

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Lectura crítica en nefrología
- Nuevas oportunidades en el tratamiento antidiabético oral en el paciente con enfermedad renal crónica

■ APRENDIENDO Y ENSEÑANDO NEFROLOGÍA

- Formar y evaluar a través de tareas o actividades complejas

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Síndrome febril persistente en paciente trasplantado renal sin foco infeccioso asociado

■ CASOS CLÍNICOS

- Afectación glomerular con patrón membranoproliferativo asociado a inmunocomplejos y microangiopatía trombótica tras tratamiento con bevacizumab: significado patogénico de los depósitos inmunes e implicaciones para el diagnóstico diferencial
 - Papel de la peritoneografía en el paciente con edema genital y diálisis peritoneal. A propósito de 2 casos
 - Hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión arterial maligna: una etiología excepcional
 - Síndrome de Fanconi como presentación de una gammopatía monoclonal de significado renal. Reporte de un caso
 - Rabdomiólisis y fracaso renal agudo: debut atípico de brucelosis aguda
- Parálisis muscular hipopotasémica secundaria al consumo excesivo de bebidas con cola

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Hernias incisionales tras laparoscopia en un paciente con poliquistosis tratado con diálisis peritoneal

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Portal GuíaSalud

**Edición para la Formación Médica Continua 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 solo 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:



Sociedad
Española de
Nefrología



Más información:

www.friat.es/nefrodiet



Sociedad
Española de
Nefrología

www.senefro.org

© 2017 Sociedad Española de Nefrología (SEN)

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, diríjase a CEDRO [www.cedro.org]).

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

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

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

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

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



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1ª planta
08029 Barcelona (España)

Zurbano, 76, 4º Izq.
28010 Madrid (España)

ISSN: 2104-1637

www.revistanefrologia.com

email: revistanefrologia@elsevier.com

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U., declara cumplir lo dispuesto por la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Director: Mariano Rodríguez Portillo

Editor: Roberto Alcázar Arroyo

Editor adjunto: Ramón Saracho Rotaache

Secretaría de Edición: Secretaría de la S.E.N.

Editores Asociados: Trasplante: Julio Pascual Santos; Hemodiálisis: Alejandro Martín Malo; Diálisis Peritoneal: Miguel Pérez Fontán; CKD y Enfermedad Glomerular: Marian Goicoechea Diezhandino; Hipertensión y Enfermedad Cardiovascular: Anna Oliveras i Serrano; Guías Clínicas y Documentos de Consenso: M^a Dolores del Pino y Pino y Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

Revista NefroPlus: Roberto Alcázar Arroyo, Francisco Ortega Suárez, Rafael Santamaría Olmo

Directores Honorarios: Luis Hernando Avendaño, David Kerr, Rafael Matesanz Acedós y Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

COMITÉ EDITORIAL

| | | | |
|--------------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------------|
| J. Arrieta Lezama | L. Espinosa Román | A.L. Martín de Francisco | M. Praga Terente |
| M.D. Arenas Jiménez | H. García Llana | Hernández | B. Quiroga Gili |
| G. Ariceta Iraola | V.M. García Nieto | E. Martín Escobar | C. Remón Rodríguez |
| A. Barat Cascante | M.A. Gentil Govantes | G. Martín Reyes | F. Rivera Hernández |
| J. Bover San Juan | E. González Parra | A. Martínez Castela | M. Rivera Gorrín |
| J. Borrego Hinojosa | J.L. Górriz Teruel | A. Martínez Veá | J.C. Rodríguez Pérez |
| F. Caravaca Magariños | F. Liaño García | M. Molina Núñez | J.E. Sánchez Álvarez |
| A. Carreño Parrilla | E.P. López de Briñas | A. Ortiz Arduan | R. Santamaría Olmo |
| S. Cigarrán Guldris | V. Lorenzo Sellares | M ^a V. Pendón Ruiz de Mier | A. Segarra Medrano |
| F. Coronel Díaz | J. Luño Fernández | R. Pérez García | J. Segura de la Morena |
| M. de la Torre Fernández | M. Macía Heras | E. Poch López de Briñas | J.L. Teruel Briones |
| G. del Peso Gilsanz | F. Maduell Canals | E. Porrini | R. Torra Balcels |
| J. Egido de los ríos | R. Marín Iranzo | J. Portolés Pérez | A. Vega Martínez |
| M. Espinosa Hernández | | | |

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

| | | | |
|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| E. Burdmann (Brasil) | A. Felsenfeld (EE.UU) | L. Macdougall | P. Stevinkel (Suecia) |
| B. Canaud (Francia) | J.M. Fernández Ceán | (Gran Bretaña) | A. Wiecek (Polonia) |
| J. Chapman (Australia) | (Uruguay) | P. Massari (Argentina) | C. Zoccali (Italia) |
| R. Coppo (Italia) | J. Frazao (Portugal) | S. Mezzano (Chile) | |
| R. Correa-Rotter | M. Ketteler (Alemania) | B. Rodríguez Iturbe | |
| (México) | A. Levin (Canadá) | (Venezuela) | |
| F. Cosío (EE.UU) | P. K.T. Lee (Hong Kong, | C. Ronco (Italia) | |
| G. Eknoyan (EE.UU) | China) | J. Silver (Israel) | |

REVISIONES MONOGRÁFICAS

- 1 • **Lectura crítica en nefrología**
Fernando J. García López
- 14 • **Nuevas oportunidades en el tratamiento antidiabético oral en el paciente con enfermedad renal crónica**
Sheila Bermejo, Julio Pascual, María José Soler

APRENDIENDO Y ENSEÑANDO NEFROLOGÍA

- 28 • **Formar y evaluar a través de tareas o actividades complejas**
Jesús Morán Barrios

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 32 • **¿Es eficaz y seguro usar una cuádruple combinación de fármacos antihipertensivos a dosis mínimas como tratamiento inicial en pacientes hipertensos?**
Chow CK, Thakkar J, Bennett A, Hillis G, Burke M, Usherwood T, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet*. 2017;389:1035-42.
Análisis crítico: Victoria Pendón-Ruiz de Mier, Cristian Rodelo-Haad, Rafael Santamaría
- 36 • **¿Son eficaces y seguros los inhibidores de PCSK9 en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular?**
Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
Análisis crítico: Aleix Cases, Frederic Cofan, Emilio Ortega, Miquel Camafort
- 41 • **¿El tratamiento precoz con agentes estimuladores de la eritropoyesis en pacientes sin anemia puede retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica moderada?**
Fliser D, Dellanna F, Koch M, Wiggerhauser A; PRIMAVERA study group. Early low-dose erythropoiesis-stimulating agent therapy and progression of moderate chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:279-87.
Análisis crítico: Patricia Martínez Miguel, Diego Rodríguez-Puyol
- 45 • **¿Añadir un antagonista del receptor mineralocorticoide a un bloqueo simple con IECA o ARA II mejora el pronóstico de la nefropatía diabética?**
Sun LJ, Sun YN, Shan JP, Jiang JR. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2017;8:609-18.
Análisis crítico: Juan Antonio Martín Navarro, Vladimir Petkov Stoyanov, María José Gutiérrez Sánchez, María del Carmen Jiménez Herrero
- 48 • **¿Aporta dapagliflozina ventajas en protección renal y cardiovascular no dependientes de su efecto glucosúrico, aun en estadios avanzados de enfermedad renal crónica?**
Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:751-9.
Análisis crítico: Miguel Rodeles del Pozo
- 51 • **¿Se obtienen resultados similares al iniciar hemodiálisis de forma incremental que si comenzamos con tres sesiones semanales?**
Park JI, Park JT, Kim YL, Kang SW, Yang CW, Kim NH, et al; CRC for ESRD Investigators. Comparison of outcomes between the incremental and thrice-weekly initiation of hemodialysis: a propensity-matched study of a prospective cohort in Korea. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:355-63.
Análisis crítico: Javier Deira, Miguel Ángel Suárez, Emilio García-Cabrera

- 55 • **La hemodiafiltración *on-line*, en comparación con la hemodiálisis de alto flujo, ¿mejora la tolerancia hemodinámica y los resultados percibidos por el paciente en la población anciana?**
Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al; FRENCHIE Study Investigators. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int.* 2017;91:1495-509.
Análisis crítico: Marta Arias, Raquel Ojeda
- 59 • **¿Son factores iniciadores de la calcificación de arteria coronaria la hiperfosfatemia y la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes en diálisis peritoneal?**
Shang D, Xie Q, Shang B, Zhang M, You L, Hao CM, et al. Hyperphosphatemia and hs-CRP initiate the coronary artery calcification in peritoneal dialysis patients. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2520510.
Análisis crítico: Carmen Gómez-Roldán, Agustín Ortega-Cerrato, Gonzalo Martínez Fernández, Juan Pérez-Martínez
- 62 • **¿El uso de soluciones biocompatibles en pacientes prevalentes en diálisis peritoneal supone algún beneficio a largo plazo?**
Farhat K, Douma CE, Ferrantelli E, Ter Wee PM, Beelen RHJ, Van Ittersum FJ. Effects of Conversion to a Bicarbonate/Lactate-Buffered, Neutral-pH, Low-GDP PD Regimen in Prevalent PD: A 2-Year Randomized Clinical Trial. *Perit Dial Int.* 2017;37:273-82.
Análisis crítico: Isabel García, Jordi Calabia
- 65 • **Presencia de anticuerpos antifosfolípido de tipo IgA anti-β2-glicoproteína I como predictor de trombosis del injerto después del trasplante**
Morales JM, Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, Castro MJ, Sánchez E, et al. The Presence of Pretransplant Antiphospholipid Antibodies IgA Anti-β-2-Glycoprotein I as a Predictor of Graft Thrombosis After Renal Transplantation. *Transplantation.* 2017;101:597-607.
Análisis crítico: Laura Cañas, Ricardo Lauzurica
- 69 • **¿Es efectivo el rituximab para prevenir la recurrencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria en el postrasplante renal?**
Garrouste C, Canaud G, Büchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, et al. Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation.* 2017;101:649-56.
Análisis crítico: M. Carmen Ruiz Fuentes, Carmen de Gracia Guindo, Antonio Osuna Ortega

CASO CLÍNICO CERRADO

- 72 • **Síndrome febril persistente en paciente trasplantado renal sin foco infeccioso asociado**
Juana Alonso-Titos, Verónica López, Eugenia Sola, Mercedes Cabello, Manuel Espeso, Domingo Hernández

CASOS CLÍNICOS

- 76 • **Afectación glomerular con patrón membranoproliferativo asociado a inmunocomplejos y microangiopatía trombótica tras tratamiento con bevacizumab: significado patogénico de los depósitos inmunes e implicaciones para el diagnóstico diferencial**
Francisco José Borrego Utiel, Rocío Solórzano Mariscal, Francisco José García Verdejo, María Pilar Pérez del Barrio, César Ramírez Tortosa, Rafael Luque Barona
- 80 • **Papel de la peritoneografía en el paciente con edema genital y diálisis peritoneal. A propósito de 2 casos**
Francisco Javier Centellas Pérez, Agustín Ortega Cerrato, Mercedes Martínez Díaz, Basilio Jesús Cabezuelo Rodríguez, Consuelo Martínez Antolinos, Carmen Gómez Roldán, Juan Antonio Castillo Serrano
- 84 • **Hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión arterial maligna: una etiología excepcional**
Pilar Auñón, Enrique Morales, Ana García, Eduardo Gutiérrez, Ángel Sevillano, Julián Segura, Manuel Praga
- 92 • **Síndrome de Fanconi como presentación de una gammapatía monoclonal de significado renal. Reporte de un caso**
José Lucas Daza, Cintia Marín, Yaroslav de la Cruz, Fernando Segovia, Graciela de Rosa, Daina Abeledo, Luis Daza
- 99 • **Rabdomiólisis y fracaso renal agudo: debut atípico de brucelosis aguda**
Álvaro Fernández García, Myriam Eady Alonso, Borja Zayas Peinado, Sara Doménica Erráez Guerrero, Gema Velasco Barrero, Almudena Martín Romero, Jary Lorenzo Perelló Martínez, Vanesa Arroyo Talavera, Juan Daniel Torán Monserrat, Pablo Gómez Fernández, Manuel Ramos Díaz, Cristina Ruiz Carroza

- 103 • **Parálisis muscular hipopotasémica secundaria al consumo excesivo de bebidas con cola**
Ana Coloma, Daniel Mosquera-Lozano, Milagros Sierra-Carpio, Ramón Baeza-Trinidad, Emma Huarte-Loza

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 107 • **Hernias incisionales tras laparoscopia en un paciente con poliquistosis tratado con diálisis peritoneal**
Maite Rivera Gorrín, Víctor Burguera Vion, María Delgado Yagüe, Haridian Sosa Barrios, Fernando Liaño García

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 109 • **Portal GuíaSalud**
<http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
Rafael Santamaría

CARTAS AL DIRECTOR

- 112 • **Control estricto o convencional de la hipertensión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular, especialmente en la enfermedad renal crónica**
Alfonso Otero, Ramón Carmelo Hermida, en representación de los investigadores del Proyecto Hygia
- 114 • **De la controversia siempre se puede aprender algo**
Julián Segura, Pablo Gómez

Lectura crítica en nefrología

Fernando J. García López

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

NefroPlus 2017;9(2):1-27

RESUMEN

El conocimiento de la mejor evidencia disponible es un elemento indispensable para la práctica de una medicina basada en la evidencia. Para ello, además del recurso a las pautas o guías de práctica clínica basadas en la evidencia y a la lectura de la literatura secundaria filtrada con los mismos criterios, el clínico puede aprender a encontrar y juzgar por sí mismo la mejor evidencia clínica externa posible. Para ello, debe saber formular preguntas clínicas (teniendo en cuenta 4 elementos: el paciente, la intervención, la comparación y el desenlace), buscar la mejor evidencia disponible para contestar esas preguntas, evaluar críticamente la validez e importancia de la evidencia encontrada, aplicar esa evidencia a la práctica clínica y evaluar el rendimiento de todo el proceso. En la evaluación crítica de la literatura médica hay elementos comunes para todos los tipos de diseños (la especificidad, la relevancia y la novedad de la pregunta, el cumplimiento estricto del protocolo de investigación y el manejo adecuado de los conflictos de intereses) y otros específicos para cada tipo de diseño. El clínico debe dominar los criterios específicos de lectura crítica de ensayos controlados y aleatorizados, revisiones sistemáticas, estudios de exactitud de las pruebas diagnósticas, estudios pronósticos y estudios de efectos adversos, con el objetivo de mejorar su competencia clínica. Ese proceso requiere práctica y tiempo. El dominio de las habilidades de lectura crítica necesita tanto un esfuerzo individual como un apoyo y un estímulo colectivo de los servicios.

Palabras clave: Lectura crítica de literatura médica. Medicina basada en la evidencia. Práctica basada en la evidencia. Competencia clínica. Publicaciones. Autoevaluación.

LA LECTURA CRÍTICA DE LITERATURA ES PARTE DE LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

El movimiento de la medicina basada en la evidencia —como se ha señalado reiteradamente, es discutible el uso en español del término “evidencia” para traducir el sustantivo inglés *evidence*, cuya traducción mejor sería “pruebas”, de modo que *evidence-based medicine* debería traducirse mejor como “medicina basada en pruebas”; sin embargo, el uso extendido de “evidencia” en la literatura nos lleva a emplear ese término— ha revolucionado la teoría y la práctica de la medicina en las 3 últimas décadas. En 1992 se publicó el documento fundacional que definía las características básicas del movimiento¹. Sus autores proclamaban que la medicina basada en la evidencia suponía un paradigma nuevo en la enseñanza y en la práctica de la medicina al relegar a un segundo plano la intuición, la experiencia clínica no sistematizada, el razonamiento fisiopatológico y los argumentos de autoridad, dominantes hasta entonces,

y destacar, por el contrario, la adquisición de nuevas habilidades, como la formulación de preguntas, la búsqueda y recuperación de la mejor evidencia disponible y la lectura crítica de los métodos de los estudios para poder juzgar si son válidos o no^{1,2}.

La medicina basada en la evidencia se puede definir como el empleo consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible para tomar decisiones en el cuidado de los pacientes individuales³. La mejor evidencia disponible, junto con la pericia clínica individual y las preferencias y valores de los pacientes, es uno de los componentes básicos de la práctica de la medicina basada en la evidencia⁴. En comparación con patrones previos, lo característico de la práctica de la medicina basada en la evidencia es el énfasis que concede a los componentes de la mejor evidencia clínica disponible y de las preferencias y valores del paciente. La importancia de las preferencias y valores del paciente trasciende el campo de la medicina basada en la evidencia y tiene que ver con el declive progresivo de la medicina paternalista que se practicó en el pasado y su sustitución progresiva por otra medicina respetuosa con los derechos y preferencias de los pacientes. El componente de la mejor evidencia clínica disponible es el componente más propio de la medicina basada en la evidencia.

El conocimiento de la mejor evidencia clínica disponible se puede efectuar de 3 modos, con grados crecientes de dificultad. El modo más sencillo es la aceptación y aplicación de las pautas o protocolos de práctica clínica basada en la evidencia que han

Correspondencia: Fernando J. García López

Centro Nacional de Epidemiología.

Instituto de Salud Carlos III.

Avda. Monforte de Lemos, 5. 28029 Madrid.

fjgarcial@isciii.es

elaborado otros. Esto supone, por ejemplo, adoptar las guías de práctica clínica basadas en la evidencia, como las guías que elabora la *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*⁵.

Un segundo modo, algo más laborioso, es la búsqueda y aplicación de los resúmenes de medicina basada en la evidencia producidos por otros. En lugar de recurrir a la información suministrada por los representantes de los laboratorios —claramente sesgada siempre— o la contenida en los libros o en los artículos de revisión narrativa —que no se rigen por criterios objetivos y rigurosos de síntesis de la evidencia científica—, los clínicos que buscan la mejor evidencia clínica disponible pueden recurrir a 2 fuentes de información. Por un lado, revistas de literatura médica secundaria, que incluyen resúmenes estructurados con comentarios clínicos de artículos originales publicados en revistas científicas. Aunque en este terreno el grado de rigor en los métodos de evaluación de los artículos originales es variable, tenemos desde la revista *ACP Journal Club*⁶ (suplemento del *Annals of Internal Medicine* —del American College of Physicians— dirigido a médicos internistas o de especialidades de medicina interna que contiene numerosas evaluaciones de artículos de interés para el nefrólogo) y la revista *Evidence Based Medicine*⁷ (revista hermana de *ACP Journal Club* —fruto de la colaboración del American College of Physicians y el BMJ Medical Journal Publishing Group—, que se orienta a médicos de atención primaria al incluir también artículos publicados en revistas de atención primaria, ginecología y obstetricia, pediatría y otros campos) hasta los resúmenes estructurados que antes se publicaban en *Nefrología Basada en la Evidencia*⁸ y ahora en *NefroPlus*. En estos resúmenes, conviene destacar también las alertas por correo electrónico que envía *McMaster Plus*TM y *Dynamed Plus*^{®9} —que evalúa los artículos según los criterios de calidad, novedad y relevancia— y *NDT-Educational Literature Review* —en donde son los evaluadores los que plantean sus propios criterios—¹⁰. *BMJ Clinical Evidence*¹¹ es un recurso que ofrece un repertorio de la efectividad de múltiples intervenciones tras un proceso de evaluación basado en la evidencia. Es de pago, únicamente por medio de suscripciones institucionales. La *Cochrane Library*¹² es un repertorio de revisiones sistemáticas que resumen la evidencia de múltiples procedimientos terapéuticos y diagnósticos. Hay una versión en castellano, la *Biblioteca Cochrane Plus*, con acceso universal gratuito en territorio español gracias a la suscripción efectuada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad¹³. La *Colaboración Cochrane* ha contribuido a relegar las revisiones narrativas y los artículos individuales a un papel menor en comparación con las revisiones sistemáticas del conjunto de la literatura. Un ejemplo reciente es la revisión sistemática de las dianas del control de la hipertensión arterial en pacientes con hipertensión y enfermedad cardiovascular¹⁴. Sus resultados, a diferencia del ensayo *SPRINT*, no apoyan un beneficio en la mortalidad global de buscar una diana terapéutica más baja¹⁵.

Por último, el método más laborioso es el aprendizaje por parte del clínico de cómo encontrar y juzgar la mejor evidencia clínica externa posible, sin recurrir al trabajo previamente hecho por otros. Este método es el mejor, pues proporciona al clínico los mejores instrumentos para que pueda juzgar por sí mismo la calidad y pertinencia de la evidencia, sin personas interpuestas. El aprendizaje de estas habilidades contribuye a mejorar la com-

petencia clínica. Y contribuye a generar una saludable actitud de escepticismo ante la verdadera efectividad de lo que otros proclaman como beneficioso. El prestigio de la medicina basada en la evidencia ha conducido a que múltiples actores reivindicquen la etiqueta de “basado en la evidencia” para apoyar cualquier intervención. En concreto, en la medida en que gran parte de la investigación en nuevas intervenciones terapéuticas está promovida por la industria farmacéutica, muchos ensayos controlados y aleatorizados y muchas revisiones sistemáticas basadas en ensayos adolecen de múltiples sesgos inducidos para favorecer sus productos^{2,16}. En este sentido, algunos defensores de la medicina basada en la evidencia han dado una llamada de atención sobre los riesgos que la amenazan actualmente^{17,18}.

El proceso de la práctica de la medicina basada en la evidencia pasa por 5 fases sucesivas: primera, la formulación de preguntas clínicas; segunda, la búsqueda de la mejor evidencia disponible para contestar esas preguntas; tercera, la evaluación crítica de la validez e importancia de la evidencia encontrada; cuarta, la aplicación de esa evidencia a la práctica clínica, y, por último, la evaluación del rendimiento de esa aplicación. En este proceso, la lectura de la literatura médica debe surgir fundamentalmente de la necesidad de contestar a preguntas clínicas formuladas a partir de los problemas encontrados en la propia práctica clínica. Es decir, no intervienen aquí otros motivos para la lectura de la literatura médica también importantes pero aplicables a otras situaciones, como la necesidad de profundizar en un tema objeto de un proyecto de investigación o la necesidad de mantenerse al día y avanzar en el desarrollo profesional de cada clínico. En conjunto, la lectura crítica de la literatura médica se puede definir como el proceso de examinar cuidadosa y sistemáticamente la investigación con objeto de juzgar su validez, así como su valor y relevancia en un contexto determinado. La lectura crítica de la literatura permite, además, afrontar con éxito la sobrecarga de información médica a que estamos sometidos, al permitirnos “separar el trigo de la paja” y poder encontrar la información que nos sea más valiosa y útil.

PROCESO DE FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS

La formulación de preguntas clínicas constituye la primera fase de este proceso. Consiste en el desglose de la pregunta en los componentes definidos por las siglas *PICOt* (por sus palabras en inglés: paciente [P], intervención [I], comparación [C] y desenlace —*outcome*— [O], junto con el tipo de pregunta [t] —de tratamiento, diagnóstico, pronóstico, efectos adversos, etc.— y el tipo de estudio correspondiente [t] —revisión sistemática, ensayo controlado y aleatorizado, estudio de exactitud de las pruebas diagnósticas, estudio de cohortes, estudio de casos y controles, etc.—). Este desglose, que permite definir con claridad y precisión la pregunta, es la base tanto para hacer una búsqueda de la mejor evidencia disponible que vaya a poder contestarla como para evaluar si los artículos encontrados la abordan adecuadamente.

El proceso de formular preguntas clínicas no es nada sencillo. En realidad surge de la existencia de las lagunas del conocimiento con que todos los clínicos se topan prácticamente a diario. El planteamiento de las preguntas y la búsqueda de las respuestas

es la reacción positiva al hallazgo negativo del desfase de los conocimientos que, en la medida en que estos se van desarrollando, es inherente al trabajo del clínico. Las preguntas clínicas surgen de cualquiera de las tareas del trabajo clínico: la interpretación de los hallazgos clínicos, la etiología de las enfermedades o de las complicaciones, el diagnóstico diferencial, la selección e interpretación de las pruebas diagnósticas, el pronóstico, el tratamiento, la prevención y, por último, la autosuperación del clínico (cómo mantenerse al día, mejorar su destreza clínica y llevar a cabo una práctica clínica mejor y más eficaz)^{19,20}.

Todas las preguntas posibles, para cualquier tipo de pregunta o de estudio, se pueden expresar en los 4 grupos del formato PICO. Con frecuencia, surgen múltiples preguntas que hay que jerarquizar por razones de importancia, de urgencia para las necesidades del paciente, de viabilidad para encontrar una respuesta rápida o de la frecuencia con que aparece en la práctica clínica. El proceso de construir y ordenar buenas preguntas exige un cierto entrenamiento, una voluntad decidida de aprendizaje y, ante todo, mucha práctica. Con la práctica, el proceso de formulación de preguntas se convierte en una segunda naturaleza^{19,21}.

BÚSQUEDA DE LA MEJOR EVIDENCIA DISPONIBLE

En cuanto a la búsqueda de la mejor evidencia posible, debe condicionarse al tipo de pregunta planteado. Si es una pregunta de tratamiento, la primera búsqueda debe hacerse en repertorios de revisiones sistemáticas, como la Biblioteca Cochrane, y de ensayos controlados y aleatorizados, como la base de datos Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), también de la Biblioteca Cochrane^{22,23}. Aunque los formatos de búsqueda de la Biblioteca Cochrane no son tan elaborados como los del PubMed, sí permiten encontrar sin dificultad los ensayos y las revisiones sistemáticas.

Para el resto de preguntas, el repertorio primario debería ser el MEDLINE, a través del PubMed. Aunque las búsquedas no son complicadas, requieren cierta formación y cierta experiencia para poderlas hacer de un modo eficiente²⁴⁻²⁷. Para ello, la ayuda de un bibliotecario, al menos en los primeros pasos, puede ser incalculable.

Un recurso muy útil en las búsquedas en PubMed es el uso de los interrogantes clínicos (*clinical queries*). Cuando ante una búsqueda se piden los interrogantes clínicos, además de referencias relacionadas con revisiones sistemáticas y con genética médica, aparecen 5 categorías de estudios clínicos: de etiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y guías de predicción clínica. Los resultados de las búsquedas se pueden limitar a las referencias más enfocadas al objeto de la búsqueda (búsquedas estrechas —*narrow*—) o pueden abarcar cualquier tema que remotamente se relacione con él (búsquedas amplias —*broad*—)²⁸.

GUÍAS DE LECTURA CRÍTICA EN LOS DISTINTOS TIPOS DE ESTUDIOS

En el proceso de lectura crítica de literatura, cada tipo de estudio (de tratamiento, diagnóstico, pronóstico, daño, etc.) requiere un enfoque distinto según las características propias de cada diseño.

Sin embargo, todos ellos se pueden clasificar en 3 grupos de preguntas comunes que, tras modificar los criterios de otros autores, son los siguientes: preguntas relacionadas con el objeto de la investigación, es decir, la definición y relevancia de la pregunta de investigación; preguntas de validez, relacionadas con la validez interna del estudio y la naturaleza, interpretación y aplicación de los resultados, así como la validez externa y novedad del estudio, y preguntas relativas a la integridad científica del estudio en lo que respecta al cumplimiento del protocolo original y a la existencia de conflicto de intereses (tabla 1).

Lo que diferencia a los distintos tipos de estudios específicos son las preguntas de validez, las relacionadas con la validez interna del estudio, la naturaleza de sus resultados, su validez externa, su novedad y su aplicación. Cada tipo de estudio requiere un conocimiento específico de sus particularidades para poder llevar a cabo una lectura crítica adecuada. Por ejemplo, en el caso de los ensayos controlados y aleatorizados, los elementos decisivos son la elección de una variable de resultado con significación clínica indudable (lo que hace que la elección de una variable subrogada —intermedia— pueda ser cuestionable si, como sucede con frecuencia, su relación con las variables clínicas es incierta —es el caso de los ensayos con quelantes del fósforo—) y la evaluación del riesgo de sesgos: el sesgo de selección (la generación de la secuencia del reparto aleatorio y la ocultación de la aleatorización al investigador), el sesgo de ejecución (si no hay suficiente enmascaramiento de los participantes y del personal de investigación con respecto al conocimiento de qué intervención se recibe), el sesgo de detección (si quien evalúa la

Tabla 1. Criterios comunes para la lectura crítica de todo tipo de estudios

1. Preguntas relacionadas con el objeto de la investigación

- ¿Aborda este estudio una pregunta claramente específica?
- ¿Aborda este estudio una pregunta relevante?

2. Preguntas de validez interna y externa

- ¿Empleó el estudio unos métodos válidos para responder la pregunta?
- ¿Son importantes los resultados válidos del estudio?
- ¿Se pueden aplicar a mi paciente esos resultados válidos e importantes?
- ¿Añade este estudio algo nuevo a lo ya conocido?

3. Preguntas de integridad científica

- ¿Se efectuó el estudio con arreglo al protocolo original?
- ¿Hubo conflicto de intereses en el estudio?
¿Hubo independencia del promotor con respecto a los investigadores en el diseño, ejecución, análisis y publicación?

variable de resultado no está suficientemente enmascarado con respecto al grupo de asignación de los participantes), el sesgo de pérdida (si el análisis estadístico no se puede efectuar por tratamiento asignado —también llamado por intención de tratar—, sea por pérdidas en el seguimiento o por otros motivos), el sesgo de descripción de los resultados y otros sesgos²⁹. La tabla 2 indica los criterios para evaluar un ensayo clínico de tratamiento o prevención, aunque también es aplicable a ensayos controlados aleatorizados de pruebas diagnósticas³⁰.

En los estudios de revisión, que deben ser revisiones sistemáticas, no revisiones narrativas, los criterios decisivos son: una exposición clara de la cuestión clínica objeto de la revisión, una descripción clara de las fuentes y los métodos para la identifica-

ción exhaustiva de los artículos que componen la revisión, una especificación de los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos, la evaluación de los criterios de calidad de los estudios individuales, un análisis estadístico adecuado y un análisis de sensibilidad de los resultados según determinadas consideraciones. En la tabla 3 se muestra una guía de lectura crítica de revisiones sistemáticas³¹.

En los estudios de exactitud de las pruebas diagnósticas (para distinguirlos de los ensayos controlados y aleatorizados para evaluar pruebas diagnósticas), los criterios más importantes son: la inclusión de un espectro clínico amplio de pacientes con la enfermedad, la evaluación de un patrón de referencia del diagnóstico (el “patrón de oro”) o los criterios estándares aceptados, que cada

Tabla 2. Guía para la lectura crítica de un ensayo clínico de tratamiento o prevención

¿Son válidos los resultados del ensayo?

A. Preguntas de “eliminación”

1. *¿Está la pregunta de investigación claramente definida?*

- Justificación del ensayo
- Componentes básicos del ensayo
 - Pacientes
 - Criterios de selección
 - Ámbito
 - Carácter monocéntrico o multicéntrico
 - Intervención
 - Comparación
 - Desenlace o resultado
 - Variables de resultado primarias y secundarias
 - Definición de las variables de resultado
 - ¿Variables de resultado subrogadas?
 - ¿Variables de resultado combinadas?
 - Objetivos específicos e hipótesis del ensayo
 - Cálculo del tamaño de la muestra

2. *¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?*

- Generación de la secuencia de reparto
- Ocultación de la aplicación de la secuencia de reparto
- Separación de la generación de la aplicación de la secuencia

3. *¿Se tuvo en cuenta hasta el final del estudio a todos los pacientes que entraron en él?*

- Número de casos asignados al azar a cada grupo
- Seguimiento del ensayo y abandonos por grupo
- Administración del tratamiento por grupo asignado
- Casos incluidos en el análisis estadístico por grupo
- Desviaciones del protocolo
- Casos en los que se evaluó la elegibilidad y no fueron reclutados
- Análisis en los ensayos de no inferioridad o equivalencia

B. Preguntas de detalle

4. *¿Se mantuvieron “enmascarados” respecto al tratamiento tanto los pacientes como los clínicos y el personal del estudio?*

- Descripción del enmascaramiento
- Evaluación del enmascaramiento

5. *¿Fueron similares los grupos al inicio del ensayo?*

6. *Aparte de la intervención del estudio, ¿se trató a los grupos de la misma forma?*

7. *¿Quién financió el ensayo? Si el ensayo estuvo promovido por la industria farmacéutica, ¿hubo independencia del promotor con respecto a los investigadores en el diseño, ejecución, análisis y publicación?*

8. *¿Se ejecutó el estudio con arreglo al protocolo original?*

(Continúa)

Tabla 2. Guía para la lectura crítica de un ensayo clínico de tratamiento o prevención (cont.)

¿Cuáles son los resultados?

9. *¿Cuál fue el efecto del tratamiento?*

- Medidas de efecto
- Resultados nominales y estadísticos de las variables de resultado
- Descripción de los tiempos del estudio
- Justificación de las discrepancias en la muestra prevista y la alcanzada
- ¿Ensayo terminado prematuramente?
- Justificación de análisis de subgrupos
- Análisis no ajustados frente a análisis ajustados
- Descripción de acontecimientos adversos

10. *¿Fueron precisos los resultados?*

- Intervalos de confianza
- Razones de la imprecisión de los resultados
- Valores de p frente a intervalos de confianza
- Intervalos de confianza en los ensayos de no inferioridad o equivalencia

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

11. *¿Se pueden aplicar estos resultados en nuestro medio?*

12. *¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?*

13. *¿Superan los beneficios a los riesgos y costes?*

Esta guía es una modificación de la publicada en la referencia 30.

Tabla 3. Guía para la lectura crítica de una revisión sistemática

¿Son válidos los resultados del ensayo?

A. Preguntas de "eliminación"

1. *¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?*

- Justificación de la revisión
- Objetivo específico de la revisión
- Componentes básicos del ensayo
 - Pacientes
 - Criterios de selección
 - Intervención
 - Comparación
 - Desenlace o resultado
 - Variables de resultado primarias y secundarias
 - Definición de las variables de resultado
 - ¿Variables de resultado subrogadas?
 - ¿Variables de resultado combinadas?

2. *¿Fueron adecuados los criterios empleados para la selección de artículos?*

- Los estudios deben abordar la cuestión objeto de la revisión
- Criterios para la selección en una revisión de:
 - Tratamiento
 - Diagnóstico
 - Etiología
 - Pronóstico

B. Preguntas de detalle

3. *¿Se incluyeron todos los estudios relevantes e importantes?*

- Búsqueda en repertorios bibliográficos
- Búsqueda en manual de referencias, revistas y libros de resúmenes
- Contacto con expertos
- Recuperación de estudios no publicados
- Estudios en idiomas distintos al inglés
- Otras restricciones de la búsqueda

(Continúa)

Tabla 3. Guía para la lectura crítica de una revisión sistemática (cont.)

4. ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?

- Evaluación de la calidad de los estudios

5. ¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios?

- Concordancia entre varios evaluadores

6. ¿Fueron similares los resultados en los distintos estudios de la revisión?

- Heterogeneidad entre los estudios

7. ¿Quién financió la revisión? Si la revisión fue promovida por un promotor externo, ¿hubo independencia del promotor con respecto a los investigadores en el diseño, ejecución, análisis y publicación?

8. ¿Se ejecutó el estudio con arreglo al protocolo original?

¿Cuáles son los resultados?

9. ¿Cuáles fueron los resultados globales de la revisión?

- Características de los estudios
- Diagrama de flujo de los estudios
- Medidas de efecto
- Modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios
- Análisis de sensibilidad

- Análisis de subgrupos

- Evaluación del sesgo de publicación

- Descripción de acontecimientos adversos

- Medida de beneficio o daño para un paciente concreto

10. ¿Fueron precisos los resultados?

- Intervalos de confianza
- Razones de la imprecisión de los resultados
- Valores de p frente a intervalos de confianza

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

11. ¿Se pueden aplicar estos resultados en nuestro medio?

- Tipo de pacientes y ámbito de los estudios de la revisión
- Viabilidad de la intervención en nuestro medio

12. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

13. ¿Superan los beneficios a los riesgos y costes?

- Balance del beneficio y del daño en un paciente concreto
- Preferencias y valores del paciente

Esta guía es una modificación de la publicada en la referencia 31.

participante haya recibido tanto la prueba diagnóstica en estudio como la prueba de referencia, las interpretaciones de la prueba diagnóstica y de la prueba de referencia enmascaradas con respecto al resultado de la otra prueba, la reproducibilidad (fiabilidad) de la prueba tanto intraobservador como interobservadores, y la descripción de las sensibilidades, especificidades e intervalos de confianza de las pruebas. En la tabla 4 se muestra un esquema más amplio de una guía de lectura de un estudio de exactitud de las pruebas diagnósticas, modificado de otros autores^{32,33}.

En los estudios pronósticos, los criterios decisivos son: que haya una cohorte de inicio con sujetos sin la enfermedad o el desenlace que se quiere estudiar, que se efectúe una medición adecuada de la exposición o del diagnóstico tanto en el grupo expuesto como en el grupo control, que haya un seguimiento completo de toda la cohorte hasta el desarrollo del desenlace o hasta el final del estudio, y que haya un control adecuado de los factores de confusión. En la tabla 5 se exponen los criterios para la lectura de un estudio pronóstico³⁴.

En los estudios de efectos adversos o nocivos, o de daño, los criterios más importantes son: la recogida prospectiva de datos con

grupos claramente identificables (según el tipo de diseño, ensayos controlados y aleatorizados, estudio de cohortes, de casos y controles o series de casos), el enmascaramiento de los evaluadores del desenlace con respecto a la exposición y de los evaluadores de la exposición con respecto al desenlace, y un ajuste suficiente de la confusión en el análisis estadístico. En la tabla 6 se muestra una guía para la lectura crítica de un artículo sobre efectos nocivos³⁵.

En la revista *JAMA* se publicó una serie de artículos para orientar sobre la lectura crítica de la literatura médica³⁶⁻⁵⁷. Además de los tipos de estudios ya comentados, que son los más frecuentes, la serie aborda una gama muy amplia de estudios, desde las guías de práctica clínica hasta la investigación cualitativa. También hay un libro muy completo con múltiples guías⁵⁸. El programa de habilidades de lectura crítica *Critical Appraisal Skill Programme*, con origen en Oxford, Inglaterra,⁵⁹ pero con aplicación también en España⁶⁰, es un recurso docente muy útil.

Una vez evaluado críticamente un artículo, el evaluador debería redactar un resumen del tema valorado críticamente, para emplearlo en futuras ocasiones, para que sirva de registro de su trabajo, para poder actualizarlo cuando sea necesario y para com-

Tabla 4. Guía para la lectura crítica de un estudio de exactitud de una prueba diagnóstica

| ¿Son válidos los resultados del estudio diagnóstico? | ¿Cuáles son los resultados? |
|--|--|
| <p>A. Preguntas de “eliminación”</p> <p>1. ¿Se definió con claridad la población sometida a la prueba diagnóstica en estudio?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios de selección • Criterios de derivación • Pacientes consecutivos sometidos a la prueba • Diseño de estudio de cohortes o transversal (no clasificados por la presencia o no de la enfermedad) <p>2. ¿Tuvo lugar una comparación enmascarada, independiente, con un patrón de referencia (“patrón de oro”) de diagnóstico?</p> <p>3. ¿Se evaluó la prueba diagnóstica en un espectro adecuado de pacientes (similar al de aquellos a quienes se aplicaría en la práctica)?</p> | <p>6. ¿Se presentaron las razones de verosimilitudes de los resultados de la prueba diagnóstica o se proporcionaron los datos necesarios para su cálculo?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y especificidad de la prueba <p>7. ¿Fueron precisos los resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervalos de confianza • Razones de la imprecisión de los resultados <p>8. ¿Fue reproducible la prueba, tanto intraobservador como interobservadores?</p> <p>9. ¿Se describió cómo se analizaron los resultados indeterminados de la prueba diagnóstica o del patrón de referencia?</p> <p>10. ¿Se describió cómo se manejaron los casos con datos faltantes tanto de la prueba diagnóstica como del patrón de referencia?</p> <p>11. ¿Se analizó la posible variabilidad en la exactitud diagnóstica (por las características de los pacientes, los evaluadores u otros motivos), con distinción entre un análisis de variabilidad exploratorio o predefinido?</p> <p>12. ¿Se describieron los efectos adversos de la ejecución de tanto de la prueba diagnóstica como del patrón de referencia?</p> |
| <p>B. Preguntas de detalle</p> <p>4. ¿Se aplicó el patrón de referencia con independencia del resultado de la prueba diagnóstica?</p> <p>5. ¿Se describieron los métodos para realizar el examen con suficiente detalle como para permitir su reproducción?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción de la prueba diagnóstica y del patrón de referencia • Justificación de la elección del patrón de referencia, en caso de haber varios posibles • Definición y justificación de la elección del punto de corte de la positividad de la prueba, si procede, con distinción de si es exploratoria o predefinida • Definición y justificación de la elección del punto de corte del patrón de referencia, si procede, con distinción de si es exploratoria o redefinida • Justificación del tamaño de la muestra | <p>¿Pueden ayudarnos estos resultados?</p> <p>13. ¿Se pueden aplicar estos resultados en nuestro medio?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo de pacientes y ámbito del estudio diagnóstico • Viabilidad de la prueba diagnóstica en nuestro medio <p>14. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p>15. ¿Superan los beneficios a los riesgos y costes?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance del beneficio y del daño en un paciente concreto • Preferencias y valores del paciente |

partirlo con sus colegas. El Centre for Evidence-Based Medicine de la Universidad de Oxford ofrece un recurso para elaborar esos temas valorados críticamente (*critical appraisal topics*, CATs), el CATMaker, en los tipos de artículos más frecuentes⁶¹.

