada de neoplasias (2,1, 1,8 y 2,6 pacientes/año) o incidencia acumulada de enfermedad linfoproliferativa, tanto en receptores con serología positiva para el virus de Epstein-Barr (0,1, 0,2 y 0,1 pacientes/año) como para los receptores con serología negativa (1,6, 0 y 0,6 pacientes/año). Es interesante señalar que todos los casos de enfermedad linfoproliferativa se produjeron en los primeros 24 meses excepto uno tratado con ciclosporina, que la desarrolló entre 60 y 84 meses. También es destacable reseñar que no se produjo ningún caso entre pacientes con serología negativa para virus de Epstein-Barr entre los pacientes tratados con belatacept de forma menos intensiva.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que los receptores de trasplante renal tratados con belatacept en lugar de ciclosporina como inmunosupresión primaria tienen menor riesgo de perder el trasplante por fallecimiento o pérdida del injerto. Además ponen de relieve que este efecto beneficioso se produce en una fase tan temprana como a los 5 años de seguimiento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ciclosporina es nefrotóxica, induce enfermedad cardiovascular, no previene totalmente el desarrollo de anticuerpos específicos del donante y puede asociarse a mala adherencia terapéutica. Belatacept no es nefrotóxica y se propone como alternativa a la ciclosporina.

Los estudios BENEFIT (criterios de selección más estrictos) y BENEFIT-EXT (criterios flexibles) exploraron los efectos sobre la supervivencia del trasplante renal y sobre la función del injerto al sustituir ciclosporina por belatacept en inmunosupresión primaria. Sus resultados avalaron la aprobación de belatacept para uso en trasplante por la Food and Drug Administration y por la European Medicines Agency en el año 2011.

Las fortalezas y limitaciones de este estudio están en el diseño del BENEFIT del que proviene. Por ejemplo, los criterios de selección de donantes y receptores ajustan bien las variables con potencial influencia en los resultados, pero dificultan su generalización al tipo de trasplante más habitual.

Las variables basales de los pacientes y los resultados de la aleatorización están en otros estudios del BENEFIT, que refieren su distribución similar en los grupos de intervención como cabría esperar del proceso de selección y aleatorización, aunque no se detalla claramente la metodología usada.

La estratificación por centros facilita el reclutamiento y la generalización de resultados, aunque en el estudio no se explica si cada centro cumplió con el cupo de pacientes asignado previamente de forma proporcional.

No se pudo enmascarar al grupo de ciclosporina y probablemente se palió el problema si los introductores de los datos desconocían a qué grupo de intervención estaban asignados los pacientes.

La elección de variable de supervivencia compuesta es razonable, porque ambos componentes tienen gran importancia clínica y la intervención tiene efecto sobre cada uno de ellos.

Para evaluar la supervivencia se hizo un análisis de sensibilidad con censura por muerte o pérdida del injerto y la función renal se ajustó para casos perdidos. No se ajustaron otras variables con potencial influencia en los resultados, probablemente asumiendo su distribución por igual en los grupos de intervención como resultado de la selección y aleatorización de los pacientes.

Creemos que los resultados de supervivencia proporcionados como diferencia de riesgos sobrestiman el efecto y, al no proporcionar herramientas como el riesgo relativo, no permiten calcular el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento.

Otras limitaciones que señalan los autores del estudio son: la no comparación de belatacept con tacrolimus, que es el anticalcineurínico de uso habitual; el que a los pacientes sin ningún evento que no continuaron el estudio a 7 años se les censurara con la fecha del último seguimiento, y el que no se considerara el papel de la mala adherencia terapéutica en el grupo de ciclosporina, porque no se recogió el dato después de los 3 años de seguimiento.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados del estudio sugieren que el uso de belatacept en régimen no intensivo, en lugar de ciclosporina, en trasplantes renales con receptores y donantes seleccionados con criterios relativamente estrictos, disminuye el riesgo de muerte o pérdida del trasplante, mejora la función renal del injerto a largo plazo y disminuye la incidencia de anticuerpos específicos del donante con tasas similares de efectos adversos graves.

Los revisores entendemos, después de nuestro análisis, que se necesitan nuevos estudios que comparen la seguridad y eficacia de belatacept con tacrolimus, con mayor número de pacientes y con seguimientos más prolongados, para obtener resultados de eficacia y seguridad que permitan emitir una recomendación sobre el uso de belatacept que tenga en cuenta el balance entre esos resultados y el coste de belatacept y la limitación de su administración por vía i.v.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tipo de artículo: Tratamiento inmunosupresor

Palabras clave: Trasplante renal. Belatacept. Ciclosporina. Inmunosupresión primaria

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

GRADE (www.gradeworkinggroup.org) divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil.

En pacientes incidentes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, ¿hay diferencia en el deterioro de la función renal residual entre regímenes de 3 y 4 intercambios?

Yan H, Fang W, Lin A, Cao L, Ni Z, Qian J. Three Versus 4 Daily Exchanges and Residual Kidney Function Decline in Incident CAPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:506-13.

Análisis crítico: José M. Lamas¹, Mario Alonso¹, Mercedes Moreiras-Plaza¹, Ángel Salgado²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra

² Unidad de Metodología y Estadística. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. Vigo, Pontevedra

NefroPlus 2017;9(2):54-57

■ Diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, controlado en centro único, con un seguimiento de 2 años, desarrollado durante 5,5 años entre junio de 2004 y diciembre de 2010.

■ Asignación

- Aleatorización 1:1. No especifica método de aleatorización ni tipo de estratificación, aunque las poblaciones estudiadas no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y comorbilidades. No analizadas respecto a etiología.

■ Enmascaramiento

- No.

■ Ámbito

- Centro único. Pacientes seguidos en el Hospital Renji, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Mayores de 18 y menores de 80 años incidentes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), tasa de filtración glomerular (TFG) ≥ 2 ml/min y volumen de orina residual ≥ 500 ml/24 h.

■ Criterios de exclusión

Hemodiálisis (HD) o trasplante renal (TR) previos, esperanza de vida inferior a 6 meses, tumor maligno activo, infección activa, insuficiencia cardíaca, otra enfermedad grave al inicio del tratamiento, negativa a firmar el consentimiento informado.

■ Intervención

- Una rama con 3 intercambios al día de soluciones con glucosa con volumen de 2 l.

- Otra rama con 4 intercambios al día de soluciones con glucosa con volumen de 2 l.
- Bolsas de un mismo proveedor (Dianeal-Baxter). Concentración de glucosa y calcio en cada caso según criterios clínicos.

■ Variables de resultado

■ Principales

- TFG (media de aclaramiento de creatinina y urea).
- Volumen de orina residual en 24 h.
- Período libre de anuria, definida como diuresis ≤ 100 ml/24 h.

■ Secundarias

- Tasa de peritonitis.
- Supervivencia de la técnica.
- Supervivencia del paciente.

■ Estadística

- Tamaño muestral no calculado. No se especifican al plantear la hipótesis las diferencias esperadas entre los 2 métodos de tratamiento ni el error beta asumido.
- Resultados expresados como medias \pm desviación típica para variables continuas con distribución normal, y como medias y rango para variables asimétricas.
- Diferencias analizadas con la t de Student para datos paramétricos y con test de Mann-Whitney para datos no paramétricos. Comparación de porcentajes con test χ^2 .
- Curvas de supervivencia analizadas con método Kaplan-Meier y comparación respecto a cifras basales con test *log rank*.
- Análisis de la correlación entre volumen de orina y ultrafiltrado con correlación de Pearson.
- Comparación de los grupos con análisis de intención de tratar.

- Datos censurados por muerte, TR, traslado a HD y a los 2 años de la inclusión en el estudio.
- Programa estadístico SSPS 13.0. Se considera significación estadística $p < 0,05$.

■ Promoción

Beca de la Comisión Municipal de Ciencia y Tecnología del Ayuntamiento de Shanghai, que no participó en el diseño ni en ninguna de las fases del estudio.

■ RESULTADOS

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos (sin diferencias estadísticamente significativas) en cuanto a variables demográficas, peso, IMC, comorbilidades, TFG y volumen de orina residual, utilización de diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II y en cuanto a niveles de hemoglobina y albúmina. No se muestra información de otras variables bioquímicas.

VARIABLES PRINCIPALES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos analizados en las 3 variables principales del estudio: TFG (tabla 1), volumen de orina residual (tabla 1) ni período libre de anuria (fig. 1).

VARIABLES SECUNDARIAS

- No hubo diferencias significativas en la supervivencia de la técnica ni de los pacientes, test *log rank* 0,347, $p = 0,6$ y 0,978, $p = 0,3$, respectivamente.
- Tampoco en la tasa de peritonitis: el 13 frente al 16%, $p = 0,06$ y 0,13, y 0,20 episodios/paciente/año, $p = 0,3$, para 3 y 4 intercambios, respectivamente. Se observa un mayor período libre de peritonitis en el grupo de 3 intercambios (análisis de Kaplan Meier con test *log rank* = 3,811; $p = 0,05$).

Tabla 1.

	3 intercambios (n = 70)	4 intercambios (n = 69)	p
TFG, ml/min			
Basal	5,7 ± 2,9	6,4 ± 2,8	0,1
1 mes	4,2 ± 2,0	4,1 ± 2,0	0,8
6 meses	3,3 ± 2,5	3,3 ± 2,0	0,7
12 meses	2,8 ± 2,2	2,7 ± 2,4	0,7
18 meses	2,3 ± 2,8	2,4 ± 2,1	0,9
24 meses	1,6 ± 2,0	1,7 ± 1,9	0,8
Volumen de orina, ml/día			
Basal	1.465 ± 525	1.602 ± 570	0,2
1 mes	1.160 ± 575	1.152 ± 530	0,9
6 meses	999 ± 624	817 ± 521	0,09
12 meses	821 ± 537	664 ± 507	0,1
18 meses	622 ± 592	611 ± 450	0,9
24 meses	505 ± 522	474 ± 442	0,8

TFG: tasa de filtración glomerular.

Los valores están representados como media ± desviación estándar. Al inicio y al primer mes había 70 (en el grupo de 3 intercambios) y 69 (en el de 4 intercambios) participantes con datos; al sexto mes, ambos valores eran de 66 participantes; y a los 12, 18 y 24 meses, fueron de 61 y 58, de 48 y 51 y de 40 y 42, respectivamente.

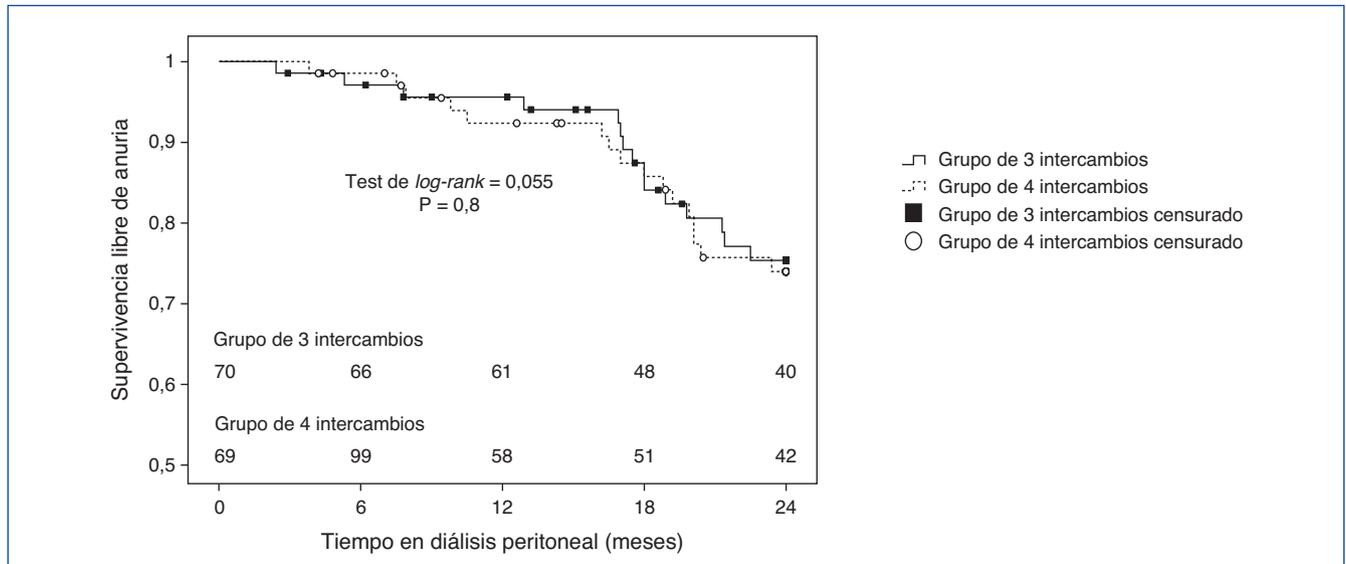


Figura 1. Curvas de supervivencia libre de anuria en los grupos de estudio. Anuria se definió como diuresis < 100 ml/día durante más de 1 mes. El análisis se basó en el test *log-rank* y las curvas de supervivencia libre de anuria se generaron por el método de Kaplan-Meier.

Otras variables analizadas

La dosis de diálisis medida por Kt/V fue superior en el grupo con 4 intercambios a lo largo de todo el estudio. Un Kt/V < 1,7 fue criterio de traslado del grupo de 3 al de 4 intercambios. Los pacientes con 4 intercambios tuvieron también una mayor exposición a la glucosa y un mayor volumen de ultrafiltración (UF) peritoneal, ambos con significación estadística, aunque la suma de UF peritoneal y diuresis fue similar en ambos grupos, al igual que la relación dializado/UF de creatinina.

■ EFECTOS SECUNDARIOS

- Fallecieron 6 pacientes en el grupo de 3 intercambios y 3 en el de 4.
- Un paciente en el grupo de 3 y 2 en el grupo de 4 fueron trasladados a HD por fallo de la técnica (peritonitis refractarias).
- Abandonaron el estudio por TR: 8 pacientes en el de 3 intercambios y 6 en el de 4.
- En total, 15 pacientes de 70 (21,43%) abandonaron el grupo de 3 intercambios y 11 de 69 (15,94 %) lo hicieron en el grupo de 4 intercambios.
- Doce pacientes (17%) se trasladaron del grupo de 3 al de 4 intercambios. De este grupo, 3 se pasaron al de 3 intercambios por deseo de los pacientes, 1 pasó a 5 intercambios y otro suspendió el intercambio nocturno por intolerancia.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- Los regímenes de 3 y 4 intercambios tienen efectos similares sobre la TFG, volumen de diuresis residual y tiempo de desarrollo de anuria en un seguimiento de 2 años.
- La supervivencia de los pacientes y de la técnica fue similar en ambos grupos durante el tiempo estudiado y los de 3 intercambios parecen tener una menor susceptibilidad a desarrollar peritonitis.
- El inicio de DPCA con la diálisis incremental parece seguro cuando los pacientes son monitorizados.
- Se necesitan más estudios con muestras más amplias para confirmar estos resultados.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Parece difícil extraer conclusiones válidas de este estudio, por varios motivos, algunos de ellos ya señalados por los propios autores:

No se define la hipótesis nula, la diferencia entre los resultados de las variables que se aceptaría como indicativo de diferencia entre ambos grupos, el error beta aceptado ni el tamaño muestral.

Hay un trasvase numeroso de pacientes, 12 (el 17%) del grupo de 3 al de 4 intercambios, aunque el 75% de ellos ya había desarrollado anuria.

Al valorar, desde el punto puramente estadístico, los datos obtenidos de filtración glomerular y diuresis residual en los 2 grupos, vemos que la potencia del estudio para encontrar diferencias significativas está en torno al 5%, lo que significa que con estos datos hay una alta probabilidad de aceptar que los grupos sean iguales, a pesar de que puedan ser distintos (error beta del 95%). Pero incluso al intentar analizar los datos bajo el prisma de la significación clínica, estimado como diferencias clínicas relevantes 0,8 ml/min y 200 ml/24 h para la TFG y la diuresis residual, respectivamente, la potencia del ensayo continúa siendo baja (< 60%) con la población finalmente analizada.

Nos resulta sorprendente y poco comprensible, por el esfuerzo que supone, el planteamiento de un estudio prospectivo a 2 años sin hacer una estimación previa del tamaño muestral ni de las diferencias entre las variables principales consideradas relevantes desde el punto de vista clínico.

Además, el tiempo de reclutamiento del estudio es muy prolongado (al menos 3,5 años, considerando su duración total y el tiempo de seguimiento), lo que podría haber introducido sesgos derivados de los posibles cambios de práctica clínica en este período, que no se comentan en el estudio.

No se registra la proteinuria, factor de gran interés a la hora de considerar la evolución de la TFG y la diuresis residual, y tampoco se mencionan otras posibles complicaciones, aparte de las peritonitis, que podrían tener influencia en la evolución de los pacientes, como es el caso de otras infecciones, problemas cardiovasculares, digestivos, ingresos hospitalarios, etc.

Otra limitación ya señalada por los autores es la tipología física de los pacientes con un IMC bajo y de raza china, lo que dificulta su validez externa.

Se detecta también una cierta "incongruencia estadística" cuando se observa que los pacientes con 4 intercambios tienen más UF peritoneal, con significación estadística, pero ni la suma de esta UF peritoneal con la diuresis residual ni la diuresis residual aislada muestran diferencias significativas entre los 2 grupos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los autores, aunque no lo expresan directamente, parecen plantear el estudio para analizar las diferencias en cuanto a la pérdida de filtrado glomerular y diuresis residual y tiempo de desarrollo de anuria entre 2 pautas iniciales de tratamiento con DPCA: una con 4 intercambios diarios y otra incremental, iniciada con 3 intercambios al día, que pasarían a ser 4 según las necesidades clínicas y el cálculo de la dosis de diálisis.

Por los problemas metodológicos comentados, el estudio no permite extraer conclusiones válidas y generalizables sobre la cuestión planteada ni tampoco permite generalizar la conclusión de los autores de que la diálisis peritoneal incremental es segura, dado que esta opinión se basa en los resultados de un estudio con escasa potencia estadística. La duración del estudio y sus dificultades metodológicas también impiden extraer conclusiones válidas sobre la supervivencia de los pacientes y de la técnica.

De todas formas, creemos que el ensayo tiene interés clínico porque apunta en la dirección de que el uso inicial de 3 intercambios diarios al inicio de la diálisis peritoneal podría ser seguro en pacientes con IMC no muy elevado y que mantienen diuresis residual significativa, siempre que se alcance un adecuado KtV ($\geq 1,7$) y se mantenga una buena supervisión clínica de los pacientes. Aunque esta hipótesis, como señalan los propios autores, deberá ser confirmada con estudios más amplios y con muestras con suficiente poder estadístico para hacer el análisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tema: Evolución de la tasa de filtración glomerular y diuresis residual en DPCA

Tipo de artículo: Comparación de 3 frente a 4 intercambios en DPCA

Palabras clave: Diálisis peritoneal de pautas de DPCA con 3 o 4 intercambios diarios. Tasa de filtración glomerular. Función renal residual. Diuresis residual. Tiempo de anuria. Intercambios diálisis peritoneal

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

¿Puede el índice de calcio coronario reemplazar a los factores de riesgo cardiovasculares como herramienta de estratificación primaria de riesgo en pacientes candidatos a trasplante renal?

Winther S, Bøttcher M, Jørgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Oczachowska-Kulik AE, et al. Coronary Calcium Score May Replace Cardiovascular Risk Factors as Primary Risk Stratification Tool Before Kidney Transplantation. 2016;100:2177-87.

Análisis crítico: Andrés López Muñoz, Constantino Fernández Rivera, Tamara Ferreira Hermida, María Calvo Rodríguez, Ángel Alonso Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario A Coruña. A Coruña

NefroPlus 2017;9(2):58-61

■ Objetivo primario

Investigar la capacidad de los tests no invasivos para detectar enfermedad coronaria obstructiva (ECO), definida por coronariografía en candidatos a trasplante renal, y determinar si el índice de calcio coronario (ICC) con tomografía computarizada (TC) de baja radiación puede reemplazar a los factores de riesgo (FR) cardiovasculares para seleccionar a los candidatos a trasplante renal que precisan ampliar evaluación cardiológica antes del trasplante.

■ Tipo de estudio

Estudio observacional de cohortes retrospectivo. Período de 3 años (febrero 2011-febrero 2014).

■ Ámbito



Pacientes con enfermedad renal crónica derivados para evaluación cardiológica pretrasplante renal reclutados en 9 hospitales en el oeste de Dinamarca. Aprobado por el Comité Central Danés de Ética en Investigación de la Salud y por la Agencia Danesa de Protección de Datos, respetando los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Estudio registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador NCT01344434).

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Pacientes reclutados consecutivamente para evaluación cardíaca con al menos una de las siguientes características: > 40 años, diabetes mellitus, > 5 años en diálisis, activo en lista de espera > 3 años sin *screening* cardiológico, síntomas de enfermedad cardiovascular.

■ Criterios de exclusión

Menores de 18 años, angina inestable.

■ Evaluaciones

La información clínica/FR cardiovascular se obtuvieron mediante entrevista médica o revisión de la historia clínica.

Se definen: a) tabaquismo como tabaquismo activo; b) dislipemia como tratamiento con estatina o colesterol total > 240 mg/dl; c) hipertensión arterial como tratamiento con antihipertensivo; d) hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por ecocardiograma, y e) enfermedad cardiovascular establecida como infarto agudo de miocardio previo, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica o claudicación intermitente.

Los pacientes realizan determinación de ICC, angio-TC y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) el mismo día y coronariografía en día separado. El ICC se calcula por el método Agatston. Un punto de corte preestablecido de ICC en 400 se usó para clasificar a los pacientes con ICC bajo/moderado o alto.

Se define angio-TC coronaria anormal como estenosis intraluminal $\geq 50\%$ en un segmento coronario > 2 mm. Se define SPECT anormal como: a) índice ≥ 4 ; b) reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 10 % durante estrés; c) dilatación isquémica transitoria > 1,22; d) defecto de reperfusión irreversible o fracción de eyección < 45 % en pacientes sin revascularización previa.

Se define ECO por coronariografía como estenosis intraluminal $\geq 50\%$ en un segmento coronario ≥ 2 mm.

■ Enmascaramiento



Ciego para los realizadores de las pruebas, tests analizados en el momento.

■ Estadística

Los tests t de Student, Wilcoxon (Mann-Whitney) y χ^2 se usaron para comparar entre variables categóricas gaussianas y no gaussianas. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP) se calculan con el 95% de intervalo de confianza. Se usó el test de McNemar para comparar sensibilidades y especificidades. Se calculó el área bajo la curva ROC.

La calibración del ICC se realizó por el test de Hosmer-Lemeshow, indicando $p < 0,05$ como no adecuado. Se calcularon el índice continuo de mejoría de la reclasificación, el índice de mejoría de la discriminación y el índice categórico de mejoría de la reclasificación para evaluar el beneficio de combinar ICC y FR.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con STATA 13, Stat corp. LP, TX.

■ Promoción

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se reclutaron 167 pacientes. Se excluyeron 13 pacientes antes de realizar los tests (no consentimiento en 5 pacientes, hospitalización por infarto agudo de miocardio en 4 pacientes, *bypass* coronario previo en 3 pacientes y realización de trasplante renal en 1 paciente). No se realizaron angio-TC coronarias en 7 pacientes, SPECT en 3 pacientes y coronariografía en 6 pacientes.

En 138 pacientes se determinaron FR y se realizaron ICC, SPECT, angio-TC y coronariografía. En 148 pacientes se determinaron FR y se realizaron ICC y coronariografía.

La prevalencia de ECO determinada por coronariografía fue del 21,7%. De los 8 FR, solo la dislipemia ($p < 0,05$) y la enfermedad cardiovascular previa ($p < 0,05$) fueron significativamente superiores en pacientes con ECO, aunque la suma de todos los FR fue significativamente superior en pacientes con ECO. La media de FR en pacientes con y sin ECO fue similar, de 3 (rango intercuartílico [IQR], 2-4).

La exactitud del número de FR para predecir ECO analizado por área bajo la curva ROC fue de 0,71 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,62-0,81). La calibración por el test de Hosmer-Lemeshow fue aceptable ($p = 0,34$). Usando el punto de corte en 3 FR se obtienen una sensibilidad diagnóstica para ECO del 83%, especificidad del 44%, VPP del 29% y VPN del 90%.

La media de ICC para la cohorte total fue de 129 (IQR, 0-556), 714 (IQR 273-1.730) en pacientes con ECO y 32 (IQR, 0-305) en pacientes sin ECO.

La exactitud del ICC para predecir ECO analizado por área bajo la curva ROC fue de 0,85 (IC del 95%, 0,79-0,91). La calibración por el test de Hosmer-Lemeshow fue aceptable ($p = 0,50$). El mejor punto de corte de ICC para predecir ECO fue de 234. Usando este punto de corte, se obtiene una sensibilidad diagnóstica para ECO del 87%, una especificidad del 71%, un VPP del 46% y un VPN del 95%.

Al combinar FR e ICC, la exactitud del área bajo la curva ROC fue de 0,86 (IC del 95%, 0,81-0,92), mayor que usando solo FR y similar a la exactitud de ICC.

En la tabla 1 se muestra la exactitud diagnóstica de enfermedad coronaria usando como estratificación primaria los FR y como estratificación secundaria ICC, angio-TC y SPECT.