LA LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA MÉDICA DESPUÉS DEL GRADE

Algunos de los promotores del movimiento de la medicina basada en la evidencia, junto con otros autores, han propuesto el

sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para juzgar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones en las revisiones sistemáticas y en las guías de práctica clínica^{62,63}. Las principales virtudes del sistema GRADE son, por una parte, la combinación de distintos elementos relevantes para juzgar la calidad de la evidencia de una intervención (las limitaciones o sesgos de los estudios implicados, la inconsistencia de los resultados, la ausencia de evidencia directa, los resultados imprecisos, el sesgo de publicación, la fuerza de la asociación, la presencia de un

Tabla 5. Guía para la lectura crítica de un estudio pronóstico

¿Son válidos los resultados del estudio pronóstico?

A. Preguntas de “eliminación”

1. ¿Se reunió una muestra adecuada de pacientes?

- Definición del problema
- Objetivo específico de la revisión
- Diseño del estudio pronóstico
 - Pacientes
 - Criterios de selección
 - Exposición
 - Comparación
 - Desenlace o resultado
 - Variables de resultado primarias y secundarias
 - Definición de las variables de resultado
 - Momento del inicio del seguimiento

2. ¿Fue completo el seguimiento del paciente?

- Duración del seguimiento
- Exhaustividad del seguimiento

B. Preguntas de detalle

3. ¿Se evaluaron los desenlaces de modo objetivo y enmascarado?

- Evaluación objetiva
- Evaluación enmascarada

4. ¿Se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico todos los factores pronósticos importantes?

- Ajuste estadístico
- Desarrollo y validación en los modelos de predicción clínica

5. ¿Quién financió el estudio? Si la revisión fue promovida por un promotor externo, ¿hubo independencia del promotor con respecto a los investigadores en el diseño, ejecución, análisis y publicación?

6. ¿Se ejecutó el estudio con arreglo al protocolo original?

¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Cuál es la probabilidad de los resultados a lo largo del tiempo?

- Frecuencia de ocurrencia del desenlace
- Diagrama de flujo del estudio
- Medidas de efecto
- Análisis de sensibilidad
- Análisis de subgrupos

8. ¿Fueron precisos los resultados?

- Intervalos de confianza
- Razones de la imprecisión de los resultados
- Valores de p frente a intervalos de confianza

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Se pueden aplicar estos resultados en nuestro medio?

- Tipo de pacientes y ámbito del estudio pronóstico
- Viabilidad de la intervención en nuestro medio

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los desenlaces de importancia clínica?

11. ¿Son útiles los resultados para tranquilizar o aconsejar a los pacientes?

- Información importante o irrelevante para la toma de decisiones médicas

Esta guía es una modificación de la publicada en la referencia 34.

gradiente dosis-respuesta y el efecto de los factores de confusión potenciales)⁶⁴, tanto en ensayos controlados y aleatorizados como en estudios observacionales, y, por otra parte, la combinación de todos los desenlaces posibles de una intervención para juzgar la fuerza de una recomendación⁶⁴.

Las ventajas que aporta el sistema GRADE suponen una transformación en el modo de lectura crítica de literatura médica.

Después del GRADE, la evaluación crítica de las intervenciones que pretendan responder a las preguntas clínicas de tratamiento, diagnóstico y prevención debe comenzar con la búsqueda de revisiones sistemáticas y, preferiblemente, de guías de práctica clínica que incorporen el sistema GRADE, pues son las que pueden sintetizar mejor la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. En nefrología, Gordon Guyatt, uno de los autores del GRADE, ha contribuido recientemente a varias de

Tabla 6. Guía para la lectura crítica de un artículo sobre efectos nocivos

¿Son válidos los resultados del estudio?

A. Criterios primarios

1. *¿Estuvo la pregunta de investigación claramente definida?*

- Justificación del estudio
- Componentes básicos del ensayo
 - Pacientes
 - Criterios de selección
 - Ámbito
 - Intervención
 - Comparación
 - Desenlace o resultado
 - Variables de resultado primarias y secundarias
 - Definición de las variables de resultado
 - Objetivos específicos e hipótesis del estudio

2. *¿Se utilizaron grupos de comparación claramente definidos que fueron similares en todos los aspectos importantes salvo en la exposición al tratamiento?*

- El caso de los ensayos controlados con distribución aleatoria
- El caso de los estudios de cohortes
- El caso de los estudios de casos y controles
- El caso de las series de casos y las descripciones de un caso

3. *¿Se midieron de igual modo las exposiciones al tratamiento y los resultados clínicos en ambos grupos?*

- Sesgo de vigilancia diagnóstica

4. *¿Fue suficientemente exhaustivo y prolongado el seguimiento de los pacientes del estudio?*

B. Criterios secundarios

5. *¿Satisficeron los resultados algunas “pruebas diagnósticas de causalidad” razonables?*

5.1. *¿Se aseguró que la exposición precedió al efecto nocivo?*

5.2. *¿Hubo un “gradiente dosis-respuesta”, es decir, si un aumento de la dosis o de la duración de la exposición se asocia con un aumento de la magnitud del efecto nocivo?*

5.3. *¿Hubo pruebas de que el efecto adverso se redujo o desapareció al retirar el tratamiento y se recrudeció o reapareció cuando se reinstauró el tratamiento?*

5.4. *¿Hubo “consistencia” (concordancia) entre los distintos estudios habidos sobre la asociación entre la exposición y el efecto?*

5.5. *¿Hubo especificidad en la asociación entre la exposición y el efecto?*

5.6. *¿Hubo coherencia en la asociación, es decir, el grado en que una asociación causal que se postula es compatible con la teoría y el conocimiento preexistente?*

5.7. *¿Hubo verosimilitud biológica en la hipótesis de la asociación causal?*

5.8. *¿Hubo analogía de la asociación causal postulada con otras asociaciones semejantes ya probadas entre una exposición de la misma clase y el mismo efecto?*

¿Cuáles son los resultados?

6. *¿Cuál fue la fuerza de asociación entre la exposición y el efecto?*

- Fuerza de asociación como criterio de causalidad
- Medidas de efecto: razón de riesgos y razón de tasas
- Medidas de efecto: razón de posibilidades (*odds ratios*)
- Número necesario para hacer daño

7. *¿Qué precisión tuvo la estimación del riesgo?*

- Intervalos de confianza

¿Serán útiles los resultados para la asistencia de los pacientes?

8. *¿Pueden extrapolarse los resultados del estudio a este paciente?*

9. *¿Cuál es el riesgo de que este paciente sufra el efecto nocivo?*

10. *¿Cuáles son las preferencias, preocupaciones y expectativas del paciente con respecto a este tratamiento?*

11. *¿Cuáles son los tratamientos alternativos disponibles?*

Esta guía es una modificación de la publicada en la referencia 35.

las guías de práctica clínica de KDIGO. Eso no significa, sin embargo, que las guías elaboradas con el sistema GRADE constituyan una verdad revelada. La ventaja del sistema GRADE es que, en teoría, es transparente y permite evaluar los motivos del juicio de la calidad de evidencia y las razones para la fuerza de la recomendación. Pero las guías de práctica clínica no están libres de sesgos, incluso con el sistema GRADE. Lamentablemente, las guías KDIGO apenas aportan información metodológica acerca de las decisiones tomadas que permitan juzgarlas adecuadamente.

APLICACIÓN DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Una vez evaluada críticamente la evidencia, la recomendación de actuación que se desprende de esa evaluación crítica debe aplicarse al paciente concreto que ha suscitado la pregunta clínica. Aquí se plantean varios problemas. Por una parte, la cuestión de hasta qué punto los resultados de otros estudios son aplicables a nuestros pacientes, es decir, la validez externa o generalidad de esos estudios. Por ejemplo, muchos de nuestros pacientes no habrían podido participar en los ensayos clínicos que evaluamos críticamente, debido a que suelen tener otras comorbilidades que les habrían excluido. En esos casos, la pregunta que debemos plantearnos es la de hasta qué punto nuestros pacientes son tan distintos de los que formaron parte del ensayo como para que sus resultados no fueran aplicables⁴⁵.

Otro aspecto importante para evaluar la aplicación de los resultados a nuestro paciente es la consideración de todos los desenlaces posibles, que incluye los efectos adversos de la intervención, así como consideraciones de costes, si hubiera lugar. La cuestión de los efectos adversos de las intervenciones es una cuestión importante, pues los ensayos controlados y aleatorizados no constituyen un buen diseño para evaluar efectos adversos relativamente infrecuentes o que aparezcan a medio o a largo plazo. Sin entrar en los efectos adversos ocasionados por la interacción entre distintos medicamentos. Además, la descripción de los efectos adversos en las publicaciones de los ensayos controlados y aleatorizados puede ser incompleta. Esto significa que la mera lectura de un ensayo clínico puede relegar a un segundo plano efectos adversos reales que queden desapercibidos.

Diversos estudios han tratado de analizar la aplicación a pacientes concretos de los resultados de estudios efectuados en grupos. Glasziou e Irwig sopesaron los beneficios y los daños de una intervención sobre el supuesto, no siempre cierto, de que los beneficios de una intervención aumentan conforme el riesgo del desenlace aumenta, mientras que el daño de dicha intervención se mantiene constante. El beneficio superaría al daño si el riesgo inicial del desenlace sobrepasa determinado umbral⁶⁵. El clínico debería estimar el riesgo, la reducción del riesgo aportada por la intervención y el daño ocasionado por ella antes de proponer al paciente una pauta de acción. El paciente debería conocer esa información y participar en la decisión que se tomará. Los valores y las preferencias del paciente, recordemos, constituyen, junto con la mejor evidencia disponible y la pericia clínica individual, los pilares de la práctica basada en la evidencia⁵².

Otros autores han hecho hincapié en los obstáculos a la aplicación a los pacientes de las evidencias: cuando las circunstancias exteriores no facilitan la aplicación de diversas intervenciones —por no estar disponible la tecnología o el medicamento, por razones organizativas, por insuficiente formación del personal sanitario, etc.—, cuando la presión del tiempo de asistencia es tal que apenas queda tiempo para la lectura crítica o cuando el escaso tiempo libre no se emplea adecuadamente⁶⁶.

AUTOEVALUACIÓN

El último paso de la práctica basada en la evidencia es la autoevaluación. En todo proceso de aprendizaje y en cualquier empresa que se aborde se deben hacer evaluaciones periódicas con el objetivo último de mejorar el rendimiento. La evaluación permite conocer los puntos débiles y fuertes para permitir tomar medidas correctoras. La autoevaluación se aplica a los otros 4 pasos previos: la formulación de preguntas clínicas susceptibles de respuesta, la búsqueda de las mejores evidencias externas, la lectura crítica de la literatura médica y la aplicación de esa lectura a los pacientes concretos¹⁹.

La autoevaluación de la lectura crítica debe comenzar por la pregunta previa ¿se hace alguna vez una lectura crítica de evidencias externas? En caso contrario, ¿cuáles son los obstáculos para hacer la lectura crítica y de qué modo se pueden superar?¹⁹. En este sentido, la autoevaluación no debe interpretarse como un proceso individual. Al contrario, el proceso de lectura crítica de la literatura debería ser un proceso colectivo de los miembros de los servicios de nefrología, en donde se compartan las habilidades de todos y en donde los hallazgos de los trabajos individuales —como los de los temas de lectura crítica— supongan un beneficio para el trabajo de todos.

CONCLUSIONES

En la práctica clínica, la lectura crítica de la literatura médica surge de la formulación de preguntas clínicas que revelan lagunas del conocimiento en el tratamiento, el diagnóstico, el pronóstico o la etiología de las enfermedades. Se deben adquirir habilidades específicas para la formulación de esas preguntas, para la búsqueda bibliográfica de los artículos o guías de práctica clínica más adecuados para responder a esas preguntas y para la propia lectura crítica de la literatura.

Para llevar a cabo una lectura crítica adecuada, es necesario poder dominar las particularidades de los tipos de diseño más comunes, los ensayos controlados y aleatorizados, las revisiones sistemáticas, los estudios de exactitud de las pruebas diagnósticas, los estudios pronósticos y los estudios para detectar efectos adversos. Ese dominio solo se puede adquirir con la práctica. La autoevaluación periódica contribuye a mejorar ese aprendizaje.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

Conceptos clave

1. La lectura crítica de la literatura médica debe enmarcarse dentro de la práctica de la medicina basada en la evidencia.
2. La lectura crítica debe complementarse con la aplicación de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia y con la lectura de literatura secundaria.
3. El aprendizaje de la práctica basada en la evidencia mejora la competencia clínica.
4. Antes de la lectura crítica se deben dominar las habilidades de formular preguntas clínicas y de buscar los artículos o las guías más adecuadas para contestar esas preguntas.
5. Se deben dominar los criterios de lectura crítica de ensayos controlados y aleatorizados, de revisiones sistemáticas, de estudios de exactitud de las pruebas diagnósticas, de estudios pronósticos y de estudios de daño o efectos adversos.
6. El conocimiento de la mejor evidencia disponible hay que aplicarlo a la práctica clínica teniendo en cuenta la pericia clínica y los valores y preferencias del paciente.
7. La autoevaluación periódica debe llevarse a cabo para mejorar todo el proceso de la lectura crítica y la práctica basada en la evidencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268:2420-5.
- ** Este artículo se considera el documento fundacional del movimiento de la medicina basada en la evidencia, en donde se establecen los principios que lo definen.
2. Montori VM, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine. *JAMA*. 2008;300:1814-6.
3. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2.
- ** Cuatro años después de la primera publicación que definió la medicina basada en la evidencia, algunos de sus autores se reafirman en algunos aspectos y puntualizan otros después de las polémicas que se produjeron.
4. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ*. 2002;324:1350.
- * En este editorial se resalta la importancia de los valores de los pacientes y de los clínicos en la toma de decisiones. Estos valores determinan la aplicación práctica del conocimiento de la mejor evidencia disponible.
5. KDIGO. Global science. Local change [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://kdigo.org/>
6. Annals of Internal Medicine. ACP Journal Club [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://annals.org/aim/journal-club>
7. Evidence-Based Medicine [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://ebm.bmj.com/>
8. Quereda C, Pascual J, García-López F, Alcázar R, Aljama P, Amenábar JJ, et al. Nefrología basada en investigación clínica: bases conceptuales para la constitución de un grupo de trabajo en Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*. 2006;26(2):163-72.
- ** Declaración de intenciones de la adscripción de la Sociedad Española de Nefrología a los principios de la medicina basada en la evidencia.
9. DynaPlus® MPa. EvidenceAlerts [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <https://plus.mcmaster.ca/EvidenceAlerts/Default.aspx>
10. NDT-Educational. Literature Review [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://www.ndtedu-literaturereview.org/sites/0/IT/alerts.tpl>
11. Clinical Evidence [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://clinicalevidence.bmj.com>
12. Cochrane Library [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://www.cochranelibrary.com/>
13. Biblioteca Cochrane Plus [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/>
14. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Muruzábal L, Malón MDM, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD010315.
15. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
16. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA*. 2003;290:921-8.
17. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:g3725.
- * Una reflexión de las consecuencias negativas imprevistas que ha tenido la medicina basada en la evidencia y una propuesta de medidas para recuperarla y defenderla.

18. Ioannidis JP. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol*. 2016;73:82-6.
 - * Reflexión en forma de carta hipotética al fundador principal del movimiento, David Sackett, en ocasión de su muerte. En ella se comentan los problemas a que se enfrenta la medicina basada en la evidencia, sobre todo por la influencia de intereses comerciales, con lo que, a su juicio, se ha convertido en medicina basada en las finanzas. Se señala que buena parte de la investigación biomédica es poco relevante para los problemas de salud. Se defienden los fines de la medicina basada en la evidencia.
19. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina basada en la evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE*. Madrid: Churchill Communications Europe España, S.L.; 1997.
 - ** Traducción al español de uno de los libros de texto básicos de la práctica basada en la evidencia.
20. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach It*. 4th ed. Churchill Livingstone-Elsevier; 2010.
 - ** La última edición en inglés del libro de texto básico de la práctica basada en la evidencia.
21. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123:A12-3.
22. Cochrane Library. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html>
23. Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. *Eval Health Prof*. 2002;25:38-64.
24. Fatehi F, Gray LC, Wootton R. How to improve your PubMed/MEDLINE searches: 1. background and basic searching. *J Telemed Telecare*. 2013;19:479-86.
25. Fatehi F, Gray LC, Wootton R. How to improve your PubMed/MEDLINE searches: 2. display settings, complex search queries and topic searching. *J Telemed Telecare*. 2014;20:44-55.
26. Fatehi F, Gray LC, Wootton R. How to improve your PubMed/MEDLINE searches: 3. advanced searching, MeSH and My NCBI. *J Telemed Telecare*. 2014;20:102-12.
27. Ho GJ, Liew SM, Ng CJ, Hisham Shunmugam R, Glasziou P. Development of a search strategy for an evidence based retrieval service. *PLoS One*. 2016;11:e0167170.
28. PubMed Help. Clinical Queries Filters [consultado 3-11-2017]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.Clinical_Queries_Filters
29. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
 - ** Exposición de los sesgos más importantes en los ensayos controlados y aleatorizados.
30. García López F, Querreda Rodríguez-Navarro C. Apuntes para la lectura crítica de un ensayo clínico. *Nefrología*. 2007;27 Suppl 1:60-6.
 - ** Guía amplia de los criterios de lectura crítica de un ensayo controlado y aleatorizado.
31. García López F, Querreda C. Apuntes para la lectura crítica de una revisión sistemática. *Nefrología*. 2007;27:417-24.
 - ** Guía amplia de los criterios de lectura crítica de una revisión sistemática.
32. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1994;271:389-91.
 - ** Primera parte de una guía de los criterios de lectura crítica de un estudio de exactitud de una prueba diagnóstica.
33. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *The Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1994;271:703-7.
 - ** Segunda parte de una guía de los criterios de lectura crítica de un estudio de exactitud de una prueba diagnóstica.
34. Barrio V, García López F. Apuntes para la lectura crítica de un estudio sobre pronóstico. *Nefrología*. 2007;27:537-41.
 - ** Guía amplia de los criterios de lectura crítica de un estudio sobre pronóstico.
35. García López FJ, Barrio Lucía V. Guía para la lectura crítica de un artículo sobre efectos nocivos. *Nefrología Sup Ext*. 2010;1:7-15.
 - ** Guía amplia de los criterios de lectura crítica de un estudio sobre efectos nocivos.
36. Richardson WS, Detsky AS. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid? *Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1995;273:1292-5.
37. Richardson WS, Detsky AS. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *Evidence Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1995;273:1610-3.
38. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? *The Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1995;274:570-4.
 - * Primera parte de una guía de los criterios de lectura crítica de una guía de práctica clínica.
39. Wilson MC, Hayward RS, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the Medical Literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients? *The Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1995;274:1630-2.
 - * Segunda parte de una guía de los criterios de lectura crítica de una guía de práctica clínica.
40. Naylor CD, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *The Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1996;275:554-8.
41. Naylor CD, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. XI. How to use an article about a clinical utilization review. *Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1996;275:1435-9.
42. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. *Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1997;277:1232-7.
43. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? *Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 1997;277:1552-7.

44. O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1997;277:1802-6.
45. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1998;279:545-9.
 - * Guía sobre la aplicación de los resultados de un ensayo clínico a un paciente particular.
46. Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J. Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1999;281:1214-9.
47. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. *JAMA*. 1999;281:1836-43.
48. Barratt A, Irwig L, Glasziou P, Cumming RG, Raffle A, Hicks N, et al. Users' guides to the medical literature: XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1999;281:2029-34.
49. Randolph AG, Haynes RB, Wyatt JC, Cook DJ, Guyatt GH. Users' Guides to the Medical Literature: XVIII. How to use an article evaluating the clinical impact of a computer-based clinical decision support system. *JAMA*. 1999;282:67-74.
50. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1999;282:771-8.
51. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA*. 1999;282:1371-7.
52. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB. Users' guides to the medical literature: XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;283:2829-36.
 - * Artículo que resalta la importancia de los valores y preferencias de los pacientes en las decisiones médicas que les afectan.
53. Hunt DL, Jaeschke R, McKibbin KA. Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;283:1875-9.
54. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284:79-84.
55. Giacomini MK, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284:357-62.
56. Giacomini MK, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care B. What are the results and how do they help me care for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284:478-82.
57. Richardson WS, Wilson MC, Williams JW Jr, Moyer VA, Naylor CD. Users' guides to the medical literature: XXIV. How to use an article on the clinical manifestations of disease. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284:869-75.
58. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 3rd ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2014.
 - * Colección exhaustiva de guías de lectura crítica para múltiples tipos de estudios.
59. Burls A. What is critical appraisal? [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://www.whatisseries.co.uk/what-is-critical-appraisal/>
 - * Recurso útil para iniciarse en la lectura crítica de la literatura médica.
60. Santamaría Olmo R. Programa de habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe). *NefroPlus*. 2017;9(1):100-1.
 - * Información sobre la parte española del programa CASP.
61. Centre for Evidence-Based Medicine. Critical Appraisal tools [consultado 3-11-2017]. Disponible en: <http://www.cebm.net/critical-appraisal/>
62. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
 - ** Explicación sucinta y clara de los principios del sistema GRADE de evaluación de la calidad y de la fuerza de las recomendaciones en revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.
63. Quereda Rodríguez-Navarro C, Barrio Lucía V, García López F. Jerarquización del conocimiento científico. El sistema GRADE. *Nefrología*. 2009;29(6 Suppl):7-14.
 - * Artículo divulgativo que explica las características del sistema GRADE.
64. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383-94.
 - * Artículo en que se explican los criterios principales para la evaluación de la calidad de la evidencia y para determinar la fuerza de las recomendaciones en el sistema GRADE.
65. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ*. 1995;311:1356-9.
 - ** Se explican los conceptos del riesgo basal, de la reducción del riesgo que aporta una intervención y del riesgo de daño para poder con ellos disponer de criterios para la aplicación de los resultados de ensayos controlados y aleatorizados en un paciente particular.
66. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Cook DJ, Gray JA. Transferring evidence from research into practice: 4. Overcoming barriers to application. *ACP Journal Club*. 1997;126:A14-5.
 - * Repaso de algunas de las barreras y obstáculos para la aplicación de la evidencia a la práctica.

Nuevas oportunidades en el tratamiento antidiabético oral en el paciente con enfermedad renal crónica

Sheila Bermejo^{1,2,3}, Julio Pascual^{1,4}, María José Soler^{1,4}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Fundació Althaia. Manresa, Barcelona

³ Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona

⁴ REDinREN. Instituto de Salud Carlos III. RD16/0009

NefroPlus 2017;9(2):14-27

RESUMEN

La diabetes mellitus es una importante enfermedad en el ámbito mundial, con una elevada prevalencia. A su vez, la diabetes mellitus es la primera causa conocida de enfermedad renal crónica. Los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica presentan un riesgo cardiovascular aumentado y, por consiguiente, una mayor morbimortalidad. Es por ello que el tratamiento en estos pacientes es sumamente importante. Una gran parte del arsenal terapéutico que disponemos para el control de la diabetes mellitus es complejo en los pacientes con enfermedad renal crónica, ya sea por ajuste de dosis, aumento de efectos adversos o escasa evidencia. Conviene mencionar que hasta el año 2000 el tratamiento de la diabetes mellitus en el paciente con enfermedad renal crónica avanzada se limitaba mayoritariamente a la administración de insulina subcutánea. En la última década aparecen nuevos antidiabéticos orales que pueden ser administrados en pacientes con enfermedad renal crónica. El presente documento pretende realizar un recorrido por toda la terapéutica (desde la más conocida a la más novedosa) de la cual disponemos con la finalidad de poder escoger el mejor tratamiento en cada uno de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedad renal crónica. Antidiabéticos orales.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

La diabetes mellitus (DM) es uno de los problemas de salud más importantes en el ámbito mundial. Actualmente, la DM está considerada una pandemia mundial, con 415 millones de afectados en el mundo. Según las proyecciones de la International Diabetes Federation, se espera que esta cifra aumente hasta 642 millones en 2040, en su gran mayoría en países en desarrollo¹. En España, entre un 6 y un 10% de la población general padece DM².

Durante la historia natural de la DM se pueden desarrollar complicaciones cardiovasculares, con importantes consecuencias en la morbimortalidad de los pacientes que las padecen. Una de las

complicaciones más importantes de la DM es el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), la cual es un importante marcador pronóstico en los pacientes diabéticos³. En Cataluña, la DM es la primera causa de ERC conocida⁴, siendo un 17% de los casos incidentes durante el año 2015. A los 10 años del diagnóstico de DM tipo 2 (DM2), un 25% presentará microalbuminuria, un 5% presentará macroalbuminuria y un 0,8%, elevación de creatinina o insuficiencia renal avanzada⁵.

La presencia de ERC influye en el control glucémico, por sus efectos en la farmacocinética y farmacodinamia de los diferentes tipos de antidiabéticos orales. Así, según el grado de reducción de la función renal, se pueden producir peligrosos aumentos de valores de dichos fármacos y aumentar el riesgo de hipoglucemia⁶.

Objetivos de control glucémico de la diabetes mellitus

La DM es un importante factor de riesgo modificable para el desarrollo de ERC, por lo tanto es lógico pensar que si se logra un buen control glucémico se obtendrá un impacto positivo en la morbimortalidad de los pacientes³. La hemoglobina glucosil-

Correspondencia: María José Soler

Servicio de Nefrología.

Hospital del Mar. Fundació IMIM.

Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

msoler@parcdesalutmar.cat

Tabla 1. Objetivo de control glucémico en población general y en pacientes afectados de enfermedad renal crónica

| | Valor de HbA1c | |
|---|---|---|
| | Pacientes diabéticos con FGe > 45 ml/min/m ² | Pacientes diabéticos con FGe ≤ 45 ml/min/m ² |
| Objetivo general | < 7% (53 mmol/l) | < 7,5% (58 mmol/l) |
| Pacientes frágiles | < 8% (64 mmol/l) | < 8,5% (64 mmol/l) |
| Polimedicación | | |
| Alto riesgo de hipoglucemia | | |
| Esperanza de vida limitada | | |
| Complicaciones cardiovasculares asociadas | | |
| Pacientes no frágiles | < 6,5% (48 mmol/l) | < 7% (53 mmol/l) |
| Monoterapia | | |
| DM de corta duración | | |
| Larga esperanza de vida | | |
| Bajo riesgo de hipoglucemia | | |

DM: diabetes mellitus; FGe: filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

lada (HbA1c) constituye el parámetro que mejor refleja la glucemia media de los 3 meses previos, y es un potente predictor de la aparición de complicaciones relacionadas con la DM⁷.

Tanto la guía clínica europea⁸, como las americanas^{9,10} y la española⁷, establecen los siguientes objetivos para la DM en general (tabla 1):

- Un objetivo general es la obtención de un valor de HbA1c < 7% (53 mmol/l).
- Un valor de HbA1c < 6,5% (48 mmol/l) se debe considerar en un grupo seleccionado de pacientes con riesgo bajo de padecer hipoglucemia, breve duración de la DM, DM2 tratada solo con estilos de vida o con monoterapia con metformina, larga expectativa de vida y sin ninguna enfermedad cardiovascular significativa asociada.
- Un nivel de HbA1c < 8% (64 mmol/l) en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, expectativa de vida limitada, complicaciones cardiovasculares avanzadas y polimedicación asociada (incluida insulina).

Sin embargo, en el caso de los pacientes afectados de ERC hay que tener en consideración que la evidencia de que un tratamiento intensivo tenga un efecto sobre la pérdida de la tasa de filtración glomerular (FG) estimada (FGe) es escasa⁹. Además, la propia ERC es un factor de riesgo para padecer hipoglucemias¹¹. Por lo que, en general, los objetivos de valores de HbA1c son más laxos, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y comorbilidades elevadas¹⁰.

Así pues, en los pacientes con FGe ≤ 45 ml/min/1,73 m² que tengan uno de los factores de fragilidad —importante riesgo de hipoglucemia, falta de motivación, esperanza de vida limitada, complicaciones micro-/macrovasculares o enfermedad cardiovascular—, el objetivo de HbA1c será ≤ 8,5% (69 mmol/l) (tabla 1). Para los pacientes que se controlan con un fármaco o solo con medidas higienicodietéticas, el objetivo de HbA1c es ≤ 7% (53 mmol/l). Los pacientes que presenten una DM de más de 10 años de evolución, polimedicada pero sin factores de fragilidad, el objetivo de HbA1c será ≤ 8% (64 mmol/l). Para el resto de pacientes, el objetivo de HbA1c será ≤ 7,5% (58 mmol/l)¹².

ANTIDIABÉTICOS ORALES*

Los antidiabéticos orales son fármacos diseñados para disminuir los valores de glucemia por diversos mecanismos. A lo largo de los años se han desarrollado diferentes grupos de familias de fármacos, cada uno de las cuales tiene diferentes dianas terapéuticas. En la figura 1 se resume el mecanismo de acción de cada uno. Los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4 (DPP-4), sulfonilureas, meglitinidas y análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) promueven la liberación de insulina por parte del páncreas. La metformina y los inhibidores de la alfa-glucosidasa reducen la absorción de glucosa a nivel intestinal. Además, tanto la metformina como las glitazonas

*Incluimos en esta revisión no solo los antidiabéticos orales, sino también los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que se administran por vía subcutánea.

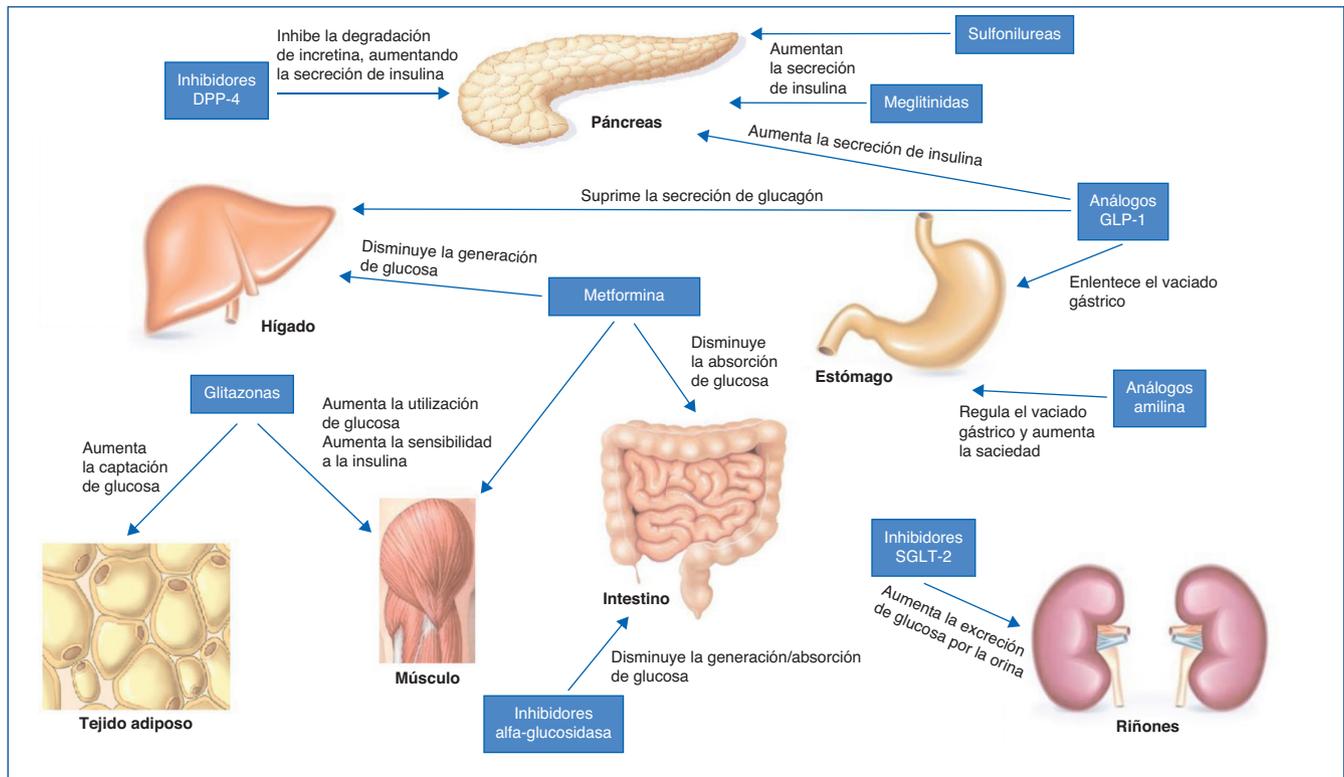


Figura 1. Mecanismo de acción de los diferentes tipos de antidiabéticos orales.

DPP-4: dipeptidil dipeptidasa tipo 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa 2. Adaptado de referencia 6.

aumentan el uso de glucosa y la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Los análogos de la amilina reducen la cantidad de glucosa ingerida, puesto que aumenta la saciedad a través de una regulación gástrica. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) bloquean la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo renal aumentando su excreción por la orina⁶.

Terapias con antidiabéticos orales convencionales

Las terapias convencionales usadas en los pacientes con DM2 incluyen metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, meglitinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, análogos de la amilina y agonistas dopaminérgicos. La mayoría de ellos requiere ajuste de dosis según FGe e incluso se recomienda suspensión según ficha técnica con FGe ≤ 45 o 30 ml/min/1,73 m², dado el riesgo de padecer hipoglucemias o acidosis láctica¹³. En la tabla 2 mostramos un resumen de los fármacos en cuanto a su mecanismo de acción, ventajas y desventajas clínicas y coste.

Biguanidas

La metformina es la biguanida más usada y se recomienda como tratamiento de primera elección en todas las guías clínicas de DM^{7-9,14}. Además, su precio es bajo, tiene un buen perfil de seguridad, confiere un bajo riesgo de hipoglucemia y su uso se ha asociado a un menor desarrollo de complicaciones cardiovasculares^{15,16}.

El mecanismo de acción consiste en la activación de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), que inhibe la producción hepática de glucosa. En el hígado, la activación de AMPK suprime la gluconeogénesis y disminuye la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol¹⁷. Además, la metformina promueve la fosforilación de los receptores de la insulina, reduce la entrada de sustratos glucogénicos (lactato y alanina) y bloquea la respiración mitocondrial. A nivel muscular, la metformina mejora la captación de insulina y glucosa mediante la estimulación de los receptores de insulina tirosinasa y de los transportadores-4 de glucosa¹⁸. Por último, la metformina tiene un efecto intestinal más limitado disminuyendo la absorción de glucosa¹⁷.

La metformina se elimina fundamentalmente a nivel renal, mediante FG y secreción tubular, por ello requiere ajuste de dosis en pacientes afectados de ERC. Se puede utilizar con seguridad¹⁹ en pacientes incluso con FGe de 30 ml/min/1,73 m², con ajuste de dosis en FGe de 60-30 ml/min/1,73 m². En los pacientes con riesgo de padecer deterioro de la función renal, con lo cual están bajo tratamiento con diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos o riesgo de deshidratación, es importante evaluar la función renal de forma periódica³.

Además de los efectos hipoglucemiantes, se han atribuido otros efectos a nivel sistémico al uso de la metformina, como son efectos antiinflamatorios, antioxidantes, reducción de peso, reduc-

Tabla 2. Características de los antidiabéticos orales convencionales para orientar las opciones terapéuticas personalizadas en pacientes con diabetes tipo 2

| Clase | Compuestos | Mecanismos celulares | Acción fisiológica primaria | Ventajas | Desventajas | Coste |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|----------|
| Biguanidas | Metformina | Activa la AMPK | Disminuye la producción de glucosa hepática | <ul style="list-style-type: none"> – Amplia experiencia – Hipoglucemia infrecuente – Disminuye ECV – Eficacia relativamente mayor con la HbA1c | <ul style="list-style-type: none"> – Efectos secundarios gastrointestinales – Deficiencia vitamina B₁₂ – Contraindicaciones: FGe < 30 ml/min/m², acidosis, hipoxia, deshidratación, etc. – Riesgo acidosis láctica | Bajo |
| Sulfonilureas segunda generación | Gliburida Glipizida Glimepirida Gliclazida | Cierra los canales K _{ATP} en las membranas de las células beta-pancreáticas | Aumenta la secreción de insulina | <ul style="list-style-type: none"> – Amplia experiencia – Disminuye riesgo microvascular – Eficacia relativamente mayor con HbA1c | <ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia – Aumento de peso | Bajo |
| Meglitinidas | Repaglinida | Cierra los canales K _{ATP} en las membranas de las células beta-pancreáticas | Aumenta la secreción de insulina | <ul style="list-style-type: none"> – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – Flexibilidad de la dosificación – Programa de dosis frecuentes | <ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia – Aumento de peso | Moderado |
| Glitazonas | Pioglitazona | Activa el factor de transcripción nuclear PPAR-γ | Aumenta la sensibilidad a la insulina | <ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Eficacia relativamente mayor con la HbA1c – Durabilidad – Disminución de triglicéridos (pioglitazona) – Disminución de riesgo de ECV | <ul style="list-style-type: none"> – Aumento de peso – Edema/insuficiencia cardíaca – Fracturas óseas | Bajo |

Tabla 2. Características de los antidiabéticos orales convencionales para orientar las opciones terapéuticas personalizadas en pacientes con diabetes tipo 2 (cont.)

| Clase | Compuestos | Mecanismos celulares | Acción fisiológica primaria | Ventajas | Desventajas | Coste |
|------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|--|--|--|--------------------|
| Inhibidores de la alfa-glucosidasa | Acarbosa Miglitol | Inhibe la alfa-glucosidasa intestinal | Retrasa la digestión/absorción intestinal de carbohidratos | <ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – No sistémico – Disminución de ECV | <ul style="list-style-type: none"> – Eficacia generalmente moderada para la HbA1c – Efectos secundarios gastrointestinales – Dosis frecuentes | De bajo a moderado |
| Agonistas de la dopamina | Bromocriptina | Activa los receptores dopaminérgicos | <ul style="list-style-type: none"> – Modula la regulación hipotalámica del metabolismo – Aumenta la sensibilidad a la insulina | <ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Disminuye ECV | <ul style="list-style-type: none"> – Eficacia moderada para HbA1c – Mareos/síncope – Náuseas – Fatiga – Rinitis | Alto |
| Análogos de amilina | Pramlintida | Activa los receptores de amilina | <ul style="list-style-type: none"> – Disminuye la secreción de glucagón – Retrasa el vaciado gástrico – Aumenta la saciedad | <ul style="list-style-type: none"> – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – Disminución de peso | <ul style="list-style-type: none"> – Eficacia moderada para la HbA1c – Efectos secundarios gastrointestinales – Riesgo de hipoglucemia – Dosis frecuentes – Requisitos capacitación – Inyectable | Alto |

ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glucosilada; PPAR- γ : receptor activado por el proliferador del peroxisoma gamma.

ción de efectos secundarios de los antirretrovirales, anticancerígenos, etc.²⁰. Sin embargo, son necesarios más estudios para obtener resultados más concluyentes.

Las náuseas y diarreas son los efectos secundarios más frecuentes que comporta el tratamiento con metformina. Dicho efecto se puede minimizar iniciando el tratamiento a dosis bajas, incrementándolo lentamente y hacer coincidir la toma de medicación con las comidas⁶. La acidosis láctica es una complicación potencialmente letal, aunque tiene una baja incidencia (5/100.000 pacientes/año), y se asocia habitualmente a situaciones de hipoxia y procesos concomitantes²¹. Por todo ello se recomienda

la suspensión temporal en los pacientes que padezcan vómitos, diarreas u otras causas potenciales de deshidratación. De la misma forma, cuando se administren contrastes yodados o frente a una intervención quirúrgica mayor, se recomienda su suspensión 24 h antes y esperar 48 h para su reintroducción posprocedimiento³.

Sulfonilureas

La primera generación de sulfonilureas (aceohexamida, clorpropamida, tolazamida y tolbutamida) ha sido reemplazada por la segunda generación, que incluye la glicazida, glimepirida, glizidona, glipizida y glibenclamida.

Las sulfonilureas, en general, tienen una buena tolerancia y su coste es bajo. Se unen a las células beta-pancreáticas y estimulan la liberación de insulina independientemente de los valores de glucemia⁶. Por ello tienen un alto riesgo de hipoglucemia, que se incrementa en los pacientes afectados de ERC dado el fallo en la neoglucogénesis renal y acumulación del fármaco²². La glimepirida y glicazida son las que tienen un menor riesgo de hipoglucemia y son de única toma diaria⁷. La gliquidona no requiere ajuste de dosis en los diversos estadios de ERC. La glimepirida necesita ajuste de dosis hasta ERC estadio 4⁶, sin embargo, es recomendable que su uso se limite a pacientes³ con FGe > 60 ml/min/1,73 m². La glibenclamida está contraindicada con FGe < 60 ml/min/1,73 m².

Un aspecto importante de las sulfonilureas es que tienen una fuerte unión a proteínas plasmáticas (particularmente albúmina), por lo que no se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Asimismo, es importante conocer que el tratamiento concomitante con otros fármacos (bloqueadores beta, warfarina, salicilatos, gemfibrozilo, sulfamidas y tiazidas) puede desplazar las sulfonilureas de su unión con la albúmina aumentando sus valores plasmáticos y, como consecuencia, aumenta el riesgo de hipoglucemia³.

Meglitinidas

Las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) estimulan la secreción de insulina del páncreas mediante el cierre de los canales de K_{ATP} en la membrana de las células beta-pancreáticas. Dicho mecanismo es similar al de las sulfonilureas pero en un lugar de unión diferente. Como consecuencia, provocan una reducción en la salida de glucosa⁶. Su efecto secundario más importante es la hipoglucemia, sin embargo, se acepta que el riesgo de hipoglucemia es menor que el que se presenta con las sulfonilureas²³. El metabolismo de las meglitinidas es hepático, con una eliminación renal del 10%, y tienen una semivida corta, por lo que requieren una dosificación más frecuente que las sulfonilureas.

La repaglinida se puede usar en cualquier estadio de ERC, incluso en diálisis, aunque se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja (0,5 mg)³. La nateglinida, sin embargo, no está recomendada en la ERC avanzada, dado que tiene un metabolito activo que se elimina a nivel renal³.

Tiazolinedionas (glitazonas)

Las glitazonas aumentan la sensibilidad a la insulina: reducen la resistencia a la insulina, aumentan la captación de glucosa en los músculos y en el tejido adiposo y disminuyen la secreción de glucosa a nivel hepático. Además, preservan la función de las células beta-pancreáticas: aumentan la adipogénesis, entrada de ácidos grasos y lipogénesis y reducen la neoglucogénesis y el valor de ácidos grasos en plasma²⁴. La única glitazona comercializada en Europa es la pioglitazona, la cual no necesita ajuste de dosis sea cuál sea el estadio de ERC, incluso en diálisis.

La pioglitazona no aumenta el riesgo de padecer hipoglucemia, mejora el perfil lipídico y ha aportado beneficios cardio-

vasculares y de nefroprotección en ERC²⁵. Sin embargo, se ha evidenciado que aumenta la retención hidrosalina y con ello episodios de insuficiencia cardíaca, osteoporosis, fracturas y un posible incremento de riesgo de cáncer de vejiga^{26,27}.

Así pues, la pioglitazona se puede utilizar en todos los estadios de ERC sin ajuste de dosis, aunque se debe evitar su indicación con FGe < 30 ml/min/1,73 m² dado el riesgo que presenta de retención hidrosalina³.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbose y miglitol) bloquean a una enzima del epitelio intestinal encargada de la hidrólisis de los oligosacáridos, trisacáridos y disacáridos en la glucosa y otros monosacáridos⁶. Con ello se logra una disminución de la absorción de glucosa sin inducir riesgo de hipoglucemias. El efecto secundario más frecuente es la presencia de diarrea y flatulencia, así como la necesidad de una dosificación frecuente a lo largo del día. En el caso de los pacientes con ERC, se produce un acúmulo de metabolitos derivados tanto de acarbose como de miglitol, por lo cual su uso está limitado en estos casos²⁸. La acarbose se podría utilizar hasta estadios de ERC con FGe < 25 ml/min/1,73 m². El miglitol debería evitarse en cualquier estadio de ERC.

Análogos de la amilina

La pramlintida es un análogo de la amilina, la cual es una hormona neuroendocrina sintetizada y almacenada en la célula beta-pancreática y se secreta junto con insulina. La amilina regula los valores de glucosa en respuesta a la ingesta alimentaria, control en el vaciado gástrico y en la secreción de glucagón posprandial y aumenta la saciedad²⁹. Sus efectos secundarios son básicamente gastrointestinales, tiene un alto coste y tiene una eficacia moderada para disminuir la HbA1c¹⁴. La dosis de pramlintida no debería modificarse en los estadios de ERC 2-4 y no existe una evidencia del uso de este fármaco en pacientes con ERC estadio 5⁶.

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) modulan la regulación hipotalámica del metabolismo y aumentan la sensibilidad a la insulina mediante la activación de los receptores dopaminérgicos¹⁴. El riesgo de hipoglucemia es bajo y tienen un potencial efecto beneficioso cardiovascular³⁰; sin embargo, tienen una eficacia moderada en el descenso de las cifras de HbA1c. Los principales efectos secundarios son la fatiga, náuseas, rinitis, mareos o síncope. La eliminación renal de la bromocriptina es mínima, sin embargo, se recomienda una monitorización estrecha de la función renal en pacientes afectados de ERC¹³.

Terapias con nuevos antidiabéticos orales

Los nuevos agentes antidiabéticos incluyen los inhibidores de DPP-4, los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2. En la tabla 3 se resumen las características de cada familia de estos fármacos.

Tabla 3. Características de los nuevos antidiabéticos orales para orientar las opciones terapéuticas personalizadas en pacientes con diabetes tipo 2

| Clase | Compuestos | Mecanismos celulares | Acción fisiológica primaria | Ventajas | Desventajas | Coste |
|--------------------------------|-----------------------------------|---|--|---|--|-------|
| Inhibidores de la DPP-4 | Sitagliptina | Inhibe la actividad de la DPP-4, aumentando las concentraciones de incretina activa posprandial | <ul style="list-style-type: none"> – Aumenta la secreción de insulina (dependiente de glucosa) – Disminuye la secreción de glucagón (dependiente de glucosa) | <ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Buena tolerancia | <ul style="list-style-type: none"> – Angioedema/urticaria – Aumenta el riesgo de pancreatitis aguda – Aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca (saxagliptina) | Alto |
| | Saxagliptina | | | | | |
| | Linagliptina | | | | | |
| | Alogliptina | | | | | |
| | Vildagliptina | | | | | |
| Análogos del receptor de GLP-1 | Exenatida | Activa los receptores de GLP-1 | <ul style="list-style-type: none"> – Aumenta la secreción de insulina (dependiente de glucosa) – Disminuye la secreción de glucagón (dependiente de glucosa) – Retrasa el vaciado gástrico – Aumenta la saciedad | <ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Disminución de peso – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – Disminución de ECV (liraglutida) | <ul style="list-style-type: none"> – Efectos secundarios gastrointestinales – Aumento de la frecuencia cardíaca – Aumenta el riesgo de pancreatitis aguda – Inyectable – Requisitos de capacitación – Hiperplasia de células C/tumores medulares en animales | Alto |
| | Exenatida de liberación extendida | | | | | |
| | Liraglutida | | | | | |
| | Albiglutida | | | | | |
| | Lixisenatida | | | | | |
| | Dulaglutida | | | | | |
| Inhibidores de SGLT-2 | Canaglifozina | Inhibe el SGLT-2 en el túbulo proximal | Bloquea la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando la glucosuria | <ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Disminución de peso – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – Disminución de ECV (empaglifozina) | <ul style="list-style-type: none"> – Infecciones genitoruinaras – Poliuria – Hipotensión/mareos – Aumento de LDL – Aumento de creatinina (transitorio) | Alto |
| | Dapaglifozina | | | | | |
| | Empaglifozina | | | | | |

ECV: enfermedad cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; DPP-4: dipeptidil dipeptidasa tipo 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa-4

El polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GDIP) y el GLP-1 son dos péptidos intestinales que se liberan en función de la cantidad de glucosa o nutrientes que están presentes en el intestino³¹. La función principal de estos péptidos es promover la secreción de insulina, lo que es conocido como "efecto incretina". Además, GLP-1 suprime la liberación de glucagón. Estos péptidos se inhiben gracias a la enzima DPP-4, con lo cual se reduce su vida media de forma importante. En los pacientes afectados de DM2, la vía incretina está atenuada, lo que contribuye a la hiperglucemia posprandial. Los inhibidores selectivos de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina) limitan la degradación de GLP-1 y GDIP, produciendo un aumento en la liberación de insulina y una disminución de la concentración de glucagón³².

El coste de estos fármacos es elevado. Dado que la secreción de insulina derivada del efecto incretina es dependiente de la glucosa, el riesgo de hipoglucemias es bajo³³. Se ha asociado un aumento de riesgo de padecer pancreatitis aguda o de tumores pancreáticos³⁴, así como un mayor riesgo de presentar episodios de insuficiencia cardíaca³⁵.

La linagliptina tiene una eliminación hepatobiliar, por lo que no requiere ajuste de dosis en los pacientes con ERC, incluso en ERC avanzada y diálisis³⁶. La sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se eliminan en su mayor parte a nivel renal, por lo que se requiere ajuste de dosis a partir de ERC con FG < 50 ml/min/m², pudiéndose utilizar en todos los estadios de ERC³⁷.

Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón

Los agonistas de GLP-1 tienen un efecto incretínico directo, de tal forma que promueven la secreción de insulina dependiente de glucosa por las células beta-pancreáticas, suprimen la secreción de glucagón y enlentecen el vaciado gástrico⁶.

El efecto adverso más frecuente es intolerancia gastrointestinal (diarreas, vómitos, náuseas), que puede ser más frecuente en pacientes con ERC. Tienen un bajo riesgo de hipoglucemia, inducen pérdida de peso y tienen un coste elevado. Los análogos de GLP-1 han demostrado beneficios en cuanto a mortalidad, control de cifras de presión arterial, reducción de HbA1c y pérdida de peso³⁸. En el ensayo clínico LEADER³⁹, en pacientes de alto riesgo cardiovascular se han asociado a un efecto protector frente a episodios cardiovasculares.

Los fármacos comercializados en España son exenatida, liraglutida, lixisenatida, albiglutida y dulaglutida. En general son fármacos con una experiencia limitada en ERC. La exenatida, la exenatida de acción prolongada y la lixisenatida pueden emplearse sin ajuste de dosis en pacientes con FG > 50 ml/min/1,73 m². La exenatida puede administrarse en pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73 m², procediendo a una cuidadosa escalada de dosis. La lixisenatida, según su ficha técnica, también puede emplearse con precaución en estos casos⁷. La liraglutida puede emplearse sin ajuste de dosis hasta FG > 30 ml/min/m² y se desaconseja su uso con filtrados más bajos.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del SGLT-2 comercializados en España son la dapaglifozina, la canaglifozina y la empaglifozina. Estos fármacos actúan bloqueando la activación del transportador sodio-glucosa subtipo 2 a nivel del túbulo proximal, donde se reabsorbe un 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo. Así pues, aumenta la eliminación de glucosa urinaria⁴⁰ disminuyendo los valores de glucemia con un bajo riesgo de hipoglucemia. Además, se ha evidenciado una serie de efectos añadidos como son pérdida de peso, disminución de las cifras de presión arterial y una mejoría del perfil metabólico de los pacientes⁴¹. Los efectos secundarios son la aparición y/o empeoramiento de infecciones urogenitales, cansancio, deshidratación y deterioro de función renal (sobre todo en pacientes en tratamiento concomitante con diuréticos)⁶.

A nivel renal se han descrito efectos beneficiosos de los pacientes con nefropatía diabética como consecuencia de la disminución de la presión intraglomerular y otros mecanismos en estudio en la actualidad. Es de interés mencionar que la inhibición de SGLT-2 puede normalizar la concentración de NaCl a nivel de la mácula densa reduciendo la hiperfiltración glomerular y la albuminuria⁴².

La dapaglifozina es el primer fármaco comercializado en España y no está indicado en pacientes con FGe < 60 ml/min/m². Si durante el tratamiento, la función renal se deteriora y desciende por debajo de FGe < 60 ml/min/m², debe interrumpirse el tratamiento³. La empaglifozina es un novedoso fármaco cuyo perfil de seguridad no se ve afectado por la función renal, sin embargo, la capacidad para eliminar glucosa en la orina disminuye conforme avanza la gravedad de la ERC. Así pues, aunque en principio no se requiere ajuste de dosis en pacientes con ERC, se disminuye dosis en pacientes con FGe < 60 ml/min/m² y no se recomienda su uso⁴³ con FGe < 45 ml/min/m². El estudio EMPA-REG OUTCOME⁴⁴ mostró que el tratamiento con empaglifozina disminuía el riesgo de padecer infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte cardiovascular, por lo que la Food and Drug Administration agregó una nueva indicación con el fin de reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. A nivel renal, en pacientes de alto riesgo cardiovascular, la empaglifozina se ha asociado a una lenta progresión de la enfermedad renal y menor tasa de eventos renales en pacientes de alto riesgo cardiovascular⁴⁵. La canaglifozina es un inhibidor de SGLT-2, el cual requiere ajuste de dosis cuando FGe < 60 ml/min/m² y no se recomienda su uso⁴³ con FGe < 45 ml/min/m². En el estudio CANVAS y CANVAS-R⁴⁶, la canaglifozina evidenció un efecto beneficioso en los pacientes de alto riesgo cardiovascular disminuyendo los episodios cardiovasculares. Sin embargo, el grupo tratado con canaglifozina presentó un aumento de riesgo de amputación del dedo del pie o metatarso. A nivel renal, el tratamiento con canaglifozina objetivó un posible beneficio en cuanto a la evolución de la albuminuria, la evolución del FG, la necesidad de terapia renal substitutiva y muertes de causa renal. Actualmente está en marcha el ensayo CREDENCE (clinical trials.gov, identificador: NCT02065791), que está diseñado para estudiar si el tratamiento con canaglifozina tiene un efecto renal beneficioso en cuanto a la evolución de la

| Estadio | G1-2 | G3a | G3b | G4 | G5 | Diálisis | |
|-------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-----------|----|----------|----|
| FGe (ml/min(m ²)) | 90 | 60 | 50 | 45 | 30 | 20 | 15 |
| Metformina | 2.550 mg/día | | 1.275 mg/día | | | | |
| Glibenclamida | 15 mg/día | | | | | | |
| Glicazida | 120 mg/día | | | | | | |
| Glimepirida | 6 mg/día | 4-6 mg/día | | | | | |
| Glipizida | 40 mg/día | Inicio 2,5 mg/día | | | | | |
| Repaglinida | 16 mg/día | | Inicio 0,5 mg/día | | | | |
| Pioglitazona | 45 mg/día | | | | | | |
| Alogliptina | 25 mg/día | 12,5 mg/día | | | | | |
| Linagliptina | 5 mg/día | | | | | | |
| Saxagliptina | 5 mg/día | 2,5 mg/día | | | | | |
| Sitagliptina | 100 mg/día | 50 mg/día | | 25 mg/día | | | |
| Vildagliptina | 100 mg/día | 50 mg/día | | | | | |
| Albiglutida | 50 mg/semana | | | | | | |
| Dulaglutida | 1,5 mg/semana | | | | | | |
| Exenatida | 20 µg/día | | | | | | |
| Liraglutida | 1,8 mg/día | | | | | | |
| Lixisenatida | 20 µg/día | | | | | | |
| Canaglifozina | 300 mg/día | 100 mg/día | | | | | |
| Dapaglifozina | 10 mg/día | | | | | | |
| Empaglifozina | 25 mg/día | 10 mg/día | | | | | |
| Acarbosa | 600 mg/día | | | | | | |
| Miglitol | 300 mg/día | | | | | | |

Uso sin necesidad de ajuste de dosis

Uso con necesidad de ajuste de dosis

Uso contraindicado

Figura 2. Ajuste de dosis de los antidiabéticos orales en la enfermedad renal crónica.

Se muestran las dosis máximas para administrar al día según la función renal. FGe: filtrado glomerular estimado.

función renal, albuminuria y muertes de causa renal en pacientes con ERC estadios 2/3.

Elección de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal crónica

En la figura 2 se resume el ajuste de dosis de los diferentes fármacos descritos previamente según la función renal⁴³.

En general, en los pacientes con función renal con FGe > 60 ml/min/m² el inicio del tratamiento con antidiabéticos orales se recomienda con metformina (fig. 3). En caso de no alcanzarse un control glucémico correcto tras 3 meses del inicio del trata-

miento, se debe añadir un segundo fármaco considerando una de las siguientes 6 opciones terapéuticas: sulfonilurea, glitazona, inhibidor de DPP-4, inhibidor de SGLT-2, agonistas del receptor de GLP-1 o insulina basal. Si todavía no se alcanza el objetivo de HbA1c después de 3 meses de tratamiento doble, se procederá a la combinación de 3 fármacos. Posteriormente, si no se alcanza el objetivo de HbA1c después de 3 meses de tratamiento triple, se procederá al tratamiento inyectable combinado¹⁴.

En el caso de los pacientes con ERC (fig. 4) con FGe > 45 ml/min/m², la metformina sigue siendo el fármaco de primera línea. Si con metformina en monoterapia no se consigue el

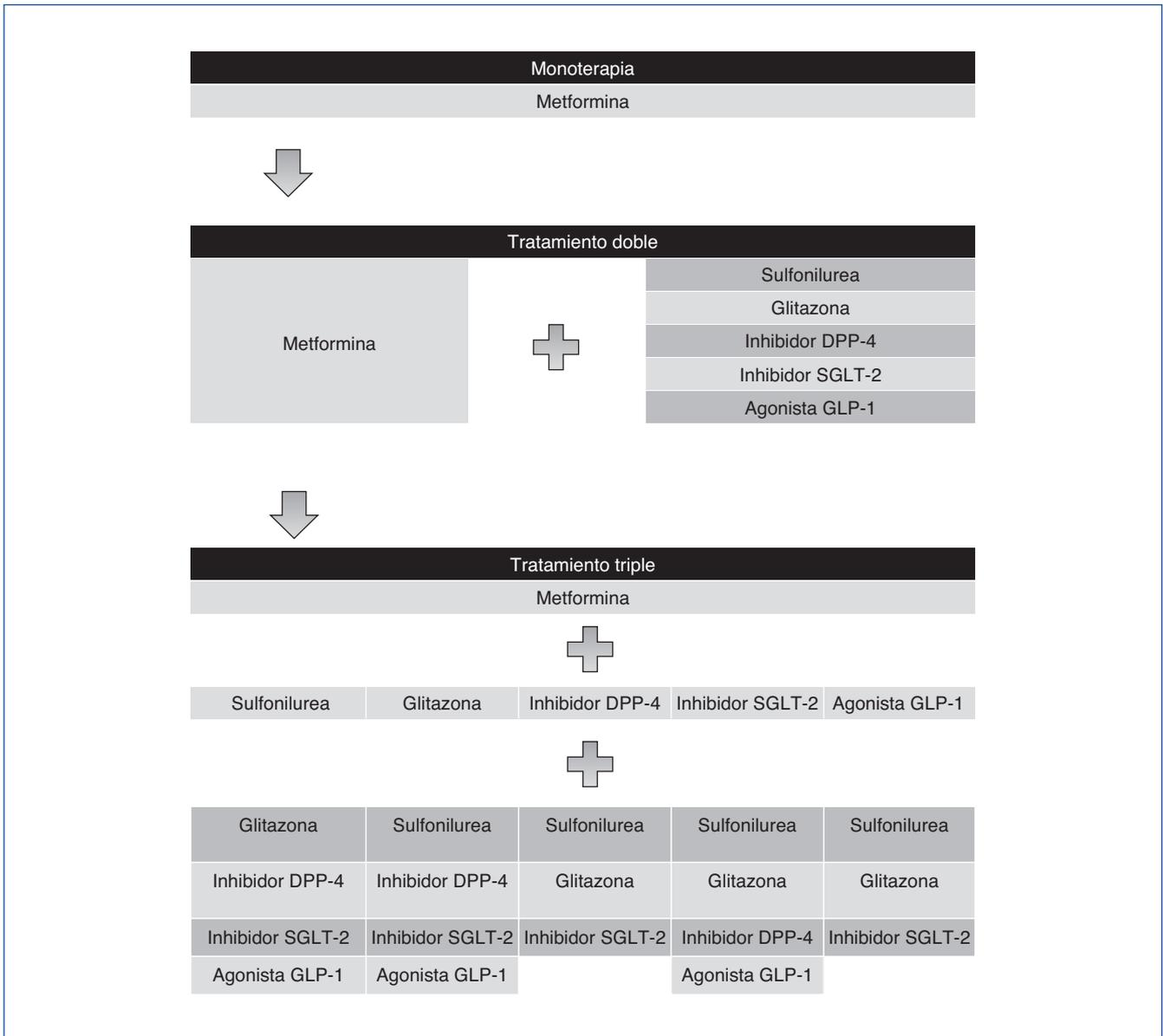


Figura 3. Algoritmo de elección de antidiabéticos orales en población general (función renal normal).

Se muestran las posibles secuencias de tratamiento antidiabético oral; la transición habitual es vertical, de arriba abajo (aunque también es posible el movimiento horizontal dentro de los estadios de tratamiento, según las circunstancias). DPP-4: dipeptidil dipeptidasa tipo 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa 2.

Adaptado de la guía ADA 2017.

objetivo de control glucémico, se recomienda asociar un inhibidor de DPP-4 o bien repaglinida. La gliclazida puede ser otra opción por ser la sulfonilurea con menor riesgo de hipoglucemias y evidencias de protección renal. Si no se alcanzase el control adecuado, se recomienda añadir insulina basal⁷.

Cuando el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m², es recomendable reducir la dosis de metformina y monitorizar la función renal. Los inhibidores de la DPP-4 pueden utilizarse ajustando la dosis según se requiera. La repaglinida es otra alternativa, dada su eliminación por vía biliar⁷.

En pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m² o en diálisis, la experiencia con los fármacos antidiabéticos no insulínicos es muy limitada, por lo que el tratamiento de elección debe ser la insulina. No obstante, en los pacientes con hiperglucemia no muy marcada, tanto la repaglinida como los inhibidores de DPP-4 son alternativas que se han de valorar⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

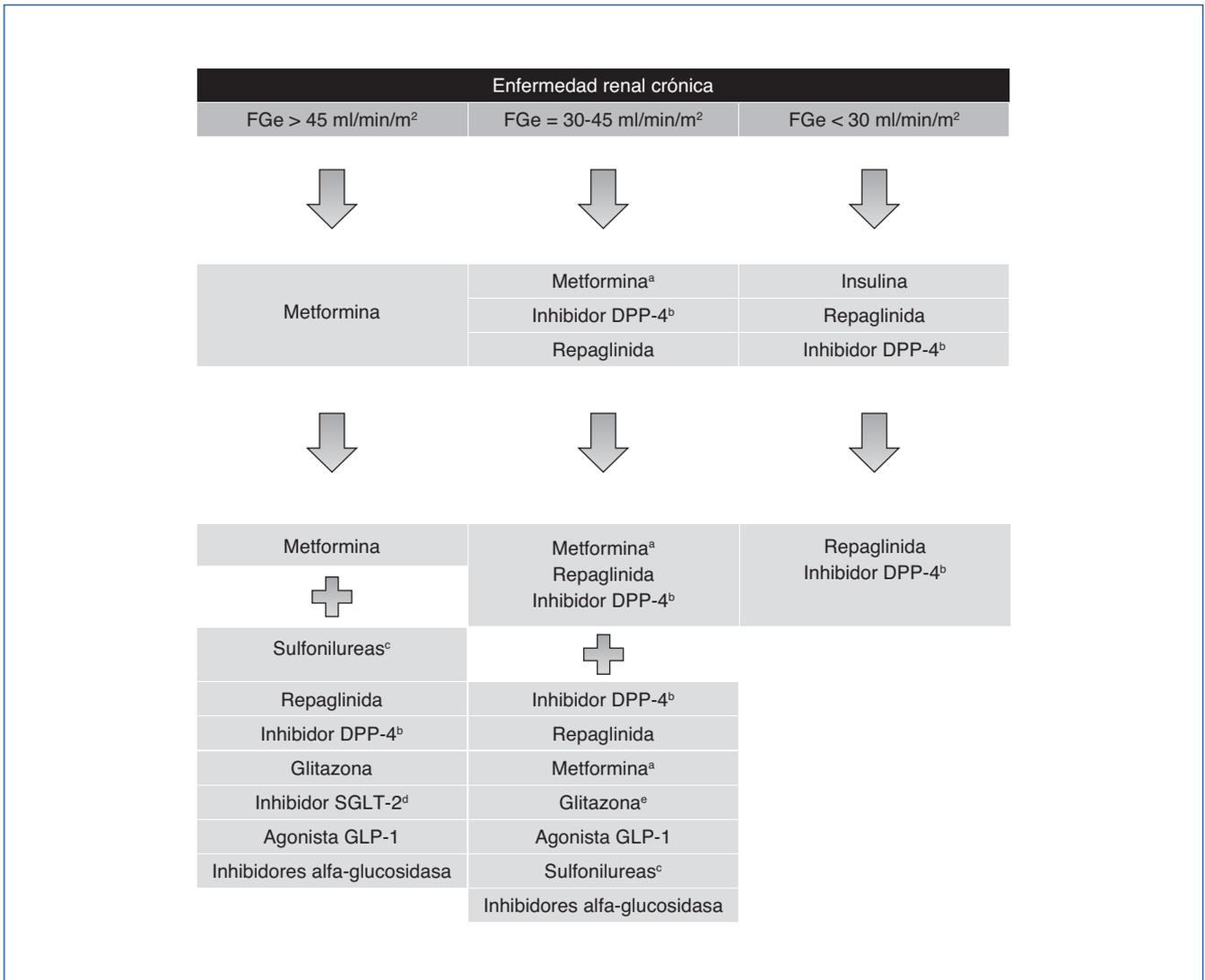


Figura 4. Algoritmo terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica.

DPP-4: dipeptidil dipeptidasa tipo 4; FGe: filtrado glomerular estimado; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa 2.

^aUso con precaución y ajuste de dosis.

^bAjuste de dosis, salvo linagliptina.

^cEvitar glibenclamida. Ajuste de dosis en glimepirida y glipizida.

^dContraindicada dapaglifozina. Ajuste de dosis en canaglifozina y empaglifozina.

^ePrecaución con retención hidrosalina.

Conceptos clave

1. El tratamiento de la DM en los pacientes con ERC es un reto del profesional médico dado el alto riesgo de hipoglucemias.
2. Los objetivos de control glucémico en pacientes con ERC varían respecto a los de la población general, siendo en general más laxos.
3. La metformina es el fármaco de elección hasta un FGe de 30 ml/min/m², requiriendo precaución en situaciones clínicas específicas y un ajuste de dosis adecuado.
4. La repaglinida es un fármaco seguro en todos los estadios de ERC avanzada, aunque su eficacia es limitada.
5. Las sulfonilureas, los inhibidores de alfa-glucosidasa y los análogos de GLP-1, en general, están contraindicados cuando el FGe desciende por debajo de 30 ml/min/m².
6. La pioglitazona se puede utilizar en la mayoría de grados de ERC, sin que haya evidencia en pacientes en diálisis.
7. Los inhibidores de DPP-4 se pueden usar en ERC con ajuste de dosis; excepto linagliptina, que no requiere ajuste de dosis.
8. Los inhibidores de SGLT-2 en general están contraindicados cuando el FGe < 60 ml/min/m². Sin embargo, la empaglifozina y la canaglifozina se pueden usar con ajuste de dosis hasta un FGe de 45 ml/min/m².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Federación Internacional de Diabetes. IDF Diabetes Atlas. 7.ª ed. Bruselas, Bélgica: Federación ID; 2015.
2. Espinel E, Agraz I, Ibernón M, Ramos N, Fort J, Serón D. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med*. 2015;4:998-1009.
3. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E; Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:34-45.
- *** Es una importante revisión de un grupo de expertos españoles en donde se revisan los objetivos de control glucémico de los pacientes diabéticos, cada familia de antidiabéticos orales, sus contraindicaciones y se propone un algoritmo terapéutico en los pacientes con enfermedad renal crónica.
4. Registre de Malalts Renals Crònics de Catalunya. Informe estadístic 2015. 1.ª ed. Servei Català de la Salut. Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.
5. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-32.
6. Arnouts P, Bolognani D, Nistor I, Bilo H, Gnudi L, Heaf J, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2184-300.
- *** Es una revisión muy detallada de cada familia de antidiabéticos orales.
7. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Fundación RedG-DPS (Red de Grupo de estudio de Diabetes en atención Primaria de Salud); 2016.
- ** Guía clínica de diabetes mellitus del grupo español en donde se revisan todos los aspectos de la diabetes mellitus en su conjunto, incluido el objetivo de control glucémico, el tratamiento farmacológico, la indicación de cada fármaco y la situación de enfermedad renal crónica.
8. NICE (National Institute for health and Care Excellence). Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38; 2012.
- * Guía clínica europea de diabetes mellitus en donde se revisan todos los aspectos de la diabetes mellitus en su conjunto, incluido el objetivo de control glucémico, el tratamiento farmacológico, la indicación de cada fármaco y la situación de enfermedad renal crónica.
9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:850-86.
- * Guía clínica americana de diabetes mellitus en donde se revisan todos los aspectos de la diabetes mellitus en su conjunto, incluido el objetivo de control glucémico y el tratamiento farmacológico.
10. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl 1:S48-56.
- * Guía clínica americana de diabetes mellitus en la que se revisa el objetivo de control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus, incluidos los pacientes con enfermedad renal crónica.
11. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1121-7.

12. Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 2:ii1-142.
- ** Guía clínica europea dirigida a los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, analizando múltiples aspectos, entre los cuales se encuentran el tratamiento farmacológico y el objetivo de control glucémico.
13. Di Lullo L, Mangano M, Ronco C, Barbera V, De Pascalis A, Bellasi A, et al. The treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease: What to expect from new oral hypoglycemic agents. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.005. [Epub ahead of print].
- ** Revisión de las diferentes familias de antidiabéticos orales, analizando indicaciones, contraindicaciones y manejo.
14. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl 1: S64-74.
- *** Guía clínica americana en la cual se desarrolla el tratamiento farmacológico en los pacientes con diabetes mellitus.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
16. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez- Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2011;211:147-55.
17. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167-74.
18. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:2074-81.
19. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602-13.
20. Abdelgadir E, Ali R, Rashid F, Bashier A. Effects of metformin on different non-diabetes related conditions, a special focus on malignant conditions: review of literature. *J Clin Med Res*. 2017;9:388-95.
21. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34:1431-7.
22. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*. 2007;30:389-94.
23. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003;26:886-91.
24. Brown MN. The thiazolidinediones or "glitazones" a treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Med Health R I*. 2000;83:118-20.
25. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298:1180-8.
26. Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. *BMJ*. 2007;334:551.
27. Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: Nested case-control study. *BMJ*. 2012;344:e3645.
28. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004;17:365-70.
29. Lutz TA, Mollet A, Rushing PA, Riediger T, Scharrer E. The anorectic effect of a chronic peripheral infusion of amylin is abolished in area postrema/nucleus of the solitary tract (AP/NTS) lesioned rats. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1005-11.
30. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhi M, Ruddy D, Ma ZJ, et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*. 2010;33:1503-8.
31. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
32. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:823-32.
33. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2012;36:1067-73.
34. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:534-9.
35. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:689-97.
36. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, Von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36:237-44.
37. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:947-54.
38. Liu J, Li L, Deng K, Xu C, Busse JW, Vandvik PO, et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:J2499.
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
- * Importante ensayo clínico donde se demuestra el beneficio de liraglutida a nivel cardiovascular.
40. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:79-88.
41. Paisley AJ, Yadav R, Younis N, Rao-Balakrishna P, Soran H. Dapagliflozin: a review on efficacy, clinical effectiveness and safety. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:131-40.

42. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134:752-72.
- * Extensa revisión de la novedosa familia de fármacos inhibidores de SGLT-2, repasando todos sus efectos, mecanismos de acción y última evidencia que se tiene al respecto.
43. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. CatSalut (Servei Català de la Salut). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.
44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
- * Importante ensayo clínico donde se demuestran los beneficios a nivel cardiovascular de la empaglifozina.
45. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
46. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.

Formar y evaluar a través de tareas o actividades complejas

Jesús Morán Barrios

Unidad de Docencia Médica. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya
Presidente de la sociedad Española de Formación Sanitaria Especializada. SEFSE-AREDA

NefroPlus 2017;9(2):28-30

Tres artículos publicados recientemente sobre formación y evaluación del residente en formación¹⁻³ nos dan pie para abordar un tema importante: ¿cómo evaluar a través de tareas?⁴. Ole Ten Cate propuso ligar las competencias con actividades profesionales complejas teniendo en cuenta que las actividades representan la esencia del trabajo y son mucho más fáciles de valorar que las competencias aisladas. Se trataría de seleccionar las actividades profesionales clave de una especialidad y que ponen en juego todas las competencias de un profesional. No se trata de escoger entre competencias y actividades sino de relacionar ambos conceptos. Cuando se definen estas actividades hay que tener en mente lo que un especialista debe "saber", "saber hacer", "saber estar" y "saber ser", seleccionando no solo actividades técnicas sino también de gestión, organización, comunicación u otras que se desempeñan en la práctica diaria. Ten Cate ha denominado a estas tareas "actividades confiadas" o EPA (*entrustable professional activities*), por ser las actividades complejas que normalmente se confían al residente cuando se piensa que puede asumir esa responsabilidad y tienen unas características bien definidas.

El proceso consistiría en⁵: a) definir áreas de trabajo en cada especialidad (terapia renal sustitutiva, trasplante renal [TR], enfermedad renal crónica [ERC], etc.); b) especificar las actividades profesionales clave en cada área (diálisis peritoneal, preparación del receptor, manejo de las complicaciones cardiovasculares de la ERC, etc.) y definir el nivel de desempeño deseable óptimo en diferentes momentos de la formación; c) relacionar cada actividad con un modelo general de competencias (perfil de competencias), que implica⁵: profesionalidad; comunicación paciente/familia, habilidades interpersonales y trabajo en equipo; cuidados del paciente y habilidades técnicas; conocimientos; práctica basada en el contexto sanitario, calidad, gestión, seguridad, organización sanitaria; práctica basada en el aprendizaje y la mejora; manejo de la información, y d) establecer las herramientas

de evaluación que permitan valorar el nivel de desempeño en esa actividad.

Se expone un ejemplo (no es una propuesta) tomado y modificado de The American Board of Pediatrics: Entrustable Professional Activities for Subspecialties (<https://www.abp.org/subspecialty-epas#Nephrology>): https://www.abp.org/sites/abp/files/pdf/neph_epa_3.pdf

1. *Tipo de actividad o tarea compleja*. Cuidado del paciente con enfermedad renal terminal (ERT) y TR.
2. *Descripción de la actividad*. Los nefrólogos están específicamente capacitados para atender a pacientes adultos que tienen o están progresando a la ERT. Es responsabilidad específica de los nefrólogos la evaluación y el abordaje adecuados de los pacientes con ERT tratados con diálisis o TR. Los nefrólogos deben ser eficaces en la selección y provisión de todas las terapias de diálisis crónica y TR, incluyendo el cuidado a largo plazo. Son responsabilidades importantes del nefrólogo proporcionar un consejo apropiado, seleccionar la modalidad de tratamiento y realizar el seguimiento de los pacientes con ERT tratados con diálisis o TR.

Las funciones específicas que definen esta tarea incluyen (subcompetencias):

- Aplicar el conocimiento clínico y epidemiológico en el cuidado de pacientes con ERT y/o TR, incluyendo las relaciones con las diferentes instituciones, Organización Nacional de Trasplante y equipos de trasplante.
- Evaluar apropiadamente a los pacientes con o cerca de ERT, incluyendo la valoración y selección para diversas modalidades de diálisis y la identificación de candidatos adecuados para trasplante y su preparación.
- Comunicarse efectivamente y mostrar un comportamiento profesional basado en principios éticos con los pacientes, las familias y el equipo interprofesional de atención médica, incluyendo cirujanos, radiólogos intervencionistas, personal del laboratorio de histocompatibilidad y otros profesionales de la salud implicados.
- Identificar y proporcionar los planes de abordaje apropiados, incluyendo la selección de la modalidad de diálisis y la gestión y supervisión de todas las terapias de reemplazo renal.

Correspondencia: Jesús Morán Barrios

Unidad de Docencia Médica.
Hospital Universitario de Cruces.
Pl. de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo.
jmoranbarrios25@gmail.com

Tabla 1. Modelo Competencias Cruces 2008^{5,6,7}

1. **Profesionalismo.** Demuestra integridad, acepta su responsabilidad, cumple las tareas. Trabaja dentro de los límites de sus capacidades; pide ayuda cuando es necesario. Demuestra respeto e interés por los pacientes y sus familiares. Es puntual y cumple el horario de trabajo

2. **Comunicación.** Comunicación efectiva con pacientes y familiares, con otros miembros del equipo de trabajo y con el resto del personal sanitario

3. **Cuidados del paciente y habilidades clínicas.** Obtiene una historia clínica y examen físico completos; solicita las pruebas diagnósticas necesarias e integra la información para un correcto diagnóstico diferencial. Planifica un plan de tratamiento adecuado. Demuestra destreza en la realización de procedimientos técnicos para su nivel

4. **Conocimientos médicos.** Está al día de los conocimientos clínicos. Pregunta con rigor. Utiliza el conocimiento y el pensamiento analítico para resolver los problemas clínicos. Demuestra juicios clínicos adecuados

5. **Práctica basada en el contexto del Sistema de Salud.** Usa racionalmente los recursos sanitarios. Trabaja para garantizar la seguridad del paciente, identificando causas de errores; sigue las guías de práctica clínica (protocolos)

6. **Práctica basada en el aprendizaje y la mejora continua.** Valora críticamente la literatura científica y utiliza la evidencia científica disponible para el cuidado de los pacientes. Autoevalúa su práctica clínica y cambia comportamientos. Facilita y colabora en el aprendizaje de los compañeros del equipo de trabajo

7. **Manejo de la información.** Busca, interpreta y aplica adecuadamente la información clínica y científica

Tabla 2. Correlación entre tarea y dominios competenciales (ejemplo no validado)

| Dominios | Tarea 1: ERT/TR | Tarea 2: revisión y actualización de un protocolo (trabajo en grupo) | Tarea 3: procedimiento técnico |
|--|--------------------|---|-----------------------------------|
| Profesionalismo | x | | x |
| Comunicación | x | x | x |
| Cuidados | x | | x |
| Conocimientos | x | x | x |
| Práctica basada en el Sistema de Salud | x | x | x |
| Aprendizaje y mejora continua | | x | |
| Manejo de la información | x | x | |

ERT: enfermedad renal terminal; TR: trasplante renal.

- Identificar y proporcionar un abordaje adecuado a los pacientes sometidos a TR de los problemas posquirúrgicos y manejar las terapias de inmunosupresión.

El siguiente paso consistiría en especificar en una tabla qué competencias más relevantes abarca esta tarea compleja acorde a un modelo (tabla 1) y proceder del mismo modo con otras tareas, para así tener una planificación adecuada de la formación y evaluación, visualizando que todos los dominios competenciales

están cubiertos (tabla 2). Ponemos como ejemplo el modelo de 7 dominios competenciales propuesto por nosotros^{5,6,7}.

Para cada una de esas subcompetencias o funciones habría un método de evaluación concreto pero, para no complicar la tarea evaluadora, sugerimos diseñar formularios de escala cualitativa adaptados a esa tarea compleja que incluyan en los criterios una breve descripción de cada una de las funciones o subcompetencias descritas⁸. En el diseño de esos formularios recomendamos

mantener un esquema basado en los grandes dominios competenciales referidos a fin de no descuidar ningún aspecto clave. Implicar siempre a varios evaluadores del equipo de trabajo (profesionales sanitarios o no).

En conclusión, la formación y la evaluación del desempeño del residente ha de planificarse alrededor de tareas complejas rele-

vantes de la especialidad teniendo en cuenta un marco general de competencias.

AGRADECIMIENTOS

A Ramón Saracho Rotaeché y Francisco Ortega por la revisión del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yuan CM, Prince LK, Zwettler AJ, Nee R, Oliver JD 3rd, Abbott KC. Assessing achievement in nephrology training: using clinic chart audits to quantitatively screen competency. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:737-43.
2. Yuan CM, Prince LK, Oliver JD 3rd, Abbott KC, Nee R. Implementation of nephrology subspecialty curricular milestones. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:15-22.
3. Agrawal V, Jhaveri KD, Shah HH. Enhancing outpatient nephrology experience for internal medicine residents. *Clinical Kidney Journal.* 2017;10:429-36.
4. Ten Cate O, Chen HC, Hoff RG, Peters H, Bok H, Van der Schaaf M. Curriculum development for the workplace using Entrustable Professional Activities (EPAs): AMEE Guide No. 99. *Med Teach.* 2015;37:983-1002.
5. Olmos Rodríguez MA, Morán Barrios JM. Evaluación del residente. De la teoría a la práctica: evaluar competencias en entornos sanitarios. En: Millán J, Palés J, Morán-Barrios J, editores. *Principios de Educación Médica: Desde el grado hasta el desarrollo profesional.* Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 625-39.
6. Morán-Barrios J, Ruiz de Gauna P. ¿Reinventar la formación de médicos especialistas? Principios y retos. *Nefrología.* 2010;30:604-12.
7. Morán-Barrios J. Un nuevo profesional para una nueva sociedad. Respuestas desde la Educación Médica: la formación basada en competencias. *Rev Asoc Esp Neuropsiq.* 2013;33:385-405.
8. Morán Barrios J. La evaluación del desempeño o de las competencias en la práctica clínica. 2.ª parte: tipos de formularios, diseño, errores en su uso, principios y planificación de la evaluación. *Educación Médica.* 2017;18:2-12.

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, EVALUADOS Y COMENTADOS DE LITERATURA NEFROLÓGICA: CONCEPTO Y OBJETIVOS

Los RESÚMENES ESTRUCTURADOS son resúmenes de artículos originales publicados en la literatura médica nefrológica, evaluados siguiendo criterios de lectura crítica de MBE, y que son estructurados para darles un formato sencillo y útil para su interpretación por el clínico y que, a su vez, sea homologable y permita la comparación de varios trabajos del mismo tema. Finalmente –con base en este proceso–, los trabajos son comentados por los revisores, desde el punto de vista clínico y metodológico.

El objetivo principal de la publicación de estos resúmenes es facilitar al nefrólogo información acerca de novedades científicas en los distintos campos de la especialidad mediante la selección de artículos con relevancia para la práctica clínica. Como hemos comentado, esta información ha sido previamente ponderada, para que el lector pueda entender fácilmente las fortalezas y debilidades del trabajo y, por tanto, tener una opinión de este, con independencia de las opiniones personales de los revisores.