Tabla 1. Exactitud diagnóstica de enfermedad coronaria obstructiva (estratificación primaria FR y secundaria ICC, angio-TC y SPECT)

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
FR \geq 3	83 (65-94)	44 (34-72)	29 (20-40)	90 (79-97)
FR \geq 3, ICC	53 (34-72)	83 (75-90)	47 (30-65)	87 (78-92)
FR \geq 3, angio-TC	80 (61-92)	74 (65-82)	46 (32-61)	93 (85-97)
FR \geq 3, SPECT	47 (28-65)	94 (87-97)	67 (43-85)	86 (79-92)

Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; FR: factores de riesgo; ICC: índice de calcio coronario; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. Entre paréntesis los intervalos de confianza del 95%.

Tabla 2. Exactitud diagnóstica de enfermedad coronaria obstructiva (estratificación primaria ICC y secundaria angio-TC y SPECT)

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
ICC punto de corte 0	100 (88-100)	32 (24-42)	29 (21-39)	100 (90-100)
ICC punto de corte 100	100 (88-100)	60 (50-70)	41 (30-53)	100 (95-100)
ICC punto de corte 234	87 (69-96)	71 (62-80)	46 (32-59)	95 (88-99)
ICC punto de corte 400	67 (47-83)	77 (68-84)	44 (30-60)	89 (81-95)
ICC bajo (punto de corte predeterminado en 400)				
ICC < 400 y angio-TC	80 (44-98)	80 (69-88)	32 (15-54)	97 (90-100)
ICC < 400 y SPECT	60 (26-88)	80 (69-88)	26 (10-48)	94 (86-98)
ICC alto (punto de corte predeterminado en 400)				
ICC ≥ 400 y angio-TC	100 (83-100)	8 (1-26)	47 (31-62)	100 (16-100)
ICC ≥ 400 y SPECT	50 (27-73)	88 (69-98)	77 (46-95)	69 (50-84)

Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; ICC: índice de calcio coronario; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.
Entre paréntesis los intervalos de confianza del 95%

En la tabla 2 se muestra la exactitud diagnóstica de enfermedad coronaria usando como estratificación primaria el ICC y como estratificación secundaria angio-TC y SPECT.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de FR como estratificación primaria tiene alta sensibilidad pero baja especificidad y bajo VPP, lo cual puede limitar su uso como herramienta aislada.

La estratificación de riesgo de ECO en pacientes candidatos a trasplante renal con FR combinado con tests de estrés no invasivos (propuesto por el American College of Cardiology y la American Heart Association [ACC/AHA]) puede ser insuficiente, con una baja sensibilidad, lo que conlleva a un alto porcentaje de infraclasificación de pacientes con ECO (falsos negativos).

El ICC proporciona una mayor exactitud en predecir ECO que los FR, puede ser una mejor herramienta de estratificación primaria de riesgo en candidatos a trasplante renal, y presenta alta sensibilidad y especificidad y VPP superior a los FR aislados.

La angio-TC tiene mayor exactitud diagnóstica que la SPECT en pacientes con ICC bajo/moderado, y es una atractiva herramienta diagnóstica en este subgrupo.

No identifican un test óptimo no invasivo en pacientes con ICC alto, y proponen que podría ser necesario realizar tests invasivos en este subgrupo.

Los resultados de este estudio pueden contribuir y suplementar a las actuales recomendaciones clínicas para estratificar riesgo de ECO en candidatos a trasplante renal.

■ LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los autores inciden en que la ECO no siempre causa isquemia miocárdica y esto puede influir en la exactitud diagnóstica de la SPECT como test no invasivo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La mortalidad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en receptores de trasplante renal; la identificación de los pacientes en lista de espera que se beneficien de detección y tratamiento de ECO mediante coronariografía sigue siendo objeto de estudio y debate. Los FR cardiovascular propuestos por el ACC/AHA para pacientes con enfermedad renal crónica son: edad > 60 años, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad cardiovascular previa, > 1 año en diálisis. El número de FR que se considera razonable para ampliar la evaluación cardiológica es de 3¹.

Este estudio muestra que la estratificación primaria de riesgo de ECO mediante ICC puede ser superior a los FR cardiovasculares.

Se encuentran las siguientes críticas metodológicas en la realización del estudio:

- En el diseño del estudio (clinicaltrials.org) se incluye como objetivo secundario investigar la nefropatía inducida por contraste tras angio-TC y cateterismo, pero no se analiza en el artículo.
- Los pacientes que se incluyen en el estudio son los remitidos para evaluación cardíaca y que cumplen al menos uno de los criterios de inclusión, lo que conlleva un sesgo de selección de los pacientes y, a pesar de ello, existe una prevalencia de ECO inferior a otros estudios², lo que afecta a los valores predictivos de las pruebas diagnósticas. Además es llamativo que los criterios de inclusión y exclusión que se incluyen en el protocolo publicado en clinicaltrials.gov difieren de los aportados en el artículo, contribuyendo a este sesgo de selección.
- Por otra parte, identificar ECO no implica isquemia miocárdica y, por lo tanto, mortalidad cardiovascular, y hasta el momento, ningún estudio documenta que los beneficios del *screening* superen a los daños y a los costes. Son necesarios más estudios para estratificar el riesgo de enfermedad coronaria y eventos isquémicos en población candidata a trasplante renal.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Test *screening* de enfermedad cardiovascular

Tipo de artículo: Pruebas diagnósticas

Palabras clave: Trasplante renal. Factores de riesgo. Índice de calcio coronario. Angio-TC. SPECT. Coronariografía

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates. A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:434-80.
2. Rosário MA, Lima JJ, Parga JR, Avila LF, Gowdak LH, Lemos PA, et al. Coronary calcium score as predictor of stenosis and events in pretransplant chronic renal failure. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:236-43.

Conocer el perfil farmacocinético de las 3 formulaciones de tacrolimus actuales: liberación inmediata, liberación retardada y la nueva formulación MeltDose, en pacientes receptores de un trasplante renal en situación estable, definiendo un factor de conversión entre ellas

Tremblay S, Nigro V, Weinberg V, Woodle ES, Alloway RR. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *Am J Transplant.* 2017;17:432-42.

Análisis crítico: José Manuel González-Posada Delgado, Manuel Macia

NefroPlus 2017;9(2):62-65

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio farmacocinético, prospectivo, abierto y aleatorizado, de 2 brazos y cruzado con 3 secuencias de tratamiento que compara las 3 formulaciones de tacrolimus en pacientes estables tras trasplante renal (TR).

■ Asignación

 Aleatorización 1:1 a cada una de las 2 secuencias de tratamiento. En la postaleatorización todos los pacientes comenzaron con tacrolimus de liberación inmediata —IR-Tac— (Prograf®) como fármaco de referencia.

■ Enmascaramiento

 Estudio abierto.

■ Ámbito

 Treinta y dos pacientes con TR y al menos 6 meses de evolución en 2 centros de Cincinnati (EE. UU.).

■ Pacientes

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años, receptores de primer o segundo TR, con más de 6 meses de evolución, estables y sin modificación de la dosis de tacrolimus (7 días previos), en tratamiento con tacrolimus 2 dosis/día y micofenolato con o sin prednisona, con índice de masa corporal (IMC) >19 kg/m² y sin tener previsto inicio de nueva medicación que interfiera con los valores de tacrolimus.

Criterios de exclusión

Episodio de rechazo agudo en los 3 meses previos, trasplante de otro órgano sólido distinto de riñón, filtrado glomerular estimado < 25 ml/min, gastroparesia o afectación intestinal que pueda alterar absorción de tacrolimus y mujeres embarazadas o lactantes.

■ Intervenciones

Tras aleatorización, los 32 pacientes siguieron tratamiento con IR-Tac durante 1 semana, modificándose en la segunda y tercera semanas, respectivamente, a:

- Nueva formulación MeltDose de tacrolimus (LCPT) (Envarsus®) y tacrolimus de liberación retardada (ER-Tac) (Advagraf®) (secuencia 1).
- ER-Tac y LCPT (secuencia 2).

En ambas secuencias, el día primero de cada período de cruce (días 8 y 15), los pacientes cambiaron a la otra formulación de tacrolimus mediante un factor de conversión miligramo a miligramo de la dosis total diaria de 1:1 para IR-Tac a ER-Tac y de 1:0,80 para IR-Tac o ER-Tac a LCPT. No se permitió modificar la dosis de tacrolimus, micofenolato y prednisona, en su caso, a lo largo del estudio. La hora de la toma de la medicación fue asignada previamente y se mantuvo constante.

Se realizó un estudio farmacocinético (FC) al final de cada período de cruce (días 7, 14 y 21) mediante la extracción de 21 (IR-Tac) o 17 (ER-Tac y LPTC) muestras de sangre a lo largo de 24 h. Para el IR-Tac se incrementó el número de muestras para una mejor valoración del perfil FC tras la segunda dosis diaria.

La adherencia de los pacientes se comprobó mediante: a) recuento de pastillas; b) revisión de un diario del paciente donde debía apuntar hora y dosis, y c) punción en un dedo, antes de cada dosis de la mañana, aplicando la sangre en una tarjeta que era entregada al investigador los días del estudio FC.

Los valores valle de tacrolimus en sangre se analizaron localmente por radioinmunoanálisis y las muestras de las tarjetas y las del estudio FC, mediante espectrometría de masas tándem (MS/MS y LC-MS/MS, respectivamente) en laboratorio central.

■ Variables de resultado

Variables principales

Se evaluaron, tras definirse previamente, los siguientes parámetros FC: área bajo la curva concentración-tiempo ($AUC_{0-24\text{ h}}$), concentración máxima (C_{\max}), tiempo en alcanzar máxima concentración (T_{\max}), concentración mínima (C_{\min}), concentración predosis (C_0), concentración media (C_{med}) y porcentaje de fluctuación del fármaco durante las 24 h (% fluctuación, calculado como $(100 \times [(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{med}}])$).

Variables secundarias

Los valores FC observados se utilizaron para estimar el factor de conversión necesario para garantizar la igualdad de exposición. Estos factores de conversión se aplicaron entonces a las $AUC_{0-24\text{ h}}$, C_{\max} y C_{\min} para cada uno de los pacientes del estudio (obteniendo así sus valores normalizados).

■ Tamaño muestral



Se consideró necesario un número de al menos 14 pacientes por secuencia, para, considerando la conversión

de ficha técnica de la Food and Drug Administration (FDA) entre IR-Tac y LCPT (1:0,80), que la relación de las medias geométricas fueran bioequivalentes (según criterio FDA, 0,80-1,25) con un poder estadístico del 85%.

■ Estadística

Se utilizó un *software* (WinNonlin 6.3) usado para análisis de parámetros FC y adaptaciones de modelos no lineales. Todos los parámetros FC (excepto T_{\max}) se evaluaron utilizando análisis de covarianza (ANCOVA). El T_{\max} se analizó utilizando el test de los rangos de Wilcoxon. La correlación entre $AUC_{0-24\text{ h}}$ y C_{\min} se calculó mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Con el fin de validar los factores de conversión, se aplicaron herramientas estadísticas para confirmar si la ratio de medias geométricas (RGM) para $AUC_{0-24\text{ h}}$ fue aproximadamente del 100% posnormalización.

■ Promoción

El estudio fue patrocinado por Veloxis Pharmaceuticals Inc., Edison NJ.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los 32 pacientes incluidos tenían una edad media de 48 ± 12 años, el 60% eran varones, el 58%, caucásicos y el 23%, afroamericanos, con un IMC: 31 ± 5 kg/m², un tiempo postrasplante de 6 años (0,7-14 años), predominando el TR de donante vivo (90%). Se excluyó 1 paciente (secuencia 1) postaleatorización en la visita de inicio por leucopenia y otro (secuencia 2) por no adherencia.

Al comparar los datos observados se apreció (tabla 1):

- El $AUC_{0-24\text{ h}}$ fue significativamente mayor para LCPT frente a IR-Tac y ER-Tac (RGM: 117%, $p < 0,002$, y RGM: 125,7%, $p < 0,001$, respectivamente).
- La C_{\min} fue significativamente inferior para ER-Tac frente a LCPT e IR-Tac ($p < 0,001$).

Tabla 1. Comparación de las características farmacocinéticas de las 3 presentaciones de tacrolimus evaluadas

	LCPT	ER-Tac	IR-Tac
DTD (mg/día)	4,9 ± 2,3	6,1 ± 2,9	6,1 ± 2,9
Media (RIQ)	4,8 (3,3-6,3)	6,0 (4,0-8,0)	6,0 (4,0-8,0)
$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng/ml)	213,4 ± 83,1	165,0 ± 50,0	176,5 ± 50,8
C_{\max} (ng/ml)	13,9 ± 5,3	13,2 ± 4,4	14,5 ± 5,5
C_{\min} (ng/ml)	6,8 ± 2,9	5,1 ± 1,8	6,1 ± 1,7
T_{\max} (h) (min-max)	5,9 (1,5-14,0)	1,9 (0,9-5,99)	1,5 (0,9-20,0)
Fluctuación (%), MMC (IC del 95%)	83,6 ± (51,7)	118,9 ± (48,4)	112,6 ± (53,1)

$AUC_{0-24\text{ h}}$: área bajo la curva concentración-tiempo; C_{\max} : concentración máxima; C_{\min} : concentración mínima; DTD: dosis total diaria; ER-Tac: tacrolimus de liberación retardada; IC: intervalo de confianza; IR-Tac: tacrolimus de liberación inmediata; FC: perfil farmacocinético; LCPT: nueva formulación MeltDose de tacrolimus; MMC: media de mínimos cuadrados; T_{\max} : tiempo en alcanzar la máxima concentración.

- El T_{max} fue significativamente más prolongado para LCPT frente a IR-Tac y ER-Tac ($p < 0,001$).
- Las fluctuaciones diarias fueron significativamente inferiores para LCPT frente a IR-Tac y ER-Tac (-29% , $p < 0,004$, y $-35,3\%$, $p < 0,001$, respectivamente).

En general, LCPT mostró una biodisponibilidad de $\sim 50\%$ superior ($p < 0,001$) frente a IR-Tac y ER-Tac en una comparación miligramo a miligramo.

Utilizando un factor de corrección del -30 y el -36% para convertir de IR-Tac y ER-Tac, respectivamente, a LCPT, se garantizó la igualdad de exposición: $AUC_{0-24 h}$ comparables con RGM de $102,4\%$ (intervalo de confianza [IC] del 90% , $94-111$) y $100,6\%$ (IC del 90% , $92,7-109,1$). Los datos normalizados mostraron:

- La C_{max} de LPCT se redujo de forma significativa mientras que IR-Tac y ER-Tac no variaron. Estas diferencias en la C_{max} mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,002$ y $p < 0,006$, respectivamente).
- El factor de conversión para las 3 formulaciones sería de 1 , $1,08$ y $0,70$ (IR-Tac, ER-Tac y LCPT, respectivamente).

En los datos observados, la correlación entre la $AUC_{0-24 h}$ y C_{min} fue excelente en las 3 formulaciones, con unos valores de $0,92$ para LCPT y ER-Tac ($p < 0,001$) y $0,81$ para IR-Tac.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En TR estable, LCPT comparado con IR-Tac y ER-Tac presenta un perfil FC diferente, con mayor exposición al fármaco, menor fluctuación diaria en sus valores y mayor T_{max} para alcanzar C_{max} . A igualdad en la exposición al fármaco, la C_{max} es significativamente inferior.

Para las 3 presentaciones, un coeficiente de conversión de 1 , $1,08$ y $0,70$ es aplicable para IR-Tac, ER-Tac y LCPT, respectivamente.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Tacrolimus es la piedra angular del tratamiento inmunosupresor en el TR¹. Sin embargo, presenta estrecho margen terapéutico, escasa biodisponibilidad, diferencias importantes entre valores pico y valle y perfil farmacocinético con elevada inter- e intravariabilidad^{2,3}. En 2008 y 2015 aparecieron 2 nuevas formulaciones de tacrolimus de liberación retardada en una sola dosis/día (Advagraf® [ER-Tac])⁴ y LCP-tacrolimus (Envarsus® [LCPT])⁵⁻⁷, con un perfil similar de eficacia y seguridad al compararse con IR-Tac⁴⁻⁷.

Las características de las formulaciones pueden producir variaciones en la exposición al fármaco con repercusión en la evolución del injerto. Advagraf® resulta de añadir etilcelulosa, reduciendo la tasa de difusión de tacrolimus y prolongando su liberación^{2,3}. Por su parte, Envarsus® reduce las partículas de tacrolimus a nivel molecular, produciendo una matriz polimérica con una absorción más distal a nivel intestinal^{3,7}. Las recomendaciones para la conversión de Prograf® a Advagraf® es de $1:1$, mientras que de Prograf® a Envarsus® es de $1:0,80$ (FDA) y de $1:0,70$ (European Medicines Agency). La mayor dosis recomendada por la FDA se debe a un mayor porcentaje de población afroamericana en Estados Unidos.

En el presente estudio FC ofrece interesantes resultados a tener en cuenta. Su diseño abierto y aleatorizado, con un número adecuado de pacientes, medidas estrictas en cuanto a horario y dosificación del fármaco, control de la adherencia y de toma de muestras y 2 métodos para determinación de valores de tacrolimus muy sensibles y específicos (MS/MS y LC-MS/MS), lo hacen fundamental a la hora de prescribir o realizar conversiones entre las distintas formulaciones de tacrolimus. Si bien basándose en el presente estudio, los resultados no pueden trasladarse a otro perfil de pacientes (niños y adolescentes, diabéticos, postrasplante inmediato, etc.), los estudios en fases II y III para la comercialización de LCPT presentaron, al compararse con IR-Tac y con un amplio número de pacientes, una mayor biodisponibilidad y un mejor perfil FC, con no inferioridad en cuanto a eficacia y seguridad⁵⁻⁷.

Uno de los problemas de IR-Tac y ER-Tac es la fluctuación de los valores en sangre a lo largo del día, que conlleva la existencia temporal de valores tóxicos con otros subterapéuticos. Si bien se ha descrito que la variabilidad intraindividual en la FC de tacrolimus se asocia a un peor pronóstico del injerto⁸, está por demostrar que las 2 formulaciones retardadas de 1 dosis/día reduzcan esta variabilidad³.

En principio, el perfil FC más homogéneo con LCPT, como el observado en el presente estudio, frente a las otras presentaciones podría tener consecuencias importantes. La reducción de efectos adversos se ha comprobado recientemente, y se ha apreciado menor severidad del temblor en pacientes tras conversión a LCPT⁸, asimismo se ha observado un menor número de fallo de trata-

miento, frente a IR-Tac, en ciertas poblaciones, como mujeres, afroamericanos y mayores de 65 años⁶. Futuros estudios determinarán si estos hechos reflejan situaciones puntuales o permanecen en el tiempo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados a más largo plazo de los estudios realizados, además de nuevos estudios aleatorizados con objetivos más específicos y la experiencia de los equipos de trasplante, permitirán responder si una mayor biodisponibilidad y menor C_{max} de tacrolimus en los pacientes con TR en tratamiento con LCPT conllevan un menor desarrollo de efectos secundarios sin reducir la supervivencia del injerto y paciente.

■ CLASIFICACIÓN DEL ARTÍCULO

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Inmunosupresión

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Tacrolimus. Trasplante renal. Inmunosupresión. Farmacocinética. Adherencia. Área bajo la curva. Efectos secundarios

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. Kidney. Am J Transplant. 2016;16 Suppl 2:11-46.
- Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. Clin Pharmacokinet. 2004;43:623-53.
- Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. Clin Pharmacokinet. 2015;54:993-1025.
- Kramer MA, Charpentier B, Backman H, Silva HT Jr, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguier E, et al; Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. Am J Transplant. 2010;10:2632-43.
- Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, et al. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase iii randomized MELT trial. Am J Transplant. 2013;13:760-9.
- Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT Jr, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2016;67:648-59.
- Grinyó JM, Petuzzelli S. Once-daily LCP-Tacro MeltDose tacrolimus for the prophylaxis of organ rejection in kidney and liver transplantations. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10:1567-79.
- Borra LCP, Roodnat JJ, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:2757-63.

Síndrome febril y anemia hemolítica en receptor de trasplante renal de donante vivo

Arminda Fariña Hernández¹, Ana González Rinne¹, Beatriz Castro²,
María Antonia Miguel-Gómez², Armando Torres¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. San Cristobal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

² Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Canarias. San Cristobal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

NefroPlus 2017;9(1):66-69

INTRODUCCIÓN

Los receptores de trasplante de órgano sólido son particularmente vulnerables a las enfermedades infecciosas, que son una importante causa de morbimortalidad. Se estima que más del 80% de estos pacientes ha sufrido al menos un episodio en el primer año. Las infecciones más comunes en el postrasplante inmediato son las nosocomiales, pero no hay que olvidar las que pueden haber sido transmitidas por el injerto. Un diagnóstico y un tratamiento precoces marcarán el pronóstico del paciente¹.

CASO CLÍNICO

Paciente de 42 años, de origen nigeriano pero residente en España desde hacía 12 años, con un último viaje a su país hacía 5 años. Recibe trasplante renal de donante vivo ABO compatible genéticamente relacionado (hermano) HLA idéntico.

En el estudio pretrasplante renal del receptor destacaba enfermedad renal crónica de origen no filiado en programa de hemodiálisis durante 27 meses, hipertensión arterial controlada con 2 fármacos e infección por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1B, con carga viral positiva pero sin alteración funcional y con una elastografía con bajo grado de fibrosis (0-1), para la que se había optado por tratamiento postrasplante.

El donante de 54 años, su hermano HLA idéntico y residente en Nigeria, no presentaba contraindicaciones en la evaluación pre-donación. Se había trasladado para completar los estudios 2 meses antes del trasplante permaneciendo asintomático en este período. Refería un último episodio de malaria hacía años.

Dentro del cribado infeccioso pretrasplante/donación presentaban, tanto donante como receptor, Mantoux positivos y serolo-

gías para citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr y virus de la varicela zóster IgG positivas. Además, los resultados serológicos para *Leishmania* spp., *Strongyloides* spp. (mediante ELISA), *Schistosoma* spp., *Plasmodium* spp. (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), virus de la leucemia/linfoma de células T humanas-III, y parásitos en heces y orina fueron negativos en ambos.

Tanto la nefrectomía derecha como el trasplante transcurrieron sin incidencias, y no requirieron transfusión de hemoderivados. El receptor recibió inmunosupresión con basiliximab, tacrolimus, micofenolato y pauta de suspensión precoz de esteroides. La profilaxis infecciosa se llevó a cabo con valganciclovir, trimetoprim-sulfametoxazol e isoniacida (Mantoux positivo).

El trasplante evolucionó con función renal inmediata y creatinina al alta de 1,78 mg/dl (aclaramiento de creatinina, 82 ml/min). Como complicaciones en el ingreso presentó: seroma en región anterior al injerto, que fue drenado, y diabetes mellitus postrasplante (a pesar de sobrecarga oral de glucosa pretrasplante normal) probablemente asociado a VHC positivo con tacrolimus y raza negra.

A los 21 días del trasplante acude al servicio de urgencias por síndrome febril con disuria leve, postración y cefalea de 48 h de evolución. A la exploración física únicamente se objetivó un injerto renal en fosa iliaca derecha ligeramente aumentado de tamaño. En la analítica destacaba: anemización (hemoglobina, 9,4 frente a 12,6 g/dl); fórmula leucocitaria con desviación izquierda sin leucocitosis franca; trombopenia llamativa (33.000/ μ l); leve deterioro de la función renal (creatinina 2 mg/dl), con sedimento urinario normal; bilirrubina total, 1,8 mg/dl, con bilirrubina indirecta, 1,4 mg/dl; lactatodeshidrogenasa, 332 U/l; procalcitonina, 1,46 ng/ml; transaminasas normales o en límite superior de la normalidad; coagulación normal, y test de gripe negativo. Se realizó una ecografía Doppler del trasplante, donde se observa recidiva de la colección periinjerto sin otros hallazgos de interés.

El paciente ingresa a las pocas horas en planta de hospitalización con diagnóstico de posible sepsis secundaria a pielonefritis del injerto +/- colección sobreinfectada y para ampliar estudio de anemia hemolítica en postrasplante inmediato.

Correspondencia: A. González Rinne

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Canarias.

Ofra, s/n. 38320 San Cristobal de La Laguna.