Por otra parte, desde esta sección queremos colaborar en el desarrollo del espíritu analítico y crítico que existe en nuestra Sociedad, facilitando apoyo metodológico y el aprendizaje de técnicas de lectura crítica. Por esto, los temas irán acompañados de comentarios metodológicos y clínicos.

El proceso para la elaboración de los resúmenes sigue los siguientes pasos:

1. Detección de los artículos que se publican sobre causas, evolución, diagnóstico, prevención, tratamiento, calidad de vida o análisis económico en el campo de la nefrología, mediante unos criterios preestablecidos.
2. Los artículos seleccionados se situarán en la web de *Nefrología* (www.revistanefrologia.com) indicando el nombre de los revisores encargados de su revisión.
3. Realización de resúmenes estructurados que describan la pregunta que sustenta la hipótesis del trabajo y, siguiendo criterios de análisis sistemático de lectura crítica, sus objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
4. Comentario de estos artículos por parte de los revisores, valorando su importancia clínica y rigor metodológico para sustentar los resultados y conclusiones.

5. Finalmente, la colección de resúmenes quedará recogida en la red y clasificada por temas que serán publicados, periódicamente, en números de *NefroPlus*.

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS PARA RESUMIR:

1. GENERALES: artículos publicados en inglés o en español en alguna de las revistas seleccionadas a condición de que aborden materias importantes para la práctica clínica en nefrología.
2. PREVENCIÓN O TRATAMIENTO, MEJORA DE LA CALIDAD: reparto aleatorio de los participantes a las intervenciones. Variables de resultado o desenlace de importancia clínica conocida o probable.
3. DIAGNÓSTICO: inclusión de un espectro amplio de participantes, de modo que algunos, pero no todos, tengan el trastorno o alteración objeto del estudio. Los participantes reciben la prueba diagnóstica prueba y la prueba diagnóstica definitiva, definidas ambas con claridad.
4. PRONÓSTICO: se estudia una cohorte de sujetos desde el inicio de presentar el trastorno o alteración definida, y sin haber presentado el desenlace o resultado objeto del estudio.
5. CAUSALIDAD: observaciones acerca de la relación entre exposición y desenlaces clínicos.
6. ECONOMÍA DE LOS PROGRAMAS O INTERVENCIONES DE ASISTENCIA SANITARIA: la pregunta económica debe comparar distintas alternativas de acción en pacientes reales o hipotéticos. Las distintas alternativas que se comparan deben compararse tanto por los desenlaces o resultados clínicos que producen (efectividad) como por los recursos que consumen (coste).
7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: guías desarrolladas por el análisis crítico y jerarquización de datos de investigación clínica publicados y que se ocupen del tratamiento, diagnóstico, pronóstico o etiología.
8. REVISIONES SISTEMÁTICAS: definición clara de la pregunta clínica que se estudia, con descripción de la estrategia de búsqueda de la evidencia científica, de las fuentes de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos analizados.

QUEREMOS QUE ESTA INICIATIVA SEA DE TODA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Los interesados en formar parte de los grupos de trabajo que participarán en la selección, análisis, crítica y difusión de trabajos publicados en alguna de las subespecialidades nefrológicas, escribidnos* indicando nombre, servicio o unidad de trabajo y área principal de interés (nefrología clínica, hemodiálisis, CAPD, trasplante renal, fracaso renal agudo, hipertensión, nefropediatría, etc.).

*revistanefrologia@senefro.org

¿Es eficaz y seguro usar una cuádruple combinación de fármacos antihipertensivos a dosis mínimas como tratamiento inicial en pacientes hipertensos?

Chow CK, Thakkar J, Bennett A, Hillis G, Burke M, Usherwood T, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet*. 2017;389:1035-42.

Análisis crítico: **Victoria Pendón-Ruiz de Mier¹, Cristian Rodelo-Haad², Rafael Santamaría¹**

¹ UGC de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

² Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba

NefroPlus 2017;9(2):32-35

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego, controlado con placebo. También se realiza revisión sistemática sobre el tema.

■ Asignación

- Aleatorizada y enmascarada: se realizó asignación del orden del tratamiento de manera aleatoria. Los participantes e investigadores no conocían el orden asignado de tratamiento.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego: el seguimiento fue ciego para investigadores y participantes. El enmascaramiento se realizó usando cápsulas opacas idénticas para la preparación del placebo y tratamiento objeto de estudio.

■ Ámbito

- Fueron reclutados pacientes con hipertensión arterial (HTA) no tratados en 4 centros de atención primaria en Sídney (Australia), principalmente por médicos generalistas.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 18 años.
- Presión arterial (PA) sistólica o diastólica medida en la clínica > 140 o 90 mmHg, respectivamente, o ambas > 140/90 mmHg en 2 medidas en días separados.
- PA sistólica o diastólica ambulatoria > 135 o 85 mmHg, respectivamente, o ambas > 135/85 mmHg.
- No estar recibiendo tratamiento antihipertensivo.

■ Criterios de exclusión

- Contraindicación formal para uno o más de los componentes de la quadpill.
- Consideración por el investigador de qué cambios en el tratamiento del paciente pudieran ponerle en riesgo.

- Hipertensión arterial grave o acelerada.
- Embarazo.
- Incapacidad para proporcionar consentimiento informado.
- Tener enfermedad con expectativa de vida inferior a 3 meses.

■ Intervención

El objeto de estudio fue comparar el efecto antihipertensivo de una única cápsula con 4 fármacos antihipertensivos (quadpill) con una dosis un 25% de la dosis habitual (irbesartán 37,5 mg, amlodipino 1,25 mg, hidroclorotiazida 6,25 mg y atenolol 12,5 mg) en comparación con placebo. Para ello, los participantes fueron aleatorizados para recibir quadpill o placebo durante 4 semanas. Este tratamiento fue seguido de 2 semanas de lavado y, posteriormente, recibieron el otro tratamiento del estudio durante otras 4 semanas.

Asimismo, se completa el estudio con una revisión sistemática de la literatura evaluando la eficacia y seguridad del tratamiento con un cuarto de la dosis habitual de fármacos antihipertensivos en comparación con placebo.

■ Variables de resultado

■ Objetivo principal

- Reducción de la PA sistólica media de 24 h medida con monitorización ambulatoria a las 4 semanas.

■ Objetivos secundarios

- Reducción de la PA diastólica media de 24 h medida con monitorización ambulatoria a las 4 semanas.
- Reducción de la PA sistólica y diastólica diurna y nocturna a las 4 semanas.
- Reducción de la PA sistólica y diastólica en la clínica.
- Proporción de participantes con PA controlada al finalizar las 4 semanas de tratamiento.
- Incidencia de eventos adversos.
- Evaluación de aceptación y tolerabilidad del tratamiento.

■ Tamaño muestral



Se planeó un tamaño muestral de 50 pacientes para proporcionar un poder del 90% con alfa 0,05 para detectar diferencias en PA sistólica de 12 mmHg entre la quadpill y el placebo. El estudio finalizó tras 1 año sin alcanzar el tamaño muestral prefijado.

■ Promoción

Se declara financiación de la National Heart Foundation (Australia), la University of Sydney y el National Health and Medical Research Council of Australia. Los patrocinadores no tuvieron papel en el diseño del estudio, recolección y análisis de los datos, interpretación de los resultados y redacción del trabajo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los resultados del análisis basal de los grupos se muestran en la tabla 1.

Resultados de las variables principal y secundarias (tabla 2)

Durante el período de tratamiento con quadpill se observó un efecto positivo en la variable principal y todas las variables secundarias relacionadas con el control de la PA, mostrando un efecto antihipertensivo significativo.

No se reportaron eventos adversos serios, siendo los principales molestias gastrointestinales, cefalea, vértigo, aumento de la frecuencia urinaria e infección del tracto respiratorio.

En la revisión sistemática se identificaron 36 estudios (n = 4.721 pacientes) con 1 fármaco usando un cuarto de la dosis y 6 ensayos (n = 312 pacientes) usando 2 fármacos a dosis de un 25% de la dosis habitual, en comparación con placebo. El efecto antihipertensivo corregido por placebo fue 5/2 mmHg y 7/5 mmHg, respectivamente (ambos, p < 0,001), sin observar efectos adversos significativos.

Tabla 1. Análisis basal de los grupos

Características basales de los pacientes participantes en el estudio (n = 21)

| | |
|------------------------------------|------------------|
| Edad (años) | 58 (11) |
| Varones | 10 (48%) |
| Mujeres | 11 (52%) |
| PAS/PAD en MAPA 24 h (mmHg) | 140 (9)/87 (8) |
| PAS/PAD en consulta (mmHg) | 154 (14)/90 (11) |
| Tiempo del diagnóstico HTA (meses) | 4,2 (5,4) |
| Diabetes | 2 (10%) |
| Hiperlipemia | 5 (24%) |
| Infarto agudo de miocardio previo | 0 |
| Revascularización coronaria previa | 0 |
| Enfermedad cerebrovascular previa | 0 |
| Depresión previa | 4 (19%) |
| Tabaquismo activo | 5 (46%) |

HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Datos expresados como media (desviación estandar) o número de participantes (%).

Tabla 2. Resultados de los objetivos principal y secundarios de eficacia del tratamiento con quadpill

| | Efecto del tratamiento | p |
|-----------------|------------------------|----------|
| PAS 24 h | 18,7 (14,3-23,0) | < 0,0001 |
| PAD 24 h | 14,2 (11,5-16,9) | < 0,0001 |
| PAS diurna | 22,3 (17,7-26,9) | < 0,0001 |
| PAD diurna | 15,3 (12,6-18,1) | < 0,0001 |
| PAS nocturna | 10,4 (2,6-18,3) | 0,0128 |
| PAD nocturna | 12,5 (7,9-17,1) | < 0,0001 |
| PAS en consulta | 22,4 (16,5-28,3) | < 0,0001 |
| PAD en consulta | 13,1 (8,9-17,3) | < 0,0001 |

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Reducción de la presión arterial durante el tratamiento con quadpill corregido por el efecto del placebo, expresado como promedio de reducción (coeficiente de confianza del 95%) en mmHg.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Primer estudio controlado con placebo que demuestra que la combinación de 4 fármacos a un 25% de la dosis habitual puede ser eficaz y segura en la reducción de la PA en pacientes hipertensos de reciente diagnóstico no tratados previamente. Reconocen como principales limitaciones del estudio el pequeño tamaño muestral, el seguimiento corto y la baja potencia para la evaluación de efectos adversos. Manifiestan que es una aproximación novedosa que podría conseguir una interesante reducción de la PA con un único fármaco. Son necesarios más estudios para evaluar la contribución de los diferentes componentes y la eficacia y seguridad a largo plazo en una población más amplia de pacientes.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Son bien conocidos los beneficios del control de la PA. Sin embargo, existen dificultades para conseguir un adecuado control de la PA. El incumplimiento terapéutico en relación con la complejidad de las pautas de tratamiento y los efectos adversos suelen ser la causa del inadecuado control de la PA en pacientes hipertensos. Por ello, son bienvenidas nuevas estrategias que faciliten la cumplimentación terapéutica y minimicen los efectos adversos.

En este sentido, aunque las combinaciones de fármacos antihipertensivos no son un concepto nuevo, sí es novedoso el uso de 4 fármacos combinados a dosis reducidas, que corresponden a un 25% de la dosis habitual de cada uno de ellos. El planteamiento consiste en maximizar el efecto antihipertensivo con el uso combinado de fármacos que actúan sobre mecanismos diferentes relacionados con el control de la PA a dosis reducidas que probablemente no produzcan efectos adversos, y todo ello combinado en un único comprimido que facilite la cumplimentación terapéutica.

Como puntos fuertes del trabajo cabe destacar su diseño y los métodos de medida de la PA. Por una parte, es un estudio controlado con placebo, doble ciego, cruzado, en el que cada paciente es control de sí mismo, con aleatorización del orden de los períodos de tratamiento con quadpill y placebo, minimizando los riesgos de sesgos. Por otra parte, estudios previos han demostrado que el efecto observado del tratamiento antihipertensivo puede ser diferente dependiendo del método usado para la medida de la PA. En el estudio de Chow et al para valorar el efecto antihipertensivo de la quadpill y placebo se usa la monitorización continua ambulatoria de 24 h y la medida de la PA en clínica, y se observa un efecto antihipertensivo similar con las 2 técnicas.

Como puntos débiles cabe resaltar el pequeño tamaño muestral (no se consiguió el número de pacientes estimados en el diseño), así como la corta duración de los períodos de tratamiento y el período de lavado. Estos hechos pueden influenciar en la potencia para la valoración de la efectividad del tratamiento y la detección de eventos adversos. También es importante resaltar que los pacientes incluidos en el estudio tienen un perfil de HTA grado 1-2 sin tratamiento antihipertensivo previo y bajo riesgo vascular, que limitan la extrapolación de las conclusiones a otros pacientes hipertensos con diferente perfil de riesgo vascular.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, como también destacan los autores, el estudio puede ser considerado como un estudio piloto sobre la eficacia y la seguridad del concepto de quadpill, necesario para el planteamiento de futuros estudios necesarios a mayor escala y duración.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Interesante opción terapéutica para conseguir un efecto antihipertensivo potente de manera segura. Es importante tener en cuenta el perfil de los pacientes incluidos en el estudio (HTA de reciente diagnóstico sin tratamiento), que limita la extrapolación de los resultados a otros perfiles de pacientes con HTA no controlada. Asumiendo las limitaciones reconocidas por los autores, son necesarias más evidencias que confirmen los hallazgos y soporten su uso en la práctica clínica habitual.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Tratamiento

Subespecialidad: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Hipertensión arterial. Eficacia. Seguridad. Tratamiento. Combinaciones terapéuticas. Quadpill

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford).

¿Son eficaces y seguros los inhibidores de PCSK9 en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular?

Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.

Análisis crítico: **Aleix Cases^{1,4}, Frederic Cofan^{1,4}, Emilio Ortega^{2,4}, Miquel Camafort^{3,4}**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona

² Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona

³ Medicina Interna. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona

⁴ Grupo de Trabajo de Riesgo Cardiovascular. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2017;9(2):36-40

■ Objetivo

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea que inhibe la proproteinconvertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) y reduce los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en aproximadamente un 60%, pero su beneficio en la prevención cardiovascular estaba aún por demostrar. El objetivo del estudio Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) fue determinar la eficacia y seguridad de evolocumab en la prevención cardiovascular en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida que ya recibían tratamiento con estatinas.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La mediana de seguimiento del estudio fue de 2,2 años. Registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01764633).

■ Asignación

- Asignación aleatoria 1:1 a evolocumab o placebo mediante sistema computarizado central estratificado según valor de cLDL al final del período de cribado (< o ≥ 85 mg/dl) y región.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 1.242 centros de 49 países.

■ Pacientes

- Se incluyeron 27.564 pacientes con edades comprendidas entre 40 y 85 años, con enfermedad aterosclerótica

establecida y estable (infarto de miocardio, ictus no hemorrágico o enfermedad arterial periférica sintomática) y al menos 1 factor de riesgo mayor o 2 menores, valores de cLDL ≥ 70 mg/dl (o bien colesterol no HDL [lipoproteínas de alta densidad] ≥ 100 mg/dl) en tratamiento con estatinas y valores de triglicéridos ≤ 400 mg/dl.

■ Criterios de exclusión (más relevantes)

- Infarto de miocardio o ictus en las 4 semanas previas.
- Clase funcional de la NYHA III o IV o fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%.
- Historia de ictus hemorrágico.
- Taquicardia ventricular no controlada o recurrente.
- Cirugía cardíaca programada dentro de los 3 meses desde la aleatorización.
- Hipertensión no controlada.
- Uso de inhibidores de CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol), mipomersen o lopitamida en los 12 meses previos
- Uso previo de inhibidores de PCSK9 diferentes de evolocumab o uso de evolocumab en las 12 semanas previas.
- Hiper- o hipotiroidismo no tratados o inadecuadamente controlados.
- Insuficiencia renal grave (FGe [filtrado glomerular estimado] < 20 ml/min/1,73 m²) en el cribado.

■ Intervención

Los pacientes se aleatorizaron a evolocumab a dosis de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg al mes por vía subcutánea (según elección del paciente), frente a placebo.

■ Variables de resultado

La variable principal del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. La variable secundaria clave fue un com-

puesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. Otras variables secundarias consideradas fueron: los componentes individuales del evento secundario clave; la muerte por cualquier causa; el evento compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca; la revascularización coronaria, y el ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT). Además, se analizó el evento compuesto del Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) de eventos coronarios mayores (muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal), ictus o revascularización coronaria, así como subgrupos que incluyeron el compuesto de muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico o revascularización coronaria urgente; el evento compuesto muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal o ictus, y el evento compuesto de infarto de miocardio fatal y no fatal o ictus. La seguridad se evaluó mediante la recogida de efectos adversos de especial interés incluyendo: musculares, cataratas, del sitio de inyección, alérgicos o neurocognitivos, así como datos analíticos del laboratorio centralizado: cLDL y otros parámetros lipídicos (a los que los investigadores y pacientes estaban ciegos), análisis de funcionalismo hepático, creatinfosfocinasa, glucemia en ayunas, HbA1c (hemoglobina glucosilada) y anticuerpos antievolocumab.

■ Tamaño muestral



El cálculo del tamaño muestral se basó en la variable secundaria clave. Se estimó que se precisarían 1.630 eventos para conseguir una potencia estadística del 90%

para detectar una reducción relativa del riesgo del 15% con evolocumab.

■ Estadística

El análisis de eficacia primario se basó en el tiempo hasta la primera aparición de cualquier elemento de la variable principal. Si la probabilidad de esta variable era significativamente menor en el grupo evolocumab ($p < 0,05$), de forma jerárquica se analizarían la variable secundaria clave y después la muerte cardiovascular para un valor de significación $< 0,05$. Todos los análisis de eficacia se realizaron por intención de tratar. Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que fueron aleatorizados y recibieron una dosis del agente de estudio. Para los análisis de riesgo relativo y valores de p para análisis del tiempo hasta el evento se utilizaron los análisis de Cox y *log-rank-test*, respectivamente.

■ Promoción

El estudio FOURIER fue financiado por el laboratorio Amgen, que proporcionó la medicación y se encargó de la recogida de datos. Un comité independiente, cuyos miembros desconocían la asignación y valores de colesterol, realizó la adjudicación de eventos clínicos y de nuevos casos de diabetes. El comité independiente, liderado por el TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group, se encargó de los análisis de datos y de los resultados obtenidos, independientemente del patrocinador, así como de la redacción del manuscrito para su publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de la población

Se incluyeron en total 27.564 pacientes aleatorizados a evolocumab (13.784 pacientes) o placebo (13.780). La edad media era de 63 años, el 24,6% mujeres, el 81,1% tenía historia de infarto de miocardio, el 19,4%, de ictus no hemorrágico previo y el 13,2%, enfermedad vascular periférica. Un 69,3% recibía estatinas de alta intensidad y un 30,4%, estatinas de moderada intensidad. Un 5,2% recibía ezetimiba. La proporción de pacientes que recibían tratamientos de prevención secundaria era alta: el 92,3%, antiagregantes, el 75,6%, bloqueadores beta y el 78,2%, IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina) o ARA II (antagonista del receptor de la angiotensina II), un antialdosterónico o ambos. Los valores basales de cLDL fueron idénticos en ambos grupos.

Cambios en los valores de colesterol y otros parámetros lipídicos

Los valores de cLDL en los pacientes aleatorizados a evolocumab se redujeron desde una mediana de 92 a 30 mg/dl a las 48 semanas, una reducción del 59%, que se mantuvo en el tiempo. El cLDL se redujo a ≤ 70 , ≤ 40 y ≤ 25 mg/dl en el 87, 67 y 42% de los pacientes, respectivamente; frente al 18, 0,5 y 0,1%, respectivamente, del grupo tratado con placebo. También se observó mejoría de otros parámetros lipídicos (todos $p < 0,001$): colesterol no-HDL (el -51,2 frente al 0,4%), lipoproteína(a) (el -26,9 frente al 0%), Apo B (el -46 frente al 2,7%), cHDL (el 8,4 frente al 0,3%), colesterol total (el -35,5 frente al 0%), Apo A1 (el 6,5 frente al 2,0%) y triglicéridos (el -18,2 frente al 0,7%).

Resultados de las variables principal y secundaria clave

Al finalizar el período de seguimiento se observó una reducción relativa del riesgo del 15% de la variable principal con evolocumab, superando el 20% en la variable secundaria clave (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral), ambas significativas (tabla 1). Las curvas se separaron a lo largo del tiempo y los beneficios fueron consistentes en los diferentes subgrupos principales y para los diferentes cuartiles de cLDL basal.

Tabla 1. Eventos primarios y secundarios

| Evento | Evolocumab (n = 13.784) | Placebo (n = 13.780) | HR (IC del 95%) | |
|---|----------------------------|-------------------------|--------------------|---------|
| Evento primario | 1.344 (9,8%) | 1.563 (11,3%) | 0,85 (0,79-0,92) | < 0,001 |
| Evento clave secundario | 816 (5,9%) | 1.013 (7,4%) | 0,80 (0,73-0,88) | < 0,001 |
| Otros eventos | | | | |
| Muerte CV | 251 (1,8%) | 240 (1,7%) | 1,05 (0,88-1,25) | 0,62 |
| Por IM | 25 (0,18%) | 30 (0,22%) | 0,84 (0,49-1,42) | |
| Por ictus | 31 (0,22%) | 33(0,24%) | 0,94 (0,58-1,54) | |
| Otra causa CV | 195 (1,4%) | 177 (1,3%) | 1,10 (0,90-1,35) | |
| Mortalidad total | 444 (3,2%) | 426 (3,1%) | 1,04 (0,91-1,19) | 0,54 |
| IM | 468 (3,4%) | 639 (4,6%) | 0,73 (0,65-0,82) | < 0,001 |
| Hospitalización por angina inestable | 236 (1,7%) | 239 (1,7%) | 0,99 (0,82-1,18) | 0,89 |
| Ictus | 207 (1,5%) | 262 (1,9%) | 0,79 (0,66-0,95) | < 0,01 |
| Isquémico | 171 (1,2%) | 226 (1,6%) | 0,75 (0,62-0,92) | |
| Hemorrágico | 29 (0,21%) | 25 (0,18%) | 1,16 (0,68-1,98) | |
| Desconocido | 13 (0,09%) | 14 (0,1%) | 0,93 (0,44-1,97) | |
| Revascularización coronaria | 759 (5,5%) | 965 (7,0%) | 0,78 (0,71-0,86) | < 0,001 |
| Urgente | 403 (2,9%) | 547 (4,0%) | 0,73 (0,64-0,83) | |
| Electiva | 420 (3,0%) | 504 (3,7%) | 0,83 (0,73-0,95) | |
| Muerte CV o hospitalización por agudización de insuficiencia cardíaca | 402 (2,9%) | 408 (3,0%) | 0,98 (0,86-1,13) | 0,82 |
| Ictus isquémico o AIT | 229 (1,7%) | 295 (2,1%) | 0,77 (0,65-0,92) | 0,003 |
| Evento compuesto CTTC | 1271 (9,2%) | 1512 (11,0%) | 0,83 (0,77-0,9) | < 0,001 |

AIT: accidente isquémico transitorio; CTTC: Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration; CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*; IM: infarto de miocardio.

Dada la naturaleza jerárquica del análisis estadístico, los valores de p del objetivo primario y del objetivo secundario clave se consideran significativos, mientras que los otros valores de p deben considerarse exploratorios.

Resultados de las variables secundarias

Los beneficios de evolocumab se objetivaron en eventos no fatales con una reducción de riesgo absoluta de ictus del 0,4%, de infarto de miocardio del 1,2% o de revascularización del 1,5%. No hubo diferencias ni en mortalidad cardiovascular ni en mortalidad total entre los 2 grupos (tabla 1).

Efectos secundarios

No se observaron diferencias en las tasas de efectos adversos (totales, graves, atribuidos al fármaco o que llevaron a la retirada del fármaco de estudio) entre ambos grupos. Las tasas de eventos adversos musculares, cataratas, alteraciones neurocognitivas o ictus hemorrágico no difirieron entre ambos grupos. Las reacciones en el sitio de inyección, aunque raras, fueron más frecuentes en el grupo de evolocumab (el 2,1 frente al 1,6%), la mayoría se clasificaron como leves. Solo un 0,1% de los pacientes de cada grupo abandonaron la medicación por reacción en el sitio de inyección. Las tasas de reacciones alérgicas fueron similares en ambos grupos (el 3,1 frente al 2,9%). No se evidenciaron anticuerpos neutralizantes en los pacientes que recibieron evolocumab.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La inhibición de PCSK9 con evolocumab en un contexto de terapia con estatinas redujo los valores de cLDL a una mediana de 30 mg/dl y redujo el riesgo de eventos cardiovasculares. Estos resultados muestran que los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se benefician de la reducción de los valores de cLDL por debajo de los objetivos actuales.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio FOURIER¹ demostró una reducción marcada, en línea con estudios previos, de los valores de cLDL con evolocumab en pacientes tratados con estatinas y con enfermedad cardiovascular establecida. Ello se tradujo en una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con concentraciones basales medias de cLDL de 92 mg/dl y que recibían otros fármacos para prevención secundaria en un alto porcentaje de casos. Este escenario se aleja de la realidad clínica, por lo que los beneficios de evolocumab en práctica clínica real podrían ser incluso superiores, especialmente tras periodos de tratamiento más prolongados. Como era esperable, el descenso de riesgo fue aumentando durante el seguimiento, y fue proporcional a la reducción de los valores de cLDL según el CTTC². Estos resultados reafirman la teoría lipídica como causa de enfermedad cardiovascular, y posicionan al cLDL (independientemente del fármaco usado en su reducción) como marcador de riesgo cardiovascular en contraposición a la política de "treat-to-risk" de algunas guías³. En este sentido, el estudio GLAGOV demostró una reducción del volumen de la placa aterosclerótica coronaria con evolocumab, incluso cuando los valores de cLDL basal eran inferiores a 70 mg/dl⁴.

Respecto a la seguridad, no se apreció ninguna señal de preocupación durante el seguimiento, ni un mayor riesgo de hiperglucemia, diabetes de novo, cataratas, ictus hemorrágico, afectación osteomuscular o neurocognitiva. Este último aspecto se confirmó en el estudio EBBINGHAUS⁵, que no objetivó ningún signo de alteración neurocognitiva con evolocumab tras evaluar 4 medidas de funcionamiento cognitivo, un cuestionario de cognición cumplimentado por el paciente e informes de los investigadores, incluso en pacientes con valores de cLDL muy bajos, aunque ello deberá confirmarse en estudios a largo plazo. Otro aspecto relevante fue la baja antigenicidad de evolocumab, ya que no se registró un aumento de reacciones alérgicas ni la aparición de anticuerpos neutralizantes, a diferencia de lo observado con bocozizumab, un anticuerpo humanizado (evolocumab es totalmente humano), que perdía eficacia hipolipemiente con el tiempo por aparición de anticuerpos neutralizantes, lo que ha llevado al laboratorio a suspender el programa de su desarrollo⁶.

El impacto clínico de evolocumab se produjo a expensas de una reducción de eventos no fatales, como el riesgo de infarto de miocardio o de ictus, sin beneficio sobre la mortalidad cardiovascular, ni la mortalidad total. La ausencia de beneficio en la mortalidad puede ser atribuible al escaso tiempo de seguimiento, ya que los beneficios de la reducción de cLDL se apreciarían con el tiempo, como han demostrado estudios previos con otros hipolipemiantes, así como al valor basal de cLDL y a la alta protección cardiovascular de los pacientes incluidos. Respecto al coste-eficacia, el estudio sitúa su NNT (número necesario para tratar), basado en la reducción absoluta de riesgo, en 74 para prevenir un evento cardiovascular y, por tanto, al precio actual, su coste es elevado. Los subanálisis posteriores para identificar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse más, los estudios de coste-efectividad en marcha y el estudio ODISSEY Outcomes con alirocumab en una población diferente ayudarán a clarificar estos aspectos.

El tratamiento con evolocumab redujo significativamente los valores de Lp(a), un reconocido y emergente factor de riesgo cardiovascular⁷, para el que hasta ahora no había tratamiento. El posible beneficio adicional de su reducción será motivo de análisis futuros.

Finalmente, no hay todavía subanálisis sobre su posible beneficio en pacientes renales, y los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o terminal fueron excluidos en este estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento con evolocumab añadido al tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida reduce los valores de cLDL en un 59% con un buen perfil de seguridad, y ello se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular. Estos resultados refuerzan la hipótesis lipídica del colesterol con una nueva estrategia farmacológica y muestran que los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica pueden obtener beneficio de la reducción de los valores de cLDL por debajo de los objetivos actuales.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Inhibidores de PCSK9 y morbimortalidad cardiovascular

Subespecialidad: Riesgo cardiovascular

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Mortalidad cardiovascular. Infarto de miocardio. Ictus. Revascularización coronaria. Prevención secundaria. Inhibidores de PCSK9. Estatinas. cLDL. Lipoproteína(a)

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-72.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
4. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:2373-84.
5. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633-43.
6. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527-39.
7. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J.* 2017;38:1553-60.

¿El tratamiento precoz con agentes estimuladores de la eritropoyesis en pacientes sin anemia puede retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica moderada?

Fliser D, Dellanna F, Koch M, Wiggerhauser A; PRIMAVERA study group. Early low-dose erythropoiesis-stimulating agent therapy and progression of moderate chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:279-87.

Análisis crítico: **Patricia Martínez Miguel, Diego Rodríguez-Puyol**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.

NefroPlus 2017;9(2):41-44

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego, multicéntrico, de 24 meses de seguimiento.

■ Asignación



Los pacientes se estratificaron de acuerdo a la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o ser portadores de trasplante renal, y después fueron aleatorizados 1:1 para recibir tratamiento con activador continuo del receptor de la eritropoyetina (CERA) o placebo. La asignación fue enmascarada para los pacientes.

■ Enmascaramiento



Simple ciego, con seguimiento enmascarado para el paciente.

■ Ámbito



Estudio multicéntrico realizado en 30 centros de nefrología y de trasplante en Alemania.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Filtrado glomerular estimado (FGe) mediante fórmula MDRD (*modification of diet in renal disease*) entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²; ratio albúmina-creatinina (Cr) en orina < 3.000 mg/g o proteinuria < 3.000 mg/24 h; diagnóstico de DM2 o ser portador de trasplante renal al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Por dificultades para el reclutamiento se modificaron los criterios de inclusión, retirándose algunas limitaciones que se habían considerado inicialmente: ratio albúmina-Cr en orina > 50 y < 3.000 mg/g o proteinuria < 3.000 mg/24 h y trasplante renal realizado en los 10 últimos años.

■ Criterios de exclusión

Hemoglobina (Hb) < 11 o > 14 g/dl; presión arterial sistólica (PAS) media > 140 mmHg o presión arte-

rial diastólica (PAD) media > 90 mmHg; inicio de tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en los 3 meses previos al cribado; déficit de hierro evaluado por ferritina sérica e índice de saturación de transferrina; trasplante no renal; infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular (ACVA) en los 6 meses previos a la inclusión; cardiopatía isquémica grave o inestable; insuficiencia cardíaca crónica clase III o IV de la New York Heart Association; enfermedad inflamatoria sintomática o no controlada; infección aguda o sepsis; proteína C reactiva > 15 mg/l; deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico.

■ Intervención

De los 426 pacientes cribados, 241 fueron aleatorizados, 235 formaron el grupo de intención de tratar y 159 finalizaron el período de seguimiento de 24 meses.

■ Grupo de tratamiento

N = 115, 64 DM2 y 51 trasplantados. Dosis inicial de CERA 30 µg/mes, pudiendo aumentarse a 50 o 75 µg/mes para mantener concentración de Hb ± 1,5 g/dl del valor basal, con incremento de dosis si Hb desciende más de 1 g/dl y descenso de dosis si Hb aumenta más de 1 g/dl.

■ Grupo placebo

N = 120, 71 pacientes con DM2 y 49 trasplantados.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Cambio anual del FGe mediante fórmula MDRD durante el período de seguimiento.

■ Variables secundarias

Cambio anual del FGe mediante fórmula CKD-EPI, cambios en Cr sérica, ratio albúmina-Cr y cistatina C sérica respecto al valor basal.

■ Tamaño muestral



Inicialmente se consideró que debían incluirse 400 pacientes en el estudio, 200 con DM2 y 200 trasplantados, con el fin de conseguir una potencia estadística del 90% para detectar diferencias clínicamente relevantes de 1,5 ml/min/1,73 m² en la reducción anual del FGe entre los grupos de tratamiento, asumiendo que en el grupo placebo se esperaba encontrar una disminución del FGe de 2-3 ml/min/1,73 m² anual. Por difi-

cultades en el reclutamiento, el tamaño muestral tuvo que reducirse a 240 pacientes, limitándose la potencia estadística a un 80%.

■ Promoción

D.F. es miembro del consejo asesor de Roche y Amgen. A.W. es empleado de Roche. Varios autores reconocen haber recibido apoyo económico de Jansen, Amgen, Celgene, Hexal, Otsuka y Roche.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los 2 grupos de tratamiento (CERA o placebo) fueron homogéneos en cuanto a sus características basales. También lo fueron los subgrupos de pacientes diabéticos o previamente trasplantados. La edad media en los 2 grupos fue de 63 años, con predominio de varones (el 61,7% en el grupo CERA y el 63,3% en el grupo de placebo). No hubo diferencias entre grupos respecto a la comorbilidad (hipertensión arterial [HTA], hiperuricemia, hiperparatiroidismo secundario, enfermedad arterial coronaria, nefropatía diabética, anemia de origen renal, insuficiencia renal, obesidad). Recibieron tratamiento con bloqueadores del SRAA el 81,7% de los pacientes en el grupo CERA y el 83,3% en el grupo placebo y suplementos de hierro el 9,6% en el grupo CERA y el 9,2% en el grupo placebo. La Hb basal fue de 12,7 g/dl en el grupo CERA y de 13 g/dl en el grupo placebo. El FGe por fórmula MDRD fue de 39,2 ml/min/1,73 m² en el grupo CERA y de 39,3 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo.

Variable principal

Como viene reflejado en la tabla 1, no se encontraron diferencias en la variable principal del estudio, consistente en el descenso anual del FGe medido mediante fórmula MDRD en el grupo de tratamiento y en el grupo control. Cuando se analizaron los subgrupos de pacientes con DM2 y trasplantados renales, tampoco se observaron diferencias.

Variabes secundarias

No hubo diferencias en el descenso anual del FGe mediante fórmula CKD-EPI, con un descenso de 0,5 (-2,6 a 3,8) en el grupo CERA y de 0,3 (-2,4 a 3,7) en el grupo control ($p = 0,7$). Tampoco hubo cambios significativos en la Cr sérica, la ratio albúmina-Cr y la cistatina C en el grupo de tratamiento ni en el grupo control a lo largo del seguimiento (tabla 2).

Efectos secundarios

Se refirieron efectos adversos en un 84,7 % de pacientes en el grupo CERA y en un 86,3% en el grupo placebo, siendo los más frecuentes nasofaringitis, tos, infección del tracto urinario, diarrea, edemas periféricos e HTA. El 22% de los pacientes tratados con CERA y el 16,2% de los pacientes tratados con placebo presentaron efectos adversos que podrían tener relación con el fármaco del estudio. De estos, los más frecuentes en el grupo CERA fueron aumento de Hb ($n = 3$) e HTA ($n = 5$). Se produjeron efectos adversos serios que pudieran tener relación con el fármaco en estudio en el 6,8% de pacientes en el grupo CERA (disnea, parada cardíaca, dolor torácico, muerte súbita, amnesia global transitoria, descenso de Hb e insuficiencia renal) y en el 5,1% de pacientes en el grupo placebo (fibrilación auricular, gripe, infección del tracto urinario, adenocarcinoma, lipoma, ACVA y DM2). Los efectos adversos obligaron a abandonar el estudio al 11% de los pacientes en el grupo CERA y al 8,5% de los pacientes en el grupo placebo. La causa más frecuente de abandono fue el aumento de la Hb (2 pacientes en el grupo CERA) y la anemia (3 pacientes en el grupo placebo).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) moderada debida a DM2 o con trasplante renal mostraron una función renal estable durante el período de seguimiento, sin diferencias en la progresión de microalbuminuria entre los grupos. Debido a la ausencia de deterioro de la función renal en el grupo control, no se pueden extraer conclusiones respecto a la existencia o no de un posible efecto renoprotector de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE).

Tabla 1. Variable principal

| Variable principal | grupo CERA (n = 115) | GRUPO placebo (n = 120) | p |
|---|----------------------|-------------------------|------|
| FGe (MDRD ml/min/1,73 m²) | | | 0,6 |
| Basal, media (DE) | 40,7 (9,8) | 39,8 (9,2) | |
| Final, media (DE) | 39,0 (11,6) | 39,7 (10,6) | |
| Descenso anual FGe, mediana (rango intercuartílico) | 0,5 (-2,2 a 3,8) | 0,4 (-2,0 a 3,2) | |
| DM2 | | | |
| FGe (MDRD ml/min/1,73 m²) | | | 0,27 |
| Basal, media (DE) | 39,0 (9,1) | 39,7 (9,4) | |
| Final, media (DE) | 37,4 (12,4) | 39,1 (11,1) | |
| Descenso anual FGe, mediana (rango intercuartílico) | 1,3 (-2,0 a 5,0) | 0,4 (-2,8 a 3,9) | |
| Portadores de trasplante renal | | | |
| FGe (MDRD ml/min/1,73 m²) | | | 0,5 |
| Basal, media (DE) | 42,6 (9,9) | 41,0 (9,2) | |
| Final, media (DE) | 41,6 (10,9) | 42,0 (9,2) | |
| Descenso anual FGe, mediana (rango intercuartílico) | -0,1 (-2,6 a 2,9) | -1,2 (0,4 a 2,2) | |

CERA: activador continuo del receptor de la eritropoyetina; DE: desviación estándar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado; MDRD: *modification of diet in renal disease*.

Tabla 2. Variables secundarias

| Variabes secundarias | Grupo CERA (n = 115) | Grupo placebo (n = 120) |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Cr sérica (µmol) | | |
| Basal, media (DE) | 148 (32) | 149 (36) |
| Final, media (DE) | 152 (38) | 154 (63) |
| Cambio anual, media (DE) | 7 (25) | 8 (49) |
| Ratio albúmina-Cr (mg/g) | | |
| Basal, media (DE) | 261 (564) | 237 (700) |
| Final, media (DE) | 424 (821) | 327 (739) |
| Cambio anual, media (DE) | 129 (593) | 52 (506) |
| Cistatina C sérica (mg/l) | | |
| Basal, media (DE) | 1,79 (0,39) | 41,0 (9,2) |
| Final, media (DE) | 1,85 (0,50) | 42,0 (9,2) |
| Cambio anual, media (DE) | 0,07 (0,29) | 0,02 (0,35) |

CERA: activador continuo del receptor de la eritropoyetina; Cr: creatinina; DE: desviación estándar.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un ensayo clínico con un diseño metodológico correcto, salvo por ciertos sesgos y limitaciones, que se explican a continuación, y que tienen graves consecuencias, ya que no es posible encontrar una respuesta a la pregunta planteada en el estudio, referida a si el tratamiento precoz con AEE podría enlentecer la progresión de la ERC.

En primer lugar, el estudio presenta un sesgo en la selección de los pacientes. Los autores, basándose en estudios publicados¹⁻³ acerca de los factores que predicen la progresión de la ERC, esperaban encontrar en la muestra obtenida, consistente en pacientes portadores de trasplante renal y en pacientes con DM2, con FGe entre 30 y 59 ml/min/1,73 m², un descenso en el FGe de 2-3 ml/min/1,73 m² anual. Sin embargo, esta predicción no fue cierta, manteniéndose sin cambios el FGe en el grupo placebo durante el seguimiento, lo que hace imposible poder demostrar un beneficio con la utilización de AEE sobre la progresión de la ERC.

Por otro lado, el tamaño muestral del estudio fue inferior al estimado para conseguir encontrar una diferencia clínicamente significativa de 1,5 ml/min/1,73 m² en la progresión anual de la ERC entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo, con una potencia estadística del 90%. Para conseguir este resultado se consideró que el tamaño muestral debía ser de 400 pacientes, pero debido a dificultades para el reclutamiento, tuvo que reducirse a 240 pacientes, limitándose la potencia estadística del estudio al 80%. Para intentar aumentar el número de pacientes también tuvieron que ampliarse los criterios de inclusión, lo que hizo que la muestra fuese más heterogénea.

Para poder responder a la pregunta planteada en el estudio, los autores proponen en un futuro identificar a los pacientes con un descenso progresivo en el FGe antes de la aleatorización. También sería necesario reclutar un mayor número de pacientes para conseguir una mayor potencia estadística.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio no permite conocer si el tratamiento precoz con AEE enlentece la progresión de la ERC, debido fundamentalmente a un sesgo en la selección de los pacientes. Para poder responder a la pregunta planteada, sería necesario realizar un nuevo diseño en el que se asegure que los pacientes estudiados presentan un descenso progresivo del FGe, con el fin de analizar el efecto de la intervención en estos pacientes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Progresión de la enfermedad renal crónica

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Ensayo clínico. Progresión de la enfermedad renal crónica. Anemia. Agentes estimuladores de la eritropoyesis

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

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—

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al; CKD Prognosis Consortium. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;315:164-74.
2. Peeters MJ, Van Zuilen AD, Van den Brand JA, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels JF; MASTERPLAN Study Group. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1773-9.
3. Marks A, Fluck N, Prescott GJ, Robertson L, Simpson WG, Cairns Smith W, et al. Looking to the future: predicting renal replacement outcomes in a large community cohort with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1507-17.

¿Añadir un antagonista del receptor mineralocorticoide a un bloqueo simple con IECA o ARA II mejora el pronóstico de la nefropatía diabética?

Sun LJ, Sun YN, Shan JP, Jiang JR. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2017;8:609-18.

Análisis crítico: Juan A. Martín Navarro, Vladimir Petkov Stoyanov, María José Gutiérrez Sánchez, María del Carmen Jiménez Herrero

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario del Tajo. Aranjuez, Madrid

NefroPlus 2017;9(2):45-47

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Revisión sistemática y metaanálisis de seguridad.

■ Fuente de datos

Búsqueda en Embase, en registro central de ensayos clínicos de Cochrane y en PubMed desde enero de 2002 hasta junio de 2016 en inglés complementado con revisión de listas de referencias, búsquedas manuales en revistas relevantes y correspondencia directa con los autores. Palabras utilizadas en la búsqueda: aldactone, bloqueo de receptor mineralocorticoide, antagonista de aldosterona, nefropatía diabética, albuminuria, índice de filtración glomerular y proteinuria.

■ Criterios de inclusión de estudios

Estudios aleatorizados controlados que comparasen la evolución de pacientes con nefropatía diabética (ND) tratados con monoterapia (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II [ARA II]) frente a pacientes tratados con doble terapia (IECA o ARA II más antagonistas de receptores de mineralocorticoides [ARMC] incluyendo espironolactona, eplerenona y finerenona).

■ Criterios de exclusión de estudios

Casos aislados, comentarios, artículos de revisión, resúmenes, series de casos y estudios de grupos de cohortes sencillas.

■ Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada por 2 autores siguiendo la lista de verificación de revisiones sistemáticas de la Cochrane Database. Las discrepancias se resolvieron por consenso o invitando a otros revisores.

■ Evaluación de la calidad

Se indica un riesgo de sesgo bajo evaluado independientemente por 2 autores mediante la herramienta Revman 5.3. Se tuvo en cuenta la generación de secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de los participantes y el personal, el cegamiento de la evaluación de los resultados, los datos de resultados incompletos, los informes selectivos de resultados y otras fuentes potenciales de sesgo.

■ Tratamiento de los resultados

Las variables de resultado fueron la excreción de albúmina urinaria (EAU), el índice de EAU/creatinina (EAU/Cr), las variaciones del filtrado glomerular (FG), la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD). Se evaluó como efecto indeseable el riesgo de desarrollar hiperpotasemia (HP). En parámetros dicotómicos (HP) se calcularon los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) mediante modelos binarios de efecto aleatorio para metaanálisis. En parámetros continuos (FG, EAU, etc.), la diferencia media (DM) y los IC del 95%. La heterogeneidad se evaluó con las pruebas χ^2 e I^2 . Se evaluaron los resultados no heterogéneos ($I^2 < 50\%$) mediante un modelo de efectos fijos y los heterogéneos ($I^2 > 50\%$) mediante un modelo de efectos aleatorizados. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Representación gráfica mediante diagrama de bosques.

■ Promoción

No declaran conflicto de intereses. Estudio sufragado por el Departamento de Investigación Científica del Hospital Xinhua en China (No. 13YJ15).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se evaluaron 772 citas, reducidas a 18 que incluían ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECC) con un total de 1.786 pacientes. Siete estudios (n = 287) contemplaban la EUA; 4 la EUA/Cr, de estos, solo 3 proporcionaban datos desde el inicio hasta el fin del estudio; 11 estudios comparaban la evolución del FG; 10 estudios daban datos sobre la PA, pero solo 3 desde el inicio al fin del estudio; 16 estudios (n = 1.684) indicaban la presencia de HP (tabla 1).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La terapia dual con IECA o ARA II + ARMC mejora la EUA y la EUA/Cr, no supone cambios en el FG, disminuye la PAS y la PAD y eleva considerablemente el riesgo de HP en pacientes con ND.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La inhibición simple del sistema renina-angiotensina-aldosterona no siempre consigue mejorar la evolución de la ND. Se acepta que es debido al escape de aldosterona, por ello resulta importante estudiar si el doble bloqueo añadiendo un antagonista específico de los receptores mineralocorticoides mejoraría el pronóstico de la enfermedad. En este caso se presenta un metaanálisis rigurosamente diseñado, pero lastrado por problemas estructurales serios. Los estudios incluidos son heterogéneos, de pequeño tamaño y seguimiento temporal y no resultan homogéneos en dosis y esquemas terapéuticos, ni distingue entre diabetes mellitus tipo 1/tipo 2. Especialmente interesante parece la inclusión de la finerenona, principio activo más selectivo que la espironolactona y de mayor potencia que la eplerenona, aunque solo un estudio está realizado con ella. Otro dato interesante es la estabilidad del FG ante un doble bloqueo pese al aumento de riesgo de HP.

Tabla 1. Comparación de monoterapia (IECA o ARA II) frente a terapia dual (IECA o ARA II + ARMC) en nefropatía diabética

| | n | DM | IC del 95% | p | RR | Heterogeneidad |
|----------------------------------|---------|---------|--------------------|-----------|-----------------|---|
| Descenso EUA | 287 | -69,38 | (-103,53 a -35,22) | < 0,0001 | | No (χ^2 : 7,84; I^2 : 23%; p = 0,25) |
| Descenso EUA/Cr | | -215,74 | (-409,22 a -22,26) | 0,03 | | Sí (χ^2 : 61,09; I^2 : 95%; p < 0,00001) |
| % descenso EUA/Cr | | -14,71 | (-29,03 a -0,39) | 0,04 | | No (χ^2 : 1,47; I^2 : 0%; p = 0,48) |
| Cambio en FG | | -2,48 | (-4,96 a 0,0) | 0,05 | | No (χ^2 : 3,73; I^2 : 0%; p = 0,96) |
| Cambio FG de inicio a fin | | 4,32 | (-3,58 a 12,23) | 0,28 | | Sí (χ^2 : 3,35; I^2 : 70%; p = 0,07) |
| Cambio PAS | 296/281 | -5,61 | (-9,38 a -1,84) | 0,004 | | Sí (χ^2 : 29,05; I^2 : 69%; p = 0,006) |
| Cambio PAD | 296/281 | -2,17 | (-4,23 a -0,11) | 0,004 | | Sí (χ^2 : 31,31; I^2 : 71%; p = 0,003) |
| HP | | | | < 0,00001 | 3,74 (2,3-6,09) | No (χ^2 : 8,98; I^2 : 0%; p = 0,62) |

ARA II: antagonista del receptor AT1 de angiotensina II; ARMC: antagonista del receptor mineralocorticoide; DM: diferencia media; EUA: excreción urinaria de albúmina; EUA/Cr: índice de excreción urinaria de albúmina/creatinina; FG: filtrado glomerular; HP: hipopotasemia; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; RR: riesgo relativo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidimos con los autores en que el doble bloqueo parece controlar la ND asumiendo un mayor riesgo de HP. La evaluación de la HP es imprecisa al contemplarla como una variable dicotómica y no variable. Para sacar conclusiones de mayor peso sería necesario un estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo y doble ciego más homogéneo en los criterios de inclusión y en los esquemas terapéuticos y con una potencia estadística más elevada.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefropatía diabética.

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Aldosterona. Receptor mineralocorticoide. Albuminuria. Nefropatía diabética. Inhibidores de enzima de conversión de angiotensina. Antagonistas de receptores tipo 2 de angiotensina. Bloqueo dual. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hipertensión. Revisión sistemática. Metaanálisis

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

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

¿Aporta dapagliflozina ventajas en protección renal y cardiovascular no dependientes de su efecto glucosúrico, aun en estadios avanzados de enfermedad renal crónica?

Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:751-9.

Análisis crítico: **Miguel Rodeles del Pozo**

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

NefroPlus 2017;9(2):48-50

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Metaanálisis de 11 estudios en fase 3 con al menos 24 semanas de duración.

■ Asignación

- Los estudios buscaban mostrar la eficacia de dapagliflozina, un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) en pacientes en distintos estadios de enfermedad renal crónica (ERC) y, además, recogían datos de interés cardiovascular (CV).

■ Ámbito

- Se trata de un metaanálisis con estudios multicéntricos realizados en Norteamérica y Europa Occidental. Del resto del orbe solo en sendos estudios hubo participación de Brasil o India.

■ Pacientes

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en distintos estadios de ERC, además en algún caso con alto riesgo CV. De un total de 4.404 pacientes estudiados, 1.394 tenían un filtrado glomerular estimado (FGe) > 90 ml/min, 2.484, un FGe entre 60 y 90 ml/min y en 526 de los pacientes su FGe era entre 45 y 60 ml/min.

■ Intervención

La dapagliflozina se usó en monoterapia o se asoció a otros antidiabéticos orales o a insulina. Los estudios se realizaron en fase 3 y se evaluaron los resultados obtenidos a lo largo de las 24 semanas después del inicio del tratamiento con dapagliflozina.

■ Variables de resultado

Al tratarse de enfermos en distintos estadios de ERC se evaluó el descenso del efecto terapéutico en los pacientes con el declinar de la función renal, medido como cambios en los valores de hemoglobina A1c (HbA1c). Además se evaluó el efecto del fármaco sobre los distintos factores CV analizados. Estos fueron: peso corporal, presión arterial (PA), presión de pulso, cociente albúmina/creatinina urinarias, valor de hematocrito, ácido úrico y bicarbonato. Se evaluaron también posibles efectos adversos.

■ Promoción

Los estudios sobre los que ha trabajado este metaanálisis estaban promovidos por Boehringer Ingelheim o por AstraZeneca. Alguno de los autores del metaanálisis son trabajadores de AstraZeneca.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

El objetivo de este multianálisis fue caracterizar el efecto de la dapagliflozina en los distintos estadios de función renal y sobre múltiples marcadores de riesgo CV. Así, el efecto sobre el descenso de la HbA1c declina en los distintos estadios de ERC. Usando 10 mg/día de dapagliflozina frente a placebo en ERC I se consigue una reducción en la HbA1c del 0,6%, en ERC II, del 0,5% y en ERC IIIa, del 0,3%, en cada uno de los casos $p < 0,001$.

Variables secundarias

El descenso de la PA sistólica fue similar en cada subgrupo y varió entre 4,3 y 2,6 mmHg. También fue similar en cada subgrupo el descenso de peso (entre 2,3 y 1,8 kg en 24 semanas), de ácido úrico y de presión de pulso. El bicarbonato mostró un descenso moderado y similar en todos los subgrupos. En el control a la semana 4 de seguimiento, todos los grupos mostraron un descenso en

FGe, que a partir de la semana 8 se recuperó sin llegar al valor basal. Todos los pacientes que presentaban microalbuminuria al comienzo del seguimiento mostraron un descenso de esta en cada subgrupo, que fue mayor en los pacientes con ERC III, en todos los casos $p < 0,001$. Los descensos de PA y peso corporal durante el tratamiento con dapagliflozina se mostraron paralelos al descenso de HbA1c y en cada nivel de FGe. Y en sentido contrario se observó un aumento del hematocrito en relación con el descenso de HbA1c, de nuevo en todos los grupos.

Efectos adversos. En todos los grupos tratados con dapagliflozina frente a placebo se presentaron infecciones urinarias y especialmente en genitales externos. Los pacientes del grupo con ERC I presentaron mayor incidencia de hipoglucemias. Los pacientes del grupo ERC III presentaron mayor proporción de deterioro de la función renal respecto al placebo que los otros subgrupos. Ninguno de los subgrupos presentó efectos adversos graves en comparación con placebo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores postulan que la dapagliflozina podría tener un papel en la renoprotección y protección CV, aun en estadios avanzados de ERC. Especulan que la dapagliflozina aporta más susceptibilidad a los cambios en la natriuresis. Así, aunque el efecto glucosúrico y la excreción de sodio se van perdiendo según disminuye el filtrado glomerular, esa mayor sensibilidad permite el descenso mantenido de la PA, la microalbuminuria y el peso en estadio ERC III.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Si bien se trata de un metaanálisis, los estudios utilizados adolecen de defectos. La población analizada es prácticamente solo norteamericana y de Europa Occidental, con un estilo de vida excesivamente homogéneo, ideal para el estudio, aunque en menor medida para extrapolar a otras áreas del planeta. Además, sorprendentemente, el porcentaje de blancos fue superior al 80%. Todos los trabajos, al estar en fase 3, fueron estudios patrocinados, aunque un buen metaanálisis debería haber incluido otros. Por último, no se trata de un entorno clínico real.

Los estudios analizados estuvieron bien diseñados, aleatorizados y fueron doble ciego, por lo que las conclusiones a las que llegaron nos permiten usar ahora estos fármacos tan prometedores. Pero las conclusiones a las que los autores del presente trabajo quieren llegar van más allá de lo que en realidad encuentran. Con los datos actuales, los ISGLT2 tienen un amplio campo de uso, tanto en monoterapia como en terapia combinada, pero también sus limitaciones con la pérdida de eficacia en su objetivo principal, que es el control de la glucemia, según progresa la disfunción renal. En el momento actual, el uso de dapagliflozina está contraindicado en los diabéticos con ERC estadio III o más avanzado. Por tanto, sugerir su uso en pacientes con FGe < 60 ml/min buscando no ya el control glucémico sino, en realidad, un efecto natriurético es atrevido, pero inadecuado. Seguro que estudios en fase IV darán o quitarán razones.

Con el uso clínico y a más largo plazo pueden aparecer otros efectos beneficiosos como postulan los autores, pero también indeseados efectos adversos. Así, Zinman et al encuentran beneficios en pacientes con importantes factores de riesgo CV¹. Pero también se encuentran graves riesgos, como amputaciones².

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los ISGLT2, como dapagliflozina, son fármacos con interés clínico tanto para su objetivo terapéutico principal como por los potenciales beneficios CV que tienen. Pero su uso generalizado es reciente y la balanza se inclinará en un sentido u otro. Mientras tanto usémoslos para lo que fueron pensados.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefroprotección, protección cardiovascular

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Peso corporal. Enfermedad cardiovascular. Diabetes mellitus tipo 2. Antidiabéticos orales. Natriuresis. Albuminuria. Presión arterial. Nefropatía diabética. Enfermedad renal crónica. Factores de riesgo. Gliflozina. SGLT

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
2. FDA. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>

¿Se obtienen resultados similares al iniciar hemodiálisis de forma incremental que si comenzamos con 3 sesiones semanales?

Park JI, Park JT, Kim YL, Kang SW, Yang CW, Kim NH, et al; CRC for ESRD Investigators. Comparison of outcomes between the incremental and thrice-weekly initiation of hemodialysis: a propensity-matched study of a prospective cohort in Korea. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:355-63.

Análisis crítico: **Javier Deira¹, Miguel Ángel Suárez², Emilio García-Cabrera³**

¹ Sección de Nefrología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

² Unidad de Nefrología y Hemodiálisis. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia, Cáceres

³ Departamento de Investigación CRO. Delos Clinical. Sevilla

NefroPlus 2017;9(2):51-54

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Diseño

Estudio multicéntrico nacional, prospectivo y de cohortes, realizado entre agosto de 2008 y septiembre de 2014.

■ Asignación



Observacional. Los pacientes se asignaron, según la frecuencia con que iniciaron programa de hemodiálisis (HD), al grupo de 3 sesiones por semana (HD3xS) o al grupo de inicio con 1 o 2 por semana (incremental o HDi). Se aplicó un pareamiento por puntuación de propensión (PSM, del inglés *propensity score match*) ajustado mediante un análisis de regresión logística para la edad, el sexo, la enfermedad renal, la diuresis/24 h y los valores séricos de albúmina o urea. Los grupos se parearon usando el método del "vecino más próximo", con un índice de 2:1, sin reemplazar y con un "ancho de pinza" de 0,2.

■ Enmascaramiento



Ninguno (no es un estudio de intervención).

■ Registro

Los autores mencionan un registro en ClinicalTrials.gov (NCT00931970), Mode of Dialysis Therapy and Outcomes in End Stage Renal Disease (ESRD). El estudio registrado, también observacional y de cohortes, compara pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo (TRS) en función de la técnica, no según la frecuencia de sesiones semanales en HD. Probablemente, de ese diseño se hayan realizado subestudios como el que aquí se comenta.

■ Seguimiento

Cuarenta y ocho meses para la supervivencia, 3 y 12 meses para la calidad de vida o la depresión y 12 meses para los parámetros clínicos.

■ Ámbito



Participaron 31 hospitales de Corea. Fue desarrollado por el Korean Clinical Research Center for End-Stage Renal Disease.

■ Pacientes y tamaño de la muestra



Se incluyeron todos los pacientes incidentes mayores de 20 años que dieron su consentimiento informado por escrito.

Fueron identificados 1.528 pacientes, de los cuales 822 tenían la información necesaria para ser enrolados en el grupo trisemanal (HD3xS) y 105 en el grupo incremental (HDi). Se parearon 312: 207 en el HD3xS y 105 en el HDi.

■ Intervención

Ninguna.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

La variable principal fue la mortalidad de cualquier causa.

■ Variables secundarias

Las variables secundarias fueron: la mortalidad de origen cardiovascular, la calidad de vida o la depresión, y distintos parámetros clínicos (incluidos la diuresis o la escala nutricional subjetiva global [SGA]).

Para cada paciente se evaluaron, entre otros, la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) por la fórmula de CKD-EPI, el índice de comorbilidad de Charlson (ICcm) modificado para la enfermedad renal crónica, la encuesta de calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) incluida su forma corta (SF), el inventario de depresión de Beck (BDI), una SGA, la dosis de diálisis (mediante el spKt/V, la RRU [relación de reducción de urea] y el índice de diálisis [Kt/V, siendo K el aclaramiento del dializador, t el tiempo de duración y V el volumen de distribución de la urea] semanal) y la ingesta de líquidos semanal (mediante la suma semanal de ultrafiltración [UF] y la orina de 24 h x 7).

■ Promoción o patrocinio

Los autores reconocen haber recibido una beca del Korean Healthcare Technology R&D Project, perteneciente al Ministerio de Salud y Bienestar de la República de Corea del Sur (HI10C020). No declaran ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características basales

Los pacientes incluidos en HDi eran mayores, y con menor tasa de diabetes o hipertensión como enfermedad renal primaria. Mostraban mejor situación nutricional (medida por albúmina y SGA), y valores menores de urea, fósforo y ácido úrico. El FGe era similar ($7,5 \pm 3,4$ en HDi y $7,3 \pm 6,5$ en HD3xS). En el texto figura que la UF por sesión (en kilogramos) es significativamente mayor en los pacientes en HDi; esto posiblemente sea un error (el dato que se muestra en la tabla 1 es de $1,1 \pm 1$ kg y de $1,4 \pm 1,2$ kg en los pacientes que empiezan con HD3xS). Una vez realizado el pareamiento, todas las características basales, incluidas las covariables utilizadas para el PSM, fueron similares entre ambos grupos, excepto lógicamente el Kt/V semanal.

Análisis de supervivencia

Entre los pacientes pareados (207 y 105, respectivamente), la mortalidad de cualquier causa fue similar, con un riesgo relativo (RR) de 1,10 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,62-1,97) para el grupo de HD3xS. Tampoco encuentran diferencias en cuanto a la mortalidad cuando subdividen a estos pacientes según el volumen de diuresis inicial ($>$ o $<$ de 500 ml/24 h).

Obtienen resultados similares con todos los pacientes, es decir, antes de ser pareados (RR: 1,03; IC del 95%, 0,62-1,71) para el grupo de HD3xS.

Tampoco encuentran diferencias entre ambos grupos en la mortalidad de origen cardiovascular (variable secundaria), ni antes o después del emparejamiento (datos no mostrados por los autores en el artículo).

Tabla 1. Resultados clínicos a los 12 meses de iniciar la hemodiálisis (HD)

| Variables | Antes del pareado | | | Después del pareado | | |
|---------------------|-------------------|--------------|-------|---------------------|--------------|-------|
| | HD3xS (n = 436) | HDi (n = 57) | p | HD3xS (n = 108) | HDi (n = 57) | p |
| Hb (g/dl) | 10,7 ± 1,3 | 10,9 ± 1,1 | 0,291 | 10,9 ± 1,3 | 10,9 ± 1,1 | 0,936 |
| Fósforo (mg/dl) | 4,6 ± 1,4 | 4,7 ± 1,5 | 0,622 | 4,5 ± 1,2 | 4,7 ± 1,5 | 0,312 |
| Ácido úrico (mg/dl) | 6,8 ± 1,8 | 7,5 ± 2,2 | 0,011 | 6,6 ± 1,7 | 7,5 ± 2,2 | 0,013 |
| Albúmina (g/dl) | 3,9 ± 0,5 | 4,0 ± 0,4 | 0,520 | 3,9 ± 0,5 | 4,0 ± 0,4 | 0,471 |
| BUN (mg/dl) | 56,5 ± 19 | 65,2 ± 23,5 | 0,002 | 52,5 ± 17,7 | 65,2 ± 23,5 | 0,001 |
| Creatinina (mg/dl) | 8,8 ± 3,3 | 9,8 ± 4,0 | 0,056 | 8,3 ± 2,7 | 9,8 ± 4,0 | 0,017 |
| Orina 24 h (ml) | 409 ± 498 | 531 ± 522 | 0,167 | 416 ± 412 | 531 ± 522 | 0,228 |
| > 500 ml | 144 (33) | 22 (38,6) | 0,107 | 33 (30,6) | 22 (38,6) | 0,416 |
| < 500 ml | 85 (19,5) | 16 (28,1) | 0,107 | 28 (25,9) | 16 (28,1) | 0,416 |
| Desconocida | 207(47,5) | 19 (33,3) | 0,107 | 47 (43,5) | 19 (33,3) | 0,416 |
| SGA | | | 0,134 | | | 0,717 |
| A | 311(87,6) | 41 (95,3) | | 78 (91,8) | 41 (95,3) | |
| B | 44 (12,4) | 2 (4,7) | | 7 (8,2) | 2 (4,7) | |
| C | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |

BUN: nitrógeno ureico en sangre; Hb: hemoglobina; HD3xS: hemodiálisis, 3 sesiones por semana; HDi: hemodiálisis incremental, 1 o 2 sesiones por semana; SGA: escala nutricional subjetiva global (A, normal o bien nutrido; B, moderadamente malnutrido; C, desnutrición grave).

Los datos se muestran como medias ± desviación estándar o como número (%).

Calidad de vida y depresión

A los 3 meses del inicio de la HD, un 49% de los pacientes en HD3xS y un 46% en HDi completaron ambas encuestas. Según los autores, no había diferencias clínicas importantes entre las subpoblaciones que las habían completado y las que no. Los pacientes en HDi valoraron mejor los síntomas y problemas relacionados con la enfermedad renal ($82,2 \pm 11,4$ puntos) que los pacientes con HD3xS antes ($77,7 \pm 16,6$ puntos; $p = 0,017$) y después de ser pareados ($77,1 \pm 17,4$ puntos; $p = 0,039$). No había diferencias en el resto de ítems en la KDQOL-SF ni en la BDI. A los 12 meses solo existían datos en un 27,2% de pacientes. Una vez realizado el emparejamiento (51 pacientes en HD3xS y 31 en HDi), ningún parámetro de ambos cuestionarios mostró diferencias significativas.

Parámetros clínicos a los 12 meses

Se muestran datos en el 50% de pacientes que iniciaron HD (436 en HD3xS y 57 en HDi). Los valores de ácido úrico, urea y creatinina sérica fueron mayores en los pacientes que iniciaron con HDi. No había diferencias en la diuresis.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que iniciar HD de forma incremental presenta iguales resultados que hacerlo con 3 veces por semana, en cuanto a supervivencia, calidad de vida, estatus nutricional o preservación de la función renal residual (FRR). Sugieren que la HDi se debe considerar en pacientes seleccionados.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Cuando un paciente inicia programa de TRS en la modalidad de diálisis peritoneal es frecuente que lo haga de forma incremental o progresiva, es decir, que se considere su FRR a la hora de pautarle la dosis de diálisis. De igual modo, las guías actuales de la National Kidney Foundation (KDOQUI) sugieren reducir la dosis de HD, y con ello la frecuencia, en los pacientes incidentes con amplia FRR. Sin embargo, pocos centros siguen esta recomendación, a pesar de que más del 50% de ellos comienzan TRS con un aclaramiento renal de urea > 3 ml/min/1,73 m². Esta disociación entre las recomendaciones y la práctica clínica tiene gran importancia por 2 hechos: en primer lugar, por el importante número de pacientes que año tras año comienzan programa de TRS, máxime cuando la HD es la técnica mayoritariamente elegida; en segundo lugar, porque los estudios observacionales publicados recientemente muestran que en países desarrollados iniciar HD de forma incremental se asocia con buenos resultados clínicos. Por ello, el presente artículo tiene gran importancia clínica y sus resultados, en caso de probarse, ayudarán a una correcta toma de decisiones.

Podríamos resumir sus resultados en que iniciar HD con 1 o 2 sesiones semanales no presenta resultados inferiores en cuanto a la mortalidad global, variable principal, ni de origen cardiovascular, variable secundaria. La calidad de vida o las variables clínicas estudiadas, como la SGA o la FRR, también obtienen resultados similares.

En cuanto a la metodología merece la pena resaltar algunas consideraciones, que podríamos agrupar en cómo se realizó el ajuste de casos y cómo fue su seguimiento. Por ser un estudio observacional, los autores intentaron minimizar los factores de confusión asociados en la asignación de pacientes a ambos grupos, utilizando un emparejamiento de casos mediante una PSM. En el mejor de los casos, es decir, utilizando las covariables más idóneas para el ajuste de dichos factores, la pregunta inicial no quedará probada, puesto que una PSM no implica la eliminación de todos los factores de confusión. Estas técnicas estadísticas son de gran aplicabilidad cuando no se pueden realizar estudios de intervención por motivos éticos o técnicos¹. Dentro de las variables elegidas para realizar la PSM se echan en falta algunas relacionadas con la mortalidad que aumentan la precisión de la estimación². También llama la atención que no se elimine ningún paciente del grupo incremental; es decir, estudian la totalidad de los 105 pacientes que iniciaron HD con esta modalidad. Ello implica que han encontrado un paciente similar para cada uno de ellos en el otro grupo, incluidos pacientes con valores extremos.

En cuanto al seguimiento también encontramos algunos interrogantes. Tratándose de un estudio prospectivo, donde la variable principal es seguida durante 48 meses, cuesta entender cómo la mitad de participantes se pierden a los 12 meses del seguimiento. De igual modo, en los pacientes seguidos a los 12 meses ($n = 436$ y 57) se desconoce la diuresis en más del 43% y el 33%, respectivamente, siendo este parámetro vital para el ajuste del tratamiento. Incluso en el grupo incremental existe un número importante de pacientes de los que no sabemos la frecuencia de sesiones semanales que realizaban a los 12 meses. Otro interrogante es cómo son seguidos durante 48 meses los pacientes incluidos a partir de 2013, si el estudio fue publicado en 2016. Por último deberíamos saber en qué momento abandonan los pacientes el brazo de incremental, puesto que si esto sucede de forma "precoz", podría confundir los resultados con los de los pacientes que inician 3 veces por semana.

■ CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES

Coincidimos con los autores en que, a pesar de las pequeñas deficiencias metodológicas, los resultados proceden de una gran cohorte, y contribuyen a la idea de que iniciar HD de forma incremental no es peligroso para los pacientes. No obstante, necesitaremos los ensayos clínicos controlados y aleatorizados³ en marcha que comparan la HD progresiva frente a la HD convencional para probar su efecto clínico y establecer su formato idóneo.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Tratamiento renal sustitutivo (o hemodiálisis)

Subtema: Modo de inicio de hemodiálisis (o hemodiálisis incremental)

Tipo de artículo: Observacional

Palabras clave: Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis incremental. Calidad de vida

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja-moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64: 897-903.
2. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol.* 2006; 163:1149-56.
3. ClinicalTrials.gov. Assessment of the Incremental Haemodialysis Security and Effectiveness in Incident Patients (IHDIP). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03239808>

La hemodiafiltración *on-line*, en comparación con la hemodiálisis de alto flujo, ¿mejora la tolerancia hemodinámica y los resultados percibidos por el paciente en la población anciana?

Morena M, Jausse A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al; FRENCHIE Study Investigators. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int.* 2017;91:1495-509.

Análisis crítico: **Marta Arias, Raquel Ojeda**

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2017;9(2):55-58

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, realizado desde mayo de 2005 hasta mayo de 2011, con seguimiento a 2 años. Evaluación de los pacientes basal y a los 6, 12 y 24 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT01327391.

■ Asignación

- Aleatorizado en proporción 1:1 a recibir hemodiálisis de alto flujo (HFHD) o hemodiafiltración *on-line* (HDF-OL) y estratificado por centro. La aleatorización se centralizó y se calculó en bloques permutados por el estadístico con el *software* SAS (SAS Institute, Cary, NC).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 32 centros de diálisis en Francia.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 65 años, sin diuresis significativa (< 100 ml/24 h) y/o función renal residual (< 2 ml/min/1,73 m²), estables en HFHD ≥ 3 meses, con 3 sesiones de hemodiálisis (HD) a la semana y hemoglobina entre 9 a 13 g/dl.

■ Criterios de exclusión

Pacientes con desnutrición grave (albúmina < 20 g/l), inestables clínicamente, con unipunción, flujo de acceso vascular fallido o problemas de coagulación conocidos.

■ Intervenciones

- De los 415 pacientes cribados, 381 fueron aleatorizados de la siguiente manera:
 - Grupo HFHD (n = 191).
 - Grupo HDF-OL (n = 190). Principalmente en modalidad posdilución, pero la modalidad predilución se aceptaba dependiendo del perfil del paciente.

Se utilizaron únicamente membranas de alto flujo, la duración de las sesiones fue de 3-4 h, 3 veces a la semana, con un flujo de sangre de 350-400 ml/min y flujo de baño 500-600 ml/min.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Tolerancia intradiálisis del día 30 al día 120.

■ Variables secundarias

Calidad de vida relacionada con la salud, marcadores biológicos de riesgo cardiovascular, hospitalizaciones de cualquier causa y cardiovascular, y mortalidad de cualquier causa y cardiovascular durante los 2 años de seguimiento.

■ Tamaño muestral



Estimado en 600 participantes (300 por grupo) para encontrar una reducción del 10% en los pacientes que presentarían al menos un evento adverso con el uso de la HDF-OL. Con un error α de 0,05 y un error β de 0,10 y teniendo en cuenta un 15% de mortalidad anual de los pacientes en diálisis y un 10% de *dropouts*. La estimación inicial varió por diferentes razones (centros con HFHD y HDF-OL simultáneamente, edad de los pacientes, sistema de tratamiento de aguas, ensayos clínicos competitivos).

■ Estadística

La tolerancia intradiálisis se estudió por análisis por intención de tratar (ITT) en la población definida. Para comprender mejor la causa principal de esta tolerancia intradiálisis se realizó un análisis exploratorio considerando la sesión de diálisis como unidad estadística de acuerdo con el tratamiento recibido. También se realizó un ITT para todos los resultados de las variables secundarias. Se realizaron modelos mixtos lineales para analizar la asociación entre modalidades de diálisis y cambios en marcadores biológicos, características de tratamiento y la adecuación al tratamiento durante los 2 años de seguimiento. El modelo incluye tiempo, mo-

alidad de diálisis (HDF-OL frente a HFHD) e interacción tiempo × modalidad de diálisis. Las asociaciones entre la modalidad de diálisis y el riesgo por todas las causas o mortalidad cardiovascular se describieron utilizando el método de Kaplan-Meier y se usó el test *log-rank* como prueba de significación estadística. Se utilizó el programa estadístico SAS versión 4.3.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio con financiación por parte de una beca del Ministerio de Salud Francés. Actualmente, uno de los autores es empleado a tiempo completo de Fresenius Medical Care, pero no lo era durante el ensayo clínico. El resto de autores no declara ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos a nivel basal, 60% varones, edad media: 76 años, 75% hipertensos, 38% diabéticos. Durante los 2 años de seguimiento, las características del tratamiento de diálisis no variaron a excepción del flujo del baño de diálisis y del volumen convectivo, mayor en el grupo de HDF-OL, así como el flujo de sangre y el índice de diálisis Kt/V monocompartimental (K: aclaramiento del dializador, t: tiempo de duración y V: volumen de distribución de la urea).

Valores de laboratorio

Se observó menor β 2-microglobulina prediálisis en el grupo de HDF-OL, con mayor porcentaje de reducción de esta.

Respecto al metabolismo fosfocálcico, el fósforo disminuyó de forma significativa a lo largo del estudio en el grupo de HDF-OL.

Se detectó un leve incremento de los valores de NT-proBNP (péptido natriurético cerebral N-terminal) y troponina T en ambos grupos a lo largo de los 24 meses de estudio, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

El resto de los parámetros, incluida la albúmina, permanecieron estables sin diferencias significativas.

Variable principal

Se recogieron eventos intradiálisis del día 30 al día 120 del estudio. Al realizar el análisis por ITT, el 84,9% del grupo de HFHD (n = 152) y el 84,1% del grupo de HDF-OL (n = 151) presentaron al menos 1 evento adverso, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Para detectar la causa raíz de la intolerancia intradiálisis, se consideró la sesión de diálisis como unidad estadística (tabla 1).

Variabes secundarias

Se realizó un test de calidad de vida relacionado con la salud (HRQOL), detectándose solo diferencias en el "mental composite score" con tendencia a ser superior en el grupo de HFHD (p = 0,04).

Se observó un descenso de peso posdiálisis a lo largo del seguimiento, sin significación estadística tras ajuste por efecto tiempo y efecto grupo.

Aunque se detectó una disminución del riesgo de ingresos relacionados con disfunción del acceso vascular en el grupo de HDF-OL, no se observaron diferencias entre ambos grupos en el número de hospitalizaciones por todas las causas.

La mortalidad global fue del 22,5% en el grupo de HFHD y del 18,9% en el grupo de HDF-OL a los 24 meses de seguimiento, sin alcanzar significación estadística, y lo mismo ocurrió en el caso de mortalidad de origen cardiovascular. Al evaluar el efecto del volumen convectivo (inferior o superior a 20 l), tanto sobre la mortalidad global como de origen cardiovascular, tampoco se detectaron diferencias significativas.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio FRENCHIE confirma la seguridad y la eficacia de la HDF-OL, generalizando estos beneficios a población > 65 años y con mayor fragilidad. Los pacientes con este tipo de tratamiento presentan una mejor tolerancia hemodinámica, con menor número de hipotensiones intradiálisis sintomáticas y calambres que el grupo de HFHD, aunque con un leve mayor número de arritmias. Presen-

tan asimismo mejor control de los parámetros de metabolismo fosfocálcico y β 2-microglobulina, sin diferencias en calidad de vida, ni morbimortalidad en ambos grupos.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Los cambios demográficos en la sociedad están condicionando un envejecimiento progresivo de esta, que causa una creciente proporción de pacientes ancianos con enfermedad renal crónica avanzada (ERC) y, en consecuencia, una creciente afluencia a los programas de tratamiento de diálisis.

La HDF, al sumar las ventajas de la HD de alto flujo y hemofiltración, proporciona una alta eficacia depurativa de moléculas de pequeño, mediano y gran tamaño, y se trata actualmente de la submodalidad de diálisis con mayor crecimiento (10% de la población mundial en HD), siendo la motivación principal la esperanza de mejorar la supervivencia de los pacientes, cada vez más frágiles, en HD.

Varios estudios multicéntricos, observacionales y de gran tamaño, ajustados para factores de confusión demográficos y de comorbilidad, mostraron una reducción de la mortalidad para los pacientes que recibían HDF con un volumen convectivo > 15 l. Con el objetivo principal de valorar la mortalidad en HDF-OL frente a HD de alto o bajo flujo se han publicado recientemente 3 estudios multicéntricos (estudio CONTRAST, estudio turco y estudio ESHOL), prospectivos, aleatorizados y con gran número de pacientes. Aunque la mayor supervivencia como objetivo primario solo pudo confirmarse en el estudio ESHOL y en el metaanálisis de los 3 estudios¹, los resultados del análisis secundario de estos ensayos clínicos avalan la recomendación de utilizar la HDF-OL de alta eficacia (> 20-22 l de reinfusión).

El estudio FRENCHIE (French Convective vs Hemodialysis in the Elderly) se plantea como objetivo primario si la HDF-OL puede prevenir los episodios de hipotensión intradiálisis en la población en HD más vulnerable. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado, con un número razonable de pacientes incluidos. Llama la atención que, en el análisis de la variable principal, los autores deciden no incluir pacientes con datos perdidos, excluyendo de esta forma al 20% de los pacientes inicialmente aleatorizados. Para evitar una pérdida de potencia en el estudio o la aparición de sesgos inaceptables, se podría haber planteado tratar estos valores, por ejemplo, por imputación múltiple.

Al realizar el análisis del objetivo primario por ITT, no detectan inicialmente diferencias entre grupos, por lo que deciden realizar un análisis exploratorio de la causa raíz (tolerancia intradiálisis y eventos adversos) considerando la sesión de diálisis como unidad estadística. De esta manera, sí obtienen significación estadística favorable para el tratamiento de HDF-OL respecto al número de hipotensiones asintomáticas y calambres detectados por sesión de diálisis. Asimismo, llama la atención en este análisis la aparición de arritmias de forma significativa en el grupo de HDF-OL (2,4%) frente a HFHD (0,05%); los autores no detectaron ninguna causa que lo justificara y refieren que se puede deber a factores no estudiados en este ensayo clínico como transferencia de electrolitos, retirada de medicación cardioprotectora o al número de pacientes con historia cardiovascular previa. Este hallazgo no se detecta en

Tabla 1. Análisis exploratorio de causa raíz: tolerancia intradiálisis y eventos adversos, considerando la sesión de diálisis como unidad estadística

| Variable | Grupo HFHD (n = 6.077) | | Grupo HDF-OL (n = 5.904) | | OR (IC del 95%) | p |
|----------------------------------|---------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------|--------|
| | n | % | n | % | | |
| Al menos 1 evento adverso | 1.572 | 25,87 | 1.363 | 23,09 | 0,86 | 0,0004 |
| Hipotensión asintomática | 1.253 | 20,62 | 1.085 | 18,38 | 0,87 | 0,002 |
| Hipotensión sintomática | 105 | 1,73 | 82 | 1,39 | 0,80 | 0,13 |
| Cefalea | 23 | 0,38 | 18 | 0,30 | 0,81 | 0,49 |
| Calambres | 133 | 2,19 | 97 | 1,64 | 0,75 | 0,03 |
| Arritmias | 3 | 0,05 | 14 | 0,24 | 4,81 | 0,01 |

HDF-OL: hemodiafiltración *on-line*; HFHD: hemodiálisis de alto flujo; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

ninguno de los otros grandes estudios¹, habiéndose publicado recientemente que el efecto beneficioso de la HDF-OL sobre la mortalidad por todas las causas y la cardiovascular parece ser que se debe principalmente a una reducción en los eventos cardíacos fatales, incluyendo la cardiopatía isquémica, así como la congestión².

Por otro lado, aunque de forma basal, ambos grupos presentaron un porcentaje similar de tipo de acceso vascular (HFHD 85,5% y HDF-OL 86,7% de fístula arteriovenosa), y en el análisis de los objetivos secundarios destaca una mayor tasa de hospitalizaciones (casi del 50%) en el grupo de HFHD por disfunción de acceso vascular, siendo frecuente en este tipo de ensayos clínicos de HDF detectar este tipo de desequilibrios en la aleatorización debido a los altos flujos de sangre requeridos para conseguir un mayor transporte convectivo, pudiendo actuar finalmente como factor de confusión.

Aunque en este estudio no se hayan detectado diferencias entre ambos grupos respecto a mortalidad por todas las causas y la cardiovascular, los pacientes se incluyeron en un análisis conjunto³ con los participantes en los otros 3 grandes ensayos clínicos citados anteriormente. El objetivo fue proporcionar una evidencia más fidedigna sobre los efectos de la HDF en los resultados de mortalidad en pacientes con ERC, demostrándose que, en comparación con la HD convencional, la HDF-OL reduce el riesgo de mortalidad en estos pacientes, siendo este efecto más pronunciado en los que reciben un mayor volumen de convección normalizado para el área de superficie corporal (BSA).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Trabajo que constata los beneficios de la HDF-OL frente a la HFHD a nivel de tolerancia hemodinámica en población frágil, aunque no detecta diferencias en la morbilidad ni mortalidad en comparación con otros estudios de HDF-OL, probablemente debido al tamaño muestral.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hemodiálisis

Subespecialidad: Fracaso renal crónico

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Marcadores de riesgo cardiovascular. Enfermedad renal crónica. Hemodiafiltración. Tolerancia intradialítica. Mortalidad. Seguridad

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP, et al; EUDIAL1 – an official ERA-EDTA Working Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial.* 2014;27:119-27.
2. Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, et al; HDF Pooling Project investigators. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:548-55.
3. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al; HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:978-84.

¿Son factores iniciadores de la calcificación de arteria coronaria la hiperfosfatemia y la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes en diálisis peritoneal?

Shang D, Xie Q, Shang B, Zhang M, You L, Hao CM, et al. Hyperphosphatemia and hs-CRP initiate the coronary artery calcification in peritoneal dialysis patients. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2520510.

Análisis crítico: **Carmen Gómez-Roldán¹, Agustín Ortega-Cerrato¹, Gonzalo Martínez Fernández², Juan Pérez-Martínez¹**

¹Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

²Servicio Nefrología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

NefroPlus 2017;9(2):59-61

■ Objetivo

Evaluar factores desencadenantes de calcificación de arteria coronaria (CAC) en diálisis peritoneal.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio de cohortes, observacional y retrospectivo con seguimiento de 3 años.