Santa Cruz de Tenerife. Islas Canarias. España.

anamaria.gonzalez.rinne@gmail.com

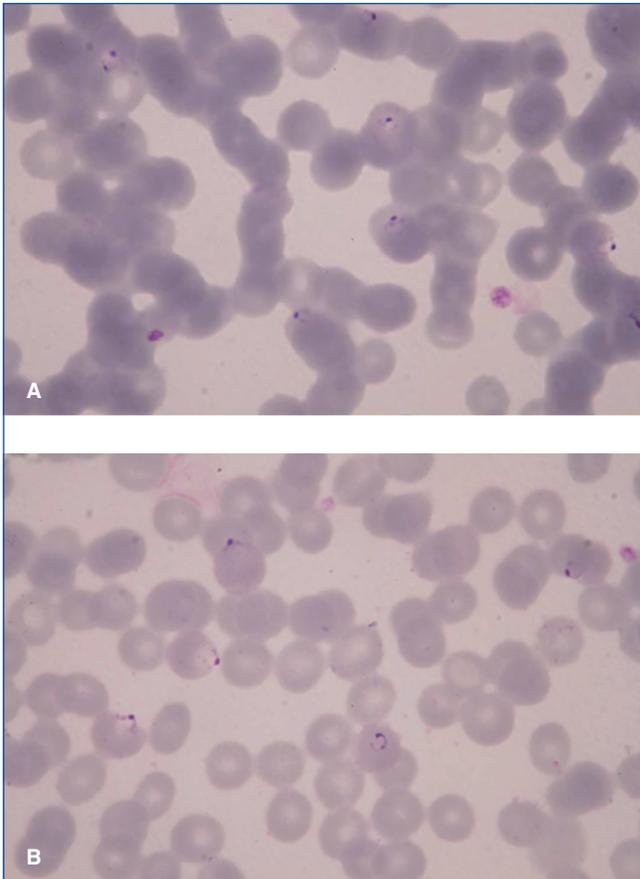


Figura 1. A y B) Frotis sanguíneo con parásitos intraeritrocitarios en fase de trofozoito.

En analítica solicitada al servicio de hematología se comprueba anemia con reticulocitos aumentados y test de Coombs directo negativo. La haptoglobina en este caso fue normal. El frotis sanguíneo no demostró esquistocitos, pero se visualizaron ejemplares de *Plasmodium falciparum* intraeritrocitarios, con grado de parasitemia > 5% (fig. 1A y B); dicho resultado se confirmó mediante PCR anidado (*nested* PCR). El mismo estudio por *nested* PCR fue llevado a cabo en el donante que permanecía asintomático, repitiéndose en su caso el resultado negativo.

Al realizarse el diagnóstico de malaria, el paciente cumplía 4 de los 10 criterios de gravedad (parasitemia > 5%, anemia grave, trombopenia e insuficiencia renal aguda). Los criterios de gravedad que no presentó fueron hipoglucemia, acidosis metabólica, coagulopatía, insuficiencia hepática, alteraciones neurológicas o síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Se inició tratamiento inmediato con Quinimax® y doxiclina y se suspendió el tratamiento empírico con ciprofloxacino tras la llegada del urocultivo negativo. El tratamiento se mantuvo durante 7 días con evolución favorable. Los hemocultivos y la PCR de CMV fueron igualmente negativos.

A las 48 h, el paciente se encontraba asintomático con mejoría analítica. La parasitemia descendió al 1% tras 2 días de tratamiento. Fue < 1% al cuarto día y se negativizó al séptimo día. En el momento del alta, la cifra de hemoglobina y plaquetas se había normalizado y la función del injerto, que se había deteriorado hasta una creatinina máxima de 2,8 mg/dl, regresó a sus cifras basales (fig. 2A y B).

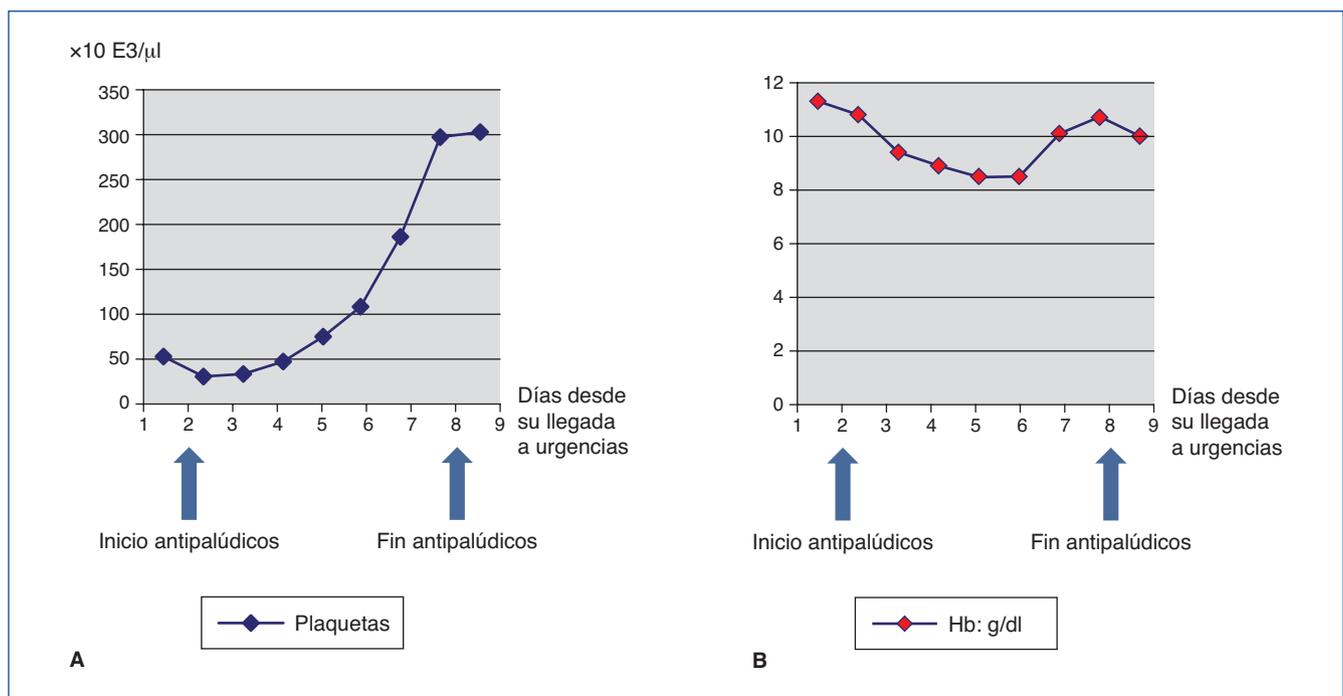


Figura 2. A y B) Evolución analítica pre- y postratamiento.

DISCUSIÓN

Se describe el caso de un receptor de trasplante renal de donante vivo con malaria en el postrasplante inmediato, a pesar de PCR negativas para *Plasmodium* spp., tanto en donante como en receptor, en el pretrasplante y persistentemente negativa en el donante en el postrasplante. Se barajó la opción de una infección submicroscópica transmitida por el órgano trasplantado o bien reactivada desde una situación de latencia en el propio receptor.

En casos como este, el pronóstico y la evolución posterior del paciente dependen de un diagnóstico y un tratamiento precoces. La anemia hemolítica en el postrasplante nos sitúa ante un amplio abanico de posibilidades etiológicas.

En este caso, el Coombs directo negativo descartaba hemólisis asociada a causas inmunológicas (anticuerpos frente a la membrana del eritrocito). Un frotis normal nos habría obligado a investigar hiperesplenismo, hepatopatías o hemoglobinuria paroxística nocturna. Por otra parte, un frotis con esquistocitos (tampoco era el caso) nos hubiese orientado hacia las distintas etiologías de una microangiopatía trombótica (incluyendo si cabe la asociación que esta podría tener con la infección por VHC², tratamiento con tacrolimus o una posible inmunoadactivación). Sin embargo, en este caso, con un síndrome febril asociado y presencia de parásitos intraeritrocitarios en fase de trofozoito en el frotis de sangre periférica, el diagnóstico no presentó dudas.

La malaria es una enfermedad grave producida por el parásito *Plasmodium* spp. y transmitida por el mosquito *Anopheles*. Constituye un importante problema de salud, especialmente en áreas tropicales y subtropicales.

Las especies de *Plasmodium* que producen malaria en el ser humano son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. En algunas especies de *Plasmodium*, el esquizonte hepático puede permanecer en estado latente en forma de hipozoito y la reactivación de los hipozoitos puede ocurrir muchos años después de la infección inicial. Entre las especies que forman hipozoitos están *P. ovale* y *P. vivax*. *P. falciparum*, que por otra parte es la variante más letal, no da lugar a reactivaciones. Su período de incubación varía entre 8 y 25 días, pero puede ampliarse si el huésped presenta algún grado de inmunidad.

El paludismo se caracteriza por paroxismos febriles con anemia hemolítica, trombopenia y síntomas gripales. La afectación sistémica no es infrecuente, sobre todo en los casos de *P. falciparum*, y puede producir edema pulmonar no cardiogénico, afectación del sistema nervioso central, fracaso renal agudo, hipoglucemias, acidosis metabólica y coinfecciones.

En regiones endémicas existe una alta tasa de población con infección asintomática debido a parasitemia submicroscópica. Esto se debe a que las infecciones repetidas pueden dar lugar a cambios en la respuesta inmune y conferir protección frente a la malaria clínica³⁻⁵.

En zonas donde la malaria es prevalente, determinadas hemoglobinopatías como la drepanocitosis (anemia falciforme de herencia autosómica recesiva) o el rasgo drepanocítico (mutación en heterocigosis) confieren cierta protección a padecer malaria clínica por distintos mecanismos⁶. A diferencia de la anemia falciforme, los pacientes con rasgo drepanocítico no suelen presentar grandes problemas clínicos asociados a su alteración sanguínea; sin embargo, ante determinadas circunstancias extenuantes podrían sufrir complicaciones como infarto esplénico o necrosis papilar. Por este motivo, en algunos centros de trasplante con alta prevalencia de población afectada se estudia por sistema a los donantes vivos y en determinados programas se excluyen como tales a los pacientes con rasgo drepanocítico⁷.

La microscopia (gota gruesa) es el método convencional para el diagnóstico de *Plasmodium* spp., pero existen otras técnicas como detección rápida por inmunocromatografía y la PCR. La PCR (*nested* PCR y RT-PCR) es superior a la microscopia para la detección de infecciones mixtas y de bajo grado y se considera para estos casos el *gold standard*, con una elevada sensibilidad⁸.

Siguiendo las recomendaciones⁹, tanto donante como receptor fueron estudiados antes del trasplante con la técnica de mayor sensibilidad diagnóstica para paludismo (el donante con 2 tipos de PCR), siendo todos los resultados negativos. A pesar de esto, el receptor desarrolló malaria tras el trasplante, lo que confirma la limitación de la técnica de cribado en casos de infección subclínica¹⁰.

En los países sin endemismo, los casos de malaria que se diagnostican son esporádicos y se relacionan con los fenómenos migratorios, viajeros, transfusiones o con el trasplante de órgano sólido^{11,12}.

Los casos de paludismo en pacientes trasplantados no son frecuentes en nuestro medio, pero están descritos. Se han publicado casos principalmente de trasplantes renales, pero también de otros trasplantes de órgano sólido, médula ósea y en casos de donaciones multiorgánicas^{11,13-21}.

CONCLUSIONES

- Tanto en donantes como en receptores de trasplante renal de donante vivo de áreas endémicas es necesario llevar a cabo cribado de paludismo mediante PCR.
- Dadas las limitaciones de estas técnicas en los casos de infecciones de bajo grado subclínicas, debería considerarse el tratamiento del donante/receptor previo al trasplante.
- Aunque sin evidencias sólidas sobre el pronóstico de receptores/donantes con rasgo drepanocítico, en donantes vivos de áreas con malaria endémica o sus descendientes debería conocerse el estado de portador de cara a informar sobre posibles riesgos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castón JJ, López-Oliva M, Torres-Cisneros J, Del Castillo D. Infecciones en el trasplante renal. En: Loreno V. López Gómez JM, editores. Nefrología al día. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-infecciones-el-trasplante-renal-153>
- Morales JM. Hepatitis C virus infection and renal disease after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:760-2.
- Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez-Arellano JL, et al. Diagnosis and treatment of imported malaria in Spain: Recommendations from the Malaria Working Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33:e1-13.
- Lindblade KA, Steinhardt L, Samuels A, Kachur SP, Slutsker L. The silent threat: asymptomatic parasitemia and malaria transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:623-39.
- Bousema T, Okell L, Felger I, Drakeley C. Asymptomatic malaria infections: detectability, transmissibility and public health relevance. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12:833-40.
- Williams TN. An immune basis for malaria protection by the sickle cell trait. *PLoS Med.* 2005;2:e128.
- Reese PP, Hoo AC, Magee CC. Screening for sickle trait among potential live kidney donors: policies and practices in US transplant centers. *Transpl Int.* 2008;21:328-31.
- Campuzano-Zuluaga G, Blair-Trujillo B. Malaria: consideraciones sobre su diagnóstico. En: La clínica y el laboratorio. Medellín: Editora Médica Colombiana S.A.; 2010. pp. 311-54.
- Len O, Ramos A, Pahissa A. Evaluating the risk of transmission of infection from donor to recipient of a solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:19-26.
- Camargos-Costa D, Madureira AP, Cotta-Amaral L, Marinho-Sanchez BA, Teixeira-Gomes L, Fernandes-Fontes CJ, et al. Submicroscopic malaria parasite carriage: how reproducible are polymerase chain reaction-based methods? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014; 109:21-8.
- Rodríguez M, Tome S, Vizcaino L, Fernandez-Castroagudin J, Otero-Anton E, Molina E, et al. Malaria infection through multiorgan donation: an update from Spain. *Liver Transpl.* 2007;13:1302-4.
- Ramírez-Olivencia G, Rubio JM, Rivas P, Subirats M, Herrero MD, Lago M, et al. Imported submicroscopic malaria in Madrid. *Malar J.* 2012;11:324-31.
- Johnston ID. Possible transmission of malaria by renal transplantation. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:780.
- Fischer L, Sterneck M, Claus M, Costard-Jäckle A, Fleischer B, Herbst H, et al. Transmission of malaria tertiana by multi-organ donation. *Clin Transplant.* 1999;13:491-5.
- Chiche L, Lesage A, Duhamel C, Salame E, Malet M, Samba D, et al. Posttransplant malaria: first case of transmission of *Plasmodium falciparum* from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation.* 2003;75:166-8.
- Bemelman F, De Blok K, De Vries P, Surachno S, Ten Berge I. Falciparum malaria transmitted by a thick blood smear negative kidney donor. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:769-71.
- Mejia GA, Álvarez CA, Pulido HH, Ramírez B, Cardozo C, Suárez Y, et al. Malaria in a liver transplant recipient: a case report. *Transplant Proc.* 2006;38:3132-4.
- Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Shrimali JD, Gumber MR, Patel HV, et al. Postrenal transplant *Plasmodium vivax* malaria: neglected and not benign. *Parasitol Res.* 2013;112:1791-3.
- Menichetti F, Bindi ML, Tascini C, Urbani L, Biancofiore G, Doria R, et al. Fever, mental impairment, acute anemia, and renal failure in patient undergoing orthotopic liver transplantation: posttransplantation malaria. *Liver Transpl.* 2006;12:674-6.
- Alkhunaizi AM, Al-Tawfiq JA, Al-Shawaf MH. Transfusion-transmitted malaria in a kidney transplant recipient. How safe is our blood transfusion? *Saudi Med J.* 2008;29:293-5.
- Elsharif ME, Malik EM, Imam ME, Omran MO, Elsharif EG. Malaria incidence among kidney-transplanted recipients in an endemic malaria area, Sudan. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23:1099-103.

Una forma rara de presentación del síndrome de cascanueces: cascanueces retroaórtico

Clara M. Moriana Domínguez, Francisco José Borrego Utiel, Manolo Polaina Rusillo

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

NefroPlus 2017;9(1):70-71

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de un síndrome de cascanueces diferente al habitualmente observado en el estrecho aortomesentérico. En nuestro caso, la vena renal izquierda seguía un trayecto descendente retroaórtico y estaba comprimida entre la columna vertebral y la pared aórtica en su camino hacia la vena cava inferior. Clínicamente cursó con albuminuria y microhematuria indolente con curso intermitente.

Palabra Clave: Síndrome del cascanueces. Vena renal izquierda. Microhematuria.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del cascanueces, descrito desde 1972, se refiere a una anomalía vascular infrecuente en la que se comprime la vena renal izquierda a su paso entre la unión de la aorta y la arteria mesentérica superior, debido a un ángulo muy cerrado entre ambas arterias. Esto provoca una hipertensión venosa renal izquierda con desarrollo de venas colaterales y varicosidades intra- y perirrenales, que pueden causar hematuria si se rompe la delgada pared que separa las venas del sistema colector urinario. Cursa clínicamente con hematuria macro- o microscópica, a veces en brotes, principalmente en niños, pero también en adultos, que suele ser asintomática, aunque puede ir asociada con dolor episódico en flanco izquierdo. En ocasiones puede manifestarse con proteinuria ortostática¹⁻⁴. Su detección requiere un alto índice de sospecha y la realización de técnicas angiográficas, por lo que es probable que su frecuencia esté bastante subestimada². Se describe un síndrome de cascanueces muy raro por la compresión de la vena renal izquierda por otras estructuras diferentes a la clásica pinza aortomesentérica.

CASO CLÍNICO

Varón de 17 años, derivado a nefrología para estudio de microhematuria. Desarrollo durante la infancia normal salvo por enuresis a los 16 años. No tenía antecedentes de infecciones urinarias previas ni de infecciones faringoamigdalares de re-

petición. En la analítica inicial presentó: creatinina 0,9 mg/dl, aclaramiento de creatinina 122,9 ml/min/1,73 m²; albuminuria 40,1 mg/gCr y 68,8 mg/día, proteinuria 109,2 mg/gCr y 187,2 mg/día, sedimento normal, urocultivo negativo, estudio inmunológico negativo. Tres meses después mostró un discreto incremento en albuminuria (64,4 mg/gCr y 135,3 mg/día) y proteinuria (145 mg/gCr y 304,7 mg/día). En la radiografía de tórax destacaba un leve *pectus excavatum*, sin observar patología cardíaca con ecocardiografía. En ecografía abdominal se observaron riñones de aspecto y tamaño normales, con pelvis extrarrenal turgente. En la angio-TC se visualizaron riñones de tamaño normal destacando una vena renal izquierda con drenaje en vena cava inferior tras seguir un trayecto retroaórtico. Su calibre estaba aumentado desde el riñón hasta su llegada a la aorta, momento en que sufría un afilamiento al pasar entre aorta y columna vertebral (fig. 1A y B). Esta anomalía ha sido denominada síndrome de cascanueces posterior. Un año después, la analítica no mostraba proteinuria ni albuminuria.

DISCUSIÓN

El síndrome de cascanueces se debe considerar en el diagnóstico diferencial de los casos con hematuria indolente, hematuria intermitente o microhematurias de causa no clara, ya que su detección puede ayudar a evitar exploraciones o revisiones innecesarias². La angio-TC es hoy la técnica de elección por su sencillez, y están en desuso la flebografía y la medición de la presión de la vena renal izquierda⁴. El síndrome de cascanueces posterior se ha descrito de forma muy infrecuente en la bibliografía⁵ y, a tenor de nuestro caso, parece cursar clínicamente de igual manera que el caso clásico. Desde el punto de vista terapéutico, en la mayoría de los casos no precisa actuación alguna y con frecuencia desaparece con la edad. Algunos

Correspondencia: Clara M. Moriana Domínguez

Santo Reino, 5, 5.º. CP 23003 Jaén.

claricemd@hotmail.com

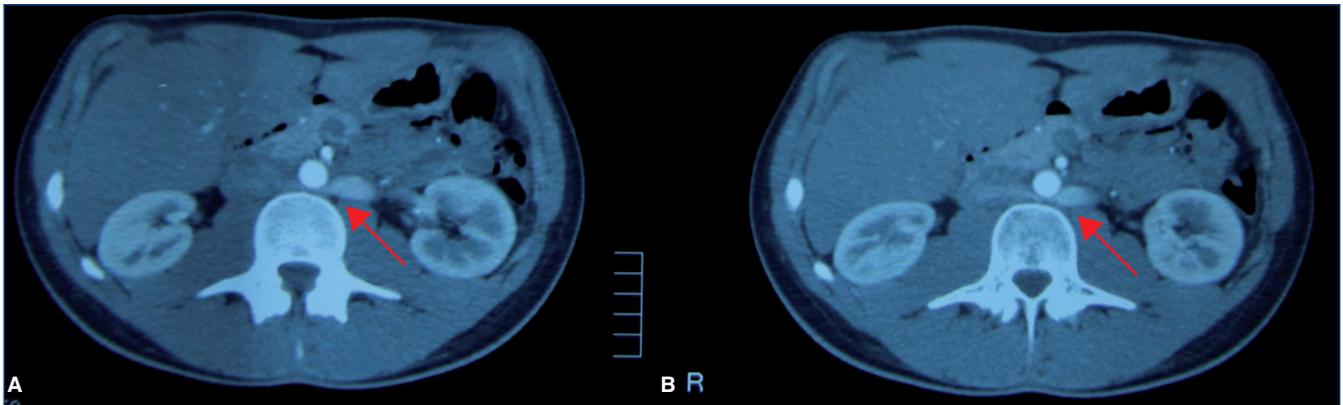


Figura 1. Imágenes de angio-TC.

A) Se visualiza vena renal izquierda que se afila en su paso entre aorta y columna en su camino hacia la cava inferior. B) Se observa el tránsito de una vena renal izquierda de calibre aumentado, con trayecto descendente, que pasa por detrás de la aorta.

autores han empleado inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o simplemente analgésicos en los brotes de dolor. Rara vez se ha descrito la necesidad de colocación de un *stent*¹.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang H, Li M, Jin W, San P, Xun P, Pan S. The left renal entrapment syndrome: diagnosis and treatment. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:198-203.
2. Hanna HE, Santella RN, Zawada ET Jr, Masterson TE. Nutcracker syndrome: an underdiagnosed cause for hematuria? *S D J Med.* 1997;50:429-36.
3. Russo D, Minutolo R, Iaccarino V, Andreucci M, Capuano A, Savino FA. Gross hematuria of uncommon origin: the nutcracker syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:E3.
4. Shokeir AA, el-Diasty TA, Ghoneim MA. The nutcracker syndrome: new methods of diagnosis and treatment. *Br J Urol.* 1994;74:139-43.
5. Allam SR, Livingston TS, Kalaria V, Diaz-Calderon W, Pumphrey JA, Patel L, et al. Posterior nutcracker syndrome: an infrequent cause of hematuria. *Kidney International.* 2014;85:985-6.

Hiperoxaluria primaria tipo 1. Evolución a largo plazo de los portadores de la mutación I244T asociada al polimorfismo P11L en el gen *AGTX*

Yanet Parodis López¹, Roman Papoyan², Esther Inglés Torres³, María Isabel Luis Yanes², Eduardo Salido⁴, Nery Sablón González¹, Noel Lorenzo Villalba⁵, Víctor García Nieto², Jose Carlos Rodríguez Pérez¹

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

² Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

³ Servicio de Pediatría. Hospital Santa Lucía. Cartagena. Murcia

⁴ Servicio de Patología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. San Cristóbal de la Laguna, Tenerife

⁵ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

NefroPlus 2017;9(1):72-76

RESUMEN

Introducción. La hiperoxaluria primaria tipo 1 es una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva, que está causada por mutaciones en el gen *AGTX* que codifica la enzima alanina glioxilato aminotransferasa que es necesaria en la metabolización del glioxilato. Una actividad insuficiente de esa enzima conduce a un incremento en la conversión de glioxilato a oxalato. Dado que el oxalato no se metaboliza en los humanos y se elimina por vía renal, el riñón es el primer órgano afectado, dando lugar a la aparición de litiasis de repetición, nefrocalcinosis e insuficiencia renal precoz.

Pacientes y métodos. Se estudia la evolución a largo plazo de 4 pacientes diagnosticados en la edad pediátrica de hiperoxaluria primaria tipo 1. Tres de ellos son adultos en la actualidad. Todos eran portadores en 1 o ambos alelos de la mutación I244T, que se asocia al polimorfismo P11L en el gen *AGTX*.

Resultados. La presentación clínica fue en la primera década de la vida, 3 con litiasis renal múltiple y 1 con nefrocalcinosis. Este último caso, que debutó en el período de lactante, ha manifestado un deterioro de la función renal más marcado en un tiempo más corto. Los otros 3 han mostrado una reducción lenta del filtrado glomerular y han formado escasos nuevos cálculos tras tratamiento con piridoxina, citrato potásico y sales de magnesio. Hasta el momento, no se han detectado signos de oxalosis sistémica.

Conclusiones. Los pacientes diagnosticados en la infancia que son portadores de la mutación "canaria" de hiperoxaluria primaria tipo 1 muestran una evolución aceptable en respuesta al tratamiento farmacológico, a excepción de que debuten con nefrocalcinosis.

Palabras clave: Hiperoxaluria. Litiasis. Nefrocalcinosis. Enfermedad renal crónica.

INTRODUCCIÓN

La hiperoxaluria primaria (HP) se origina por un desorden metabólico hereditario autosómico recesivo del metabolismo del glioxalato,

que causa una producción excesiva de oxalato. La HP tipo 1 (HP1) es una rara enfermedad autosómica recesiva, que se caracteriza por un defecto funcional de la enzima alanina glioxalato aminotransferasa (*AGXT*)¹. Se expresa específicamente en el hígado y se localiza en el peroxisoma hepático, por lo que su disfunción resulta en una elevada producción hepática de oxalato².

Correspondencia: José Carlos Rodríguez-Pérez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

35019 Las Palmas de Gran Canaria.

jrodperd@gobiernodecanarias.org

Dado que el oxalato no se metaboliza en los humanos y se elimina por vía renal, el riñón es el primer órgano afectado, dando lugar a la aparición de litiasis de repetición, nefrocalcinosis e insuficiencia renal precoz. Los pacientes, generalmente presentan los primeros síntomas de la segunda a la tercera década de

la vida². El cuadro clínico puede variar en gravedad de acuerdo con el tipo de mutación presente y a la presencia o no de ciertos polimorfismos asociados³.