■ Asignación



En función de si desarrollaban o no CAC durante el seguimiento.

■ Ámbito

Un hospital universitario en China.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes incidentes en diálisis peritoneal entre junio de 2004 y marzo de 2013, que no tenían CAC medida por tomografía computarizada (TC) helicoidal y pudieron seguirse al menos 3 años o hasta la aparición de CAC.

Criterios de exclusión

Presentar algún grado de CAC al inicio de diálisis o con seguimiento inferior a 3 años.

■ Variables

Variable principal

Determinación del grado de CAC mediante TC helicoidal cada 6-12 meses utilizando el método Agatston.

Variables secundarias

Además de las demográficas, las principales fueron: analíticas (incluyendo proteínas, lípidos, metabolismo óseo mineral, inflamación, hemoglobina), adecuación dialítica; absorción de glucosa; índice HOMA; tratamiento con estatinas, calcio y/o calcitriol; duración del tratamiento dialítico y causa de fallecimiento.

■ Tamaño muestral



No se calculó. Se incluyeron los 70 pacientes con score de CAC 0 al inicio, de los que 37 no desarrollaron CAC y 33 presentaron algún grado de CAC durante el seguimiento.

■ Estadística

Comparación de muestras independientes mediante t-test o U test de Mann-Whitney para variables continuas y test de χ^2 de Pearson o test exacto de Fisher para variables cualitativas. Nivel de significación $p < 0,05$. Mediante regresión logística binaria se identificaron los factores de riesgo independientes para la formación de CAC.

■ Promoción

Ninguna.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Diferencias entre grupos

Entre los grupos que desarrollaron calcificaciones ($n = 33$) y los que no las desarrollaron ($n = 37$), no había diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal, hábito tabáquico, etiología de la enfermedad renal, tipo de diálisis peritoneal, tiempo de seguimiento, tratamiento con estatinas, ni en cuanto a tratamiento con sales de calcio. Un 15,2% de los que presentaron calcificaciones tenía nefropatía diabética y solo el 8,1% de los que no las presentaron, sin significación estadística. La existencia de

enfermedad cardiovascular (el 24,2% en el grupo que desarrolló CAC y el 8,1% en el que no la presentó) y la tasa de muerte por cualquier causa (el 15,2% en el grupo que desarrolló CAC y el 2,7% en el que no la presentó) tampoco fueron diferentes, aunque con una $p = 0,066$ y $0,065$, respectivamente. Era más elevada la presión arterial sistólica en los que desarrollaron CAC ($p = 0,030$), sin diferencias en la diastólica, y en ellos era significativamente más bajo el uso de calcitriol ($p = 0,008$).

Resultados de variables

- *Variable principal.* El 47,14% ($n = 33$) de los pacientes desarrolló CAC (fig. 1).
- *Variables secundarias.* Resultaron diferencias significativas en las variables que se muestran en la tabla 1. No mostraron diferencias significativas: hemoglobina, hormona paratiroidea, calcio ajustado, transferrina, ferritina, pro-BNP (propéptido natriurético cerebral), urea, ácido úrico, fosfatasa alcalina, albúmina, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteína A, 25-OH-vitamina D, reabsorción de glucosa peritoneal ni aclaramiento peritoneal o residual de creatinina.

En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis multivariante para las variables seleccionadas como posibles factores de riesgo, tras ajustar para sexo, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, fibrinógeno, creatinina, ácido úrico, nPCR (tasa de metabolismo proteico normalizada), triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), índice Homa y aclaramiento de creatinina residual.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La hiperfosfatemia y la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible son los factores de riesgo independientes para el inicio de la CAC en pacientes en diálisis peritoneal.

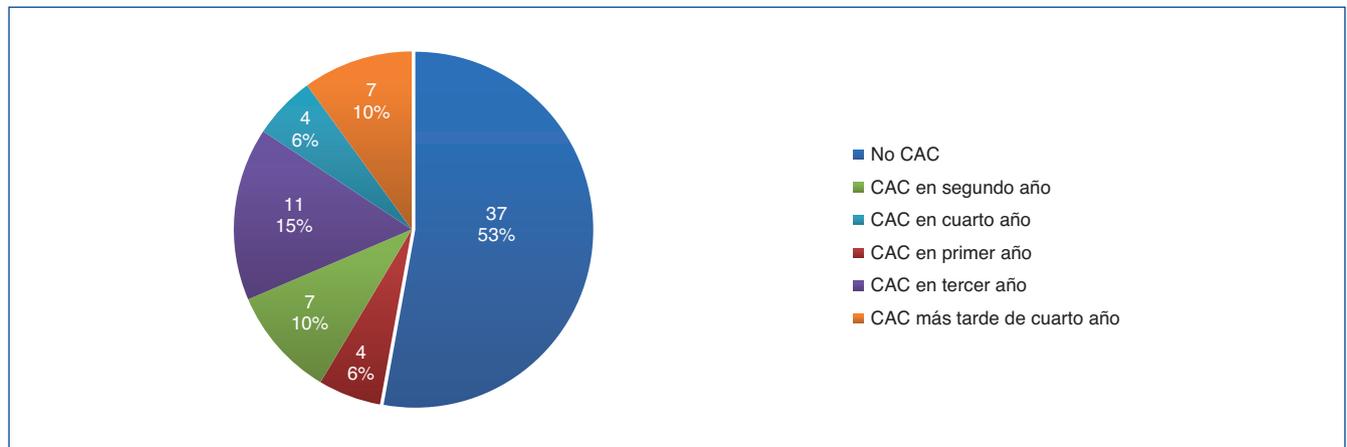


Figura 1. Período de inicio de la calcificación de la arteria coronaria en pacientes en diálisis peritoneal.

CAC: calcificación de arteria coronaria.

Tabla 1. Resultados analíticos

| | No desarrollaron CAC (n = 37) | Desarrollaron CAC (n = 33) | p |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------|
| Fósforo (mg/dl) | 4,62 ± 0,79 | 5,90 ± 1,33 | < 0,001 |
| Fibrinógeno (g/l) | 3,93 ± 0,85 | 4,43 ± 0,90 | 0,019 |
| Creatinina sérica (μmol/l) | 851 ± 285 | 1.065 ± 399 | 0,011 |
| nPCR (g/kg/día) | 0,96 ± 0,19 | 0,87 ± 0,12 | 0,031 |
| PCR ultrasensible (mg/dl) | 1,75 ± 2,14 | 4,37 ± 5,0 | 0,005 |
| HDL (mg/dl) | 44,4 ± 9,7 | 34,8 ± 9,8 | < 0,001 |

CAC: calcificación de arteria coronaria; HDL: lipoproteína de alta densidad; nPCR: tasa de catabolismo proteico; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 2. Análisis multivariante

| | | OR | p |
|--------------|---------------------------|----------------------|---------|
| Primer paso | Fósforo (mg/dl) | 3,312 (1,755-6,248) | < 0,001 |
| | PCR ultrasensible (mg/dl) | 1,528 (1,130-2,067) | 0,006 |
| Segundo paso | Fósforo (mg/dl) | 4,844 (2,190-10,715) | < 0,001 |

OR: odds ratio; PCR: proteína C reactiva.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los pacientes con enfermedad renal crónica y los pacientes en diálisis tienen mayor mortalidad que la población general, especialmente por enfermedad cardiovascular. Esta población, además de los factores de riesgo tradicionales, sufre alteraciones del metabolismo óseo mineral, mayor inflamación y peor estado nutricional, que podrían explicar esta elevada tasa de mortalidad. Los pacientes en diálisis peritoneal suman otro factor más, la absorción intraperitoneal de glucosa, que puede empeorar el metabolismo lipídico y favorecer aún más la aterogénesis. Los estudios que evalúan la CAC en diálisis peritoneal son escasos y recientes, lo que hace interesante este trabajo, aunque este mismo grupo es autor de varios de ellos. También se han detectado otros factores que podrían acelerar la calcificación vascular, como la hipomagnesemia, ya que el magnesio inhibe la mineralización asociada al fenotipo osteoblástico y aumenta la expresión de proteínas inhibitoras de la calcificación, por lo que hubiera resultado de gran interés que se hubiera evaluado este parámetro junto con el resto de factores oseominerales estudiados. En un primer análisis, la presencia de mayor fosfatemia, fibrinogenemia y PCR, junto con cifras más bajas de la tasa de catabolismo proteico y HDL en el grupo de pacientes que desarrolló CAC, apoya el papel favorecedor sobre la calcificación vascular de la malnutrición e inflamación, ya descrito en la literatura. El hecho de ser un estudio en un solo centro y con pocos pacientes quizás sea la causa de que la diabetes no resulte un factor de riesgo de CAC. Esta es la principal limitación del estudio. Su fortaleza, el evaluar la aparición de la CAC partiendo de pacientes incidentes que no la padecen y con un seguimiento prolongado. La lectura de este trabajo presenta, como dificultad añadida, el tener que revisar la bibliografía para disponer de la metodología detallada, ya que la describen en otro artículo publicado previamente.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diálisis peritoneal

Subtema: Calcificación vascular

Tipo de artículo: Factores de riesgo

Palabras clave: Calcificación arteria coronaria. Diálisis peritoneal. Fosfatemia. Proteína C reactiva

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1152-8.
2. Molnar AO, Biyani M, Hammond I, Harmon JP, Lavoie S, McCormick B, et al. Lower serum magnesium is associated with vascular calcification in peritoneal dialysis patients: a cross sectional study. *BMC Nephrol*. 2017;18:129.
3. Sevinc Ok E, Asci G, Kircelli F, Duman S, Dheir H, Sezis Demirci M, et al. Relationship between glucose exposure via peritoneal dialysis solutions and coronary artery calcification in non-diabetic peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44:1847-53.
4. Xie Q, Ge X, Shang D, Li Y, Yan H, Tian J, et al. Coronary Artery Calcification Score as A Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcome in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*. 2016;36:163-70.

¿El uso de soluciones biocompatibles en pacientes prevalentes en diálisis peritoneal supone algún beneficio a largo plazo?

Farhat K, Douma CE, Ferrantelli E, Ter Wee PM, Beelen RHJ, Van Ittersum FJ. Effects of Conversion to a Bicarbonate/Lactate-Buffered, Neutral-pH, Low-GDP PD Regimen in Prevalent PD: A 2-Year Randomized Clinical Trial. *Perit Dial Int.* 2017;37:273-82.

Análisis crítico: **Isabel García, Jordi Calabia**

Servicio de Nefrología. Hospital Univeritari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona

NefroPlus 2017;9(2):62-64

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico, multicéntrico, prospectivo. Seguimiento de 2 años.

■ Asignación

- Aleatorizado, estratificado.

■ Enmascaramiento

- Ciego en el momento de la aleatorización.

■ Ámbito

- Nueve hospitales holandeses. Se incluyen 78 pacientes.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Pacientes prevalentes en diálisis peritoneal (DP) que utilizan soluciones con lactato al menos durante las 6 semanas previas a la inclusión y que están clínicamente estables.

■ Criterios de exclusión

Uso previo de soluciones con bicarbonato, episodio de peritonitis/IOS (infección del orificio de salida) en las 6 semanas previas o uso de otras soluciones como aminoácidos (la icodextrina está permitida).

■ Intervenciones

Se aleatorizan los pacientes a uso de Dianeal (38 pacientes) o Physioneal (40 pacientes). Las pautas de DP se hacían según necesidades de cada paciente y según la práctica de cada centro.

Se realizan mediciones de variables a los 6, 12, 18 y 24 meses.

■ Variables de resultado

■ Variables principales

- Variaciones de la ultrafiltración (UF) según test de equilibrio peritoneal (PET).
- Variaciones de la función renal residual (FRR).

■ Variables secundarias

- Incidencia de peritonitis.
- Adecuación.
- Aclaramiento de solutos pequeños.
- Supervivencia de la técnica.
- Biomarcadores subrogados al estado de la membrana peritoneal.

■ Tamaño muestral



Setenta y ocho pacientes aleatorizados a 2 grupos. Al final del estudio se tienen datos de 11 pacientes con Dianeal y 13 con Physioneal.

Se describe con exactitud el cálculo del tamaño muestral a partir del objetivo primario.

■ Promoción

Los autores no declaran conflicto de intereses. Se trata de un estudio realizado con fondos de una beca europea y ayudas de Baxter.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

■ Análisis basal de los grupos

Los autores del trabajo¹ afirman que, tras la aleatorización, los grupos resultan similares en cuanto a características basales excepto cifras de presión arterial sistólica. No se determina la significación estadística entre grupos y llaman la atención las diferencias de la UF entre grupos.

■ Variables

Véase la tabla 1.

Tabla 1. Variables principales y secundarias

| Variable (n) | Basal | | 12 meses | | 1 año | |
|-------------------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | Dianeal (38) | Physioneal (40) | Dianeal (27) | Physioneal (26) | Dianeal (11) | Physioneal (13) |
| FRR (ml/min) | 3,9 | 3,8 | 3,1 | 2,1 | 1,8 | 3,7 |
| Descenso del FG | – | – | –1,22 | –1,02 | –0,68 | –0,42 |
| Diuresis/día (ml) | 758 | 710 | 600 | 650 | 389 | 1.017 |
| UF peritoneal/día (ml) | 739 | 1.100 | 1.125 | 1.100 | 964 | 1.350 |
| UF durante PET (ml) | 513 | 376* | 458 | 414 | 200 | 400* |
| Peritonitis (episodios) | – | – | – | – | 27 | 13 |
| Cambio a HD (%) | – | – | 10,5 | 12,5 | 11 | 8 |

FG: filtrado glomerular; FRR: función renal residual; HD: hemodiálisis; PET: test de equilibrio peritoneal; UF: ultrafiltración.

*Diferencias estadísticamente significativas.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La conversión a soluciones más biocompatibles en pacientes prevalentes en DP no tiene efectos sobre la FRR a 2 años. Tampoco se evidencian diferencias respecto a la UF (medida con PET). Hay cierta tendencia a una menor incidencia de peritonitis y no hay cambios en los marcadores inflamatorios recogidos en las muestras de efluente.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El éxito de la técnica de DP va a venir marcado por mantener durante años el buen funcionamiento de la membrana. El fallo de UF continúa siendo una causa importante de salida de la técnica. Aunque es conocido que la representación anatomopatológica es el aumento de los vasos peritoneales y de la fibrosis, las causas exactas no son conocidas, y menos aún su representación en los marcadores que se pudieran medir en el efluente.

Está demostrado, además, que los pacientes que mantienen la FRR tienen mejores resultados a largo plazo, con mejor supervivencia, mejores valores de adecuación y nutricionales, así como menores requerimientos de eritropoyetina y vitamina D.

En la literatura podemos encontrar varios artículos sobre el uso de soluciones biocompatibles y su repercusión sobre la FRR. La mayoría son experiencias locales pero, sobre todo, el estudio balANZ², con casi 200 pacientes, mostró que estas soluciones permiten un mejor mantenimiento de la función renal residual. Posteriormente se han ido haciendo subestudios que confirman y defienden el uso de soluciones biocompatibles³.

En cuanto a la conservación de la membrana peritoneal, la mayoría de los estudios se han hecho en el ámbito experimental, y han demostrado que las soluciones más biocompatibles producen menores cambios a largo plazo. Un estudio liderado por la Dra. Del Peso³ sobre biopsias de membrana peritoneal de 46 pacientes en DP mostró los beneficios de la membrana peritoneal.

En pacientes incidentes, prácticamente no se discute que el uso de bolsas biocompatibles es de elección, por lo que, en nuestro medio, las bolsas de Dianeal ya no se utilizan en la práctica clínica habitual.

El presente estudio¹ se trata de una experiencia local con un diseño aleatorizado, no ciego, que compara Dianeal frente a Physioneal (Baxter) en pacientes ya en DP previamente. Aunque el planteamiento es adecuado y las variables que se estudian son interesantes, muy pocos pacientes finalizan el estudio, por lo que los resultados pueden quedar en entredicho. Los autores concluyen que las soluciones biocompatibles no tienen efecto sobre la FRR, pero al observar los datos parece haber una diferencia significativa entre grupos. La UF parece conservarse mejor en el grupo de líquido biocompatible.

Los resultados sobre la peritonitis (tendencia a menor incidencia) tampoco nos arrojan avances, así como los marcadores indirectos del estado de la membrana peritoneal. Ninguno de sus resultados se correlaciona con experiencias previas, por lo que los autores concluyen que posiblemente los marcadores de los que disponemos no sean adecuados.

En definitiva, aunque la premisa pudiera parecer interesante en su momento, actualmente ya está resuelta y el estudio tiene déficits como el número de pacientes, hay datos en la estadística que no se reflejan en la explicación posterior y los datos no sirven para la aplicación práctica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Al ser un estudio hecho con una población prevalente impide extrapolar los resultados a pacientes incidentes en DP. Actualmente, en nuestro país ya no se usan soluciones con tampón único de lactato, por lo que el interés puede ser solo puramente científico. El bajo número de pacientes que concluyen el estudio impide también sacar grandes conclusiones.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Líquidos biocompatibles

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Comparación de 2 tipos de líquidos

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Soluciones bicarbonato/lactato. Estudio aleatorizado. Función renal residual. Ultrafiltración. Peritonitis. Biomarcadores

NIVEL DE EVIDENCIA: D

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farhat K, Douma CE, Ferrantelli E, Ter Wee PM, Beelen RHJ, Van Ittersum FJ. Effects of Conversion to a Bicarbonate/Lactate-Buffered, Neutral-pH, Low-GDP PD Regimen in Prevalent PD: A 2-Year Randomized Clinical Trial. *Perit Dial Int.* 2017;37:273-82.
2. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Hawley C, Johnson DW; balANZ trial investigators. Predictors of Residual Renal Function Decline in Peritoneal Dialysis Patients: The balANZ Trial. *Perit Dial Int.* 2017;37:283-9.
3. Nataatmadja M, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Hawley CM, Johnson DW; balANZ Trial Investigators. Association Between Peritoneal Glucose Exposure and Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients: The balANZ Trial. *Perit Dial Int.* 2017;37:407-13. Erratum in: *Perit Dial Int.* 2017;37:486.

Presencia de anticuerpos antifosfolípido de tipo IgA anti- β 2-glicoproteína I como predictor de trombosis del injerto después del trasplante

Morales JM, Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, Castro MJ, Sánchez E, et al. The Presence of Pretransplant Antiphospholipid Antibodies IgA Anti- β 2-Glycoprotein I as a Predictor of Graft Thrombosis After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:597-607.

Análisis crítico: **Laura Cañas, Ricardo Lauzurica**

Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal y Pancreático. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

NefroPlus 2017;9(2):65-68

■ Introducción al tema

El diagnóstico de síndrome antifosfolípido requiere criterios bien establecidos tanto clínicos como de laboratorio.

Criterios clínicos

Trombosis (arterial, venosa, pequeños vasos) y abortos espontáneos con pérdida fetal, y diagnosticados por técnicas de imagen o por histopatología.

Criterios de laboratorio

Presencia de al menos uno de los siguientes anticuerpos (Ac) antifosfolípidos: anticoagulante lúpico; Ac de tipo inmunoglobulina (Ig) G o IgM anticardiolipina o anti- β 2-glicoproteína I ($\alpha\beta$ 2GP1). No se admite el isotipo IgA, aunque en la última reunión de consenso (Galveston, 2010) se recomendó el test para IgA en caso de que otros isotipos fuesen negativos.

■ Antecedentes

Los autores del trabajo que se revisa¹, un grupo multidisciplinar del Hospital 12 de Octubre (Madrid), llevan años trabajando con el tema y destacando la importancia de este isotipo, la IgA- $\alpha\beta$ 2GP1 y su importancia en el enfermo renal crónico en hemodiálisis y en el devenir precoz del trasplante, y, sobre todo, su relación con eventos trombóticos. El artículo que se revisa es "casi" el final de esta línea de trabajo.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Es un estudio histórico de cohortes, que incluye todos los trasplantes renales (TR) sucesivos (rechazados para el estudio todos los dobles trasplantes) realizados en el mismo hospital (12 de Octubre) en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2011. Seguimiento de 2 años. En el suero pretrasplante se valoró la presencia o ausencia de Ac de tipo IgA- $\alpha\beta$ 2GP1.

■ Pacientes



De un total de 1.531 TR aislados realizados consecutivamente de enero de 2000 a diciembre de 2011, se exclu-

yeron 138 pacientes: 128 por no disponer de muestra de suero pre-TR (1 a 15 días), 4 por test de hipercoagulabilidad positivo pre-TR y 6 por no disponer de datos clínicos completos. Al final se recogieron datos completos demográficos, clínicos y analíticos de 1.375 pacientes.

El tratamiento inmunosupresor se basó fundamentalmente en tacrolimus, micofenolato mofetilo y corticoides, con o sin inducción.

En el momento del TR, 54 pacientes estaban en tratamiento anticoagulante con warfarina, 205 con aspirina, 35 con clopidogrel y 11 con warfarina y un antiagregante plaquetario. Todos estos pacientes recibieron su anticoagulación pos-TR.

■ Objetivos del estudio

Objetivo principal

Valorar la influencia de IgA- $\alpha\beta$ 2GP1 en la trombosis temprana (< 6 meses) del trasplante en todos los pacientes y analizados en 3 periodos diferentes, dado que, en los 12 años, la tipología del donante y receptor ha variado de forma notable.

Objetivo secundario

Investigar los acontecimientos clínicos tardíos (7 a 24 meses) en pacientes con o sin IgA- $\alpha\beta$ 2GP1.

■ Variables

Variables principales analizadas

Pérdida del injerto, causas de pérdida del injerto, supervivencia del injerto, todo ello en los 6 primeros meses y también en los 3 periodos del trasplante.

Variables secundarias analizadas

Supervivencia del injerto y del paciente a los 2 años y causas de pérdida del injerto y de muerte; diferencias en los 3 periodos.

■ Periodos del estudio

El estudio tuvo 3 periodos:

- 2000-2003, con receptores de bajo riesgo y donantes en muerte encefálica.

- 2004-2007, con TR de donante vivo y donantes en asistolia.
- 2008-2011, con donantes de edades avanzadas-muy avanzadas, receptores de alta complejidad y programa muy activo de donantes en asistolia.

■ Definiciones

Todos los eventos trombóticos fueron definidos siguiendo estrictamente el consenso internacional, diagnosticados clínicamente y confirmados por técnicas de imagen o estudios histopatológicos: trombosis venosa, trombosis arterial, tromboembolia pulmonar, trombosis del trasplante, accidente vascular cerebral isquémico agudo o transitorio.

Los pacientes con historia de episodios de trombosis antes del TR fueron estudiados por hematología y los casos con hipercoagulabilidad se excluyeron del estudio.

En el caso de trombosis del injerto, se consideró solo a los pacientes con eventos trombóticos y sin rechazo agudo, así como complicaciones relacionadas con la cirugía. Los casos dudosos se excluyeron de este diagnóstico.

■ Laboratorio

Se determinó la existencia de IgA-a β 2GP1 en el suero pre-TR utilizado para el *crossmatch* o en muestras existentes hasta 15 días antes del TR.

Se determinaron también otros Ac antifosfolípidos (anticardiolipina isotipos IgG, IgM e IgA, así como a β 2GP1 de tipo IgG e IgM) en una única muestra, en 584 pacientes.

■ Estadística

- Resultados expresados como media \pm desviación estándar o fracción absoluta y porcentaje. Test de Pearson o de Fisher para asociación entre variables cualitativas.
- Comparaciones con test de Student.
- Pérdida del injerto y supervivencia del paciente con método de Kaplan-Meier.
- Pérdida del injerto y riesgo de mortalidad por análisis multivariante con el modelo de regresión de Cox.
- Análisis multivariante de eventos que solo aparecen en las primeras semanas del trasplante (trombosis del injerto y función renal retrasada del injerto) con un modelo de regresión logística.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

- Del total de los 1.375 pacientes estudiados, 401 (29,2%) fueron positivos para IgA-a β 2GP1 (grupo 1) y 974 fueron negativos (grupo 2).
Comparando ambos grupos en cuanto a características clínicas, el grupo 1 fue de mayor edad, tenía una mayor isquemia fría y presentaba más sucesos trombóticos pre-TR.
- Analizando el período temprano (< 6 meses) post-TR: durante este período, la pérdida del injerto fue mayor en el grupo 1 (el 18 frente al 7,2%; $p < 0,001$). Y con referencia a las causas de pérdida del TR, la trombosis fue superior en el grupo 1 (el 12,2 frente al 2,6%; $p < 0,001$).
En el análisis multivariante (tabla 1), en el que se incluyeron todos los factores de riesgo asociados a pérdida precoz del injerto producto del análisis univariante, la presencia de IgA-a β 2GP1 fue causa independiente de riesgo de pérdida del injerto y de pérdida del TR por trombosis (tabla 1). También lo fue de función renal retrasada del injerto (intervalo de confianza, 1.497-2.503; $p < 0,001$). Otros factores como la edad, la diabetes mellitus, etc., también lo fueron (tabla 1).
La trombosis fue la causa más importante de pérdida del trasplante en los 3 períodos analizados.
- Período “tardío”. No hubo diferencias clínicas significativas entre ambos grupos (1 y 2) en la supervivencia, tanto del paciente como del injerto, en el período 7 a 24 meses pos-TR analizado.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El artículo sometido a revisión no es fruto de un trabajo aislado o inicial; es un artículo que continúa una línea de trabajo iniciada por este grupo con la publicación en *Kidney International* en 2012 (mereció además un editorial), sobre la importancia de los Ac de tipo IgA-a β 2GP1 como factor de riesgo de mortalidad en un grupo de pacientes en hemodiálisis^{2,3}. A este trabajo le siguieron varios más sobre el mismo tema, pero en pacientes trasplantados, y el riesgo de fracaso temprano del trasplante⁴.

Dos puntos que destacar de trabajos previos y que permiten también centrar más el tema: *a*) la prevalencia de este isotipo estudiado es mucho más alta en la población en diálisis que en la población normal (el 30 frente al 1,5%), y *b*) estos Ac no desaparecen con el tiempo.

Precisamente, en el trabajo que precede al actual que se revisa y publicado en el *Journal of the American Society of Nephrology* en 2015⁴, en el análisis multivariante se reconocía a los IgA-a β 2GP1 como factor de riesgo independiente de pérdida precoz (< 6 me-

Tabla 1. Análisis multivariante en el período temprano postrasplante (< 6 meses)

| Factores | Univariante | | | Multivariante | | |
|--------------------------------------|-------------|-------------------|----------|---------------|-------------------|----------|
| | HR | IC del 95% | p | HR | IC del 95% | p |
| Pérdida injerto | | | | | | |
| IgA-aβ2GP1+ | 2,631 | 1,896-3,650 | < 0,001 | 2,284 | 1,639-3,183 | < 0,001 |
| Edad | 1,036 | 1,023-1,048 | < 0,001 | 1,024 | 1,010-1,038 | < 0,001 |
| TIF | 1,055 | 1,025-1,087 | < 0,001 | 1,027 | 0,996-1,058 | 0,095 |
| DM2 | 1,991 | 1,387-2,856 | < 0,001 | 1,493 | 1,026-2,173 | 0,037 |
| Pérdida injerto por trombosis | OR | IC del 95% | p | OR | IC del 95% | p |
| IgA-aβ2GP1+ | 5,284 | 3,215-8,686 | < 0,001 | 5,047 | 3,048-8,357 | < 0,001 |
| Edad | 1,021 | 1,005-1,038 | 0,011 | 1,007 | 0,989-1,025 | 0,440 |
| DM2 | 2,079 | 1,237-3,494 | 0,006 | 1,847 | 1,056-3,233 | 0,032 |
| Mortalidad global | HR | IC del 95% | p | HR | IC del 95% | p |
| IgA-aβ2GP1+ | 2,171 | 1,322-3,566 | 0,002 | 1,618 | 0,983-2,663 | 0,060 |
| Edad | 1,094 | 1,068-1,121 | < 0,001 | 1,089 | 1,062-1,117 | < 0,001 |
| DM2 | 3,027 | 1,820-5,033 | < 0,001 | 1,562 | 0,931-2,621 | 0,093 |

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IgA-aβ2GP1+: inmunoglobulina A anti-β2-glicoproteína I positiva; OR: *odds ratio*; TIF: tiempo de isquemia fría.

ses) del injerto. El número reducido de TR y, por tanto, de trombosis del injerto para analizar, no permitía hacer un análisis estadístico, aunque los resultados apuntaban a este hecho.

El trabajo que revisamos sigue la continuidad de los previos, pero con un mayor número de pacientes y un tiempo de seguimiento mayor y en diferentes años, hechos que proveen a este artículo de una potencia estadística mucho más alta: 1.513 TR realizados en el Hospital 12 de Octubre en el período de enero de 2000 a diciembre de 2012. Excluidos 138 pacientes, fundamentalmente por no disponer de muestras pretrasplante, al final se analizaron 1.375 TR. Dos grupos de pacientes: aquellos con IgA-aβ2GP1 pre-TR (29,2%; 401 pacientes) y los que no tenían estos Ac (70,8%; 974 pacientes). Tres períodos analizados, 2000-2003; 2004-2007, y 2008-2011. Estos períodos se justifican por el tipo de donantes y también el de receptores, que tan diferentes son en estos 3 períodos.

Metodológicamente creemos que el trabajo tiene un muy buen diseño, con un gran número de pacientes reclutados sin limitaciones y siguiendo la práctica clínica habitual, y que además se apoya en toda la experiencia previa acumulada.

Y el resumen de las conclusiones que hacen referencia a la importancia de los IgA-aβ2GP1 pre-TR creemos que también es muy claro: este tipo de Ac son un factor de riesgo independiente de pérdida temprana del injerto y de trombosis de este (6 meses post-TR). También lo son de función renal retrasada del injerto.

Los autores, como es lógico, apuntan también a limitaciones del estudio: para los revisores quizás la más importante es que el estudio de hipercoagulabilidad pre-TR sea único y no más exhaustivo. La sola determinación de Ac en una muestra se sostiene por los estudios previos del grupo en que demuestran que estos Ac no desaparecen con el tiempo.

Creemos que son conclusiones con trascendencia clínica y que podrán añadirse en un futuro muy próximo a los criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido, ya que hasta ahora solo los Ac de clase IgG e IgM se admiten (Reunion de Sidney, Australia 2004; alguna precisión en la reunión de Galveston en 2010 ya mencionada). En nuestra unidad de trasplante y precisamente basado en esta experiencia, se está valorando el realizarlos de manera rutinaria al incluir en lista de trasplante.

El tema pendiente y que queda por investigar en un futuro es si a los pacientes portadores de estos Ac es necesario anticoagularlos prepos-TR, para así evitar futuras trombosis.

■ COMENTARIO FINAL

Una vez realizado el análisis crítico de este trabajo y en una revisión posterior de la literatura, hemos encontrado un artículo del mismo grupo y publicado poco tiempo después, que añade información muy importante a esta misma línea de trabajo. Por este motivo se hace necesaria esta precisión y comentario final. Probablemente, la revisión crítica de este trabajo sería muy parecida.

Sigue la misma metodología y con la misma cohorte de pacientes. En este caso establecen 3 grupos de pacientes: grupo 1, positivos para IgA-a β 2GP1 y complejos inmunes β 2-GP1 (n = 125); grupo 2, solo positivos para IgA-a β 2GP1 (n = 240), y grupo control, pacientes negativos para IgA-a β 2GP1. Los autoanticuerpos y los complejos inmunes IgA β 2GP1 se cuantificaron inmediatamente antes de la cirugía del trasplante y fueron seguidos durante 6 meses.

En el grupo 1, el 46,4% de los pacientes tuvo algún tipo de trombosis frente al 10,4% en el grupo 2 (p < 0,001) y el 8,6% en el grupo 3 (p < 0,001). La incidencia de trombosis del injerto fue significativamente mayor en el grupo 1 (31,2%) frente al grupo 2 (3,3%; p < 0,001) y el grupo control (2,6%; p < 0,001). En el análisis multivariante, solo los complejos inmunes IgA-a β 2GP1 fueron variable independiente predictora de cualquier tipo de trombosis y, sobre todo, de trombosis del TR.

En resumen, los pacientes positivos para IgA-a β 2GP1 solo tienen riesgo de trombosis si además tienen complejos inmunes IgA positivos. Esta sí que sería ya probablemente la parte final de esta línea de investigación. Ahora queda por dilucidar la necesidad de anticoagular (pensamos que sí que es necesario) a este grupo concreto de pacientes. Probablemente será necesario también añadir estos complejos inmunes a los análisis de laboratorio que confirmen el diagnóstico de síndrome antifosfolípido⁵.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Trombosis precoz del injerto renal

Tipo de artículo: Diagnóstico y prevención

Palabras clave: Trasplante renal. Trombosis. Síndrome antifosfolípido. Anticuerpos antifosfolípido

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

El nivel y el grado de recomendación se ven muy fortalecidos por el artículo que se describe en el apartado "Comentario final".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales JM, Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, Castro MJ, Sánchez E, et al. The Presence of Pretransplant Antiphospholipid Antibodies IgA Anti- β -2-Glycoprotein I as a Predictor of Graft Thrombosis After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:597-607.
2. Serrano A, García F, Serrano M, Ramírez E, Alfaro FJ, Lora D, et al. IgA antibodies against β 2 glycoprotein I in hemodialysis patients are an independent risk factor for mortality. *Kidney Int*. 2012;81:1239-44.
3. Patel RK, Arya R. Does IgA antibody against β 2 glycoprotein I increase cardiovascular risk in hemodialysis patients? *Kidney Int* 2012;81:1164-6.
4. Morales JM, Martínez-Flores JA, Serrano M, Castro MJ, Alfaro FJ, García F, et al. Association of early kidney allograft failure with preformed IgA antibodies to β 2-glycoprotein I. *J Am Soc Nephrol*, 2015;26:735-45.
5. Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, García F, Cabrera O, Pleguezuelo D, et al. β 2-Glycoprotein I/IgA Immune Complexes. A Marker to Predict Thrombosis After Renal Transplantation in Patients With Antiphospholipid Antibodies. *Circulation*. 2017;135:1922-34.

¿Es efectivo el rituximab para prevenir la recurrencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria en el postrasplante renal?

Garrouste C, Canaud G, Büchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, et al. Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation*. 2017;101:649-56.

Análisis crítico: M. Carmen Ruiz Fuentes, Carmen de Gracia Guindo, Antonio Osuna Ortega

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

NefroPlus 2017;9(2):69-71

■ Objetivo

Valorar la indicación de uso de rituximab (RTX) en la recurrencia de glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) tras trasplante renal, y el posible beneficio de su uso en relación con la tasa de remisión y la supervivencia del injerto a los 5 años.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo, multicéntrico, de 13 centros, a partir de 2 bases de datos (una perteneciente a 12 centros y otra de 1 único centro). El seguimiento se realizó desde enero de 2007 hasta junio de 2014.

■ Ámbito



Pacientes trasplantados renales pertenecientes a 13 centros franceses del grupo Spiesser.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes trasplantados renales con recurrencia de GESF postrasplante (proteinuria > 2 g/día) que habían recibido tratamiento convencional (plasmaféresis, dosis elevadas de anticalcineurínicos y esteroides) junto con RTX durante el período de estudio y en los centros participantes.

Criterios de exclusión

No definidos como tales, aunque rechazan pacientes trasplantados renales que presentan proteinuria por otras causas como rechazo agudo, glomerulitis o glomerulopatía del trasplante.

■ Variables del estudio

Variable principal

- Tasa de remisión de GESF recurrente postrasplante renal tras el tratamiento con RTX.
- Se consideró recurrencia la presencia de proteinuria > 2 g/día sin evidencia de rechazo agudo, glomerulitis o glomerulopatía del trasplante en el injerto.
- El tratamiento intensivo se inició después de 3 días de proteinuria en rango nefrótico sin remisión espontánea.

- El tipo de recurrencia se definió según la clasificación de Cameron: inmediata (< 48 h), precoz (< 3 meses) y tardía (> 3 meses).
- Se consideró respuesta a tratamiento: completa como proteinuria < 0,3 g/día, y parcial como descenso de proteinuria del 50% respecto a la basal y < 3 g/día.

Variables secundarias

- Eventos adversos mayores (infecciones) asociadas al uso de RTX. Supervivencia del injerto a los 5 años.

■ Métodos estadísticos

El análisis estadístico realizado se basó en el estudio de las características demográficas de todo el grupo mediante distribución para datos continuos asumiendo normalidad (Shapiro-Wilk). La comparación de grupos con respecto a la respuesta al tratamiento se realizó mediante χ^2 y test de Fisher en el caso de variables categóricas, así como t de Student y Mann-Whitney en variables cuantitativas, para las variables independientes. Para la realización de análisis univariante en la comparación de supervivencia del injerto de grupos independientes, se utilizó el test *log-rank*, y no se pudo realizar modelo de Cox debido al reducido tamaño de la muestra y a que los pacientes respondedores no presentaban evento (supervivencia del injerto 100%), por tanto se realizó test *log-rank* estratificado según covariables de relevancia clínica, edad, primer trasplante y proteinuria.

■ Promoción y conflicto de intereses

No declarados por los autores.

■ Resultados principales

- Evaluación del grupo completo de 19 pacientes según la respuesta al tratamiento con RTX:
 - En relación con la tasa de filtrado glomerular (FG), los pacientes respondedores presentaban mejor tasa de FG (MDRD $43,41 \pm 19,51$ ml/min/1,73 m²) que los no respondedores ($25,4 \pm 2,4$ ml/min/1,73 m²) de forma significativa a partir de los 12 meses. La remisión completa se presentó en el 47% de los pacientes y la parcial, en un 16%.

- La tasa de supervivencia global del injerto a los 5 años fue del 77,4%. Por grupos según respuesta fue del 100% al año en los respondedores, siendo del 85% en los no respondedores ($p = 0,01$). A los 5 años también existía diferencia significativa entre los 2 grupos, siendo la supervivencia del 100 y el 36,5%, respectivamente ($p = 0,01$). En el análisis multivariante estratificado según edad, primer trasplante y proteinuria se confirmaban dichos resultados.
- Descripción de casos según el grupo al que se asignan. En esta clasificación no hay inferencia estadística, son datos descriptivos de series de casos en los que se hace hincapié en la respuesta, la supervivencia del injerto y las complicaciones infecciosas en el primer año tras la administración de RTX (tabla 1):
 - *Grupo 1*: tratamiento con anticalcineurínico, esteroides y plasmaféresis (PF) asociado a 2 dosis de RTX.
 - *Grupo 2*: administración de RTX tras fallo en tratamiento con anticalcineurínico, esteroides y PF.
 - *Grupo 3*: administración de RTX para destete de PF o recurrencia prematura tras suspensión de PF.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los datos de este estudio indican que RTX puede alcanzar o mantener la remisión de la GESF recurrente en más de la mitad de los casos, y puede ser útil en los casos de GESF resistente a los tratamientos convencionales.

La remisión está asociada a una estabilización en la tasa de FG desde el año postrasplante en los pacientes respondedores, pero esta no se mantiene en los no respondedores.

La supervivencia a los 5 años fue del 100% en los pacientes respondedores y del 36,5% en los no respondedores.

Se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos alentadores resultados.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

La GESF representa una de las enfermedades glomerulares con mayor incidencia de progresión a la insuficiencia renal crónica y una alta tasa de recurrencias en el trasplante renal, lo que genera un mal pronóstico en los resultados de supervivencia del injerto en estos pacientes.

Tabla 1. Datos descriptivos de series de casos en cuanto a respuesta, supervivencia del injerto y complicaciones infecciosas en el primer año tras la administración de rituximab (RTX)

| | Grupo 1 (n = 6) | Grupo 2 (n = 10) | Grupo 3 (n = 3) |
|--|---|---|---|
| Respuesta a RTX | Remisión 4/6 | Remisión 5/10 | Remisión 3/3 |
| | 1 parcial | 1 parcial | 1 parcial |
| | 3 completa | 4 completa | 2 completa |
| Supervivencia de injerto | 2 pérdidas de injerto en no respondedores | 2 pérdidas de injerto en no respondedores | |
| Determinación de CD19 | 1 paciente (> 20/ μ l) | No | Todos los pacientes (> 20/ μ l) |
| Complicaciones infecciosas en el primer año pos-RTX | En 4/6 pacientes: – 4 infecciones bacterianas – 1 infección por CMV – 1 infección pulmonar por <i>Pneumocystis</i> | En 8/10 pacientes: – 9 infecciones bacterianas – 1 infección por BK – 1 manifestaciones cutáneas por HSV | En 2/3 pacientes: – 3 infecciones bacterianas – 1 hepatitis crónica E – 1 dermatofitosis extensa |

BK: poliomavirus BK ; CMV: citomegalovirus; HSV: virus del herpes simple.

El tratamiento de la GESF en el trasplante renal ha sufrido un cambio en los últimos años, pero desafortunadamente la mayoría de los trabajos publicados se basa en estudios de pocos casos o casos aislados, con resultados dispares. Esto se puede deber, entre otras causas, a que los estudios son retrospectivos, con diseño no controlado y un limitado número de pacientes y corto período de seguimiento^{1,2}. Este estudio presenta las limitaciones referidas anteriormente.

La principal variable del estudio es la tasa de remisión tras el uso de RTX. La relación entre esta variable y el tratamiento con RTX es difícil de asumir en algunos grupos del estudio, dado que los pacientes se han tratado de forma simultánea con otros tratamientos (PF, altas dosis de esteroides y altas dosis de anticalcineurínicos), suponiendo por tanto un factor de confusión.