En las Islas Canarias, la mutación más frecuente es la I244T que es patógena cuando está asociada al polimorfismo L11P. Fue descrita en un grupo de pacientes adultos en 2003 por Santana et al⁴. Hemos estudiado la evolución a largo plazo de 4 pacientes diagnosticados en la edad pediátrica portadores de la mutación "canaria" de HP1.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron las historias clínicas de 4 pacientes con diagnóstico de HP1 originarios de 2 de las Islas Canarias, a saber: La Palma (pacientes 3 y 4) y La Gomera (pacientes 1 y 2, hermanos). Estos están emparentados con el paciente 3, ya que la bisabuela paterna de los primeros era hermana del bisabuelo materno del segundo.

Hemos revisado la edad, el tipo de mutación presente en el gen *AGTX*, las manifestaciones clínicas y los datos analíticos y ecográficos al debut y al final del período de seguimiento. El seguimiento abarca desde el año 1990 (pacientes 1 y 2) hasta mayo de 2015 (tablas 1 y 2).

Se han recogido los datos de los valores del filtrado glomerular estimado (FGe), la osmolalidad urinaria máxima (Uosm) tras estímulo con desmopresina y los resultados de los cocientes urinarios, calculados en muestras de orina aislada, oxalato/creatinina, albúmina/creatinina y N-acetilglucosaminidasa/creatinina (NAG/creatinina).

El cálculo del FGe se realizó mediante la fórmula de Schwartz (ecuación modificada, 2009): $0,413 \times \text{talla (cm)}/\text{creatinina en plasma (Crp [mg/dl])}^5$. Los pacientes se clasificaron en estadios según las guías KDIGO 2012⁶. Se calculó, además, el volumen urinario corregido por 100 ml de FG según la fórmula: $\text{Crp} \times 100/\text{creatinina en orina (Cru [mg/dl])}$.

RESULTADOS

Todos debutaron en la edad pediátrica. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 37,7 meses (2-76 meses) (tabla 1). El seguimiento se extendió hasta 25 años después del diagnóstico en los 2 primeros casos (pacientes 1 y 2). La presentación al debut estuvo relacionada con la presencia de litiasis sintomática (paciente 3), con un hallazgo ocasional (pacientes 1 y 2) o con rechazo de la alimentación e irritabilidad a los 51 días de vida (paciente 4); el hallazgo de leucocituria estéril motivó la solicitud de una ecografía renal, que mostró imágenes de nefrocalcinosis. La paciente 2, poco tiempo después de su diagnóstico, a los 22 meses de vida, sufrió un episodio de fracaso renal agudo anúrico obstructivo secundario a impactación litiásica en ambas uniones pielouretrales en el contexto de una infección por el virus de la varicela. Fue tratada mediante derivación urinaria con catéter doble J bilateralmente (fig. 1) y, después, sometida a litotricia.

En cuanto a la función renal al diagnóstico, además de la hiperoxaluria, los 4 pacientes tenían incremento del volumen urinario, 3 de ellos defecto de la capacidad de concentración y 2, elevación de los valores de creatinina (tabla 1). Los valores de los ácidos glicólico y L-glicérico fueron normales en los pacientes 1 y 2.

Al final del período de seguimiento, todos los pacientes mostraban enfermedad renal crónica (54,5-73,6 ml/min/1,73 m²). Tres mostraban incremento en el volumen urinario y 2 revelaban un defecto en la capacidad de concentración renal y albuminuria elevada. La eliminación urinaria de NAG estaba aumentada únicamente en la niña que debutó con nefrocalcinosis (tabla 2).

La excreción urinaria de oxalato está actualmente controlada en todos los casos con tratamiento médico a base de piridoxina. El tratamiento inhibitor de la cristalización se realizó con citrato potásico y sales de magnesio.

Tres de los pacientes son homocigotos para la mutación I244T acompañada del polimorfismo P11L. Solamente 1 paciente (caso 4), la de peor evolución, es heterocigota compuesta (c 33dupC/I244T) (tabla 2).

En ninguno de los pacientes se han detectado depósitos de oxalatos extrarrenales.

DISCUSIÓN

Se presenta el primer estudio evolutivo a largo plazo de 4 pacientes diagnosticados en edad pediátrica de HP1, portadores de la misma mutación procedentes de 3 familias canarias.

La prevalencia de HP1 estimada es variable, y oscila entre 1-2,9 pacientes por millón de habitantes. En las Islas Canarias se ha observado una elevada prevalencia de esta enfermedad. Se ha notado que un gran porcentaje de estos pacientes proceden de la isla de La Gomera⁷. Se ha comunicado que la consanguinidad, frecuente en esa isla en el pasado, está muy relacionada con la aparición de la enfermedad⁸. Es poco conocido que el primer niño diagnosticado de hiperoxaluria en España procedía de las Islas Canarias⁹.

Se han descrito más de 150 mutaciones distribuidas en los 11 exones del gen *AGTX*. La más frecuente a nivel mundial es la denominada p.Gly170Arg (G170R) (20-40% de los casos)³. No obstante, la inmensa mayoría de los pacientes canarios con HP1 posee la segunda mutación más frecuentemente comunicada (I244T), probablemente como consecuencia de un efecto fundador, ya que los haplotipos de las familias estudiadas comparten alelos de otros marcadores intragénicos⁴. La mutación consiste en un cambio T/C en el nucleótido 853 (exon 7), que corresponde a un cambio Ile por Thr en el codón 244 de la proteína *AGTX* (I244T). Aunque el cambio I244T, aisladamente, no afecta la actividad *AGTX* o su localización subcelular, cuando está presente en la misma molécula el polimorfismo común Pro-11 a Leu-11 (P11L) se produce una modificación intragénica que da lugar a una proteína mal plegada, que tiende a formar agregados inactivos con una menor actividad enzimática en los extractos celulares solubles⁴.

Tabla 1. Variables clínicas y analíticas al diagnóstico de los 4 pacientes con hiperoxaluria primaria

Paciente	Edad (años)	Sexo	Clínica	Año de inicio	Crp (mg/dl)	Uosm (mOsm/kg)	UOx/Ucr (mmol/mol) ^a	FGe (ml/min/1,73 m ²)	Vol ^b (ml/100 ml FGR)	UNAG/UCr (U/g)	UA/lb/UCr (μg/μmol)	Mutación
1	5	V	Litiasis	1990	0,56	788	122,55	94,77	1,72%	2,63	19,54	I244T
2	1	M	Litiasis FRA	1990	0,47	850	214,59	99,3	1,52%	2,93	0,82	I244T
3	6	V	Litiasis (7 litotricias)	2002	0,74	329	276,22	67,53	2,45%	2,6	1,27	I244T
4	2	M	Litiasis nefrocalcinosis	2006	0,86	137	758,02	-	6,05%	47,68	32,66	c.33dupC/I244T

Alb: albúmina; Cr: creatinina; FGe: filtrado glomerular estimado; FRA: fracaso renal agudo; M: mujer; NAG: N-acetilglucosaminidasa; U: concentraciones urinarias; V: varón; Vol: volumen urinario.

UOx/UCr, UNAG/UCr y UA/lb/UCr: cocientes urinarios calculados entre las concentraciones urinarias de Ox, NAG y Alb con respecto a la Cr urinaria.

^aValores normales: 0-6 meses, 77-325 mmol/mol; 7-24 meses, 38-132 mmol/mol; 5-9 años, 22-70 mmol/mol.

^bVol: volumen urinario corregido por 100 ml de FG.

Tabla 2. Variables clínicas y analíticas en la última revisión de los 4 pacientes con hiperoxaluria primaria

Paciente	Edad (años)	Sexo	Clínica	Crp (mg/dl)	Uosm (mOsm/kg)	UOx/UCr (mmol/mol) ^a	FGe (ml/min/1,73 m ²)	Vol (ml/100 ml FGR)	UNAG/UCr (U/g)	UA/lb/UCr (μg/μmol)
1	30	V	NS	1,37	801	19,66	54,53	0,69%	0,32	58,58
2	26	M	Dolores OMA ^b	0,97	948	15,98	73,66	1,51%	1,66	0,8
3	19	V	NS	1,26	462	18,41	58,84	6,88%	1,61	5,96
4	9	M	NS	0,82	460	70,85	64,37	3,24%	5,93	1,54

Alb: albúmina; Cr: creatinina; FGe: filtrado glomerular estimado; FRA: fracaso renal agudo; M: mujer; NAG: N-acetilglucosaminidasa; NS: ausencia de síntomas;

OMA: osteomielitis aguda; U: concentraciones urinarias; V: varón; Vol: volumen urinario.

^aValores normales: 9-12 años, 12-70 mmol/mol; adultos, 3-39 mmol/mol.

^bOMA: en seguimiento por el servicio de reumatología.

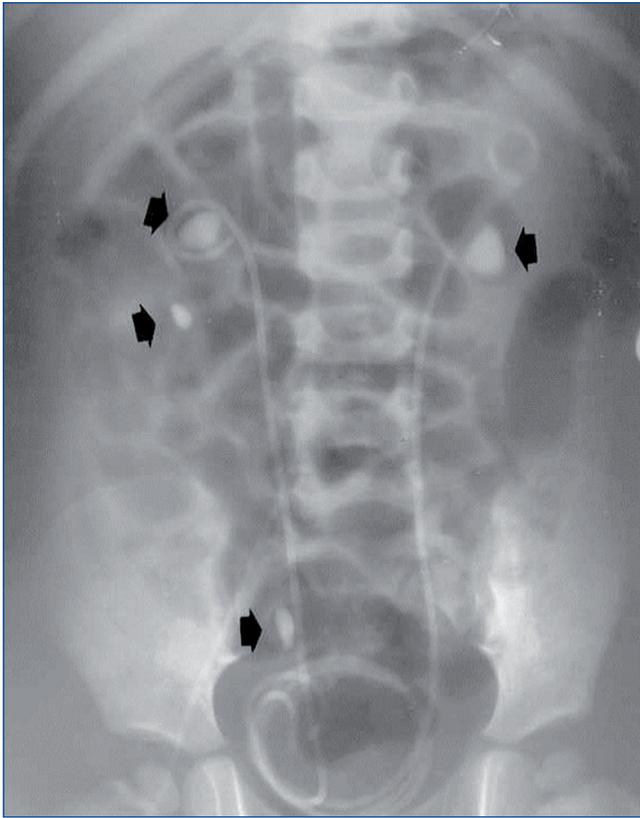


Figura 1. Obstrucción bilateral pieloureteral de origen litiásico (flechas), que produjo un cuadro de insuficiencia renal aguda a la paciente 2 cuando contaba 23 meses de edad. Precisó la colocación bilateral de catéter doble J. Obsérvense, además, sendos cálculos en el cáliz inferior y el uréter distal derechos (flechas).

La mutación I244T en combinación con el polimorfismo P11L en el gen *AGTX* demuestra que la HP1 es una enfermedad conformacional que podría ser susceptible de tratamiento con chaperonas farmacológicas⁴. Por el contrario, la mutación c.33dupC,

presente en un alelo de la paciente 4, conlleva un defecto absoluto de síntesis, que se refleja en un fenotipo más agresivo en este caso, con nefrocalcinosis infantil.

La totalidad de nuestros casos han desarrollado un deterioro lento pero progresivo de la función renal y 2 de ellos están encuadrados en el estadio 2 de enfermedad renal crónica (casos 2 y 4) y otros 2, en el estadio 3 (casos 1 y 3) (tabla 2).

El tratamiento de la HP1 debe ser precoz y dirigirse a disminuir la saturación urinaria de oxalato cálcico, aumentando la ingesta de líquidos y empleando inhibidores urinarios de la cristalización. La piridoxina (vitamina B6) es, tal vez, la única medida capaz de reducir de forma eficaz la producción de oxalato, aunque solo es aplicable en los casos de HP1¹. En nuestros casos, es llamativa la buena respuesta al tratamiento (tabla 2).

Una vez que el diagnóstico de HP1 es firme, el tratamiento prioritario y potencialmente curativo es el trasplante hepático. Dado que lo habitual es estar ante un deterioro renal avanzado e irreversible, la indicación es el trasplante doble, hepático y renal, el cual se debe programar precozmente, con FGe entre 15 y 30 ml/min/1,73 m², para prevenir el depósito tisular de oxalato¹¹.

Salido et al han generado un modelo murino de hiperoxaluria (*Agtx* KO), así como ratones transgénicos que expresan los haplotipos con las mutaciones más frecuentes de la HP1. En estos modelos animales han evaluado estrategias terapéuticas como las terapias enzimática, celular y génica. Entre los vectores de terapia génica probados, los virus adeno asociados tipo 8 (AAV8) que expresan el cADN del gen *AGTX* humano han sido capaces de corregir el defecto enzimático en los ratones *Agtx* KO, proporcionando una reserva funcional similar o incluso superior a la de los animales control, sin un defecto enzimático^{12,13}.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria primaria. *Nefrología*. 2014;34:398-412.
- Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int*. 2009;75:1264-71.
- Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013; 369:649-58.
- Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:7277-82.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-37.
- 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.
- Lorenzo V, Alvarez A, Torres A, Torregrosa V, Hernández D, Salido E. Presentation and role of transplantation in adult patients with type 1 primary hyperoxaluria and the I244T AGXT mutation: Single-center experience. *Kidney Int*. 2006;70:1115-9.
- Al Riyami MS, Al Ghaithi B, Al Hashimi N, Al Kalbani N. Primary hyperoxaluria type 1 in 18 children: genotyping and outcome. *Int J Nephrol*. 2015;2015:634175.
- Jaso E. Oxalosis: Con motivo de un caso. *Bol Soc Cast Ast León de Pediatría*. 1963;4:443-9.

10. Santana A, Torres A, Salido E. Patología molecular de la hiperoxaluria primaria. *Nefrología*. 2003; 23 Supl 1:90-7.
11. Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:590-3.
12. Grujic D, Salido EC, Shenoy BC, Langman CB, McGrath ME, Patel RJ, et al. Hyperoxaluria is reduced and nephrocalcinosis prevented with an oxalate-degrading enzyme in mice with hyperoxaluria. *Am J Nephrol*. 2008;29:86-93.
13. Salido E, Rodriguez-Pena M, Santana A, Beattie SG, Petry H, Torres A. Phenotypic correction of a mouse model for primary hyperoxaluria with adeno-associated virus gene transfer. *Mol Ther*. 2011; 19:870-5.

Pérdida aguda de visión en pacientes con insuficiencia renal

Vanessa Lopes Martín¹, Gloria Lisette Sención Martínez¹, Rafael Cañones Zafra², Kelly del Rocío Samillán Sosa², Mercedes Velo Plaza¹, Miguel Ángel Teus Guezala², Diego María Rodríguez Puyol¹

¹ Sección de Nefrología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

² Sección de Oftalmología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

NefroPlus 2017;9(1):77-83

RESUMEN

Existen diversos cuadros clínicos que pueden causar la pérdida de visión en un paciente con insuficiencia renal. Casi siempre existe daño directo sobre el nervio óptico, favorecido por la uremia y los factores de riesgo cardiovascular que suelen asociarse a ella. Es importante que el nefrólogo tenga conciencia de las posibilidades diagnósticas, dada la necesidad de tratamiento urgente y la dramática evolución de muchas de ellas a ceguera total.

Palabras clave: Neuritis óptica. Insuficiencia renal. Leucoencefalopatía posterior reversible.

INTRODUCCIÓN

La pérdida aguda de visión en pacientes urémicos es una situación clínica poco frecuente y en el contexto de patologías renales muy diversas. La bibliografía al respecto es escasa y se limita a descripciones de casos aislados, muchas de ellas en el ámbito de la neurooftalmología. Muchos ejemplos se describen en pacientes con fracaso renal agudo sin enfermedad renal previa conocida. La entidad más conocida es la neuritis óptica isquémica (NOI), pero existen otras causas como infecciones oportunistas, toxicidad farmacológica, hipertensión o leucoencefalopatía posterior. La neuritis óptica urémica es una entidad clínica vagamente definida desde el punto de vista conceptual y terapéutico, al constatarse que determinados pacientes que desarrollan ceguera súbita presentan simultáneamente una importante afectación renal. A pesar de carecer de características clínicas específicas, el diagnóstico precoz podría tener importantes implicaciones pronósticas.

Es necesaria una implicación multidisciplinar por parte de nefrólogos, oftalmólogos y neurólogos, aunque no existe evidencia científica fuerte que respalde el tratamiento. La recupera-

ción del déficit visual dependerá en muchos casos de la corrección de factores como hipotensión relativa y anemia, del inicio temprano de hemodiálisis y de la terapia con corticoides.

Aunque la presentación clínica puede ser idéntica, el pronóstico es claramente distinto. En las formas isquémicas rara vez se recupera el déficit visual, mientras que en las formas urémicas el tratamiento con hemodiálisis y corticoides puede conseguir una franca mejoría en el plazo de unas pocas semanas o meses. En las formas secundarias a infecciones o fármacos, la evolución dependerá de un apropiado tratamiento antimicrobiano o de la retirada del medicamento, respectivamente.

Siguiendo el esquema de clasificación propuesto por Winkel-mayer et al¹, y como revisión de la bibliografía disponible, se analizarán las diversas etiologías que pueden conllevar a una pérdida aguda de visión en dichos enfermos.

CASOS CLÍNICOS (tabla 1)

Caso 1

Varón de 52 años, con antecedentes de hipertrigliceridemia, hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica (ERC) II secundaria a nefroangioesclerosis y gota; fumador; refería cuadro de poliartralgias de varias semanas, tratado con corticoides y antiinflamatorios no esteroideos; acudió a urgencias por visión borrosa de 24 h de evolución, náuseas y vómitos. Fue empeorando hasta la amaurosis bilateral. Al examen físico presentaba tofos gotosos en pies y codos. Presión arterial (PA), 160/90 mmHg.

Correspondencia: Vanessa Lopes Martín

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Carretera Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares, Madrid.

vanloma82@gmail.com

Tabla 1. Descripción de 4 casos de pérdida aguda de visión en pacientes con enfermedad renal

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Antecedentes personales	HTA, hipertrigliceridemia, ERC estadio II secundaria a NAE, poliartritis gotosa	Hipertrofia prostática, RAO de repetición	Glomerulonefritis rápidamente progresiva cANCA+	Nefrectomía bilateral por carcinoma urotelial invasivo
PA	160/90 mmHg	160/70 mmHg	130/60 mmHg	210/110 mmHg
Datos analíticos	Creatinina 17,6 mg/dl	Creatinina 20,8 mg/dl	Creatinina 14 mg/dl	Analítica rutinaria de paciente en diálisis
	Urea 508 mg/dl K 8,2 mmol/l	Urea 379 mg/dl K 8,7 mmol/l	Na 128 mmol/l pH 7,22	Urea 326 mg/dl
	pH 7,06	pH 7,10	HCO ₃ 7,7 mmol/l	
	HCO ₃ 9,1 mmol/l	HCO ₃ 8,4 mmol/l		
Enfermedad renal subyacente	FRA por estenosis bilateral de arterias renales	FRA de origen prerrenal	Vasculitis	ERC en hemodiálisis
Diagnóstico	Neuritis óptica isquémica posterior	Neuritis óptica isquémica posterior	Leucoencefalopatía posterior reversible	Leucoencefalopatía posterior reversible
Tratamiento	Hemodiálisis y corticoides orales	Expansión de volumen y reposición de bicarbonato	Hemodiálisis	Hemodiálisis diaria
	Angioplastia + stent bilateral	Antibióticos	Anticomieles	Ajuste de medicación hipotensora
Evolución	Ceguera irreversible	Ceguera irreversible	Recuperación de la visión	Recuperación de la visión

ERC: enfermedad renal crónica; cANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos patrón citoplasmático; FRA: fracaso renal agudo; HTA: hipertensión arterial; NAE: nefroangiosclerosis; PA: presión arterial; RAO: retención aguda de orina.

Exploración oftalmológica: papila nítida y dudoso defecto pupilar aferente.

Analítica: urea, 508 mg/dl; creatinina, 17,6 mg/dl; K, 8,2 mmol/l; pH, 7,06; HCO₃, 9,1 mmol/l.

Ecografía: riñón izquierdo pequeño con cortical adelgazada y riñón derecho de tamaño normal con cortical conservada.

Resonancia magnética (RM) cerebral: lesiones crónicas por leucoencefalopatía de pequeño vaso.

Se realizó angio-TC diagnosticándose de estenosis crítica de ambas arterias renales. Se inició hemodiálisis urgente, trata-

miento con corticoides sistémicos y se realizó angioplastia de ambas arterias renales, con recuperación de la función renal previa. Fue diagnosticado de NOI. El paciente no recuperó la visión.

Caso 2

Varón de 60 años, fumador que acude a urgencias por dolor lumbar, disuria y diarrea importante. Había tomado ibuprofeno cada 3 h. En la exploración destacaban pupilas midriáticas arreactivas y signos de deshidratación. PA, 160/70 mmHg.

Analítica: creatinina, 20,8 mg/dl; urea, 379 mg/dl; Na, 128 mmol/l; K, 8,7 mmol/l; pH, 7,10; HCO₃, 8,4 mmol/l.

Ecografía: riñones de tamaño normal con vía excretora izquierda dilatada y vejiga muy distendida.

A las pocas horas de su llegada presentó ceguera súbita bilateral y signos de sepsis. El paciente recuperó su función renal tras sondaje vesical, expansión de volumen y antibioterapia, pero no recuperó visión. Tomografía computarizada (TC) craneal y RM cerebral sin alteraciones relevantes. Fue diagnosticado de neuropatía óptica posterior de origen isquémico.

Caso 3

Mujer de 56 años, con diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva cANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos patrón citoplasmático) en tratamiento con ciclofosfamida, que acude a urgencias por malestar general, astenia y diarrea. PA, 130/60 mmHg.

Análítica: hemoglobina, 4 g/dl; leucocitos, 3.000/μl; plaquetas, 26.000/μl; creatinina, 14 mg/dl; urea, 326 mg/dl; pH, 7,22; HCO₃, 7,7 mmol/l.

Ingresó con diagnóstico de sospecha de posible infección en paciente inmunodeprimida e hipoplasia medular. Durante el ingreso, la paciente presentó 3 episodios de crisis tónico-clónicas y posterior ceguera bilateral súbita. La TC craneal no reveló lesiones.

RM cerebral: lesiones sugestivas de leucoencefalopatía posterior reversible. Recibió tratamiento anticomial y hemodiálisis, con progresiva mejoría de la clínica neurológica y recuperación completa de visión.

Caso 4

Mujer de 63 años, con entrada reciente en programa de hemodiálisis crónica tras nefrectomía bilateral por carcinoma urotelial invasivo. Presenta un episodio de pérdida de conciencia en su domicilio, con alteración de la conducta. A su llegada al hospital se objetiva una crisis comicial con movimientos tónico-clónicos. PA, 210/110 mmHg. Refería cefalea intensa desde hacía 2 semanas, coincidiendo con cifras altas de PA de reciente inicio. Ingresó con sospecha de encefalopatía hipertensiva. A las 48 h del ingreso presenta ceguera súbita. Se descartó patología infecciosa o diseminación tumoral por punción lumbar.

TC craneal: 2 lesiones hipodensas en área occipital.

RM cerebral (secuencias T2 y DW): áreas bilaterales de señal hiperintensa, corticosubcorticales, afectando ambos lóbulos occipitales y parietales.

Fondo de ojo: signos de retinopatía hipertensiva.

Se ajustó tratamiento antihipertensivo y se realizó hemodiálisis diaria durante el ingreso, con mejoría de la clínica neurológica y recuperación del déficit visual.

DISCUSIÓN

Entidades responsables de la pérdida aguda de visión (tabla 2)

Las causas más frecuentes de pérdida de visión en los pacientes con enfermedad renal son la retinopatía diabética y la hipertensiva, que pueden producir amaurosis por edema macular o por atrofia del nervio óptico. También puede haber déficits visuales secundarios a patologías benignas (cataratas, hemovítreo), enfermedades sistémicas autoinmunes (vasculitis, esclerosis múltiple), infecciones con tropismo ocular, o al efecto tóxico de fármacos. En estos casos, la pérdida de visión puede ser rápida, asociar dolor y síntomas acompañantes que orientan el diagnóstico.

La primera referencia en la literatura de amaurosis y enfermedad renal data del año 1881, en la que Dobrowolsky² describe un caso de ceguera total en una niña de 10 años con glomerulonefritis postestreptocócica, que recuperó la visión cuando se restableció su función renal. Ha de pasar casi medio siglo antes de que se vuelvan a publicar nuevos casos de pérdida visual en relación con patología renal, apareciendo la mayoría en literatura oftalmológica.

Neuritis óptica isquémica. Es una de las etiologías más frecuentes entre los nuevos casos de ceguera súbita asociada a enfermedad renal, dada la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población actual. La NOI³ representa un evento isquémico a nivel de la vasculatura ocular que afecta principalmente a las arterias ciliares posteriores cortas causando un defecto de perfusión del nervio óptico, que es especialmente sensible a la isquemia. Esta susceptibilidad, además, está incrementada en el paciente urémico, por cambios en la viscosidad sanguínea y la agregación plaquetaria.

Debe diferenciarse entre NOI anterior (NOIA) o posterior⁴. La forma anterior se caracteriza por la existencia de un defecto pupilar aferente, alteraciones campimétricas y presencia de lesiones (edema, exudados, hemorragia) alrededor del nervio óptico. Suele ser de presentación monocular, pero con riesgo de extensión bilateral. La forma posterior, o retobulbar, se caracteriza por la ausencia de lesiones en el fondo de ojo y se diagnostica siempre por exclusión. Se dice que "el paciente no ve nada, y el oftalmólogo tampoco". La presentación es casi siempre bilateral de inicio.

En la NOIA es importante diferenciar entre formas arteríticas y las no arteríticas. Las NOIA arteríticas⁵ son secundarias a los fenómenos inflamatorios de la arteritis de células gigantes o de las vasculitis, y precisan tratamiento urgente porque con frecuencia se hacen bilaterales. Se diagnostican por el contexto clínico (cefalea, síntomas de enfermedad sistémica, velocidad de sedimentación globular elevada). Las formas no arteríticas son neuritis por hipoperfusión o infartos del nervio óptico.

La etiología de la NOIA no arterítica es multifactorial y está asociada al riesgo cardiovascular: dislipemia, hipertensión crónica y

Tabla 2. Clasificación y características de posibles causas de pérdida aguda de visión en pacientes con insuficiencia renal

	NOIA arterítica	NOIA no arterítica/ NOI posterior	Neuritis óptica urémica	Leucoencefalopatía posterior reversible	Neuritis por fármacos o infecciosas
Sospecha	Déficit visual unilateral en paciente con cefalea o síntomas de enfermedad sistémica	Déficit visual bilateral en paciente con patología vascular y factores de riesgo CV	Déficit visual en paciente con fracaso renal agudo	Déficit visual en paciente con insuficiencia renal aguda o crónica	Déficit visual en paciente con infección o uso de fármacos con afectación ocular
Antecedentes clínicos de interés	Historia de cefalea, artralgias, claudicación mandibular, <i>amaurosis fugax</i>	– Factores de riesgo CV (HTA, DM, DL) – Hipotensiones y anemia en diálisis	– Uremia aguda importante	– Crisis hipertensiva – Uremia, trastornos metabólicos	– Uso de fármacos con toxicidad ocular – Infección por gérmenes con tropismo ocular
Exploración oftalmológica	– DPAR (unilaterales) – FO: exudados, hemorragias, edema de papila	– No DPAR (bilaterales) – FO: normal en la NOI posterior	– No DPAR (bilaterales) – FO: papiledema	– FO: normal o datos de retinopatía hipertensiva	– FO: datos de coriorretinitis
Pruebas complementarias específicas	– VSG, PCR, reactantes – OCT	– OCT		– RM cerebral, secuencias T2 y FLAIR	
Tratamiento	– Corticoides – Tratamiento específico de la enfermedad de base	– Tratamiento de dislipemia, hipertensión, control glucémico – Control de hipotensión en diálisis y anemia	– Hemodiálisis aguda – Corticoides	– Control de la HTA – Hemodiálisis	– Suspensión del fármaco causal – Tratamiento antimicrobiano específico
Evolución	– Defecto campimétrico – Amaurosis	– Defecto campimétrico – Amaurosis	– Recuperación de visión	– Recuperación de visión – Resolución de las lesiones en sustancia blanca	– Variable según el tiempo de evolución y agresividad del cuadro

CV: cardiovascular; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; DPAR: defecto pupilar aferente relativo; FLAIR: atenuación del fluido en inversión-recuperación; FO: fondo de ojo; NOI: neuritis óptica isquémica; NOIA: neuritis óptica isquémica anterior; OCT: tomografía de coherencia óptica; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; VSG: velocidad de sedimentación globular.

arteriosclerosis avanzada. En los pacientes con ERC habría que tener en consideración el hiperparatiroidismo secundario y la hiperfosforemia. Las hipotensiones intradiálisis y los cambios bruscos en las cifras de hemoglobina podrían desencadenarla⁶⁻⁹.

Neuropatía óptica asociada a fármacos. La rica vascularización ocular hace que este órgano sea especialmente sensible al efecto tóxico de diversos fármacos^{10,11}. En ocasiones, estos efectos son leves y transitorios tras la retirada del medicamento, pero otras veces pueden ser graves. Debido a la difusión sistémica del fármaco, la afectación es bilateral. La evolución del cuadro puede ser lenta (a lo largo de años) o rápida. La enfermedad renal es un factor potenciador de toxicidad, especialmente si no se hace ajuste de dosis del fármaco en cuestión. Existe una amplia lista de fármacos con toxicidad a nivel del nervio óptico, que incluye linezolid, etambutol, isoniazida, amiodarona, metotrexato, infliximab, vincristina, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, cloroquina e hidroxiclороquina^{10,22}.

Los inmunosupresores empleados en el trasplante excepcionalmente producen afectación ocular, aunque hay descritos casos aislados de neuropatía óptica. Los inhibidores de la calcineurina además pueden producir alteraciones neurológicas a través de mecanismos vasculares por toxicidad sobre el endotelio¹². Estas alteraciones en general son dependientes de los valores plasmáticos del fármaco, aunque no necesariamente.

Neuropatía óptica por infecciones. Los pacientes con uremia grave y los trasplantados renales presentan una situación de inmunosupresión que los hace susceptibles a infecciones que pueden cursar con afectación ocular grave^{1,13}. Las más frecuentes son coriorretinitis por citomegalovirus, herpes y toxoplasma. También existen casos descritos de coriorretinitis en la tuberculosis, la sífilis y la enfermedad de Lyme, así como secundarias a ciertos parásitos. Las meningitis criptocócicas también pueden causar ceguera cortical.

Leucoencefalopatía posterior reversible. Síndrome descrito por primera vez en 1996 por Hinchey et al¹⁴. Su nomenclatura hace referencia a una afectación predominante de la sustancia blanca encefálica occipital (fig. 1), que se caracteriza por la reversibilidad de los síntomas y los hallazgos de neuroimagen una vez corregido el proceso primario que la desencadena. Es una forma de encefalopatía toxicometabólica que aparece como complicación de enfermedades médicas que pueden cursar con hipertensión y fracaso renal agudo. Es de presentación aguda o subaguda, con síntomas como cefalea, confusión, náuseas, vómitos, crisis comiciales, visión borrosa o ceguera completa. El principal desencadenante es la HTA acelerada, como forma de encefalopatía hipertensiva. Algunos pacientes pueden desarrollarlo con elevaciones moderadas de la PA, especialmente si asocian fracaso renal agudo y trastornos hidroelectrolíticos.

Se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico la pérdida de la autorregulación vascular cerebral por cifras muy altas de PA, que provocaría vasodilatación arteriolar, disfunción endotelial

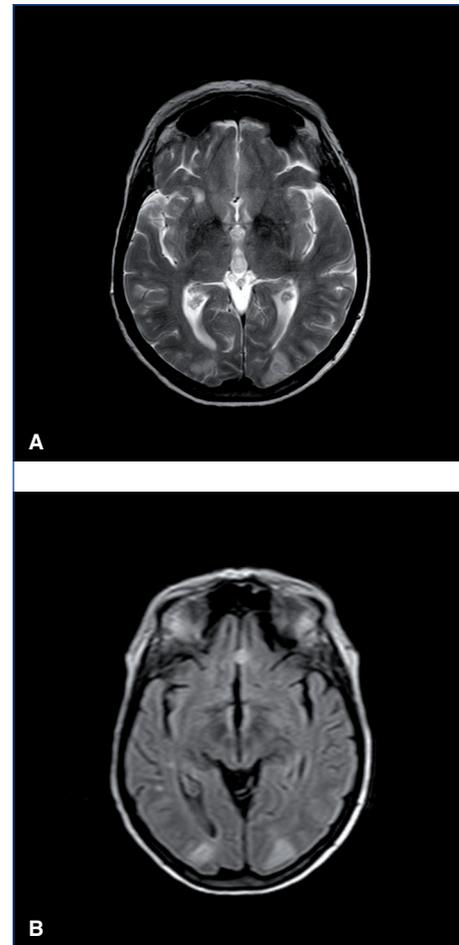


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en secuencias T2 (A) y FLAIR (B). Imágenes hiperintensas en la región corticosubcortical de ambos lóbulos occipitales.

con disrupción de la barrera hematoencefálica y finalmente edema vasogénico, que es reversible¹². Se propone que la afectación predominante en sustancia blanca podría deberse a una menor inervación simpática perivascular a ese nivel, por lo que se perdería antes la capacidad de vasoconstricción autorreguladora en esas zonas.

La mayor parte de casos se asocian con la encefalopatía hipertensiva, la eclampsia¹⁵ y con enfermedades que cursan con insuficiencia renal aguda o subaguda: glomerulonefritis agudas¹⁶, vasculitis, crisis esclerodérmicas, nefritis lúpica, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica. La hipertensión secundaria sería el principal responsable, aunque las toxinas urémicas y la sobrecarga de volumen podrían intervenir alterando la integridad vascular.

Neuritis óptica urémica. El término inicialmente propuesto por Knox et al¹³ trataba de definir un daño óptico en el seno de un fallo renal agudo y grave. Se alude al efecto neurotóxico de las toxinas urémicas acumuladas, entre ellas, el fósforo. Podría añar-

dirse un efecto osmótico brusco que favorecería el edema. Aun así, se desconoce por qué se afectan exclusivamente los nervios ópticos; podría deberse a la rica vascularización ocular que ofrecería mayor aporte de toxinas.

El diagnóstico es de exclusión tras descartar las patologías previas, y no suele ser oftalmológico de inicio, puesto que el abordaje médico está determinado por el fracaso renal. Puede sospecharse cuando el paciente presenta ceguera bilateral con papiledema. Las pruebas de neuroimagen no muestran alteraciones, a diferencia de la leucoencefalopatía posterior. Solo la evolución clínica y visual del paciente orientará hacia un trastorno isquémico o metabólico.

Los pocos casos disponibles en la bibliografía con este diagnóstico^{8,13,17} fueron los que mejoraron tras iniciar tratamiento con corticosteroides y hemodiálisis. No hay evidencia de que ninguno de estos tratamientos sea claramente responsable de la mejoría ocular, pero el aclaramiento de sustancias neurotóxicas debe tener cierta relevancia. El uso de corticoides en esta situación es totalmente empírico.

Este tipo de neuropatía se relaciona más con situaciones de uremia aguda, puesto que no existen casos descritos en pacientes con ERC avanzada. El motivo no está aclarado, aunque es conocido el papel neuroprotector de la uremia crónica.

Clínica y diagnóstico

Todo paciente con enfermedad renal y pérdida aguda de visión mono- o binocular exige comprobar las cifras de PA y descartar un fracaso renal agudo o sobreañadido a un deterioro renal previo silente. La importancia de un abordaje precoz y multidisciplinar reside en el solapamiento clínico de estos cuadros y la potencial reversibilidad de algunos de ellos.

La clínica consiste en pérdida de agudeza visual súbita o progresiva a lo largo de horas o días. Puede existir una alteración campimétrica progresiva con escotomas de diversas localizaciones o cursar con ceguera total.

Examen oftalmológico. En la NOIA unilateral existe un defecto pupilar aferente o eferente (fallo de los reflejos fotomotores), que es excepcional en las formas bilaterales. La cámara anterior es normal. En el fondo de ojo se observa un disco óptico hiperémico, edematoso y se puede encontrar infarto de la capa de fibras nerviosas, con exudados superficiales y hemorragias en astilla. Todos estos hallazgos pueden estar presentes también en las neuritis urémicas. La tomografía de coherencia óptica (OCT)^{18,19} permite obtener imágenes tomográficas de la capa de fibras nerviosas de la retina y nervio óptico a gran resolución. La angiografía fluoresceínica se utiliza mucho menos. El diagnóstico de las NOIA arteríticas viene dado por el cuadro clínico acompañante (claudicación mandibular, cefalea de perfil temporal, episodios de *amaurosis fugax*) con reactantes de fase elevados.

Cuando se sospecha encefalopatía (deterioro cognitivo, crisis convulsivas, estupor, coma) es fundamental la realización de

una prueba de imagen cerebral, TC o RM para descartar una leucoencefalopatía posterior reversible. Aunque en la TC se pueden ver imágenes hipodensas en los sectores afectados por el edema y serviría para el diagnóstico, la RM es la técnica de elección (secuencias T2 y FLAIR, que mostrarían señales hiperintensas en la sustancia blanca subcortical a nivel parietooccipital). En contexto infeccioso deberá realizarse punción lumbar con estudio microbiológico del líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento y pronóstico

No es posible revertir el deterioro visual ocasionado por la isquemia del nervio óptico, aunque se puede actuar sobre los factores de riesgo que lo precipitan. Debe asegurarse un buen control de la PA, lipídico y del hiperparatiroidismo secundario. Hay que prestar atención a las hipotensiones intradiálisis y los cambios bruscos de hematocrito. Una vez instaurado el cuadro clínico, generalmente es irreversible. El uso de antiagregantes solo estaría indicado en casos donde se demuestre una etiología tromboembólica⁴.

La neuritis óptica urémica desaparece cuando el paciente es sometido a hemodiálisis aguda, aunque se desconoce si un inicio más temprano de la depuración renal se asocia a una evolución más favorable. El tratamiento con corticoides es totalmente empírico y podría tener teóricos beneficios disminuyendo el edema del nervio óptico. En las neuritis ópticas de la esclerosis múltiple no parece haber diferencias en el pronóstico a largo plazo entre diversas pautas de corticoides orales o intravenosos²⁰, siendo la recuperación de visión más rápida al iniciar el tratamiento con metilprednisolona intravenosa²¹, por lo que se podría optar por seguir una pauta similar.

En la leucoencefalopatía posterior reversible, las lesiones se resuelven completamente tras corregir la hipertensión y los factores metabólicos predisponentes. Es importante haber descartado previamente patología isquémica, donde la normalización de las cifras de PA podría ser contraproducente. El cuadro suele revertir tras el inicio de diálisis, aunque en algunos casos el edema vasogénico puede progresar a edema citotóxico y hacerse irreversible¹².

El manejo del resto de cuadros clínicos se basa en la retirada de fármacos neurotóxicos o el tratamiento antimicrobiano específico.

Análisis de los casos clínicos

Los casos clínicos expuestos son representativos de las entidades referidas previamente. Los pacientes con enfermedad renal suelen asociar factores de riesgo cardiovascular que les predisponen a padecer neuritis isquémicas, como sucede en el primer caso clínico, en el que tanto la patología ocular como la renal se asentaban sobre fenómenos arterioscleróticos. El segundo caso fue diagnosticado de neuritis isquémica posterior ante la ausencia de alteraciones en el fondo de ojo y en las pruebas de imagen, aunque también podría haberse tratado de una neuritis urémica evolucionada, puesto que el paciente no fue dializado. Finalmente, el ter-

cer y cuarto casos representan cuadros típicos de leucoencefalopatía posterior reversible, donde las manifestaciones neurológicas desaparecieron al corregir las cifras de PA e iniciar hemodiálisis.

Agradecimientos

Los autores reconocen la cooperación de personas que ayudaron a la recopilación de datos y redacción del manuscrito, así como la supervisión de la información clínica aquí presente.

Agradecimientos a la Dra. Concepción Álvarez Sanz, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por su ayuda a la hora de interpretar las pruebas de imagen cerebral.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winkelmayer WC, Eigner M, Berger O, Grisold W, Leithner C. Optic neuropathy in uremia: an interdisciplinary emergency. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:E23.
2. Dobrowolsky W. Amaurosis Uraemia in Folge von Sehnerven-oedem. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1881;19:121-3.
3. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol.* 1974;58:955-63.
4. Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:65-72.
5. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol.* 1998;125:509-20.
6. Basri NA, Shaheen FAM. Visual Loss in uremic patients on dialysis: a case report and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2002;13:45-9.
7. Cuxart M, Matas M, Picazo M, Sans R, Juvanet J, Osuna T. Pérdida visual bilateral aguda en paciente en hemodiálisis. *Nefrología.* 2005;25:703-5.
8. Korzets Z, Zeltzer E, Rathaus M, Manor R, Bernheim J. Uremic optic neuropathy: a uremic manifestation mandating dialysis. *Am J Nephrol.* 1998;18:240-2.
9. Haider S, Astbury NJ, Hamilton DV. Optic neuropathy in uraemic patients on dialysis. *Eye.* 1993;7:148-51.
10. Cox AR, Gilmartin B. Drug-induced ophthalmic adverse reactions. *Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2005;241:923-6.
11. Ayuso T, Aliseda D, Ajuria I. Neuritis óptica inflamatoria. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32:249-63.
12. Caminero AB. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. *Neurología.* 2005;20:327-31.
13. Knox DL, Hanneken AM, Hollows FC, Miller NR, Schick HL Jr, Gonzales WL. Uremic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:50-4.
14. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494-500.
15. Domínguez-Fuentes B, García-Gil D, Romero-Palacios A, Sánchez-Crespo JM, García-Arjona R, Navarro-Navarro J. Leucoencefalopatía posterior reversible en una paciente con eclampsia postparto. *Med Intensiva.* 2008;32:361-3.
16. Bazzino F, Pandolfo S, Protasio L, Pujadas M, Cerisola A, González G, et al. Leucoencefalopatía posterior reversible secundaria a glomerulonefritis postestreptocócica: a propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug.* 2005;76:228-33.
17. Saini JS, Jain IS, Dhar S, Mohan K. Uremic optic neuropathy. *J Clin Neuroophthalmol.* 1989;9:131-3.
18. Griñó García-Pardo C, Lugo Quintás F, León M, Ligeró S, Ruiz Moreno JM, Montero Moreno J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Funcionamiento y utilidad en patología macular (I). *Gaceta Óptica.* 2008;427:12-4.
19. Saxena R, Bandyopadhyay G, Singh D, Singh S, Sharma P, Menon V. Evaluation of changes in retinal nerve fiber layer thickness and visual functions in cases of optic neuritis and multiple sclerosis. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:562-6.
20. Vedula SS, Brodny-Folse S, Gal RL, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1): CD001430.
21. Osborne BJ, Volpe NJ. Optic neuritis and risk of MS: differential diagnosis and management. *Cleve Clin J Med.* 2009;46:181-90.

Vasculitis renal ANCA+ con biopsia renal inicial inespecífica. La importancia de rebiopsiar

Francisco Rivera Hernández¹, Gabriela Miranda Muñoz¹, Lucía González López², M. Dolores Sánchez de la Nieta¹, Ana Romera Segorbe¹, Guadalupe Caparrós Tortosa¹, Carmen Vozmediano Poyatos¹

¹Sección de Nefrología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

NefroPlus 2017;9(1):84-88

RESUMEN

Describimos 2 pacientes de 72 años, que debutan con un síndrome pulmón-riñón con clínica compatible con vasculitis sistémica ANCA+ pero con biopsia renal inespecífica. No obstante, pocos meses después (5 y 11, respectivamente) y ante una recidiva similar a la previa, pero con mayor afectación renal, se hizo en ambos una nueva biopsia renal que demostró una vasculitis renal paucimune tipo *crescentic*. Concluimos que las vasculitis sistémicas ANCA+ pueden tener lesiones renales iniciales inespecíficas y que para su diagnóstico definitivo es necesaria una segunda biopsia para confirmar la afectación renal y programar un adecuado tratamiento.

Palabras clave: Vasculitis renal ANCA+. Biopsia renal.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las vasculitis renales anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivos (ANCA+) se basa en los datos de la biopsia renal, cuya realización se debe hacer en una fase precoz de la enfermedad¹. No obstante, el diagnóstico mediante biopsia renal en este tipo de enfermedad tiene, al menos, 3 problemas: a) la insuficiente calidad de la muestra obtenida, que impide informar acerca del tipo y extensión de las lesiones renales; b) la afectación focal de las vasculitis, dado que no todos los glomérulos o vasos se afectan por igual, y c) la modificación del patrón histológico por los tratamientos inmunosupresores previos a la biopsia renal²⁻⁴. Por estos motivos, la biopsia renal en las vasculitis ANCA+ puede ser inespecífica y dar lugar a un enfoque diagnóstico confuso, al menos en estadios iniciales. Por tanto, la realización de una nueva biopsia renal se hace necesaria, dado que el pronóstico, tratamiento y evolución se basan en gran medida en un diagnóstico histológico de certeza⁵.

Se presentan 2 pacientes con cuadro sistémico sugerente de vasculitis ANCA+ con afectación renal, cuya primera biopsia

renal fue inespecífica. En ambos, la realización de una segunda biopsia, indicada tras una mala evolución, confirmó definitivamente el diagnóstico, lo que permitió adecuar el tratamiento inmunosupresor.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 72 años, con antecedentes de estenosis mitral y fibrilación auricular tratada con acenocumarol. Ingresó en abril de 2012 por disnea progresiva, hemoptisis y edemas. En la exploración física se observa: presión arterial, 150/75 mmHg; auscultación cardíaca con tonos arrítmicos y soplo diastólico en foco mitral; crepitantes bibasales en la auscultación pulmonar; abdomen sin visceromegalias y edemas importantes en miembros inferiores. En la radiografía de tórax se evidencia índice cardio-torácico aumentado, con patrón alveolar bilateral y derrame pleural bilateral (fig. 1). Los datos analíticos muestran: hemoglobina, 8,7 g/dl, resto de hemograma normal; creatinina, 1,9 mg/dl; orina con cociente proteína/creatinina (pro/crea) en una muestra, 1,3 mg/mg, y sedimento con microhematuria. Los ANCA (patrón perinuclear) determinados por inmunofluorescencia indirecta fueron positivos a título 1/640, con ANA (anticuerpos antinucleares) negativos y complemento e inmunoglobulinas séricas normales. Los resultados de la broncoscopia y el lavado broncoalveolar son concluyentes de hemorragia pulmonar. A los 13 días de ingreso se hace biopsia renal percutánea, que contiene 10 glomérulos y muestra lesiones de nefroangios-

Autor para correspondencia: Francisco Rivera Hernández

Sección de Nefrología.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Obispo Rafael Torija, s/n. 13005 Ciudad Real.

friverahdez@senefro.org



Figura 1. Caso 1.

Radiografía de tórax con cardiomegalia, patrón alveolar y derrame pleural bilateral.

clerosis, signos indirectos de isquemia glomerular y afectación tubulointersticial inespecífica de intensidad moderada, sin depósitos de material inmune en la inmunofluorescencia (fig. 2A y B). Unos días antes se había iniciado tratamiento con pulsos de

esteroides (1 g × 3), prednisona oral 1 mg/kg/día, 1 pulso de ciclofosfamida 400 mg intravenosos (i.v.) y 7 sesiones de plasmaféresis, por sospecha de vasculitis con afectación pulmonar y renal. Ante los hallazgos de la biopsia renal, sin datos compatibles con ese diagnóstico de presunción, se modifica el tratamiento, manteniendo prednisona a dosis decrecientes, además de diuréticos, digoxina y enalapril. Posteriormente es controlada en consultas externas, donde se comprueba mejoría clínica y analítica con descenso de la creatinina sérica a 1,2 mg/dl, pro/crea, 0,3 mg/mg, y normalización del sedimento urinario, manteniendo títulos de ANCA positivos. Cinco meses más tarde reingresa por deterioro general y aumento de la disnea. Se comprueba aumento de creatinina a 3,4 mg/dl; pro/crea, 1,4 mg/mg; microhematuria intensa y ANCA persistentemente positivos. En la radiografía de tórax no se aprecian infiltrados pulmonares. Se hace una segunda biopsia renal, que contiene 14 glomérulos, donde se aprecian lesiones típicas de vasculitis renal tipo *crescentic*, con semilunas fibroepiteliales en 7 glomérulos, rotura de membranas basales en los capilares glomerulares, cilindros hemáticos en algunos túbulos y arteriolas con engrosamiento fibrointimal y oclusión de su luz por material fibrinoide organizado. En la inmunofluorescencia directa se aprecian depósitos focales de IgM y C₃ en la cápsula de Bowman (fig. 2C y D). Con estos resultados se inicia tratamiento de inducción con pulsos de 6-metilprednisolona i.v. (500 mg × 3) y de ciclofosfamida (500 mg) asociados a prednisona oral (1 mg/kg/día). Tras com-

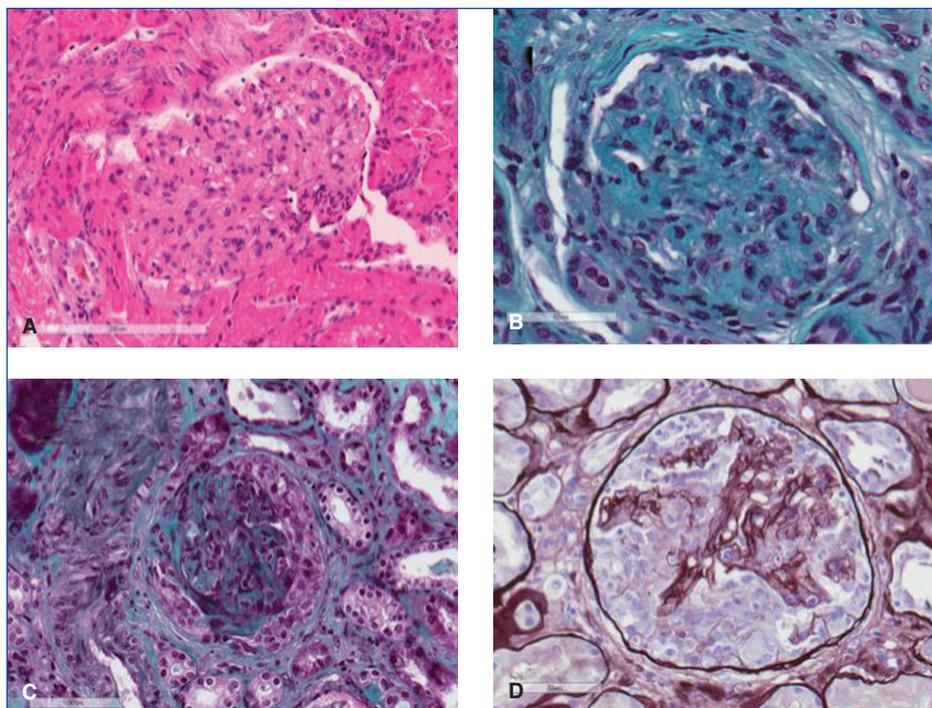


Figura 2. Caso 1.