Aunque en el estudio no se describen de forma clara los criterios de exclusión, sí se menciona que se descartan pacientes que en la biopsia presentan rechazo agudo o glomerulitis. Sin embargo, existe un 25% de pacientes a los que no se les realizó estudio histológico y que pudieron no cumplir los criterios de inclusión principales.

El análisis de supervivencia del injerto a los 5 años, del cual los autores extraen que un 100% de los pacientes se definen como respondedores (tienen injerto funcionando a los 5 años), está basado en el análisis de una muestra de solo 3 pacientes en ese punto de seguimiento.

Al estratificar por las distintas covariables en el análisis estadístico, el número de pacientes es muy limitado para realizar dicho análisis.

En el análisis del FG medido por MDRD, entre respondedores y no respondedores, los autores no tienen en cuenta otras covariables (diabetes, hipertensión arterial, etc.) que pueden intervenir en él.

Este estudio, a pesar de sus limitaciones, abre una puerta a la realización de estudios prospectivos, controlados y aleatorizados.

■ CONCLUSIÓN

Consideramos que en este estudio, al ser retrospectivo y no estar bien definidos los criterios de tratamiento con RTX, es difícil atribuir al uso de RTX la mejoría en el pronóstico de GESF recurrente en el trasplante renal.

De acuerdo con los autores, se deben realizar estudios prospectivos controlados y aleatorizados en este tipo de pacientes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Recurrencia de glomerulonefritis en el trasplante renal

Subespecialidad: Trasplante renal

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Trasplante renal. Glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Rituximab

NIVEL DE EVIDENCIA BAJO: Bajo

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—.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. *World J Transplant.* 2016;6:54-68.
2. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med.* 2006;354:1961-3.

Síndrome febril persistente en paciente trasplantado renal sin foco infeccioso asociado

Juana Alonso-Titos¹, Verónica López¹, Eugenia Sola¹, Mercedes Cabello¹, Manuel Espeso², Domingo Hernández¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. IBIMA, REDinREN (REDINREN RD16/0009/0006). Málaga

² Hematología, Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. IBIMA, REDinREN (REDINREN RD16/0009/0006). Málaga

NefroPlus 2017;9(2):72-75

Los trastornos linfoproliferativos son complicaciones graves y potencialmente fatales en receptores de trasplante de órganos sólidos y células hematopoyéticas, como resultado de la inmunosupresión. Representan aproximadamente el 20% del conjunto de neoplasias malignas en esta población, aunque la incidencia global es aproximadamente del 1% en la población trasplantada a los 10 años.

Presentamos el caso clínico de un varón de 59 años, con enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía mesangial IgA, que inicia tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis en 1989, y que recibe trasplante renal de donante cadáver en enero de 1991. En el postrasplante inmediato presenta 2 episodios de rechazo agudo celular, el primero en el cuarto día, con buena respuesta a esteroides, y el segundo en el vigésimo día, que precisó tratamiento con anticuerpos monoclonales OKT3, con buena respuesta clínica. El paciente comienza a los 25 años postrasplante con cuadro febril persistente de meses de evolución, síndrome constitucional asociado y pérdida ponderal, sin foco infeccioso asociado.

Se realiza estudio inicial con ecografía abdominal sugestiva de colecistitis y en analítica destaca elevación de reactantes de fase aguda, alteración del perfil hepaticobiliar, con aumento de transaminasas, enzimas de colestasis y anemia, por lo que se inicia estudio de síndrome febril sin foco infeccioso.

Se realiza estudio microbiológico con cultivos estériles, quantiferón y reacción en cadena de la polimerasa de citomegalovirus negativo, serología para *Coxiella* y rickettsias negativo. En el estudio radiológico, se realiza tomografía computarizada toracoc abdominal con contraste yodado intravenoso, en el que únicamente se objetiva litiasis en vesícula biliar con dudosa imagen de colecistitis. Por este motivo se realiza colecistectomía abierta, continuando posteriormente con fiebre elevada persistente.

Ampliamos el estudio con reacción en cadena de virus de Epstein-Barr, que fue positiva, y realizamos tomografía por emisión de positrones *body*, pese a tener estudio radiológico sin datos significativos, objetivándose adenopatías supra- e infradiaphragmáticas hipermetabólicas, compatibles con un proceso linfoproliferativo. Se procede a biopsia ganglionar, que fue diagnóstica de linfoma de Hodgkin clásico con hibridación *in situ* cromogénica para virus de Epstein-Barr: EBER.

INTRODUCCIÓN

El incremento de la población con trasplante de órganos y tejidos, así como la supervivencia del injerto y del paciente, ha sido posible gracias al desarrollo de los diferentes fármacos inmunosupresores. Sin embargo, consecuentemente al estado de in-

munosupresión y al aumento de la supervivencia, se observa una mayor incidencia de infecciones y procesos de malignidad.

El desarrollo de síndrome febril en el postrasplante renal tiene elevada prevalencia en esta población. Aunque la causa más frecuente es de origen infeccioso, con infecciones bacterianas, oportunistas, por micobacterias o fúngicas, no debemos olvidar el origen tumoral. Si descartamos la patología infecciosa como causa del síndrome febril, debemos pensar en la posibilidad de un proceso tumoral como causante de este. Estos huéspedes generalmente tienen menos manifestaciones clínicas de infección y pocos o ningún hallazgo por radiología convencional. Por lo tanto, técnicas de imagen más sensibles, como la tomografía

Correspondencia: Juana Alonso Titos

Servicio de Nefrología.
Hospital Regional Universitario de Málaga.
Avenida Carlos Haya, s/n. 29010, Málaga.
juana1204988@hotmail.com

computarizada (TC) y la resonancia magnética son esenciales para evaluar la presencia y la naturaleza de los procesos infecciosos y malignos. Ningún hallazgo radiológico es lo suficientemente diagnóstico para excluir la causa del síndrome febril y, en algunos casos, es necesario el uso de procedimientos invasivos diagnósticos para obtener tejido para el cultivo y la histología.

CASO CLÍNICO

Varón de 59 años, con hipertensión arterial de larga duración, cardiopatía isquémica revascularizada con implantación de 3 *stents* en 2011, enfermedad renal crónica secundaria a glomerulonefritis mesangial IgA, que inicia tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis en 1989. Recibe trasplante renal de donante cadáver en enero de 1991. En el postrasplante inmediato presenta 2 episodios de rechazo agudo celular, el primero en el cuarto día, con buena respuesta a esteroides, y el segundo en el vigésimo día, precisando tratamiento con anticuerpos monoclonales OKT3, con buena respuesta clínica, y evoluciona con mejoría de la función renal, que presenta creatinina basal 1,1 mg/dl en tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con prednisona y ciclosporina.

El paciente comienza con cuadro febril de meses de evolución, síndrome constitucional asociado y pérdida de peso, sin foco infeccioso asociado.

Por este motivo se realiza estudio inicial con ecografía abdominal, en la que únicamente destaca colelitiasis con pared vesicular no engrosada (de 2 mm) no sugestiva de colecistitis, y en analítica se objetiva elevación de reactantes de fase aguda, lactatodeshidrogenasa (LDH), alteración del perfil hepatobiliar y anemia (tabla 1). Inicialmente se interpreta como probable colecistitis aguda litiasica y se inicia tratamiento antibiótico, con hemocultivo y urocultivo estériles, mejorando parcialmente pero persistiendo el cuadro clínico.

Al disponer de cultivos estériles se amplía el estudio microbiológico mediante cuantiferón, ADA (adenosín deaminasa), esputo con auramina y Lowenstein-Jensen, serología para leishmania, rickettsias, *Coxiella burnetti*, Rosa de Bengala, VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C), VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) y PCR-CMV (reacción en cadena de la polimerasa de citomegalovirus), que resultan negativos. En coprocultivo se hallaron huevos de *Ascaris lumbricoides*, por lo que se inició tratamiento con mebendazol 100 mg cada 12 h durante 3 días, sin expulsión fecal de parásitos y sin mejoría clínica.

Se realizó estudio radiológico, y en TC toracoabdominal con contraste se objetiva litiasis en vesícula biliar, con dudosa imagen de colecistitis; el ecocardiograma fue normal, sin otros hallazgos. Ingresa en enero de 2017 para realizar colecistectomía abierta; el resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica resulta normal. Tras la intervención continúa con fiebre.

Se detecta PCR-VEB (PCR de virus Epstein-Barr) positiva con 14.000 copias/ml. Se realiza PET-TC (tomografía por emisión de

Tabla 1. Datos analíticos de laboratorio

| Datos analíticos | Resultados |
|------------------|------------|
| Hemoglobina | 8,4 g/dl |
| Creatinina | 1,1 mg/dl |
| FG (CKD-EPI) | 78 ml/min |
| AST | 49 U/l |
| ALT | 91 U/l |
| GGT | 193 U/l |
| FA | 387 U/l |
| BT | 1,92 U/l |
| BD | 1,56 U/l |
| LDH | 249 U/l |
| VSG | 105 mm |
| PCR | 245 mg/l |

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; BD: bilirrubina directa; BT: bilirrubina total; FA: fosfatasa alcalina; FG: filtrado glomerular; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; LDH: lactatodeshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

positrones) (fig. 1), a pesar de que el estudio radiológico con TC *body* no presentó datos significativos. Se objetivan adenopatías hipermetabólicas supradiafragmáticas (supraclavicular izquierda, axilares derechas, mediastínicas paratraqueales bilaterales, precarinal, subcarínica-paraesofágica, hiliar izquierda) e infradiafragmáticas en hilio hepático, a nivel esplénico y óseas, compatibles con malignidad. Estos hallazgos son sugerentes de síndrome linfoproliferativo (SLP) como primera opción diagnóstica.

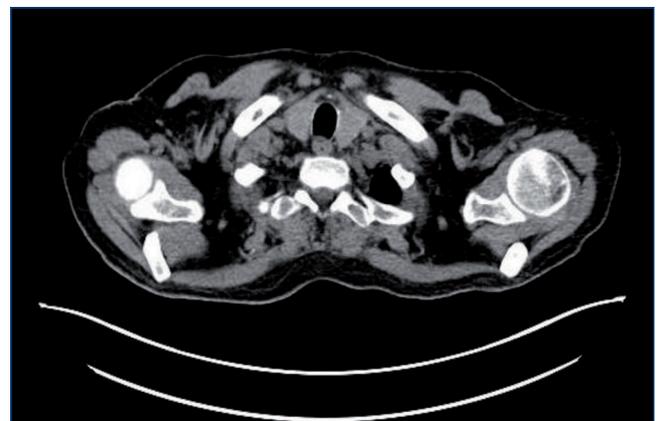


Figura 1. Adenopatías supradiafragmáticas.

Para confirmar el diagnóstico se realiza biopsia de médula ósea, en la que se aprecia médula reticulínica con infiltrado linfocitario de carácter incierto. Se procede a biopsia ganglionar, que es diagnóstica de linfoma de Hodgkin clásico, IVs-A, IP Hassenclever, con marcadores de superficie celular CD 20-, CD45-ALC-, CD30+, PAX5+ débil, CD15-, CD79a-, CD3-. Hibridación in situ cromogénica para VEB: EBER (*Epstein-Bar virus early regions*).

Se inicia reducción de inmunosupresión de mantenimiento, permaneciendo en monoterapia con prednisona, y se añade quimioterapia según esquema ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) durante 4 ciclos. Al finalizar el cuarto ciclo, en control PET se objetiva una respuesta paradójica, con desaparición parcial de lesiones ganglionares y aparición de nuevos focos, y continúa con afectación supra- e infradiaphragmática, pero con predominio en retroperitoneo y cadenas ilíacas y desaparición de las lesiones óseas. Dada esta respuesta, se inicia primer ciclo con esquema GPD (gemcitabina, cisplatino, dexame-tasona). Actualmente el paciente está inmerso en quimioterapia de segunda línea y a la espera de evolución.

El objetivo terapéutico respecto a la inmunosupresión de mantenimiento es introducir un inhibidor mTOR tras finalizar la quimioterapia. El paciente presenta mejoría de su estado general y el injerto renal es normofuncionante, con creatinina 1,1 mg/dl.

DISCUSIÓN

Los trastornos linfoproliferativos son proliferaciones linfoides y/o plasmocíticas, con complicaciones graves y potencialmente fatales en receptores de trasplante de órganos sólidos y células hematopoyéticas, como resultado de la inmunosupresión. Representan aproximadamente el 20% del conjunto de neoplasias malignas en esta población. Aunque la incidencia global es aproximadamente del 1% en la población trasplantada a los 10 años, 30 a 50 veces mayor que en la población general, varía según el tipo de aloinjerto, población de pacientes y diferentes regímenes inmunosupresores. La incidencia acumulada en 5 años es de entre el 1 y el 3% en pacientes con trasplante renal. En más del 80% de los casos aparece durante el primer año postrasplante.

Los principales factores de riesgo son el grado de inmunosupresión de células T (este paciente presentó en su evolución postrasplante 2 episodios de rechazo, con la consecuente administración de altas dosis de esteroides y anticuerpos monoclonales OKT3), el estado serológico del VEB, el tiempo transcurrido tras el trasplante, así como el uso de terapia de inducción con anticuerpos poli- y monoclonales. En particular, el grado de inmunosupresión de células T, provocado por los fármacos inmunosupresores, parece ser el más importante, ya que la proliferación de células B está inmunomodulada por estas células, y este mecanismo de defensa disminuye o desaparece cuando la función de las células T se ve afectada por la acción de los inmunosupresores administrados para evitar el rechazo del injerto.

También existe un incremento del riesgo en receptores serológicamente negativos para el VEB pretrasplante con donantes

que presentan serología VEB positiva, adquiriendo así la infección postrasplante renal o bien por reactivación (en este paciente, dado el tiempo transcurrido postrasplante, no se dispone de datos sobre el estado serológico pretrasplante del receptor y del donante). Este virus, que infecta las células B, incrementa el riesgo de proliferación maligna que no se ve frenada por células T inactivas.

Los receptores de trasplante renal sanos pueden mostrar un discreto aumento de la carga viral de VEB; la gran mayoría de pacientes con SLP VEB positivo presentará una elevación más marcada en la carga viral del VEB. Como ejemplo, en un estudio, el plasma de pacientes con SLP tenía una carga viral media de 3.225 copias/100 µl, mientras que los controles inmunosuprimidos sin evidencia de SLP presentaban menos de 740 copias/100 µl. Esta observación nos puede ayudar para el diagnóstico precoz mediante la monitorización de la carga viral, con mayor utilidad en el primer año postrasplante renal. La ausencia de VEB no excluye el diagnóstico de SLP.

Las manifestaciones clínicas son variables, y las adenopatías asociadas a clínica constitucional son su forma más frecuente de presentación. Más del 50% presenta masas extranodales y, en otras ocasiones, solo se presentan con afectación sistémica, como el caso clínico que se presenta. La infiltración del aloinjerto puede asemejarse a la presentación clínica de un rechazo. Dado que las opciones del tratamiento para ambas patologías son opuestas, el diagnóstico de certeza resulta muy importante. En nuestro caso, la fiebre persistente, la elevación de LDH y ante la ausencia de hallazgos radiológicos, la presencia de carga viral VEB nos acercó al diagnóstico de SLP, solicitando PET *body* y el estudio histológico, que nos confirmarían el diagnóstico de presunción.

Por ello, el diagnóstico de SLP requiere elevado índice de sospecha, con clínica compatible, datos analíticos como la alteración de las células hematológicas, la elevación de enzimas intracelulares como LDH que indican lisis celular, y masas adenopáticas y extranodales en TC. Si en esta prueba radiológica no se obtienen datos y se dispone de alta sospecha, es necesario solicitar una PET, que mostrará datos de hipermetabolismo en áreas afectadas, en las cuales se debe obtener tejido para realizar estudio histológico que confirmará el diagnóstico.

CONCLUSIONES

El SLP es una complicación rara en el postrasplante renal, pero fatal y potencialmente mortal.

Su prevalencia es mayor en el primer año postrasplante.

El estado de inmunosupresión es el factor de riesgo más importante para su presentación.

El diagnóstico de sospecha es fundamental para su detección precoz, por lo que ante cualquier síndrome febril persistente debemos pensar en él y confirmarlo con histología del tejido afectado.

Agradecimientos

Este estudio se ha financiado en parte por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España (MINECO) (beca ICI14/00016) por el Instituto de Salud Carlos III, y ha sido cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional–FEDER, RETICS (REDINREN RD16/0009/0006). Asimismo, damos las gra-

cias a Ian Johnstone por la asistencia lingüística en la preparación del texto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med*. 2003;163:1997-2004.
- Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohem E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005;80:1233-43.
- Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, Nalesnik MA, Luo JH, Bhattacharya SD, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol*. 2007;16:158-68.
- Fellner MD, Durand KA, Solernou V, Bosaleh A, Balbarrey Z, García de Dávila MT, et al. Epstein-Barr virus load in transplant patients: Early detection of post-transplant lymphoproliferative. *Rev Argent Microbiol*. 2016;48:110-8.
- Kew CE 2nd, López-Ben R, Smith JK, Robbin ML, Cook WJ, Gaston RS, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder localized near the allograft in renal transplantation. *Transplantation*. 2000;69:809-14.
- Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socié G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113:4992-5001.
- McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, et al; CCTPT Study Group. Incidence of PTLN in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant*. 2008;8:984-9.
- Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, VanArsdale T, Ware C, Kieff E. The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. *Cell*. 1995;80:389-99.
- Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004;4:222-30.
- Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81:1227-33.
- Patton DF, Wilkowski CW, Hanson CA, Shapiro R, Gajl-Peczalska KJ, Filipovich AH, et al. Epstein-Barr virus--determined clonality in posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation*. 1990;49:1080.
- Smith JM, Rudser K, Gillen D, Kestenbaum B, Seliger S, Weiss N, et al. Risk of lymphoma after renal transplantation varies with time: an analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation*. 2006;81:175-80.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
- Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, Vogl DT, Arnoldi S, Kotloff R, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant*. 2008;8:1016-24.
- Van Esser JW, Van der Holt B, Meijer E, Niesters HG, Trenschele R, Thijsen SF, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood*. 2001;98:972-8.

Afectación glomerular con patrón membranoproliferativo asociado a inmunocomplejos y microangiopatía trombótica tras tratamiento con bevacizumab: significado patogénico de los depósitos inmunes e implicaciones para el diagnóstico diferencial

Francisco José Borrego Utiel¹, Rocío Solórzano Mariscal², Francisco José García Verdejo³, María Pilar Pérez del Barrio¹, César Ramírez Tortosa², Rafael Luque Barona²

¹ Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

² Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

³ Unidad de Gestión Clínica de Oncología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

NefroPlus 2017;9(2):76-79

RESUMEN

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal, recombinante, dirigido frente al factor de crecimiento del endotelio vascular que se emplea en quimioterapia de cánceres avanzados o metastásicos. En algunos casos, su administración se ha asociado a aparición de proteinuria e hipertensión arterial, como efecto adverso. En la biopsia renal puede encontrarse glomerulonefritis con aspecto muy variado, asociada con datos de microangiopatía trombótica y depósitos de inmunoglobulinas variadas. Presentamos un caso de glomerulonefritis con patrón membranoproliferativo asociado con depósitos de inmunocomplejos y datos de microangiopatía trombótica. Postulamos que los depósitos observados con glomerulonefritis asociadas al bevacizumab pueden ser simplemente expresión del daño endotelial y no tener un significado patogénico.

Palabras clave: Bevacizumab. Glomerulonefritis membranoproliferativa. Microangiopatía trombótica.

INTRODUCCIÓN

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal, recombinante, humanizado, dirigido frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), capaz de reducir la angiogénesis tumoral, por lo que es empleado en la quimioterapia de cánceres avanzados o metastásicos de pulmón, colon, recto, mama y riñón. El VEGF es producido a nivel renal por podocitos y células del epitelio tubular, y actúa sobre las células endoteliales de las arteriolas preglomerulares a nivel glomerular y en capilares peritubulares. Se considera que es necesario para la proliferación y supervivencia de las células mesangiales y endoteliales.

El uso de bevacizumab se asocia al desarrollo de hipertensión arterial en el 3-36% de los casos, y en el 21-64% de los pacientes puede cursar con proteinuria en cuantía importante¹⁻⁴ y en raras ocasiones presentarse como un síndrome nefrótico^{5,6}. La función renal suele estar preservada, aunque a veces se presenta con un deterioro renal progresivo o incluso como un fracaso renal agudo⁷. La incidencia exacta es variable, lo que depende de las líneas de tratamiento empleadas, se relaciona con las dosis más altas empleadas y es más frecuente en carcinomas renales. El momento de su aparición es también variable, y puede surgir tras 2-4 dosis o tras años de tratamiento con bevacizumab⁵⁻⁷.

El patrón histológico más descrito es el de una microangiopatía trombótica (MAT)⁸, aunque también se han descrito patrones muy variados como proliferativos focales⁹, glomerulonefritis membranoproliferativa⁸, nefropatía con depósitos de Ig (inmunoglobulina) A^{7,10} o glomerulonefritis proliferativas extra-capilares¹¹.

Correspondencia: Francisco José Borrego Utiel

Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario de Jaén.

Avda. Ejército Español, 10. 23007 Jaén.

fborregou@senefro.org

Presentamos un caso clínico cuyos detalles histológicos ayudan a discutir su etiopatogenia.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años, con historia previa de asma y alergia a ácaros en la infancia, y diagnosticada de adenocarcinoma ovárico de células claras IIC tras intervención (22-7-2006), sometida luego a histerectomía, anexectomía derecha y omentectomía (22-9-2006). Recibió primero quimioterapia con paclitaxel + CBCA (ácido cannabícromico) durante 6 ciclos y se observó incremento de masa quística compatible con recidiva local. Se realizó nueva resección de la masa con omentectomía y linfadenectomía (24-8-2007). Tras ello recibió carboplatino y gemcitabina (desde octubre de 2007 a febrero de 2008), y en tomografía computarizada se encontró nueva recidiva, por lo que se cambió a topotecán + bevacizumab en abril de 2009 durante 8 ciclos y luego continuó solamente con bevacizumab (dosis de mantenimiento 15 mg/kg cada 21 días), que se administró sin incidencias hasta mayo de 2014, cuando se descubrió proteinuria de 100 mg/dl, que ascendió hasta 2.615 mg/dl en agosto de 2014, con sedimento negativo, función renal normal (creatinina 0,91 mg/dl), colesterol 368 mg/dl, con hemograma, proteínograma, inmunología y albúmina sérica normales. La presión arterial fue normal (133/87 mmHg). Se suspendió bevacizumab en septiembre de 2014, se prescribió atorvastatina 20 mg/día y se realizó biopsia renal percutánea. La muestra contenía 28 glomérulos, con 4 (14%) en esclerosis completa. Los glomérulos mostraban un diferente grado de afectación con engrosamiento moderado de asas capilares acompañado de incremento de matriz y celularidad mesangial, dando lugar a algunos con aspecto lobulado (fig. 1A); se apreciaban adherencias capsulares focales y glóbulos hialinos subendoteliales e intracapilares, sin observar cambios proliferativos intra- o extracapilares. Con las técnicas histoquímicas se apreciaban imágenes de doble contorno en asas capilares (fig. 1B), aspecto vacuolado del mesangio con interposición mesangial, con glóbulos hialinos débilmente PAS (reacción del ácido peryódico)-positivos y de color anaranjado pálido con el tricrómico de Masson, detectándose tan solo en 2 focos aislados fuchinofilia marcada. Muy focalmente se apreciaban imágenes de mesangiólisis con formación de microaneurismas sin imágenes oclusivas vasculares. Los glomérulos en esclerosis global mostraban colapso del penacho glomerular con fibrosis colágena de la cápsula de Bowman. En el compartimiento tubulointersticial se detectaron tan solo vacuolización tubular focal y ocasionales histiocitos espumosos intersticiales. A nivel vascular se apreciaba hialinosis arteriolar focal, zonas con edema en pared arteriolar, sin observar claros cambios trombóticos (fig. 1C). En la inmunofluorescencia sobre 9 glomérulos se observaban depósitos irregulares siguiendo el contorno capilar, con disposición granular intermitente y a veces en localización mesangial, positivos para IgM, C3, kappa y lambda y, con menor intensidad, C1q. Los glóbulos hialinos fueron positivos para todos estos marcadores (fig. 1D). El diagnóstico anatomopatológico fue de glomerulonefritis con patrón mesangiocapilar asociada a inmunocomplejos, sugestivamente secundaria. Se indicó la necesidad de realizar también un diagnóstico diferencial con una MAT subaguda.

Tras la retirada del bevacizumab se observó reducción progresiva de la proteinuria: a los 2 meses, albuminuria 1.175 mg/día y proteinuria 1.824 mg/día; a los 3 meses, albuminuria 385 mg/día y proteinuria 673 mg/día; a los 9 meses, albuminuria 30,8 mg/día y proteinuria 540 mg/día; a los 15 meses, albuminuria 107 mg/día y proteinuria 348 mg/día; a los 26 meses, albuminuria 13,7 mg/día y proteinuria 170 mg/día. No se administraron inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina ni bloqueadores del receptor de la angiotensina durante el seguimiento de la paciente.

DISCUSIÓN

El patrón histológico renal más frecuentemente observado en pacientes tratados con bevacizumab incluye lesiones similares a la MAT: mesangiólisis, trombosis intracapilar glomerular, patrón de dobles contornos con inmunofluorescencia negativa, depósitos subendoteliales, microaneurismas capilares. Clínicamente no suelen presentar datos de hemólisis periférica ni trombopenia, por lo que el cuadro de MAT parece limitarse al riñón^{5,7}. En las zonas de mesangiólisis se ha podido demostrar reducción o ausencia de podocitos, con persistencia de los pedicelos sin cuerpos podocitarios acompañantes⁵. En ocasiones pueden observarse con la inmunofluorescencia depósitos de IgM y C3, especialmente en las formas más crónicas^{7,12}, y a veces también depósitos de IgA^{7,10}, en localización mesangial pero sobre todo en localización anómala, subendotelial⁷ o paramesangial¹⁰. Se han descrito también otros patrones histológicos que sugieren una patogenia inmune como patrones proliferativos focales⁶, glomerulonefritis membranoproliferativa⁸, glomerulonefritis crioglobulinémicas, nefropatía membranosa, nefropatía con depósitos de IgA¹⁰ o glomerulonefritis proliferativa extracapilar¹¹.

En un modelo experimental con ratones mutantes a los que se frenó la producción de VEGF se observó que desarrollaban lesiones similares de MAT con edema endotelial, trombos capilares intraglomerulares y con demostración con inmunohistoquímica de fibrina intraglomerular y negatividad para complemento e inmunocomplejos⁷. Además se observó hemólisis en sangre periférica sin trombopenia, que indicó que el proceso es puramente intrarrenal. La presión arterial también ascendió al suprimir la producción de VEGF, lo que demostró la implicación de este factor en su aparición. La administración exógena de VEGF recombinante no logró revertir el cuadro. De ello se deduce que la lesión inicial radica en la propia célula endotelial tras el bloqueo del VEGF, provocando con ello un incremento de la permeabilidad glomerular y trasudación de proteínas plasmáticas desde los capilares hacia las zonas lesionadas subendoteliales, sin que estos depósitos, por tanto, lleguen a tener un significado patogénico propio.

La existencia de depósitos inmunes en las biopsias de pacientes tratados con bevacizumab ha llevado a postular algún tipo de sensibilización frente a los anticuerpos que constituyen el bevacizumab como mecanismo patogénico de la lesión glomerular. Pero esto parece poco plausible, ya que se han observado depósitos inmunes similares en casos asociados al uso de otros factores antiangiogénicos como el sunitinib^{5,13}. En nuestro caso observamos acúmulos proteicos intracapilares y subendoteliales

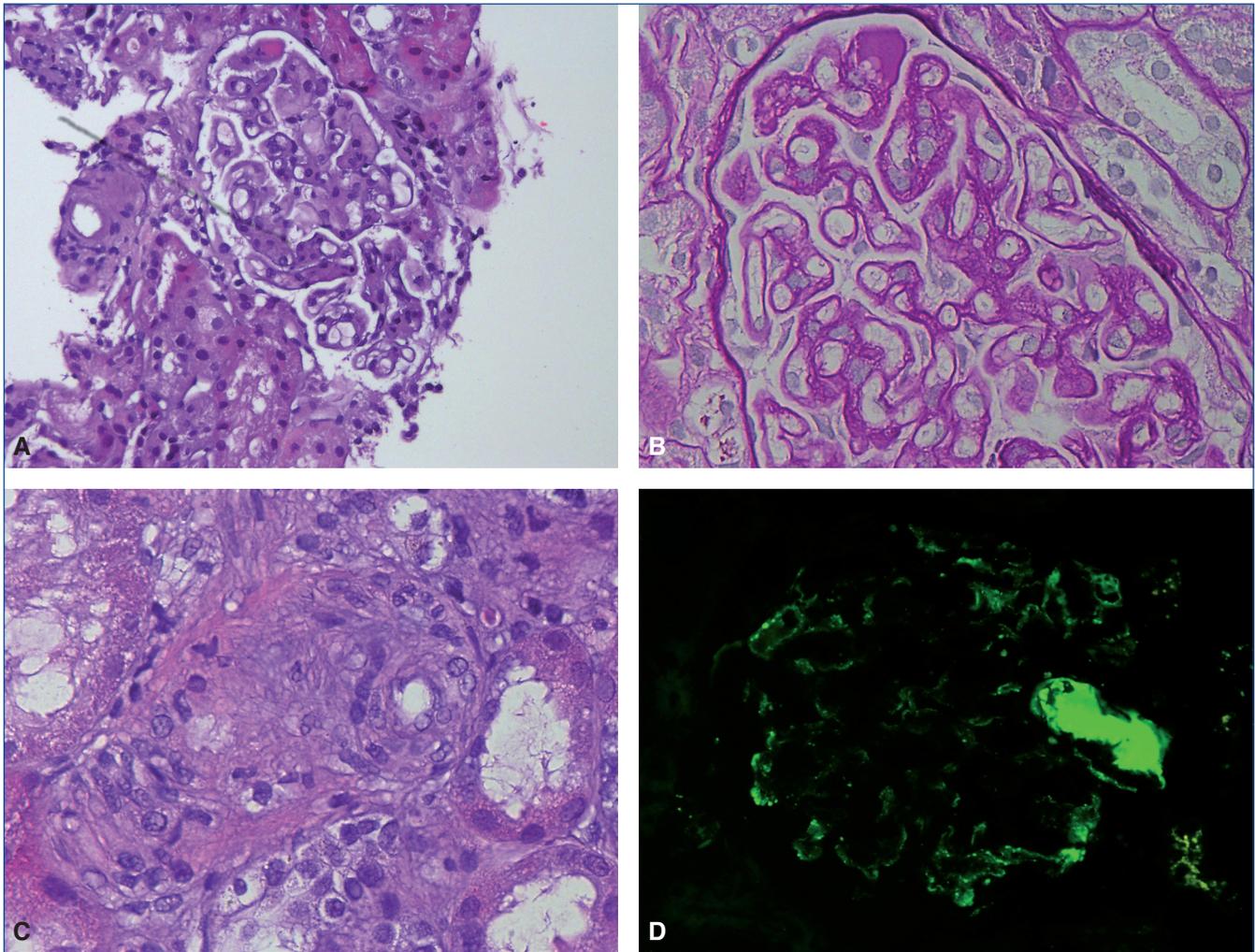


Figura 1. A) Engrosamiento moderado de las asas capilares acompañado de un incremento en matriz mesangial, dando imagen de lobulación y presencia de un glóbulo hialino intracapilar (HE, 10×). B) Imágenes de doble contorno en asas capilares, vacuolización del mesangio y PAS (reacción del ácido peryódico)-positividad del glóbulo hialino (PAS-diacetata, 40×). C) Imagen de arteriola con edema parietal focal e hinchazón endotelial (HE, 40×). D) Depósitos de inmunoglobulina M (IgM) en disposición pericapilar y en glóbulo hialino (inmunofluorescencia anti-IgM, 10×).

que fueron identificados como depósitos inmunes (IgM y C3), con una apariencia que recuerda más bien a los agregados que se forman en cuadros crioglobulinémicos (las crioglobulinas fueron negativas en nuestro caso). Estos depósitos se han observado a veces conformando verdaderas "gotas" intraglomerulares, con tinción positiva para IgA¹⁰, con aspecto que no tiene nada que ver con la nefropatía mesangial IgA clásica. A la luz de los datos experimentales y la histología es razonable postular que tales agregados proteicos con inmunoglobulinas no tengan significado patogénico, sino que sean simplemente expresión de la lesión de la permeabilidad endotelial y sean el resultado de trasudación de proteínas, explicando también su posterior reabsorción con el tiempo¹⁰. Los patrones histológicos serían reflejo de la respuesta del glomérulo a la trasudación de proteínas y al diferente daño observado en podocitos y células endoteliales en cada caso. La proliferación extracapilar podría incluso explicarse por la presencia de fibrina en el espacio de Bowman, que acti-

varía la proliferación de células epiteliales y/o infiltración local por monocitos. Por todo ello, parece conceptualmente más correcto considerar como lesión de base una MAT, que en nuestro caso, además del ensanchamiento mesangial y del patrón lobular glomerular, mostraba lesiones más típicas (mesangiólisis, microaneurismas glomerulares, edema en paredes arteriolares), con insudación proteica concomitante y no con depósitos inmunes patogénicos, como sería el caso de una glomerulonefritis mesangioproliferativa.

Habitualmente, la retirada del fármaco se acompaña de mejoría del cuadro renal con reducción progresiva de la proteinuria y mejoría de la función renal⁷. En casos en los que se ha realizado una segunda biopsia se observa reducción de los depósitos de inmunocomplejos, tanto en la inmunofluorescencia como en los depósitos electrondensos en la microscopía electrónica¹⁰, casi desaparición completa de los depósitos suben-

doteliales y solo glomeruloesclerosis residual en un pequeño porcentaje glomerular. Esto explicaría un leve deterioro final del filtrado glomerular y/o la proteinuria residual que se observa con el tiempo, como ocurrió en nuestro caso. En casos con hemólisis periférica y trombopenia se ha llegado a realizar plasmaféresis observando un cese muy rápido del proceso hemolítico y una reducción de la proteinuria^{5,7}. El uso de enalapril o losartán tiene un efecto negativo sobre la expresión de VEGF en ratas, por lo que no está claro si debería evitarse en estos casos para reducir la proteinuria.

Por tanto, en pacientes con proteinuria tras tratamiento con bevacizumab pueden descubrirse patrones histológicos varia-

dos, con cambios glomerulares proliferativos diferentes, con depósitos inmunes con características algo atípicas diferentes a las formas primarias. Deben buscarse con insistencia lesiones propias de una MAT, que pueden ser muy sutiles, y analizar la apariencia, distribución y naturaleza de los depósitos inmunes porque probablemente no tengan significado patogénico y sean simplemente resultado de la trasudación de proteínas en un glomérulo con gran lesión endotelial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8033-40.
- Yang JC, Haworth L, Sherry R, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427-434.
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:186-93.
- Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1381-9.
- Frangé C, Lefaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2007;8:177-8.
- George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: Case report and literature review. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:E23-9.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358:1129-36.
- Vell Román A, Samprón Rodríguez M, Pazos Airas B, Romero Reinoso C, Peteiro Cancelo A. Nefropatía tras la administración de inhibidores de la angiogénesis. *Nefrología*. 2011;31:221-2.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer*. 2010;46:439-48.
- Yahata M, Nakaya I, Sakuma T, Sato H, Aoki S, Soma J. Immunoglobulin A nephropathy with massive paramesangial deposits caused by anti-vascular endothelial deposits caused by anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic rectal cancer: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2013;6:450.
- Stylianou K, Lioudaki E, Papadimitraki E, Kokologianakis G, Kroustalakis N, Liotsi C, et al. Crescentic glomerulonephritis associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor and bisphosphonate administration. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1742-5.
- Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol*. 2014;45:1918-27.
- Bollée G, Patey N, Cazajous G, Robert C, Goujon JM, Fakhouri F, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:682-5.

Papel de la peritoneografía en el paciente con edema genital y diálisis peritoneal. A propósito de 2 casos

Francisco Javier Centellas Pérez¹, Agustín Ortega Cerrato¹, Mercedes Martínez Díaz¹, Basilio Jesús Cabezuelo Rodríguez¹, Consuelo Martínez Antolinos¹, Carmen Gómez Roldán¹, Juan Antonio Castillo Serrano²

¹ Servicio de Nefrología. Gerencia de Atención Integrada. Albacete

² Servicio de Atención Primaria. Gerencia de Atención Integrada. Albacete

NefroPlus 2017;9(2):80-83

RESUMEN

El edema genital es una complicación frecuente del paciente en diálisis peritoneal, secundaria al aumento de presión intraabdominal que supone la realización de esta. La patogenia es diversa y su adecuado diagnóstico es fundamental para el mantenimiento del paciente en la técnica. A continuación se desarrollan 2 casos clínicos de 2 pacientes que consultaron por edema genital, y se detallan los aspectos diagnósticos y terapéuticos que motivaron su tratamiento, así como otros relativos al abordaje integral de este síndrome.

Palabras clave: Edema. Peritoneografía. Diálisis peritoneal.

INTRODUCCIÓN

El edema genital es una complicación frecuente en los pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal, generalmente secundaria al aumento de presión intraabdominal que supone la realización de esta. Es un tipo de complicación que ocurre de forma tardía a la implantación del catéter peritoneal (a partir de los 30 días de implantación)¹⁻³.

Su patogenia implica básicamente 3 tipos de mecanismos: paso de líquido a través del saco de una hernia inguinal subyacente, a través de un *processus vaginalis* permeable y a través de un defecto de la pared abdominal, frecuentemente relacionado con el catéter.

La manifestación clínica típica de este cuadro es básicamente edema subcutáneo en la zona genital, acompañado de dolor y fallo de ultrafiltración (UF).

El diagnóstico debe realizarse mediante el uso de una prueba de imagen, principalmente tomografía computarizada (TC)-peritoneografía⁴⁻⁶.

A menudo en el inicio del abordaje de estos pacientes es necesario el paso a diálisis peritoneal automatizada y disminuir el volumen de infusión de los intercambios, incluso en algunas situaciones es necesario la suspensión temporal de la técnica y plantear el paso del paciente a hemodiálisis para mantener el reposo peritoneal el mayor tiempo posible; cuando estas medidas fracasan, si la causa del cuadro tiene corrección quirúrgica, esta debe indicarse.

A continuación se presenta una serie de 2 casos clínicos, en la cual se plantea el abordaje clínico, diagnóstico (centrado en el uso de la TC-peritoneografía) y terapéutico del paciente en técnica de diálisis peritoneal que consulta por edema genital.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente varón de 75 años de edad, en quien como antecedentes de interés destacan una valvulopatía mitral grave, que requirió implantación de prótesis biológica, y una enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) de causa no filiada, que requirió inicio de tratamiento renal sustitutivo, eligiendo el paciente diálisis

Correspondencia: Francisco Javier Centellas Pérez

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario de Albacete.

Hermanos Falcó, s/n. 02002 Albacete.

javicentellasperez@gmail.com

peritoneal, por lo que se implantó catéter peritoneal (autoposicionante) y en la cirugía requirió corrección de hernia inguinal izquierda.

Acude a nuestra consulta 15 días después del inicio de la técnica, por clínica de edema escrotal derecho, motivo por el cual se decide suspender la diálisis peritoneal continua ambulatoria

(DPCA) e iniciar diálisis peritoneal intermitente (DPI) hospitalaria con volúmenes bajos, a la espera del diagnóstico, con el fin de dejar el mayor tiempo posible el reposo peritoneal.

Se solicita TC-peritoneografía, que evidencia un conducto peritoneovaginal permeable derecho y una fuga inguinoescrotal izquierda (figs. 1 a 3).



Figura 1. Reconstrucción coronal de peritoneografía con tomografía computarizada.
Conducto peritoneovaginal permeable derecho.

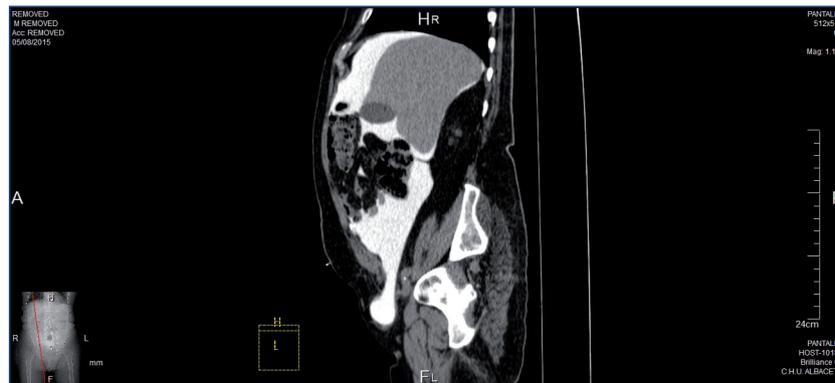


Figura 2. Reconstrucción sagital de peritoneografía con tomografía computarizada.
Conducto peritoneovaginal permeable derecho y fuga inguinoescrotal izquierda.