A) Primera biopsia renal. Glomérulo con ligera expansión mesangial sin semilunas. Hallazgos observados en la mayor parte de los glomérulos de la biopsia. HE ×20. B) Primera biopsia renal. Glomérulo con expansión mesangial y fibrosa de la cápsula sin proliferación extracapilar. Tricrómico de Masson ×40. C) Segunda biopsia renal. Glomérulo con semiluna epitelial circunferencial. Tricrómico de Masson ×23,2. D) Segunda biopsia renal. Glomérulo con semiluna epitelial y áreas de necrosis del penacho. Plata metenamina ×28,8.

pletar pauta de inducción durante 6 meses con pulsos mensuales de ciclofosfamida y dosis decrecientes de prednisona, se comprueba mejoría de su situación clínica y analítica. A continuación inicia esquema de mantenimiento con micofenolato mofetilo a dosis medias de 1.500 mg/día, con excelente evolución, de tal manera que, 14 meses después de la segunda biopsia renal, la creatinina desciende a 2 mg/dl y el índice pro/crea, a 0,35 mg/mg, con normalización del sedimento urinario. Desgraciadamente, la paciente fallece a los 26 meses del primer ingreso, por complicaciones cardiopulmonares tras intervención de valvuloplastia, sin datos de actividad de vasculitis.

Caso 2

Varón de 72 años, con antecedentes de hipertensión arterial, insuficiencia mitral, fibrilación auricular tratada con acenocumarol y fibrosis pulmonar etiquetada de idiopática. Ingresa en marzo de 2012 por disnea progresiva y hemoptisis. La exploración física muestra: presión arterial, 180/90 mmHg; sin fiebre, y auscultación cardiopulmonar sin soplos y crepitantes bibasales. En la analítica se observa: hemoglobina, 12,8 g/dl, resto de hemograma normal; creatinina, 1,7 g/dl; pro/crea en una muestra de orina, 0,27 mg/mg, y sedimento con microhematuria moderada. En la radiografía de tórax y en la tomografía computarizada pulmonar se aprecian infiltrados alveolares parcheados bilaterales, sin cardiomegalia ni derrame pleural (fig. 3A y B). En los datos de estudio de autoinmunidad destaca la presencia de títulos de ANCA positivos a 1/640 (patrón citoplasmático, inmunofluorescencia indirecta) y título de anticuerpos anti-PR3 muy elevados (> 500). Los ANA, los valores de inmunoglobulinas y del complemento, negativos o normales. El estudio con lavado broncoalveolar demuestra la expulsión de secreciones hemáti-

cas en el árbol bronquial. Inicia tratamiento con pulsos de 6-metilprednisolona (500 mg × 3) y 4 sesiones de plasmaféresis. En el sexto día de ingreso se hace biopsia renal percutánea, que contiene 12 glomérulos, cuyo estudio con microscopio óptico demuestra la presencia de varias lesiones trombóticas en venas de pequeño y mediano tamaño, nefroangiosclerosis y esclerosis segmentaria en algunos glomérulos con depósitos inespecíficos de IgM en la inmunofluorescencia (fig. 4A y B). Fue dado de alta con pauta descendente de prednisona y otras medidas conservadoras. La función renal mejoró parcialmente, con creatininas mantenidas de 1,5 mg/dl y negativización del título de los ANCA. Once meses después reingresa por nuevo episodio de hemoptisis y se comprueba aumento de creatinina sérica a 6,2 mg/dl, índice pro/crea de 0,4 mg/mg e intensa microhematuria. Se realiza nueva biopsia renal, que contiene 31 glomérulos, con lesiones compatibles con vasculitis renal pauciinmune tipo *crescentic*, con necrosis fibrinoide y rotura de capilares glomerulares, así como semilunas en 12 glomérulos. En la inmunofluorescencia solo tiene depósitos de IgM en las áreas de necrosis glomerular (fig. 4C y D). Tras ser tratado con pulsos de 6-metilprednisolona, prednisona oral y pulsos de ciclofosfamida se comprueban descenso de creatinina y mejoría de la analítica urinaria. Posteriormente se programa mantenimiento con micofenolato, con estabilización prolongada de la función renal, de tal manera que en la última revisión, 7 meses después de la segunda biopsia renal, la creatinina es 2,8 mg/dl, la proteinuria por cociente pro/crea, 0,1 mg/mg; sedimento normal, y negativización del título de ANCA.

Las 4 biopsias fueron realizadas mediante punción percutánea de forma ecodirigida en tiempo real con pistola automática (Bard® Monopty®) y tamaño de aguja de 16G.

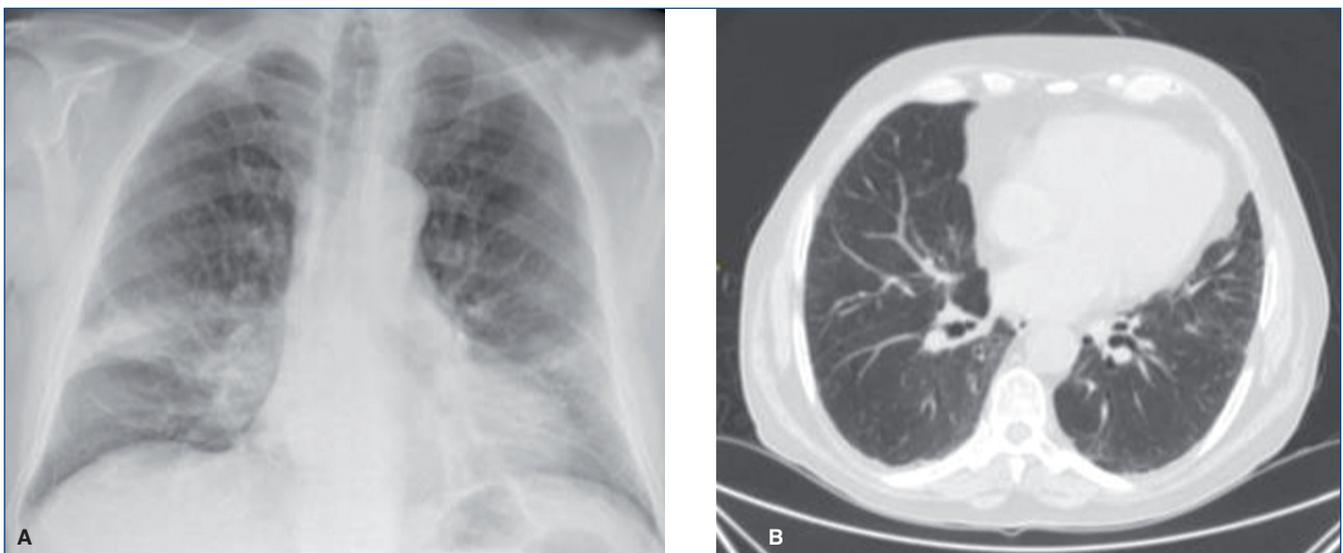


Figura 3. Caso 2.

A) Infiltrados alveolares parcheados con índice cardiorádico, mediastino y ambos hilos normales. B) Patrón reticular alveolar con imagen en vidrio deslustrado con patrón centrolobulillar, sugerente de hemorragia alveolar.

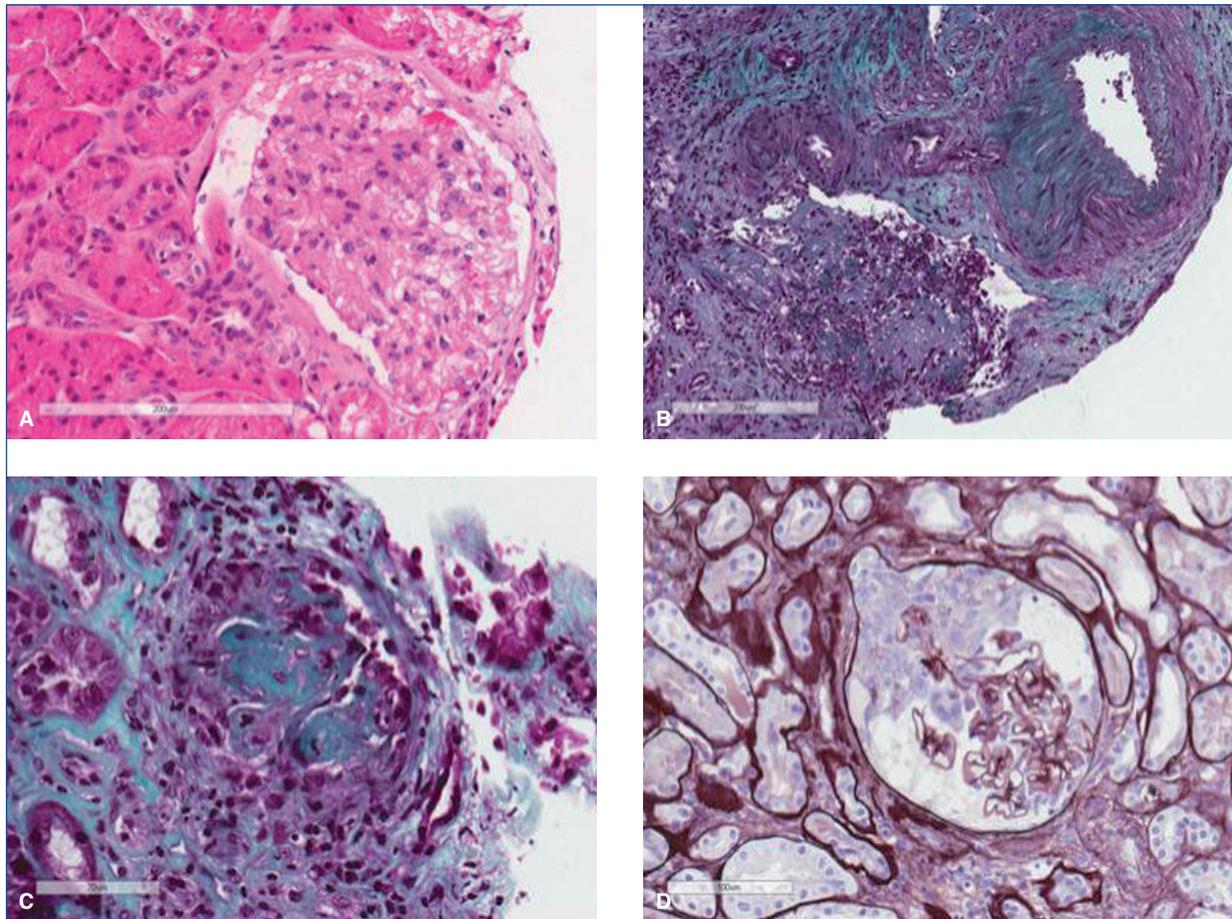


Figura 4. Caso 2.

A) Primera biopsia renal. Glomérulos con expansión mesangial, sin semilunas. HE $\times 20$. B) Primera biopsia renal. Trombo organizado en la luz de la vena (zona inferior izquierda) y vaso arterial sin signos de vasculitis (zona superior derecha). Tricrómico de Masson $\times 12,8$. C) Segunda biopsia renal. Semiluna epitelial circunferencial que ahoga el penacho con esclerosis casi completa del glomérulo. Tricrómico de Masson $\times 26,9$. D) Segunda biopsia renal. Semiluna epitelial con áreas de solución de la continuidad de la membrana basal glomerular. Plata metenamina $\times 21,6$.

DISCUSIÓN

La biopsia renal es el procedimiento *gold standard* para el diagnóstico de las enfermedades glomerulares y de cierto tipo de vasculitis asociadas a la presencia de ANCA^{1,4}. Sin embargo, este procedimiento tiene varias limitaciones, tanto por su capacidad para demostrar lesiones renales como por las características de algunas enfermedades.

En primer lugar, las biopsias renales deben contener un número adecuado de glomérulos para poder emitir un diagnóstico fiable, ya que una muestra de tejido renal pequeña puede dar lugar a diagnósticos inadecuados o equivocados⁶. En general, se considera que se necesitan como mínimo 10 glomérulos para que la muestra sea representativa, aunque algunos autores recomiendan 20 o incluso un número mayor⁷. Para ello se recomienda usar agujas de punción con un diámetro de 14-16G, para evitar

obtener cilindros delgados difíciles de manipular y procesar de cara a un diagnóstico fiable. Las agujas de menor diámetro (18G) suelen tener menos glomérulos y hacen difícil emitir un diagnóstico de certeza^{8,9}. Todas estas consideraciones son igualmente válidas para las vasculitis renales ANCA+, dado que, según la clasificación de Berden et al¹⁰, las muestras deben contener al menos 10 ovillos glomerulares de cara a predecir la evolución a largo plazo. Los 2 pacientes de nuestro estudio reunían todos estos criterios, pues las primeras biopsias se hicieron mediante punción ecodirigida en tiempo real, con agujas adecuadas (16G) y fueron capaces de obtener un número adecuado de glomérulos (10 y 12, respectivamente). No obstante, los diagnósticos histológicos fueron un tanto desconcertantes, lo que nos hizo reconsiderar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad que padecían. Aunque ambos presentaban datos clínicos y analíticos compatibles con vasculitis sistémicas, tanto la afectación pulmonar como la renal se podrían explicar por otros motivos, pues ambos se

encontraban en fibrilación auricular con insuficiencia cardíaca asociada. Ante esta discordancia entre la clínica y la histología, adoptamos una actitud expectante con revisiones frecuentes, sin insistir en tratamientos inmunosupresores que podrían conllevar efectos secundarios graves. De esta manera observamos que en poco tiempo (5 y 11 meses, respectivamente, tras el diagnóstico inicial), ambos pacientes desarrollaron un cuadro de vasculitis sistémica más evidente y la segunda biopsia renal ya demostró las lesiones típicas de vasculitis renal ANCA+.

Por otro lado, la afectación renal en las vasculitis es inicialmente focal, por lo que algunas zonas del parénquima renal pueden estar indemnes, al menos en estadios iniciales de la enfermedad. Por este motivo, al igual que ocurre en las glomeruloesclerosis y en la nefritis lúpica, la biopsia renal, aun siendo de calidad en cuanto a material extraído, puede ser inespecífica o mostrar datos indirectos de afectación vascular^{2,3}. Nuestros pacientes son un ejemplo de ello, puesto que la biopsia renal se hizo en el primer brote, cuando posiblemente las lesiones de vasculitis eran focales y, por tanto, la biopsia renal fue incapaz de detectar los cambios a nivel glomerular y vascular. Así, en nuestro segundo caso las lesiones de trombosis capilar se podrían deber a la tendencia procoagulante observada en algunos tipos de vasculitis¹¹. Por tanto, una biopsia renal negativa no excluye la presencia de vasculitis renal paucimune⁴. Aunque no se indica claramente en la bibliografía revisada, la primera biopsia renal en las vasculitis renales ANCA+ puede ser inespecífica o dar lugar a diagnósticos confusos^{2,3}, por lo que es necesario realizar una segunda biopsia para llegar a un diagnóstico seguro.

Finalmente, los tratamientos previos empleados en las enfermedades renales autoinmunes (entre las que se encuentran las vasculitis ANCA+) pueden enmascarar las lesiones glomerulares y vasculares características y dar lugar a diagnósticos equivocados o de difícil clasificación^{2,3}. No obstante, en nuestros pacientes, el relativamente poco tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y la realización de la biopsia renal así como los tratamientos empleados hacen difícil pensar que los cambios encontrados en la primera biopsia se pudieran explicar por estos motivos.

CONCLUSIONES

Concluimos que la biopsia renal en las vasculitis ANCA+ con afectación renal puede no ser diagnóstica en estadios iniciales de la enfermedad. Los hallazgos histológicos inespecíficos o indirectos pueden dar lugar a cierta confusión en el diagnóstico y tratamiento, por lo que puede ser necesaria una nueva biopsia renal para tener un diagnóstico de certeza.

Agradecimientos

A la Dra. Julia Blanco, por la ayuda en la supervisión de las biopsias renales.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furuta S, Jayne DR. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int.* 2013;84:244-9.
2. Arias LF, González L, Álvarez T, Yagüe JL, Blanco J. Patología renal en vasculitis sistémicas. Problemas diagnósticos en la biopsia renal. *Rev Esp Patol.* 2002;35:247-58.
3. Jennette JC, Thomas DB. Pauci-Immune and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Mediated Crescentic Glomerulonephritis and Vasculitis. En: Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD, editors. *Hepstintall's Pathology of the Kidney.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 1254-312.
4. Zazueta Montiel B, Flores Suarez LF. [Approach and challenges in primary vasculitides]. *Reumatol Clin.* 2011;7 Suppl 3:S1-6.
5. Poulton CJ, Nachman PH, Hu Y, McGregor JG, Jennette JC, Falk RJ, et al. Pathways to renal biopsy and diagnosis among patients with ANCA small-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1 Suppl 75):S32-7.
6. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol.* 1988;8:85-9.
7. Wang HJ, Kjellstrand CM, Cockfield SM, Solez K. On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:165-72.
8. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol.* 2014;39:153-62.
9. Roth R, Parikh S, Makey D, Foster J, Rozenblit G, Satoskar A, et al. When size matters: diagnostic value of kidney biopsy according to the gauge of the biopsy needle. *Am J Nephrol.* 2013;37:249-54.
10. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1628-36.
11. Gaffo AL. Thrombosis in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:57-67.

Trombectomía y trombólisis exitosas en trombosis aguda de la vena de un injerto renal con recuperación completa de su función

John Fredy Nieto-Ríos¹, Mónica Zuluaga Quintero², José Miguel Hidalgo Oviedo³, Sergio Álvarez Vallejo³, Arbey Aristizábal-Alzate¹, Catalina Ocampo-Kohn¹, Lina María Serna-Higueta⁴, Gustavo Adolfo Zuluaga-Valencia¹

¹Nefrólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia, Colombia

²Servicio de Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Antioquia, Colombia

³Servicio de Radiología Intervencionista. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia, Colombia

⁴Nefróloga Pediatra, Epidemióloga, Estudiante de doctorado. Universidad de Tübingen. Tübingen, Alemania

NefroPlus 2017;9(1):89-93

RESUMEN

La trombosis venosa del injerto renal es una complicación poco frecuente en el período postrasplante y puede ser secundaria a múltiples causas, y el factor anatómico es el más común; su sospecha y manejo oportuno garantizan la supervivencia del injerto. Se reporta un paciente con enfermedad renal crónica terminal por glomerulopatía no clasificada, quien a los 35 días del trasplante presentó trombosis aguda ileofemoral con extensión a la vena del injerto y como consecuencia deterioro grave de la función renal. Se realizó manejo con trombectomía percutánea y trombólisis local, y se logró reperfusión exitosa y recuperación completa de la función renal.

Palabras clave: Trombosis venosa. Fracaso renal agudo. Trasplante de riñón. Trombectomía. Trombólisis.

INTRODUCCIÓN

La trombosis completa de la vena del injerto renal es una complicación importante en el período postrasplante, con una incidencia que oscila entre el 0,3-6,1%¹. Se presenta en la mayoría de los casos en forma temprana (primeras 2 semanas), y su tratamiento de elección es el quirúrgico; sin embargo puede ocurrir tardíamente y en este caso el manejo ideal aún no está claro¹. Esta complicación se sospecha ante la presencia de hematuria, oliguria, anuria, dolor, abombamiento del injerto y/o edema del miembro inferior ipsilateral al trasplante; signos y síntomas que obligan a realizar un Doppler del injerto renal de carácter emergente, para así lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que la mayoría de las veces el desenlace es catastrófico, con pérdida del injerto renal²⁻⁴. Entre las posibles causas que explican esta complicación están las asociadas a la tríada de Virchow, y los principales factores involucrados son la

lesión endotelial en el sitio de la anastomosis y la estasis venosa por compresión extrínseca de la vena del injerto (hematoma, linfocela, seroma) o por estenosis o angulación de esta; sin embargo, en los casos tardíos, la hipercoagulabilidad también juega un papel importante⁵⁻⁷.

CASO CLÍNICO

Paciente de 48 años de edad, con antecedente de enfermedad renal crónica terminal asociada a glomerulopatía no clasificada. Fue trasplantado de riñón de donante fallecido el 27 de octubre de 2015. Compatibilidad 1 DR. Recibió inducción con basiliximab y metilprednisolona. Mantenimiento con tacrolimus, micofenolato y prednisona. Presentó función retardada del injerto renal, con necesidad de soporte dialítico durante 2 semanas postrasplante y posterior recuperación de la función renal, con valores de creatinina de 1,2 mg/dl. A los 35 días postrasplante presentó anuria, dolor en el injerto y edema del miembro inferior derecho. Se realizaron paraclínicos y se encontraron valores de creatinina sérica de 11 mg/dl y BUN (nitrógeno ureico) de 80 mg/dl (tabla 1). Inmediatamente se realizó Doppler venoso de miembro inferior derecho y Doppler del injerto, los cuales reportaron trombosis ileofemoral extensa con compromiso de la vena del injerto. Por tal motivo, se decidió realizar

Correspondencia: John Fredy Nieto Ríos

Hospital Pablo Tobón Uribe.

Calle 78b, 69-240. Medellín, Colombia.

Johnfredynieto@gmail.com

Tabla 1. Paraclínicos

Examen	Resultado
Gases arteriales	pH, 7,27; PCO ₂ , 14 mm/Hg; HCO ₃ , 6,4 mmol/l; PaO ₂ , 110 mmHg; PaFi, 343; lactato, 6,6 mmol/l
Creatinina	11 mg/dl
BUN	88 mg/dl
Iones	Na, 120; K, 6,8; Cl, 103 mmol/l; Mg, 1,8 mg/dl; Ca, 8,2 mg/dl; P, 4,6 mg/dl
Hemograma	Hb, 8,3 g/dl; Hto, 25%; leucocitos, 12.400 × µl; N, 98,3%; L, 1,7%; plaquetas, 131.000 × µl; VSG, 34 mm/h
PCR	6,65 mg/dl
TPT	33 s (control: 30 s)
TP/INR	115 s/1,05
LDH	419 U/l
Valores de tacrolimus	12,4 ng/ml
Doppler venoso de miembros inferiores y del injerto	Trombosis del sistema venoso profundo del miembro inferior derecho con compromiso desde la vena ilíaca externa hasta la vena femoral y peronea. Extensión a la vena del injerto renal. Permeabilidad de la arteria renal con índice de resistencia de 0,91

BUN: nitrógeno ureico; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; INR: cociente internacional normalizado; LDH: lactato deshidrogenasa; PaFi: presión parcial de oxígeno en sangre arterial/fracción inspirada de oxígeno; PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PCR: proteína C reactiva; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; VSG: velocidad de sedimentación globular.

manejo endovascular con acceso por la vena femoral común derecha. La venografía inicial demostró trombosis completa del segmento iliofemoral derecho asociada a trombosis total del drenaje venoso del injerto renal. Se procedió a realizar trombectomía con el sistema de tromboaspiración índigo/penumbra (Alameda, California) y se logró restituir el flujo del segmento ilíaco y del injerto (fig. 1). Posteriormente se inició terapia trombolítica dirigida por catéter intrarrenal, con bolo inicial de 15 mg e infusión de activadores recombinantes del plasminógeno (rtPA) a 0,5 mg/h. Después de 12 h de infusión se realizó control venográfico, que encontró recuperación del flujo pero persistencia de trombos intrarrenales, por este motivo se realizó infusión intraarterial de rtPA a 0,5 mg/h, con un catéter avanzado hasta las arterias segmentarias del riñón durante 12 h más, después de lo cual se realizó angioplastia con balón de la estenosis venosa yuxtaanastomótica, y se recuperó completamente la permeabilidad del drenaje venoso del injerto y del segmento iliofemoral (fig. 2). Posterior al procedimiento, el paciente presentó acidosis metabólica grave e hiperpotasemia, por lo que requirió una sesión de hemodiálisis. Se dejó anticoagulado inicialmente con heparina y, posteriormente, con rivaroxabán. El paciente evolucionó hacia la mejoría, recobró la diuresis y recuperó su función renal basal a la semana del tratamiento (fig. 3).

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente con trombosis tardía de la vena del injerto renal, en el que se realizó trombectomía percutánea, angioplastia y trombólisis local, y se logró flujo sanguíneo óptimo y recuperación completa de su función renal. Al analizar la causa de la trombosis, se determinó que fue asociada a estenosis de la vena ilíaca posquirúrgica, que favoreció la extensión de la trombosis a la vena del injerto.

La trombectomía abierta, junto con la anticoagulación con heparina o heparinas de bajo peso molecular, ha sido la terapia de elección en la trombosis de la vena del injerto renal, con tasas de éxito bajas en cuanto a la recuperación de la función renal^{2,3}. Cuando la presentación es tardía, el pronóstico del injerto es aún peor y el manejo quirúrgico poco esperanzador, por lo que tratamientos alternativos como el intervencionismo percutáneo, junto con el uso de fibrinolíticos y anticoagulación, han mostrado resultados prometedores⁸⁻¹⁰.

Melamed et al reportaron 2 casos de pacientes que presentaron trombosis de la vena ilíaca con extensión a la de la vena del injerto, asociada a nefropatía membranosa en el período postrasplante tardío y que fueron tratados con trombectomía

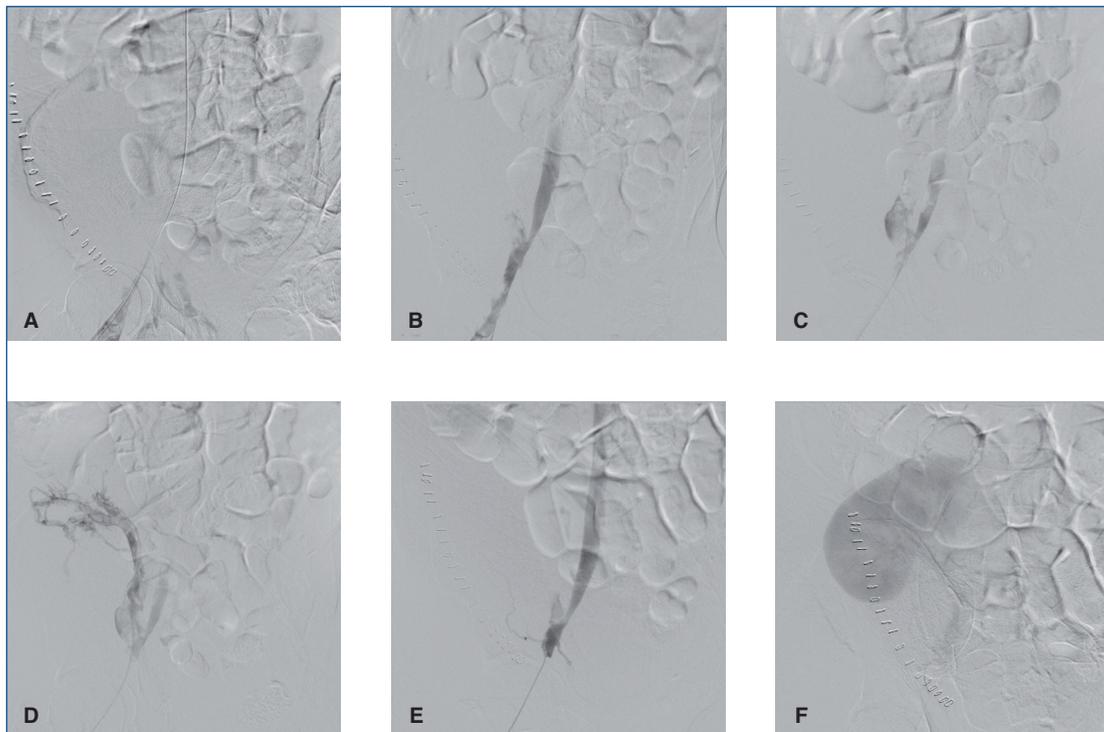


Figura 1. Manejo endovascular realizado.

A) Venografía por acceso femoral derecho demostrando ausencia de flujo anterógrado y derivación del flujo por colaterales al sistema hipogástrico derecho. B) Control angiográfico posttromboaspiración observando restitución del flujo anterógrado y desaparición de colaterales. C) Venografía directa del injerto renal, en donde se observan múltiples imágenes de defecto compatibles con trombos ocupando la vena principal. D) Venografía directa del injerto posterior a tromboaspiración demostrando restitución del flujo anterógrado y algunos trombos residuales. E) Control venográfico en donde se evidencia la grave estenosis ilíaca adyacente a la anastomosis del injerto renal. F) Fase tardía de arteriografía del injerto renal observando nefrograma persistente y retardo del retorno venoso del injerto. Se deja infusión arterial de rtPA a 0,5 mg/h.

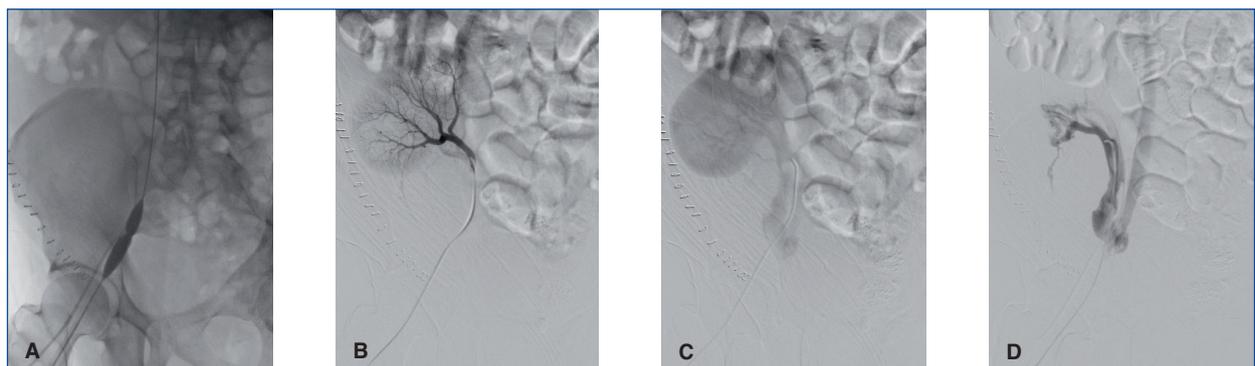


Figura 2. angioplastia con balón.

A) Angioplastia con balón 12 x 40 mm de la estenosis ilíaca. B) Resultado angiográfico posterior a la angioplastia venosa, fase temprana arteriografía renal. C) Fase tardía arteriografía renal observando retorno venoso inmediato. D) Venografía directa posterior a trombolisis venosa y arterial observando restitución total del flujo anterógrado y ausencia de trombosis residual significativa.

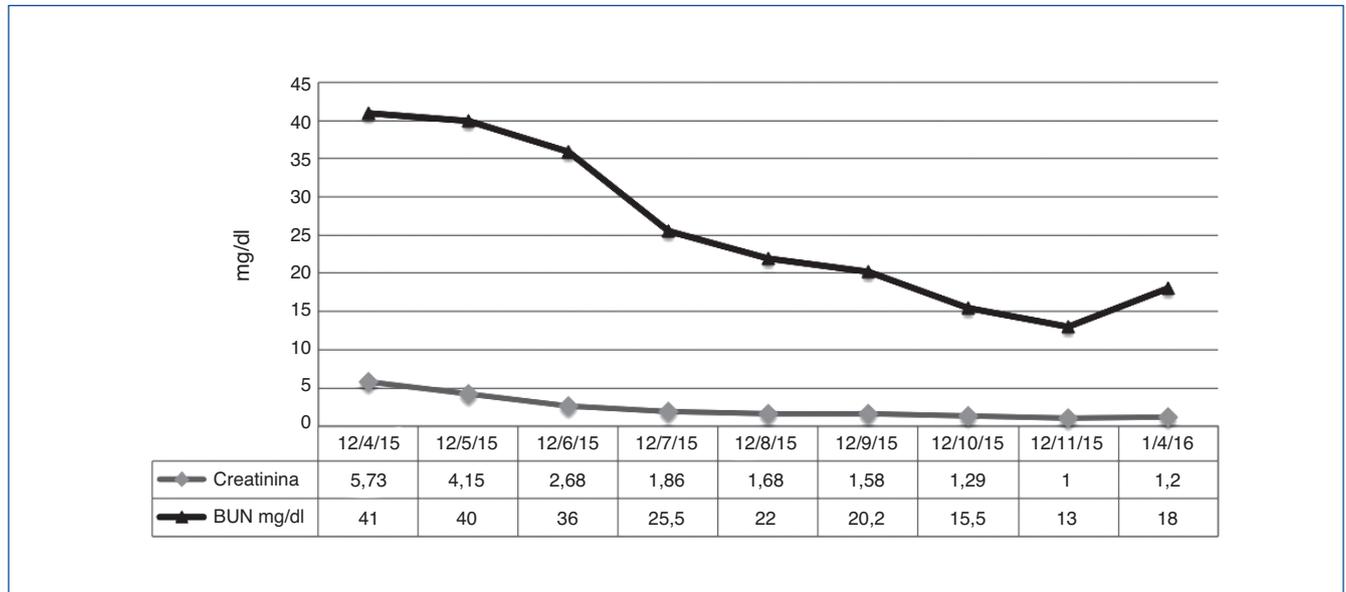


Figura 3. Evolución de la función renal.

percutánea, trombólisis selectiva del coágulo residual y anticoagulación, y que presentaron recuperación de la función renal¹⁰.

Otros 2 casos de trasplante renal de donante cadaver publicados, que presentaron trombosis iliofemoral con extensión a la vena del injerto a los 16 y 21 años postrasplante, tuvieron evolución clínica diferente relacionada con el tratamiento elegido. El primer paciente se presentó con 1 semana de signos inflamatorios en extremidad inferior derecha, por lo que se decidió manejo conservador con anticoagulación dado el tiempo de evolución, sin lograr recuperación del injerto renal. Por el contrario, en el segundo se realizó trombectomía percutánea en las primeras 24 h de iniciada la trombosis, y se logró una recuperación exitosa⁹.

En el caso que se reporta, el paciente presentó trombosis iliofemoral extensa a la vena del injerto en un tiempo menor que los pacientes descritos, pero también fue una presentación tardía, con evolución aguda y excelente respuesta a la terapia combinada: trombectomía percutánea y fibrinólisis con rTPA, y se recuperó la función renal completamente y sin complicaciones

sistémicas ni en su extremidad. Esto reafirma que, aunque en la mayoría de situaciones el manejo ha sido quirúrgico, en los casos de trombosis de la vena del injerto en el postrasplante tardío (mayor a 2 semanas), la terapia intervencionista percutánea es una opción con buenos resultados para la recuperación de la función renal.

CONCLUSIÓN

La trombosis de la vena del injerto renal es una complicación poco frecuente y catastrófica, la mayoría de las veces asociada a factores mecánicos relacionados con la cirugía, que puede llevar a pérdida acelerada e irreversible de la función renal. El tratamiento en las primeras 24 h de instaurada la trombosis es el factor más determinante para un resultado exitoso, y la terapia endovascular es una buena alternativa de manejo en los casos de presentación tardía.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hedegard W, Saad WE, Davies MG. Management of vascular and nonvascular complications after renal transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2009;12:240-62.
- Giustacchini P, Pisanti F, Citterio F, De Gaetano AM, Castagneto M, Nanni G. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. *Transplant Proc.* 2002;34:2126-7.
- Fathi T, Samhan M, Gawish A, Donia F, Al-Mousawi M. Renal allograft venous thrombosis is salvageable. *Transplant Proc.* 2007;39:1120-1
- Ramirez PJ, Gohh RY, Kestin A, Monaco AP, Morrissey PE. Renal allograft loss due to proximal extension of iliofemoral deep venous thrombosis. *Clin Transplant.* 2002;16:310-3.

5. Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Gagliano M, Giaquinta A, Tallarita T, et al. A rare cause of ilio caval thrombosis in a kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:1405-6.
6. Keller AK, Jorgensen TM, Jespersen B. Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: a review of recent literature. *J Transplant.* 2012;2012:793461.
7. Parajuli S, Lockridge JB, Langewisch ED, Norman DJ, Kujovich JL. Hypercoagulability in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2016;100:19-26.
8. Kim HS, Fine DM, Atta MG. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for acute renal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:815-22.
9. Freitas C, Fructoso M, Rocha MJ, Almeida M, Pedroso S, Martins LS, et al. Late venous thrombosis of renal allograft: two cases with different treatment and outcome. *Nefrologia.* 2011;31:115-7.
10. Melamed ML, Kim HS, Jaar BG, Molmenti E, Atta MG, Samaniego MD. Combined percutaneous mechanical and chemical thrombectomy for renal vein thrombosis in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5:621-6.

Fiebre y ausencia de visualización ecográfica del injerto renal en paciente trasplantada renal

Clara García Carro¹, Katheryne Romero¹, Joana Sellarés¹, Carmen Cantarell¹, Manel Perelló¹, Francesc Moreso¹, M. Teresa Salcedo², Enrique Trilla³, Daniel Serón¹

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

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

³ Servicio de Urología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

NefroPlus 2017;9(1):94-97

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una paciente diabética y portadora de un injerto renal que, estando previamente estable y con función óptima del injerto, acude a urgencias en situación de sepsis de origen urinario con fracaso renal agudo. La evolución inicial es tórpida bajo tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona. Se realiza ecografía, en la que no se consigue visualizar el injerto. A las 48 h de su ingreso se solicita tomografía computarizada abdominal, que muestra pielonefritis enfisematosa del injerto con destrucción prácticamente completa del parénquima renal. En el urocultivo y en el hemocultivo se aísla *Escherichia coli* multisensibilizable. Se decide trasplantectomía urgente, tras lo que la paciente evoluciona correctamente reiniciando hemodiálisis.

La pielonefritis enfisematosa del injerto renal es una complicación infecciosa poco frecuente, pero que se ha de sospechar en los pacientes trasplantados con infección urinaria con mala evolución. Es más frecuente en la población diabética. En caso de sospecha es necesaria la realización de una prueba de imagen para su diagnóstico e inicio precoz de antibioterapia para intentar evitar la trasplantectomía.

Palabras clave: Trasplante renal. Pielonefritis. Infección urinaria.

INTRODUCCIÓN

La pielonefritis enfisematosa (PE) es una infección aguda y necrosante del riñón, que se caracteriza por la presencia de gas en el parénquima renal y sus estructuras adyacentes. Típicamente, se produce en pacientes diabéticos (90-95% de los casos)¹⁻³, ya que la hiperglucemia tisular favorece el crecimiento de bacterias gramnegativas anaerobias facultativas, que son los principales agentes etiológicos. El microorganismo aislado con más frecuencia es *Escherichia coli* (50-70% de los casos)²⁻⁴, seguido en frecuencia por *Klebsiella pneumoniae* (10-20% de los casos)². Se han descrito casos causados por *Streptococcus*, *Staphylococcus* plasmocoagulasa negativos, *Clostridium septicum*, *Salmonella* spp., *Pneumocystis jirovecii* e incluso *Candida albicans*⁵. Se trata de una entidad clínica grave, con rápida progresión a sepsis y shock séptico, siendo necesario el diagnóstico radiológico y el inicio de antibioterapia empírica y terapéutica

invasiva (drenaje percutáneo) sin demora a fin de evitar la nefrectomía. La mortalidad global es del 14-21%^{2,3}.

La presencia de PE sobre injerto renal es poco frecuente, y se han publicado menos de 30 casos hasta el momento en la bibliografía de habla inglesa. Se trata, sin embargo, de una infección altamente lesiva para el injerto, que, de no ser tratada precozmente, implica la realización de trasplantectomía y el consiguiente inicio de diálisis. Los agentes etiológicos son similares a los de la PE sobre riñón nativo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 74 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución y con mal control metabólico crónico en tratamiento con insulina, hipercolesterolemia y enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía diabética Mogensen V, por lo que requiere inicio de hemodiálisis en 2010 a través de una fístula arteriovenosa. En marzo de 2012, la paciente recibe un injerto renal de donante cadáver, con el que comparte 3 identidades HLA (A, B y DR), realizándose tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato y corticoides. La función renal mejora progresivamente hasta mantenerse con creatinina basal en torno a 1,3-1,4 mg/dl. Desde el

Correspondencia: Clara García Carro

Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron.

Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

clara.garcia@vhebron.net

postrasplante inmediato no requiere ingreso hospitalario por ningún motivo.

En febrero de 2013, 11 meses después del trasplante, la paciente acude a urgencias de su hospital de referencia por fiebre termometrada (hasta 39 °C) de 3 días de evolución, con clínica de bacteriemia acompañante. Niega otra clínica respiratoria, urinaria o abdominal intercurrente. Refiere hiperglucemia (*high* en glucómetro domiciliario) mantenida los 4 días previos a su consulta en urgencias.

A su llegada a urgencias se objetiva presión arterial de 90/60 mmHg, 110 lpm, 37,9 °C y saturación de oxígeno del 98% aire ambiente. Destaca mal estado general, con desorientación temporoespacial y deshidratación mucocutánea. Los tonos cardíacos son rítmicos, no se auscultan soplos ni extratonos y la paciente se encuentra eupneica en reposo, con el murmullo vesicular conservado y se auscultan discretos crepitantes bibasales. El abdomen es anodino, no hay signos de irritación peritoneal y no es doloroso, salvo por la presencia de discreta molestia a la palpación de injerto renal en fosa ilíaca derecha. No presenta focalidad neurológica.

Se realiza analítica general, que muestra: hemoglobina, 10,5 mg/dl; hematocrito, 32%, leucocitos, 16.940/l con desviación izquierda (95% neutrófilos), plaquetas, 179.000/l; sin alteraciones de la coagulación; glucemia, 715 mg/dl; creatinina, 5,34 mg/dl; urea, 151 mg/dl; GOT, 60 U/l; GPT, 40 U/l; amilasa, 13 U/l; sodio, 121 mmol/l; potasio, 5,04 mmol/l; cloro, 89 mmol/l; PCR, 418 mg/l. En el sedimento de orina se objetiva leucocituria (20 leucocitos/campo) y la gasometría venosa muestra acidosis metabólica con anión gap elevado. Se realiza también radiografía de tórax, sin alteraciones relevantes, y electrocardiograma, que muestra taquicardia sinusal con bloqueo de rama derecha del haz de His ya conocido previamente. Se extraen hemo- y urocultivos.

Ante la sospecha de sepsis de origen urinario se inicia antibioterapia con ceftriaxona, hidratación intensiva y corrección de la glucemia y de la acidosis. Sin embargo, la evolución de la paciente es tórpida, y persisten cifras de presión arterial en el límite inferior de la normalidad, mal estado general, desorientación y oligoanuria mantenida. De esta manera, a las 24 h del ingreso se realiza ecografía abdominal urgente, en la que no se logra visualizar el injerto renal. Ante este hallazgo, asociando empeoramiento progresivo de la función renal y progresión a la anuria, con requerimiento de hemodiálisis, se realiza tomografía computarizada (TC) abdominal sin contraste. En ella se objetiva destrucción del parénquima del injerto renal que se manifiesta por la presencia de acúmulos moteados y lineales de gas, tanto a nivel intrarrenal como en el espacio perirrenal, sin condensaciones líquidas (fig. 1). Los hallazgos son compatibles con PE de injerto con destrucción y distorsión prácticamente completa de este (tipo I de la clasificación de Wang). A las 48 h del ingreso se obtiene el resultado de los aislamientos microbiológicos: en el urocultivo y en el hemocultivo se aísla *E. coli* resistente a amoxicilina, cefalotina y ácido nalidixico, sensible al resto de antibióticos testados.

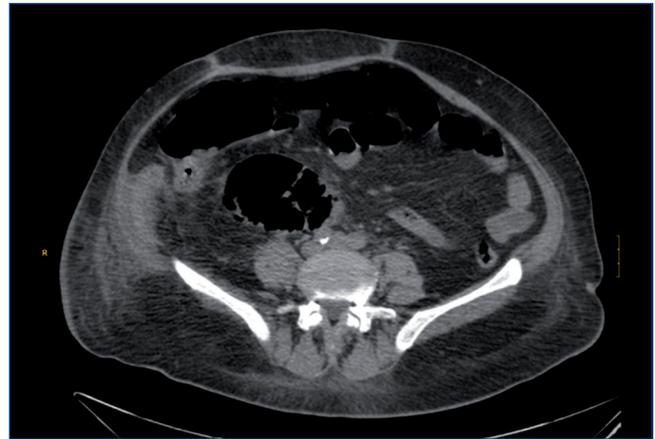


Figura 1. TC abdominal sin contraste, observándose la destrucción del parénquima del injerto renal con acúmulos de gas intrarrenal y en el espacio perirrenal.

Con el diagnóstico de sepsis secundaria a PE masiva del injerto por *E. coli*, se cambia tratamiento antibiótico a cefotaxima y se traslada a la paciente a nuestro centro (hospital de tercer nivel de referencia, en el cual se realizó el trasplante) para continuar el manejo.

A su llegada a nuestro centro, la paciente es valorada conjuntamente por urología y nefrología, y se decide la realización de transplantectomía urgente ante la escasa viabilidad del injerto y el estado hemodinámico de la paciente. Se realiza disección extraperitoneal hasta identificar cápsula renal, que se incide, obteniendo abundante aire y exudado purulento. Se procede a exéresis de parénquima renal, totalmente desestructurado, de aspecto gelatinoso y crepitante (fig. 2), ligando posteriormente el pedículo en bloque. La pieza quirúrgica es enviada a anatomía patológica en formol (fig. 3), donde se fija y se realizan cortes para su estudio histológico. En el estudio anatomopatológico se objetiva una pérdida total de la arquitectura renal habitual a expensas de necrosis masiva li-



Figura 2. Explante renal que se observa completamente desestructurado con aspecto gelatinoso.



Figura 3. Secciones en formol de la pieza de transplantectomía.

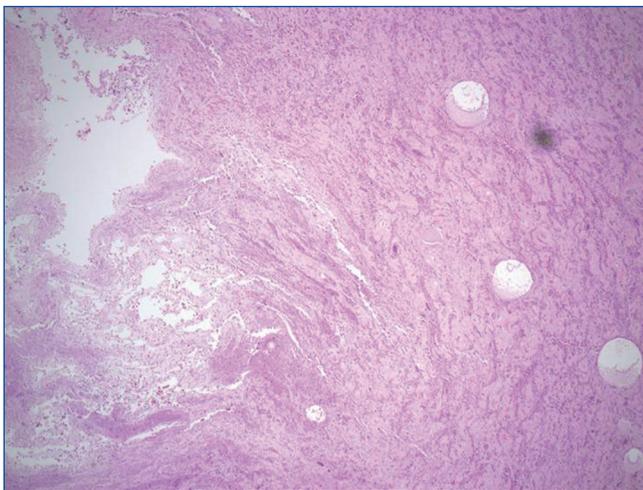


Figura 4. Histología renal en la que se objetiva necrosis masiva licuefactiva.

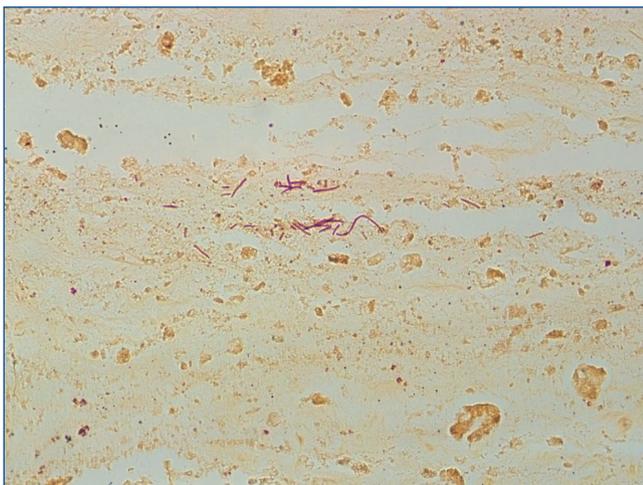


Figura 5. Presencia de estructuras bacilares gramnegativas con la técnica de Gram.

cuefactiva (fig. 4). Se realiza técnica de Gram, que muestra estructuras bacilares gramnegativas (fig. 5).

La evolución de la paciente bajo tratamiento antibiótico con cefotaxima es correcta, y únicamente requiere soporte vasoactivo en el postoperatorio inmediato, que se puede retirar de manera precoz. Inicialmente permanece afebril, con recuperación progresiva del estado general, y se reinicia tratamiento sustitutivo renal mediante hemodiálisis, con buena tolerancia y adaptación. A los 11 días tras la cirugía presenta nuevamente fiebre, sin inestabilidad hemodinámica ni foco claro. Se realiza nueva TC abdominal, en la que se objetiva la presencia de una colección en el lecho quirúrgico, y se coloca un drenaje ecoguiado. En el cultivo del exudado se aísla *E. coli* con el mismo antibiograma que en uro- y hemocultivo. De esta manera se prolonga antibioterapia durante 1 mes y la paciente es dada de alta sin complicaciones posteriores.

DISCUSIÓN

La PE es una entidad poco frecuente en el trasplante renal. Es necesario, sin embargo, que sea conocida y sospechada por el clínico ante un paciente trasplantado renal con sepsis de origen urinario, especialmente cuando el paciente se halla afectado también de diabetes mellitus, dada la estrecha relación existente entre las 2 patologías. El diagnóstico exclusivamente radiológico, el *gold standard* es la TC^{1,2}, permite el inicio de tratamiento intervencionista (drenaje percutáneo del gas y colecciones) precoz que, probablemente, sea la única herramienta disponible de cara a evitar la trasplantectomía. En ocasiones, como se demuestra en nuestro caso, la destrucción del parénquima es tal que el explante es la única opción viable.

De cara al tratamiento antibiótico a realizar previamente a la obtención de aislamientos microbiológicos, ha de ser dirigido fundamentalmente a bacterias gramnegativas, ajustado a las resistencias locales y a la política de cada centro hospitalario. Las opciones terapéuticas correctas son los aminoglucósidos, las penicilinas de amplio espectro y las quinolonas³.

La mortalidad global del proceso en pacientes portadores de injerto renal es de aproximadamente el 15%, según una recopilación de 20 casos clínicos publicados². Entre estos 20 pacientes, se encuentran 3 (15%) con más de 2 factores de riesgo de mal pronóstico conocidos (trombocitopenia, deterioro de la función renal, *shock* y alteración del estado de conciencia), que son manejados de manera conservadora, médicamente y mediante drenaje percutáneo, presentando recuperación final. Por el contrario, a 9 (45%) de los 20 pacientes se les practica nefrectomía, estando dentro de este grupo los 3 (15%) que mueren en la fase aguda. Cuatro pacientes (20%) son tratados únicamente con antibioterapia, presentando todos únicamente 1 o ningún factor de mal pronóstico y recuperándose todos ellos. Todos los pacientes a los que se practica drenaje percutáneo del gas (7, 35%) sin necesidad de nefrectomía posterior presentan buena evolución, sin requerimiento de hemodiálisis crónica a posteriori.

En conclusión, la PE es una causa rara de sepsis en el paciente trasplantado renal que, sin embargo, pone en riesgo tanto la vida del paciente como la supervivencia del injerto. Son necesarios el inicio de antibioterapia empírica precoz y la realización de pruebas de imagen de manera urgente ante su sospecha, de cara a establecer una estrategia terapéutica que evite la trasplantectomía. La demora en el diagnóstico y la enfermedad

avanzada condenan al paciente a la exéresis del injerto y al inicio de diálisis, como queda demostrado en nuestro caso clínico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000;60:797-805.
2. Al-Geizawi SMT, Farney AC, Rogers J, Assimos D, Requarth JA, Doares W, et al. Renal allograft failure due to emphysematous pyelonephritis: successful non-operative management and proposed new classification scheme based on literature review. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:543-50.
3. Ubee SS, McGlynn L, Fordham M. Emphysematous pyelonephritis. *BJU Int.* 2011;107:1474-8.
4. Pontin AR, Barnes RD, Joffe J, Kahn D. Emphysematous pyelonephritis in diabetic patients. *Br J Urol.* 1995;75:71-4.
5. Kamaliah MD, Bhajan MA, Dzarr GAA. Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida* infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;36:725-7.

Comunicación peritoneo-pleural en paciente en diálisis peritoneal confirmada mediante gammagrafía peritoneal con ^{99m}Tc macroagregados de albúmina

Luisa Fernanda León Ramírez¹, Cristina Riola Parada¹, Aida Ortega Candil¹, Edisson Cala Zuluaga¹, Antonio Serrano Palacio¹, Luis Lapeña Gutiérrez¹, María Jesús Pérez Castejón¹, Fernando Tornero Molina², José Luis Carreras Delgado¹

¹ Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2017;9(1):98-99

Varón de 71 años, con múltiples comorbilidades, de las que cabe destacar miocardiopatía grave y enfermedad renal crónica estadio IV secundaria a nefrectomía derecha por hipernefroma, en diálisis peritoneal (DP) desde hace 1 mes en relación con síndrome cardiorrenal. Acudió al servicio de urgencias por incremento progresivo de la disnea hasta hacerse de mínimos esfuerzos y por ortopnea. No había presentado fiebre, tos, expectoración ni otros síntomas asociados.

Ingresó en unidad de cuidados intensivos por acidosis respiratoria y derrame pleural. Se realizó toracocentesis, que mostró un trasudado no diagnóstico de líquido peritoneal. Tras la realización de las sesiones de DP se objetivó empeoramiento de la disnea, por lo que se sospechó como primera posibilidad la presencia de una comunicación peritoneo-pleural (CPP), y se envió al servicio de medicina nuclear para confirmar este diagnóstico.

Para la realización de la prueba se administraron 2 mCi de ^{99m}Tc -MAA (macroagregados de albúmina) a través del catéter de diálisis, con posterior infusión de 2 l de solución de DP. A los 90 min se adquirieron imágenes planares de tórax y abdomen en decúbito supino en proyecciones anterior, posterior y laterales, con equipo Gammacámara Sopha®, colimador de baja energía y alta resolución, 330 kc por imagen en matriz de 128 x 128. En las imágenes se objetivó actividad del radiotrazador en la práctica totalidad del hemitórax derecho, demostrándose así la existencia de CPP (fig. 1).

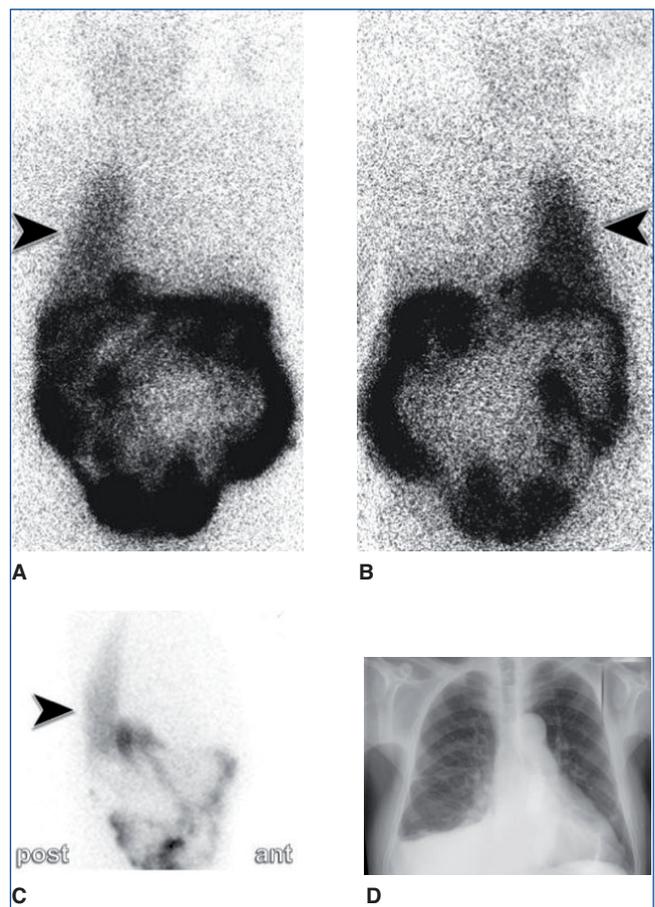


Figura 1. Gammagrafía planar de tórax y abdomen con ^{99m}Tc -MAA. Actividad del radiotrazador en hemitórax derecho (punta de flecha). A) Proyección anterior. B) Proyección posterior. C) Proyección lateral derecha. D) Radiografía de tórax posteroanterior: leve derrame pleural derecho.

Correspondencia: Luisa Fernanda León Ramírez

Servicio de Medicina Nuclear.

Hospital Clínico San Carlos.

Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

luisafdaleon@gmail.com

En España, un 10-20% de los pacientes con enfermedad renal crónica optan por DP. La fuga de líquido peritoneal hacia la pleura es una de las posibles complicaciones debida a la comunicación directa entre pleura y peritoneo¹.

La gammagrafía peritoneal es una técnica no invasiva, sencilla y segura, capaz de detectar fugas peritoneo-pleurales². Es necesario descartar la presencia de CPP en estos pacientes cuando presentan disnea y derrame pleural que empeora con las sesiones de DP, para valorar el cambio en la estrate-

gia de diálisis o para planificar el tratamiento quirúrgico de la CPP³.

Para concluir, la gammagrafía peritoneal resulta útil en el diagnóstico y seguimiento de pacientes en DP con CPP, como se muestra en este caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Martínez AC, Marín Ferrer MD, Coronado Poggio M, Escabias del Pozo C, Coya Viña J, Martín Curto L. 99mTc-MAA peritoneal scintigraphy in pleuroperitoneal communication in peritoneal dialysis patients. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29:84-6.
2. García Gómez FJ, Martínez Esteve A, Tirado Hospital JL. Diagnosis of peritoneal-pleural communication by peritoneography with (99m) Tc-sulfur colloid in a 3-year-old girl with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:199-200.
3. Nishina M, Iwazaki M, Koizumi M, Masuda R, Kakuta T, Endoh M, et al. A case of peritoneal dialysis-related acute hydrothorax, which was successfully treated by thoracoscopic surgery, using collagen fleece. *Tokai J Exp Clin Med.* 2011;36:91-4.

Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe)

<http://www.redcaspe.org/>

Rafael Santamaría Olmo

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2017;9(1):100-101

CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) es una organización sin ánimo de lucro creada en 1998 y asociada a CASP International, cuyo objetivo es proporcionar las habilidades necesarias para la "lectura crítica de la evidencia clínica". Además produce materiales docentes específicos: libros, instrumentos de lectura (plantillas), calculadoras y desarrolla investigación sobre estas áreas.

Dentro de las herramientas que ofrece la web, destacan:

- *Instrumentos para la lectura crítica.* listas de verificación específicamente diseñadas para evaluar: a) ensayos clínicos; b) revisiones sistemáticas; c) estudios de diagnóstico; d) reglas de predicción clínica; e) estudios cualitativos; f) estudios de casos y controles; g) estudios de cohortes, y h) análisis de evaluaciones económicas.



Figura 1. Pagina de inicio de www.redcaspe.org.

Para conseguir su objetivo, ofrece:

1. Herramientas del Programa de Habilidades de Evaluación Crítica desarrolladas para enseñar cómo evaluar críticamente diferentes tipos de evidencia.
2. Talleres presenciales y/o virtuales, en los que se enseña a personas con diferentes perfiles (clínicos, investigadores, gestores y pacientes) de instituciones u organizaciones del sistema de salud. Asimismo enseña habilidades para la docencia de la lectura crítica en sus entrenamientos de entrenadores.

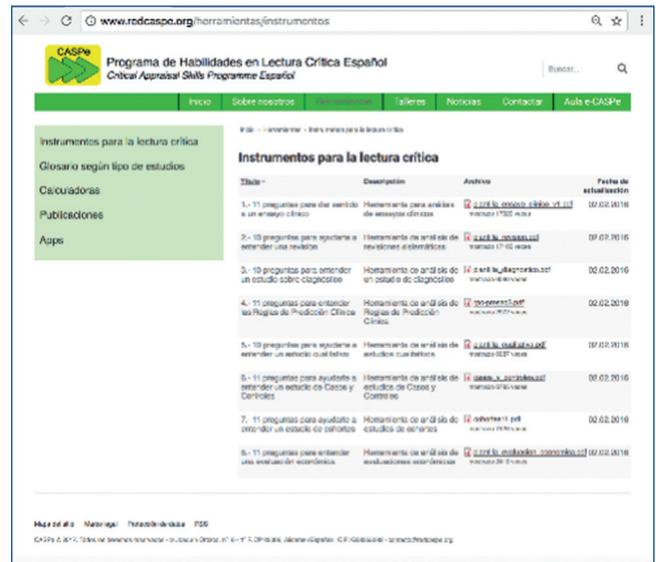


Figura 2. Listas de verificación disponibles en el Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe).

Cada herramienta de evaluación del Programa de Habilidades de Evaluación Crítica (CASP) hace 3 preguntas generales:

- ¿Es válido el estudio?
- ¿Cuáles son los resultados?
- ¿Los resultados ayudarán localmente?

Cada una de las 7 herramientas de evaluación incluye 10-12 preguntas. Las primeras preguntas son de cribado, de

Correspondencia: Rafael Santamaría

UGC de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal s/n 14005 Córdoba.
rsantamario@gmail.com

manera que si la respuesta es afirmativa a ambas, merece proceder con las preguntas restantes para evaluar el estudio. Se dan sugerencias con cada pregunta para recordar al usuario por qué la pregunta es importante.

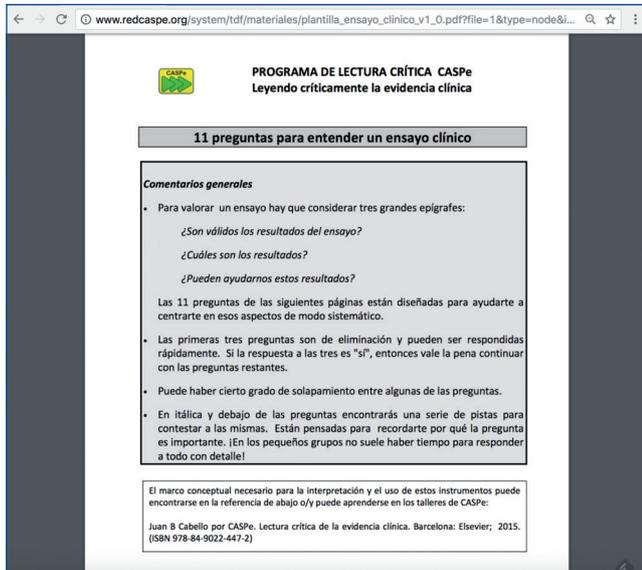
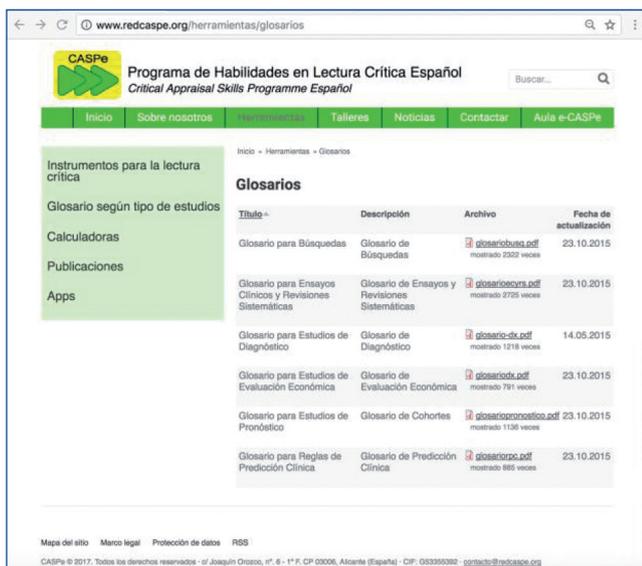
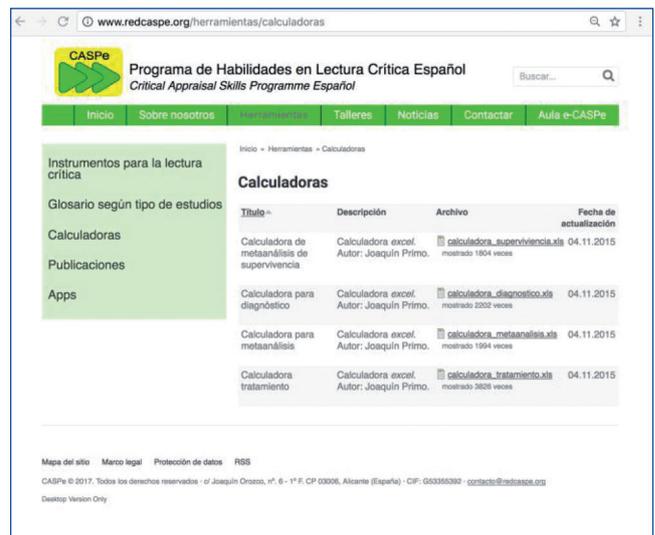


Figura 3. Ejemplo de plantilla para la evaluación de un ensayo clínico.

- *Glosarios según tipo de estudios.* Definiciones de conceptos que ayudan en la lectura e interpretación de los distintos tipos de estudios.



- *Calculadoras.* Hojas de cálculo en formato Excel para la estimación de parámetros relacionados con la lectura crítica.



- Ofrecen un apartado de aplicaciones y Aula e-CASPe en desarrollo.
- Asimismo ofrecen la posibilidad de organizar talleres relacionados con la lectura crítica.

Sobre Critical Appraisal Skills Programme (CASP)

CASP fue iniciado bajo la dirección de Sir Muir Grey cuando fue Director de Investigación y Desarrollo en la Oxford Regional Health Authority en 1993. Fue en respuesta a la necesidad de desarrollar destrezas en el personal de atención de la salud para hacer frente al reto de la medicina basada en la evidencia.

Las principales listas de verificación de la CASP (ensayo controlado aleatorio y revisión sistemática) se basaron en las guías de los usuarios de *JAMA* para la literatura médica 1994 (adaptada de Guyatt GH, Sackett DL y Cook DJ) y se realizaron pruebas piloto con profesionales de la salud. Para cada nueva lista de verificación (p. ej., cualitativa) se reunió un grupo de expertos para desarrollar y poner a prueba la lista de verificación y el formato del taller con el que se utilizaría.

En España, se organiza en la red CASPe con múltiples nodos distribuidos por todo el territorio nacional y una sede coordinadora en Alicante. Se basa en la colaboración entre personas (en su mayoría clínicos), es independiente y esa independencia le permite criticar la evidencia sin conflictos de interés.

Otros recursos de Interés relacionados con CASP: <http://www.casp-uk.net/>

Response to: “Is kSORT adequate to detect renal transplant patients at high risk of acute rejection?”

Respuesta al artículo: “¿El test kSORT es adecuado para detectar a los pacientes trasplantados renales con riesgo alto de rechazo agudo?”

NefroPlus 2017;9(1):102-103

We would like to respond to the article written by Raoch et al on “The kSORT assay to detect renal transplant patients at high risk for acute rejection: results of the multicenter AART study”.² We appreciate the authors’ recognition of the kSORT assay and acknowledge the complexity of the AART study; we would like to take this opportunity to address the concerns raised by the authors, particularly regarding study design and kSORT development:

The AART (Assessment of Acute Rejection in Renal Transplantation) study was intentionally designed to include heterogeneous patients and samples representing the “real-life” post-transplant setting which, rather than being a weakness of the study design, is a clear strength, as it allowed for the development of kSORT to robustly detect acute rejection (AR) based on gene expression in peripheral blood. Previous studies have clearly demonstrated the influence of peripheral blood sample processing methodologies on gene expression;^{3,4} and kSORT demonstrated equal performance in peripheral blood samples collected according to three different processing methodologies, a key result in the AART study significantly strengthening the assay.²

As described by the authors in the original article, AART included 558 independent peripheral blood samples collected from 436 patients (116 pediatric and 320 adult renal transplant recipients). The 95 pediatric patients from Stanford University were enrolled in an investigator-initiated clinical trial⁵ with protocol biopsies performed in addition to clinically indicated ones; all other patients including 21 pediatric patients from Mexico were part of the regular patient management program of the transplant centers that performed biopsies at clinically indicated time-points; Barcelona and Mexico additionally performed protocol biopsies. Except for AART191 which included serially collected samples, AART143, AART124, and AART100 included cross-sectional samples. All samples in AART were independent and were collected within 48 h of a renal allograft biopsy and before any treatment intensification. As illustrated in Figure 1 of the original article,² 58 out of the total 436 patients in AART provided multiple samples such that AART191 included samples from 19 patients who also provided samples to AART143, and included samples from 18 patients who were also included in AART124. Similarly, AART100 included samples from 21 patients who also provided samples to AART143. The definite inclusion and exclusion criteria for samples, as well

as for AR and No-AR class allocation are stated in the original article.² Importantly, while we agree with Raoch et al. that the missing centralized histological evaluation of the biopsies was a limitation of the AART study, it has to be also taken into account that all samples were scored using the same criteria,⁶ the most standardised histological classification to grade transplant allografts; thus, the potential bias inferred was homogeneously distributed in all histological evaluations. Indeed, we would like to point out that this was stated in the original article.

As correctly stated by Raoch et al., the kSORT assay was developed in several stages. We would like to clarify the development of the kSORT algorithm, kSAS: kSAS is a correlation-based algorithm that correlates gene expression profiles in unknown samples to the corresponding gene expression profiles in known AR- and known No AR-reference profiles. kSAS was developed in AART100 and consists of 13 different gene models, each utilizing 12 of the 17 kSORT genes. The kSAS algorithm was initially validated in AART143 applying a single model of 14 of the 17 kSORT genes.

Finally, and as stated in the paper, the kSORT assay needs to be prospectively validated in additional independent cohorts of kidney transplant patients. To date, kSORT has been further evaluated in two additional independent clinical studies, confirming the results obtained in AART with proven high sensitivity and specificity and excellent negative and positive predictive values.^{7,8} The interim results of kSORT in the SAILOR study, a randomized multicenter trial of 222 renal transplant recipients,⁸ confirmed that kSORT has 93.3% sensitivity and 90% specificity and 98.6% negative predictive value for the diagnosis of AR and is not confounded by BK viremia. Furthermore, 73% of AR could have been diagnosed by kSORT prior to their current time-line for diagnosis based on serum creatinine alone.⁹ In the ESCAPE study,¹⁰ kSORT was evaluated together with the functional IFN- γ ELISPOT assay to detect subclinical AR. kSORT showed high accuracy in predicting subclinical AR (98% specificity, 93% positive predictive value), and also correlated with histological Banff scores. The kSORT results in ESCAPE further supported the application of the assay to monitor the efficacy of rejection treatment. Combining kSORT with the IFN- γ ELISPOT increased the prediction precision and additionally allowed identification of the main immune effector mechanisms of rejection.¹⁰

While the clinical utility of kSORT is currently being established in ongoing interventional clinical trials, ImmucorDX an independent certified clinical laboratory (CLIA# 23D1054909; Grand Rapids, MI), has made kSORT available as a laboratory developed test (LDT) for renal transplant patient immune surveillance in conjunction with the current standards of care. The analytical accuracy, precision, sensitivity and specificity of kSORT were validated by ImmucorDx. Precision analysis demonstrated an average result agreement of 94% across six samples tested over five days, and showed non-interference of kSORT with creatinine, bilirubin, triglycerides, tacrolimus, prednisone, and IVIg. Analytical accuracy analyses demonstrated that kSORT yielded an 11% indeterminate rate, 100% sensitivity, and 96% specificity for the detection of biopsy-proven AR, excluding indeterminate calls. These findings are consistent with the findings of AART, ESCAPE, and SAILOR.

Competing interests: SR and TR are employees of Immucor.

REFERENCES

1. Raoch IV, Jiménez S, Plana-Farrás N, Marcen R, Quereda C. ¿El test kSORT es adecuado para detectar a los pacientes trasplantados renales con riesgo alto de rechazo agudo? *NefroPlus*. 2016;7:42–6.
2. Roedder S, Sigdel T, Salomonis N, Hsieh S, Dai H, Bestard O, et al. The kSORT Assay to Detect Renal Transplant Patients at High Risk for Acute Rejection: Results of the Multicenter AART Study. *PLoS Med*. 2014;11(11).
3. Li L, Ying L, Naesens M, Xiao W, Sigdel T, Hsieh S, et al. Interference of globin genes with biomarker discovery for allograft rejection in peripheral blood samples. *Physiol Genomics*. 2008;32:190-7.
4. Menke A, Rex-Haffner M, Klengel T, Binder EB, Mehta D. Peripheral blood gene expression: it all boils down to the RNA collection tubes. *BMC Res Notes [Internet]*. 2012;5:1. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/1>
5. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: A multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant*. 2012;12:2719-29.
6. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010;10:464-71.
7. Bestard O, Crespo E, Sigdel T, Roedder S, Ng Y, Cruzado J, et al. Molecular and functional immune assays as non-invasive diagnostic tools to assess the risk of acute subclinical rejection after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15 Suppl 3. Abstract C266.
8. Ekberg J, Ekberg H, Jespersen B, Källen R, Skov K, Olausson M, et al. An in-progress, open-label, multi-centre study (SAILOR) evaluating whether a steroid-free immunosuppressive protocol, based on ATG induction and a low tacrolimus dose, reduces the incidence of new onset diabetes after transplantation. *Transplant Res*. 2014;3:12.
9. Ekberg J, Jespersen B, Skov K, Sarwal M, Sigdel T, Hsieh S, et al. No A Non-Invasive Blood Transcriptional Assay, Ksort, Monitors Allo-immune Response in the Sailor Randomized Multicenter Trial. *Am J Transpl*. 2016;16 Suppl 3. Abstract 132.
10. Crespo E, Roedder S, Sigdel T, Hsieh S-C, Luque S, Cruzado JM, et al. Molecular and Functional Noninvasive Immune Monitoring in the ESCAPE Study for Prediction of Subclinical Renal Allograft Rejection. *Transplantation*. 2017;101:1400-9.

Silke Roedder^a, Tiffany Roberts^b, O. Bestard^{c,*}

^a *Transplantation Research, Immucor Inc., Mountain View, CA;*

^b *Immucor DX, Grand Rapids, MI;*

^c *Bellvitge University Hospital, Kidney Transplant Unit, Department of Nephrology, Barcelona, Spain*

*Corresponding author.

E-mail: obestard@bellvitgehospital.cat (O. Bestard).