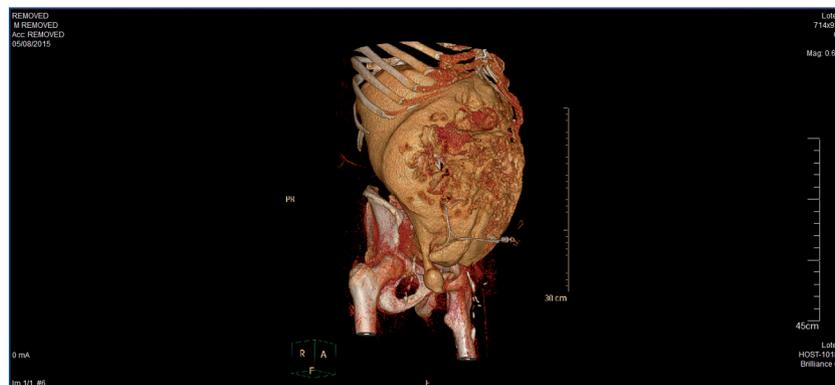


Figura 3. Reconstrucción volumétrica de peritoneografía con tomografía computarizada.
Conducto peritoneovaginal permeable derecho.

Posteriormente se procedió a la corrección quirúrgica de ambos defectos abdominales y se mantuvo al paciente en reposo peritoneal, tan solo con DPI hospitalaria durante 2 meses, sin que hubiera recidivas del cuadro. Finalmente, el paciente pudo volver a realizar DPCA en domicilio sin incidencias ni nuevas recurrencias.

Caso 2

Paciente varón de 78 años de edad, con ERCA secundaria a probable nefritis tubulointerstitial crónica, con componente de nefropatía isquémica bilateral y probable nefroangioesclerosis en paciente hipertenso de larga evolución. Ante el deterioro progresivo de la función renal se indica la necesidad de tratamiento renal sustitutivo, optando el paciente por diálisis peritoneal. El 15 de septiembre de 2016 se coloca catéter peritoneal empezando entrenamiento en octubre de 2016 e iniciando DPCA el 29 de noviembre de 2016.

Cinco días después del inicio de la técnica, el paciente consulta por edema progresivo de la zona escrotal, de forma bilateral, mayor en el derecho que en el izquierdo; mantiene un drenaje adecuado, sin ganancia ponderal, ni fugas aparentes por el orificio del catéter. Se procedió al ingreso del paciente, para diagnóstico y tratamiento, dejándole con abdomen vacío y realizando DPI con volúmenes bajos ajustando las concentraciones de glucosa a las necesidades de UF y según analítica. Se procedió a la realización de TC-peritoneografía, que demostró que la fuga de líquido peritoneal al escroto se debía a hernia inguinal bilateral (fig. 4). Posteriormente se realizó hernioplastia inguinal del defecto quirúrgico sin complicaciones, y el paciente se mantuvo con DPI hospitalaria durante 3 días a la semana.

DISCUSIÓN

El edema genital, como complicación de pacientes con ERCA que se encuentran en tratamiento renal sustitutivo con DPCA, aparece aproximadamente en un 4-10% de estos⁷. Como se ha

comentado al inicio de este trabajo, la patogenia de este proceso implica básicamente 3 posibilidades:

- La primera de ellas es la persistencia de un proceso vaginal permeable, también llamado conducto peritoneovaginal. El conducto peritoneovaginal es una evaginación del celoma de cada lado de la línea media hacia el pliegue escrotal embrionario, que durante el tercer mes y el término de la gestación se produce el descenso del testículo desde su localización retroperitoneal primitiva hasta la región escrotal, dirigido por las fibras del *gubernaculum testis*. Finalmente se produce la obliteración del proceso vaginal, que se realiza en las últimas semanas de la gestación en el 40% de los casos, cerrándose durante el primer año de vida en el 60% restante. Sin embargo, no siempre se produce este proceso, y permanece permeable hasta en un 15-37% de los varones⁶.

La persistencia de este remanente embrionario es la responsable de que en pacientes que son sometidos a presiones intraabdominales altas, como es la entrada de líquido peritoneal, se produzcan las manifestaciones de edema genital, como ocurre en el paciente del primer caso.

- El segundo mecanismo es secundario al paso de líquido a través del saco de una hernia subyacente y, de la misma forma que en el supuesto anterior, los aumentos de presión intraabdominal generan la edematización y la clínica subyacente a esta, como ocurre en nuestro segundo caso.

No obstante, ambos mecanismos no son ni mucho menos excluyentes, sino que pueden coexistir como se demuestra tras las exploraciones complementarias del primero de los pacientes.

- Una tercera posibilidad es que exista un defecto de la pared abdominal, frecuentemente relacionado con el catéter, que permita el paso de líquido ocasionando edema de pene y de escroto, a menudo bilateral³.

Para el adecuado diagnóstico de esta patología suele ser necesaria la realización de estudios complementarios, y el más usado es la TC-peritoneografía⁴⁻⁶, que en nuestro centro se realiza mediante la introducción en la cavidad peritoneal, a través del ca-

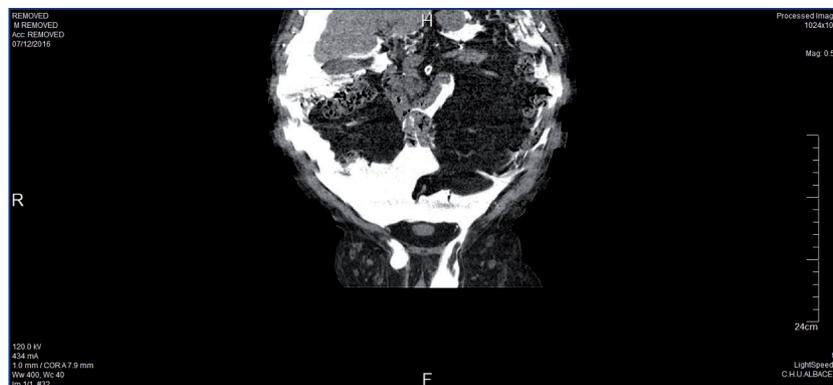


Figura 4. Reconstrucción coronal de peritoneografía con tomografía computarizada.
Fuga inguinoescrotal bilateral.

téter de diálisis peritoneal y en condiciones de asepsia, de contraste yodado previamente disuelto en la solución de diálisis peritoneal. Para ello, se diluyen 150 ml de contraste yodado no iónico, con una concentración de 300 mg/ml, en aproximadamente 2 l de solución de diálisis.

Después se debe esperar 2 h, en las que es recomendable que el paciente deambule, cambie de postura e incluso realice maniobras de Valsalva para que el líquido se distribuya de forma uniforme por la cavidad peritoneal y llegue a todos los recessos peritoneales. Posteriormente se realiza la TC de abdomen y pelvis, incluyendo el periné, en decúbito supino y sentido craneocaudal.

Existen otras formas de diagnóstico, como lo es la gammagrafía con tecnecio marcado (Tc^{99})⁸.

Respecto al abordaje de este tipo de pacientes, debe mantenerse en primer lugar una actitud expectante y un tratamiento conservador a la espera del diagnóstico correcto; esto suele realizarse mediante el paso del paciente a DPI con volúmenes bajos y manteniendo el abdomen vacío. En los casos clínicos aquí expuestos, esta fue la actitud que se siguió proporcionando al paciente sesiones de diálisis en función de los datos analíticos y clínicos.

No obstante, el tratamiento de elección es la corrección quirúrgica del defecto de pared abdominal subyacente, como se hizo en ambos casos.

CONCLUSIONES

Mediante la exposición de estos casos clínicos, se pretende poner de relieve la especial relevancia de las complicaciones de la pared abdominal en los pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal, y que cuando inician la técnica se ven sometidos a presiones intraabdominales que son capaces de poner de manifiesto tanto defectos congénitos (conducto vaginal persistente) como adquiridos (hernia inguinal), y es que en este tipo de tratamiento renal sustitutivo es esencial la adecuada preservación de la membrana peritoneal, por lo que el correcto conocimiento de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de estos procesos nos permitirá estar alerta e impedir auténticos problemas para el enfermo, que en la peor de las situaciones podrían acarrear incluso la pérdida de la técnica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gokal R, Pirano B. Management of peritoneal dialysis infections. En: *Dialysis and Transplantation. A companion to Brenner and Rector's the Kidney*. Philadelphia: Saunders Co.; 2000. p. 160-78.
- Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial*. 2001;14:50-4.
- Coronel F, coordinador; Sociedad Española de Nefrología. Guías de práctica clínica en Diálisis Peritoneal. *SEN*: 2005;9:194-7.
- Hawkins SP, Homer JA, Murray BB, Voss DM, Van der Merwe WM. Modified computed tomography peritoneography: Clinical utility continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Australas Radiolog*. 2000;44:398-403.
- Twardowski ZJ, Tully RJ, Erosy FF, Dedhia NM. Computerized tomography with and without intraperitoneal contrast for determination of intrabdominal fluid distribution and diagnosis of complications in peritoneal dialysis patients. *ASAIO Trans*. 1990;36:95-103.
- Woolley MM. Inguinal hernia. En: Ravitch MM, Welch KJ, Benson CD, Aberdeen E, Randolph JG, editors. *Pediatric surgery*. 3rd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1979. 815-25.
- Xie JY, Chen N, Shi T, Xu ZP, Lu Y, Ren H. Computed tomographic peritoneography in the investigation of patent processus vaginalis in CAPD patients. *Clin Nephrol*. 2010;73:153-6.
- Wan SH, Lau H, Patil NG, Lo WK, Lui SL. Peritoneal computed tomography: A diagnostic tool for genital oedema in patients on peritoneal dialysis. *Hong Kong Med J*. 2007;13:82-3.

Hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión arterial maligna: una etiología excepcional

Pilar Auñón, Enrique Morales, Ana García, Eduardo Gutiérrez, Ángel Sevillano, Julián Segura, Manuel Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2017;9(2):84-91

RESUMEN

El hiperaldosteronismo primario es una causa excepcional de hipertensión arterial maligna. A propósito de 3 casos ocurridos en nuestro servicio, se revisa la literatura sobre la asociación de hipertensión arterial maligna secundaria a hiperaldosteronismo primario, y se ha encontrado un total de 32 casos. Esta etiología se asocia a importante daño de órgano diana, y el riñón es el órgano con mayor porcentaje de afectación, seguido de la afectación cardíaca. El 85% de los pacientes presentaba una hipopotasemia mantenida. La presencia de una actividad de renina plasmática normal o elevada no descarta el diagnóstico de un hiperaldosteronismo primario en estos pacientes. El hallazgo más frecuente que se encuentra en la literatura es el adenoma suprarrenal. El tratamiento quirúrgico o médico con antagonistas de la aldosterona consiguió el control de la hipertensión y la estabilización, e incluso la reversión, de las lesiones de órgano diana.

Palabras clave: Hipertensión arterial maligna. Hiperparatiroidismo primario. Adenoma suprarrenal. Renina. Aldosterona

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial maligna (HTAM) es una entidad que viene definida por cifras elevadas de presión arterial (PA) (generalmente PA sistólica > 200 mmHg y PA diastólica > 120 mmHg) junto con la presencia en el fondo de ojo de exudados y/o hemorragias retinianas acompañados o no de edema de papila, que reflejan una lesión arteriolar difusa aguda. Se estima que afecta a un 1% de la población hipertensa y, pese a lo sugerido por algunos autores, su prevalencia se ha mantenido estable en las últimas décadas^{1,2}. Se asocia a importante daño de órgano diana, acompañándose en muchas ocasiones de afectación renal, cardíaca o neurológica. Por ello, es esencial su diagnóstico precoz, para lo cual es de suma importancia la realización de un fondo de ojo a todo paciente que se presente con una crisis hipertensiva, seguida de la rápida instauración de una terapéutica eficaz.

La mayor parte de los casos de HTAM corresponden a pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial no tratada o mal con-

trolada. Entre las causas secundarias de HTAM destacan la enfermedad vascularrenal y la patología glomerular¹.

El hiperaldosteronismo primario (HAP), pese a ser una de las etiologías más frecuentes de HTA secundaria³ y a su recientemente cobrada importancia como causa de HTA refractaria⁴, es una causa rara de HTAM. El propio Conn afirmó que la presencia de edema de papila en el fondo de ojo debía ser considerada un argumento en contra para el diagnóstico de HAP⁵. Sin embargo, ese mismo año apareció descrito el primer caso de HAP malignizado por Kaplan⁶. Posteriormente, pocas decenas de casos más se han sucedido en la literatura médica⁶⁻²⁹.

A propósito de 3 casos de HTAM secundaria a HAP descritos en nuestro centro, realizamos una revisión de los casos descritos en la literatura.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 61 años, con antecedente de HTA de unos 6 años de evolución (en tratamiento irregular con telmisartán 80 mg) e hiperparatiroidismo primario por un adenoma paratiroideo (tabla 1). Es remitida al servicio de urgencias por su médico de atención primaria por presentar una PA de 250/120 mmHg asociada a cuadro de cefalea frontal y a alteraciones visuales y del

Correspondencia: Enrique Morales

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.

emoralesr@senefro.org

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas y evolución de los pacientes de nuestro estudio

| | Caso clínico 1 | Caso clínico 2 | Caso clínico 3 |
|--|--|--|-------------------------------|
| Sexo | Mujer | Varón | Mujer |
| Edad (años) | 61 | 48 | 41 |
| Forma de presentación clínica | Cefalea y alteraciones visuales | Edemas y disnea | Edema agudo de pulmón |
| Retinopatía hipertensiva | III | IV | III |
| Afectación renal | Sí | Sí | No |
| Afectación cardíaca | HVI grave, disfunción diastólica | Hipertrofia biventricular grave, disfunción sistólica y diastólica | HVI |
| Afectación neurológica | ACVA isquémico | Enfermedad isquémica de pequeño vaso | |
| Sodio (mEq/l) | 143 | 144 | 139 |
| Potasio (mEq/l) | 2,2 | 2,8 | 3,1 |
| Renina plasmática (pg/ml) | Dentro del rango | Dentro del rango | Dentro del rango |
| Aldosterona plasmática (pg/ml) | ↑ | ↑ | Dentro del rango |
| Hallazgo en glándulas suprarrenales | Adenoma suprarrenal derecho, adenoma suprarrenal izquierdo | Hiperplasia bilateral | Carcinoma suprarrenal derecho |
| Tratamiento | Médico | Médico | Quirúrgico |
| Evolución | Control de la PA (3 fármacos) | Control de la PA (4 fármacos) | Fallecimiento |

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda, PA: presión arterial.

lenguaje de 2 semanas de evolución. A su llegada al servicio de urgencias se confirma la presencia de una PA de 233/144 mmHg y en la exploración del fondo de ojo presenta una retinopatía hipertensiva grado III. En el estudio bioquímico destaca una creatinina sérica (Cr_s) de 1,4 mg/dl, con potasio de 2,2 mEq/l (potasio en orina de 32,2 mEq/l), calcio corregido de 12 mg/dl y una alcalosis metabólica compensada (pH 7,47 con pCO₂ de 48,4 mmHg y bicarbonato de 34,2 mmol/l), siendo el resto del estudio bioquímico, hemograma, coagulación y sedimento urinario, normal. Durante las primeras horas del ingreso, la paciente desarrolla un cuadro de disartria, paresia facial central derecha, hemiparesia con hemihipostesia derecha, compatibles con un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico hemisférico izquierdo en territorio de la arteria cerebral media subcortical, de probable etiología aterotrombótica. En las pruebas de imagen (tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]) se observaron infartos lacunares múltiples y microhemorragias en relación con su vasculopatía hipertensiva.

En el estudio de la valoración de lesión de órgano diana, además de la afectación neurológica, la paciente presentaba una miocardiopatía hipertensiva (ecocardiograma con hipertrofia mode-

rada-grave septal y ligera del resto de segmentos, con alteración de la relajación y fracción de eyección conservada), y un deterioro agudo de la función renal.

Se realizó un estudio de HTA secundaria. La paciente presentaba un perfil tiroideo normal, ausencia de estenosis de arteria renal, y en la TC abdominopélvica se detectaron lesiones nodulares hipodensas en las glándulas suprarrenales (18 × 11 mm en la derecha y 17 × 10 mm en la izquierda), compatibles con adenomas. El estudio de catecolaminas fue negativo y se solicitaron valores de renina plasmática y aldosterona, que fueron de 8,5 pg/ml (3-16) y de 331 pg/ml (100-300), respectivamente, compatibles con HAP. Durante la extracción de esta muestra, la paciente recibía tratamiento con enalapril a dosis elevadas, amlodipino y furosemida. Debido a la gravedad del cuadro clínico y a la necesidad de un buen control de la PA, junto con los datos de la prueba de imagen y los valores del cociente aldosterona y actividad de la renina plasmática, no se decidió la realización de un test de supresión de la aldosterona en esta paciente.

Por último, ante la posibilidad de un síndrome de MEN-2 (neoplasia endocrina múltiple tipo 2) por la asociación de adenoma

paratiroideo y adenoma suprarrenal, se realizó un estudio genético, que fue negativo.

En lo referente al control de la PA, tras varios esquemas terapéuticos con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del calcio, bloqueadores alfa y beta, y diuréticos, se consiguió controlar la PA una vez introducido el tratamiento con espironolactona 50 mg (asociado a atenolol y manidipino). Con ello la función renal se mantuvo estable en torno a 1,7-2 mg/dl y se normalizaron las cifras de potasio sérico.

Caso 2

Varón de 48 años, fumador de 25 cigarrillos/día, bebedor ocasional, exconsumidor de cocaína, obeso e hipertenso (diagnosticado hace unos 5 años en un examen rutinario, se inició tratamiento con valsartán e hidroclorotiazida, pero el paciente abandonó el tratamiento) (tabla 1).

Remitido al servicio de urgencias por su médico de atención primaria por edemas en miembros inferiores y disnea de semanas de evolución sin otra clínica acompañante. A su llegada a urgencias presentaba una PA de 210/137 mmHg, con clínica de insuficiencia cardíaca biventricular. En el estudio bioquímico destacaba una Crs de 1,69 mg/dl, un potasio de 2,8 mEq/l y una proteinuria de 0,6 g/24 h; el paciente aportaba una analítica previa de hace unos años con función renal y potasio normales. El resto del estudio bioquímico, hemograma y coagulación fue normal, así como el sedimento urinario. En el examen de fondo de ojo presentaba datos compatibles con una retinopatía hipertensiva grado IV.

Entre las pruebas complementarias destacaba un ecocardiograma en el que se objetivó una dilatación y una hipertrofia biventricular grave, con una disfunción sistólica grave de ambos ventrículos, una disfunción diastólica tipo III y una insuficiencia mitral funcional moderada (fig. 1). Ante estos hallazgos se realizó coronariografía, que descartó lesiones coronarias. En el mismo procedimiento se visualizaron las arterias renales, que no mostraron datos de estenosis. Durante el ingreso, el paciente presentó un episodio de amaurosis fugax, por lo que se realizaron una TC y una RM cerebrales, que mostraron enfermedad isquémica de pequeño vaso (fig. 2).

Dentro del estudio de HTA secundaria, el perfil tiroideo fue normal, así como las catecolaminas en orina. El paciente no refería ninguna sintomatología que orientase a causa de HTA secundaria, salvo una leve astenia y ser roncador crónico. Por ello se realizó un estudio de polisomnografía, con el diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea grave durante el sueño de predominio de apneas centrales, instaurándose tratamiento con CPAP (presión positiva continua en la vía respiratoria) nocturna. El paciente presentaba un mal control tensional, a pesar de la asociación de 4 fármacos a dosis plenas (torasemida, amlodipino, doxazosina y enalapril) y persistía con valores de potasio en torno a 3,5 mEq/l, pese a suplementos de potasio y dosis máxima de enalapril. Ante la sospecha diagnóstica de HTAM secun-

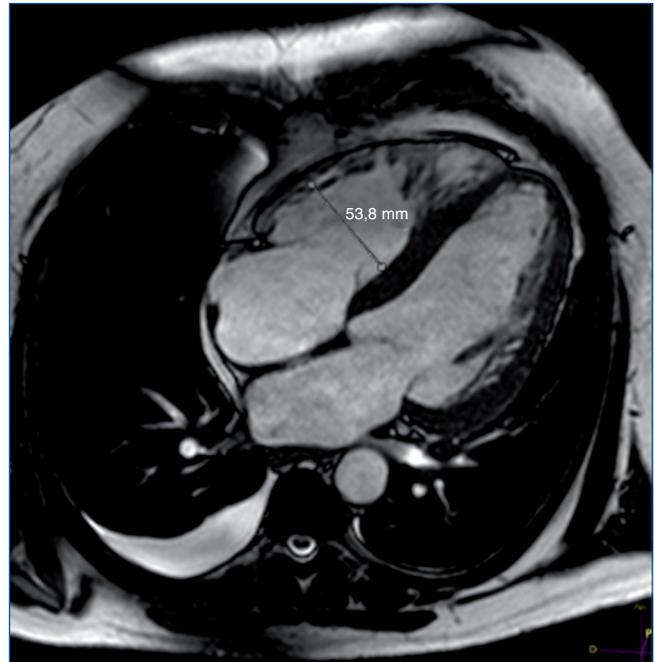


Figura 1. Resonancia magnética cardíaca del caso clínico 2. Ventrículo izquierdo gravemente dilatado e hipertrofico, FEVI 41%. Ventrículo derecho moderadamente dilatado, FEVD 39%.



Figura 2. Resonancia magnética del caso clínico 2. Infartos lacunares hemorrágicos antiguos de predominio en tronco cerebral.

daria a HAP, se solicitó una TC abdominal, que mostró un engrosamiento difuso de ambas glándulas suprarrenales sugestivo de hiperplasia (fig. 3). A pesar de estar recibiendo el tratamiento hipotensor previo, se realizaron valores de renina y aldosterona plasmática, y se obtuvieron unos valores de 3 pg/ml y 320 pg/ml, respectivamente. En pacientes con una relación de aldosterona/renina plasmática mayor de 50 y valores elevados de aldosterona, el diagnóstico de HAP es casi siempre confirmado, independientemente del límite inferior de la renina plasmática. Aunque no se debe olvidar que los valores de corte son diferentes según la medición de la concentración de la renina plasmática³⁰.

Finalmente se consiguió el control de la PA tras la adición de espironolactona 100 mg al tratamiento previo, permitiendo la retirada de los aportes de potasio. A los pocos meses de iniciar este tratamiento presentaba un buen control tensional con amlodipino y espironolactona, y una función renal estable (Cr_s de 1,7 mg/dl), con un potasio sérico normal.

Caso 3

Mujer de 41 años, remitida para estudio de HTA tras episodio de edema agudo de pulmón en el contexto de una emergencia hipertensiva durante el posparto inmediato (tabla 1). En fondo de ojo presentaba datos de retinopatía hipertensiva grado III. En pruebas bioquímicas presentaba una Cr_s de 0,63 mg/dl y un potasio de 3,1 mEq/l, el resto de parámetros bioquímicos y hematológicos se encontraban dentro de los límites normales. Las cifras de renina plasmática y de aldosterona no fueron valora-

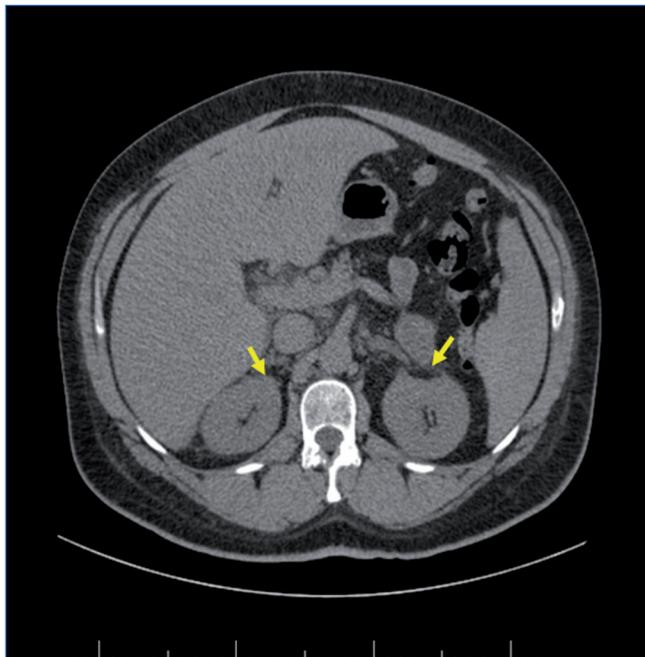


Figura 3. Tomografía computarizada suprarrenal del caso clínico 2.

Las flechas amarillas señalan el engrosamiento difuso de ambas glándulas suprarrenales.

bles, pues se extrajeron una vez instaurado el tratamiento con espironolactona y enalapril.

Se realizó una TC abdominal, que evidenció una masa suprarrenal derecha de 9 cm de diámetro máximo y gran heterogeneidad. Se completó el estudio con una RM abdominal, que confirmó la presencia de una masa suprarrenal de 9 cm que captaba contraste de forma heterogénea. Los valores de catecolaminas en orina se encontraban dentro de los límites normales.

Ante estos hallazgos, se decidió realizar exéresis de la lesión, que resultó ser una masa sólida de 13 × 9,5 × 6 cm, de consistencia variable y muy vascularizada, formada por células corticales con patrones muy variados, con pleomorfismo, atipia celular, mitosis frecuentes y necrosis extensa, compatible con carcinoma suprarrenal. Tras la suprarrenalectomía derecha, se consiguió un buen control de la PA sin necesidad de fármacos hipotensores.

A los 2 meses de la extirpación quirúrgica, en un control por TC *body*, la paciente presentaba metástasis en hígado, pulmón y hueso, junto con recidiva local. La paciente no llegó a recibir tratamiento con quimioterapia, y falleció al cabo de 3 semanas por fracaso de la función hepática.

DISCUSIÓN

En la revisión de la literatura hemos podido encontrar un total de 32 casos de HTAM secundaria a HAP⁶⁻²⁹ hasta la actualidad (tabla 2). Entre las series de pacientes con HTAM revisadas que cuentan con pacientes con HAP, estos suponen el 1-1,5% del total de los casos^{12,13}. Esta prevalencia también se cumple en nuestro centro, un 0,8% (3 casos de un total de 359).

El HAP supone una de las causas más frecuentes de HTA secundaria (hasta el 10% de la población hipertensa)³ y en los últimos años ha cobrado gran importancia su papel en la HTA refractaria (en algunas series está presente en un tercio de los pacientes con HTA refractaria)⁴, sin embargo, son raros los casos que se malignizan. Esta excepcionalidad se ha atribuido a la supresión de la renina y, consecuentemente, de la angiotensina II¹⁶, ya que es esta última la responsable del daño vascular que se produce en la HTAM³¹. Acorde con esto, la mayor parte de los casos de HAP con HTAM cursan con actividad de renina plasmática (ARP) disminuida. No obstante, existe un cierto porcentaje que se presenta con ARP normal o incluso elevada. Parece ser que esta característica confiere un peor pronóstico, ya que se trataría de los casos en los que existe una nefroangioesclerosis más grave, de forma que la isquemia glomerular ha conducido al incremento en la secreción de renina y finalmente a la malignización de la HTA^{10,11}.

Epidemiológicamente, la HTAM secundaria al HAP muestra una ligera predilección por el sexo femenino (62%), con una edad media de presentación próxima a los 40 años (habiéndose descrito casos desde los 18 hasta los 61 años). Esto concuerda con el perfil habitual de los pacientes con HAP⁸. La mayoría de los

Tabla 2. Casos de hipertensión arterial maligna secundaria a hiperaldosteronismo primario descritos en la literatura

| Referencia | Sexo | Edad (años) | Forma clínica de presentación | LOD | ↓ K | ALD | REN | Hallazgos GSR | Resolución posadrenalectomía |
|------------|------|-------------|---|----------------|-----|-----|-----|---------------|------------------------------|
| 6 | V | 42 | Debilidad generalizada | Riñón, corazón | Sí | ↑ | ND | Adenoma | Sí |
| 7 | V | 22 | Edemas, disnea | Riñón, corazón | Sí | ↑ | ↓ | Adenoma | Sí |
| 8 | M | 48 | Cefalea, debilidad, calambres | No | Sí | ND | ND | Adenoma | Sí |
| | M | 34 | Cefalea, visión borrosa | Riñón, corazón | Sí | ↑ | ↓ | Adenoma | Sí |
| 9 | V | ND | HTA refractaria | Riñón | Sí | ↑ | ↑ | Adenoma | No |
| 10 | M | 40 | Disnea, cefalea | Riñón, corazón | No | ↑ | ↑ | Adenoma | Sí |
| 11 | V | 40 | Cefalea, disnea | Riñón, corazón | Sí | ↑ | ↑ | Adenoma | Sí |
| 13 | V | ND | Parálisis periódica | ND | ND | ND | ND | Adenoma | ND |
| | M | ND | ND | ND | ND | ND | ND | Carcinoma | ND |
| 14 | M | 21 | ND | Riñón, corazón | Sí | ↑ | ↓ | Adenoma | Sí |
| 15 | M | 39 | Cefalea, diplopía, fotofobia | Riñón, corazón | Sí | ↑ | ↑ | Adenoma | Sí |
| 16 | V | 18 | Alteraciones visuales | Riñón | | ↑ | ↑ | Adenoma | ND |
| 19 | V | 34 | Cefalea, visión borrosa | Riñón, corazón | No | ↑ | ↑ | Adenoma | Fallecimiento |
| 21 | M | 36 | ND | Riñón, SNC | ND | ND | ND | Adenoma | ND |
| | M | 59 | ND | Riñón | ND | ND | ND | Adenoma | ND |
| | M | 47 | ND | Riñón | ND | ND | ND | ND | ND |
| 22 | M | 23 | Cefalea, visión borrosa | No | Sí | ↑ | = | Adenoma | Sí |
| 24 | M | 24 | Disminución visión | Riñón, corazón | Sí | ↑ | ↑ | Adenoma | No |
| 26 | V | 56 | Hipopotasemia | No | Sí | ↑ | ↓ | Adenoma | Sí |
| | M | 50 | Encefalopatía hipertensiva | Riñón, SNC | Sí | ↑ | ↑ | Adenoma | Fallecimiento |
| | M | 25 | ND | Riñón | Sí | ↑ | ↓ | Hiperplasia | No |
| 28 | M | 37 | Edemas, disminución visión | Riñón, corazón | Sí | ↑ | = | Adenoma | Sí |
| 29 | V | 33 | Debilidad en miembros inferiores, síncope | Riñón | Sí | ↑ | ↓ | Adenoma | Sí |

ALD: aldosterona plasmática; GSR: glándulas suprarrenales; HTA: hipertensión arterial; K: potasio; LOD: lesión de órgano diana; M: mujer; ND: no disponible; REN: renina plasmática; SNC: sistema nervioso central; V: varón.

individuos (82%) tenían historia de HTA conocida previamente, pero de estos solo la mitad estaba recibiendo tratamiento antihipertensivo (tabla 3).

Tabla 3. Características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas de los casos con hipertensión arterial maligna secundaria a hiperaldosteronismo primario descritos en la literatura (no incluidos los casos de nuestra serie)

| Características | % |
|--|--------------|
| Sexo masculino | 38 |
| Edad media (años) | 36,4 (18-59) |
| Historia de HTA previa | 78,5 |
| Retinopatía hipertensiva | |
| III | 16 |
| IV | 68,5 |
| Forma clínica de presentación | |
| Neurológica | 70,5 |
| Cardiológica | 29,5 |
| Asintomática | 12 |
| Daño órgano diana | |
| Renal | 85,7 |
| Cardíaco | 47,6 |
| Neurológico | 9,5 |
| Combinación de varios | 57 |
| Hipopotasemia | 83,5 |
| Valores de renina plasmática elevados | 46,5 |
| Valores de aldosterona plasmática elevados | 100 |
| Patología glándulas suprarrenales | |
| Adenoma | 91,4 |
| Hiperplasia | 4,3 |
| Cáncer | 4,3 |
| Tratamiento quirúrgico | 100 |
| Resolución del cuadro clínico | 70,5 |

HTA: hipertensión arterial.

En cuanto a la forma de presentación, los síntomas más comunes fueron la cefalea y las alteraciones en la visión, seguidos de disnea, edemas en miembros inferiores, anorexia, náuseas y vómitos, mareo y debilidad en miembros inferiores. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron calambres, palpitaciones, parálisis periódica, nicturia y polidipsia, epistaxis, somnolencia, alteraciones del lenguaje y síncope. Solo un caso cursó de forma asintomática (hipopotasemia mantenida asociada a un mal control tensional).

Al realizar el fondo de ojo, un 68,5% presentaba edema de papila (retinopatía hipertensiva grado IV), mientras que un 16% tenía exudados y/o hemorragias (III). Se sabe que no existen diferencias entre ambos en cuanto al comportamiento clínico ni al pronóstico³². En 3 casos (13%), el diagnóstico de malignidad se llevó a cabo por los hallazgos en la biopsia renal (necrosis fibrinoide y endarteritis proliferativa).

Un 85,7% presentó afectación renal en el momento del diagnóstico (tabla 3). Hay que recordar que el grado de insuficiencia renal al diagnóstico es uno de los factores pronósticos clave en los pacientes con HTAM^{12,33}, así como que el grado de proteinuria durante el seguimiento resulta determinante para la supervivencia renal². Un 47,6% presentaba afectación cardíaca, en la mayoría de los casos en forma de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con o sin disfunción sistólica y/o diastólica. En este sentido, cabe destacar que la HTAM secundaria al HAP puede llegar a asociar grados muy graves de disfunción sistólica e HVI, debido al sumatorio de los efectos deletéreos de cifras muy elevadas de PA junto con el efecto remodelador que la aldosterona ejerce a través de la retención de volumen sobre corazón y vasos^{4,7}. Sin embargo, solo un 10% presentó lesión objetivable a nivel del sistema nervioso central en forma de hemorragia subaracnoidea, hemorragia cerebral, ACVA isquémico y enfermedad isquémica de pequeño vaso, pese a que la cefalea fue el síntoma más prevalente, si bien la realización de una prueba de imagen cerebral no se llevó a cabo en todos los casos.

Análiticamente, el 83,5% de los pacientes presentaba hipopotasemia con un potasio sérico medio de 2,86 mEq/l.

En cuanto al sustrato etiológico subyacente, en la mayoría de los casos el HAP estaba justificado por la presencia de un adenoma suprarrenal (91,4%) con discreta predilección (56%) por la glándula adrenal derecha, siendo mucho más infrecuentes los casos atribuidos a hiperplasia bilateral (2 casos) y carcinoma suprarrenal (otros 2 casos).

En el 70% de los casos, la adrenalectomía (o el tratamiento médico aislado que se siguió en 2 pacientes) fue seguida del control tensional, mientras que las lesiones de órgano diana se resolvieron o permanecieron estables, y el potasio y la aldosterona se fueron normalizando. En un 30% (6 casos), la intervención quirúrgica no fue exitosa: en un caso secundario a adenoma la HTAM recurrió; en otro caso la HTA solo se controló temporalmente tras la cirugía, pues apareció un segundo adenoma en la suprarrenal contralateral, y en un paciente con hiperplasia bilateral, la extirpación de la adrenal izquierda no se siguió de la reso-

lución del cuadro. Por último, en 2 casos el hallazgo del adenoma suprarrenal tuvo lugar en el examen post mortem, después de que los pacientes fallecieron por una infección respiratoria y por un edema agudo de pulmón, respectivamente.

En conclusión, aunque el HAP es una causa infrecuente de HTAM dentro del estudio de causas secundarias, es obligada en toda HTAM la evaluación de las glándulas suprarrenales, especialmente en los casos de hipopotasemia grave mantenida. No debemos olvidar que una ARP normal o elevada no descarta el

diagnóstico de un HAP. La importancia de su diagnóstico precoz reside en la instauración de un tratamiento adecuado (médico o quirúrgico), que se acompaña, en la mayoría de las veces, de un correcto control de la PA y de la rápida mejoría de las lesiones de órgano diana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens*. 2016;30:463-6.
- González R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3266-72.
- Gupta V. Mineralocorticoid hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15 Suppl 4:S298-312.
- Abad-Cardiel M, Álvarez-Álvarez B, Luque-Fernandez L, Fernández C, Fernández-Cruz A, Martell-Claros N. Hipertensión por hiperaldosteronismo: más lesión cardíaca, mayor riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:47-52.
- Conn JW. Aldosteronism in man. Some clinical and climatological aspects. I. *JAMA*. 1963;183:775-81.
- Kaplan NM. Primary aldosteronism with malignant hypertension. *N Engl J Med*. 1963;269:1282-6.
- Prejbisz A, Klisiewicz A, Januszewicz A, Lenders JW, Pręgoszka-Chwała B, Józwiak-Plebaniak K, et al. 22-Year-old patient with malignant hypertension associated with primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2013;27:138-40.
- Bortolotto LA, Cesena FH, Jatene FB, Silva HB. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy in primary aldosteronism caused by adrenal adenoma. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81:97-100.
- Ohta Y, Ueno M, Kajjoka T, Tominaga M, Odakura T, Tsuchihashi T. A unique case of recurrent malignant hypertension after removal of an adrenal tumor for primary aldosteronism. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2002;44:813-6.
- Suzuki H, Asano K, Eiro M, Kuriki M, Hashimoto S, Katoh T, et al. Recovery from renal failure in malignant hypertension associated with primary aldosteronism: effect of an ACE inhibitor. *QJM*. 2002;95:128-30.
- Oka K, Hayashi K, Nakazato T, Suzawa T, Fujiwara K, Saruta T. Malignant hypertension in a patient with primary aldosteronism with elevated active renin concentration. *Intern Med*. 1997;36:700-4.
- Zarifis J, Lip GY, Leatherdale B, Beevers G. Malignant hypertension in association with primary aldosteronism. *Blood Press*. 1996;5:250-4.
- Sharma BK, Singh G, Sagar S. Malignant hypertension in North West India. A hospital based study. *Jpn Heart J*. 1994;35:601-9.
- Sunman W, Rothwell M, Sever PS. Conn's syndrome can cause malignant hypertension. *J Hum Hypertens*. 1992;6:75-6.
- Ideishi M, Kishikawa K, Kinoshita A, Sasaguri M, Ikeda M, Takebayashi S, et al. High-renin malignant hypertension secondary to an aldosterone-producing adenoma. *Nephron*. 1990;54:259-63.
- Murphy BF, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Malignant hypertension due to an aldosterone producing adrenal adenoma. *Clin Exp Hypertens A*. 1985;7:939-50.
- Kretinina LN, Kozhevnikova luN. Malignant hypertension syndrome caused by aldosteroma-pheochromocytoma. *Pediatrriia*. 1984;(8):58.
- Torgunakov AP. Surgical procedure in Conn's syndrome with severe and malignant arterial hypertension. *Vestn Khir Im I Grek*. 1981;126:58-61.
- Iwaoka T, Umeda T, Sato T, Katsuragi S, Takeuchi T. High plasma renin activities in primary aldosteronism with malignant hypertension. A case report. *Jpn Heart J*. 1980;21:423-8.
- Wróż M, Waliszewski W, Lukaszewski B. Malignant hypertension in primary aldosteronism syndrome. *Wiad Lek*. 1978;31:121-4.
- Beevers DG, Brown JJ, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, Robertson JJ, Tree M. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *QJM*. 1976;45:401-10.
- Aloia JF, Beutow G. Malignant hypertension with aldosteronoma producing adenoma. *Am J Med Sci*. 1974;268:241-5.
- Baxter RH, Wang I. Malignant hypertension in a patient with Conn's syndrome. *Scott Med J*. 1974;19:161-3.
- Baglin A, Weiss Y, Safar M, Milliez P. Primary hyperaldosteronism with malignant hypertension. *Nouv Presse Med*. 1973;2:295-7.
- Velasquez MT, Saini N, Cohn JN. Hypokalemia with normal blood pressure preceding malignant hypertension in a patient with primary aldosteronism (Conn's syndrome). *Med Ann Dist Columbia*. 1972;41:732-5.
- McAllister RG Jr, Van Way CW 3rd, Dayani K, Anderson WJ, Temple E, Michelakis AM, et al. Malignant hypertension: effect of therapy on renin and aldosterone. *Circ Res*. 1971;28 Suppl 2:160-74.
- Sasano N, Saito K, Wagai K, Kijima M, Koga K. Primary aldosteronism with malignant hypertension. *Shujutsu*. 1968;22:836-40.
- Del Greco F, Dolkart R, Skom J, Method H. Association of accelerated (malignant) hypertension in a patient with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1966;26:808-14.
- Brown JJ, Davies DL, Lever AF, Peart WS, Robertson JIS. Plasma Renin a Case of Conn's Syndrome with Fibrinoid Lesions: Use of Spironolactone in Treatment. *Br Med J*. 1964;2:1636-7.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889-916.

31. Fleming S. Malignant hypertension - the role of the paracrine renin-angiotensin system. *J Pathol.* 2000;192:135-9.
32. Ahmed ME, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292:235-7.
33. Velasco I, Cuadrado L, Fontana A, Rejjaili WA, Balbi AL, Barretti P, et al. Cuadro clínico y evolución de 77 pacientes con hipertensión arterial maligna: comparación de dos épocas y de diferentes niveles de creatinina. *Nefrología.* 1993;13 Supl 5:8-13.

Síndrome de Fanconi como presentación de una gammopatía monoclonal de significado renal. Reporte de un caso

José Lucas Daza¹, Cintia Marín¹, Yaroslav de la Cruz¹, Fernando Segovia¹, Graciela de Rosa², Daina Abeledo¹, Luis Daza¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires

² Servicio de Patología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires

NefroPlus 2017;9(2):92-98

RESUMEN

La gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR) se debe principalmente al depósito de cadenas livianas. Incluye enfermedades como la amiloidosis y lesiones descritas como glomerulonefritis proliferativas con depósitos monoclonales de inmunoglobulinas y glomerulopatía por depósitos de C3. Se asocia con alta morbilidad, por lo que el diagnóstico y tratamiento quimioterápico precoz son cruciales para el mejor pronóstico renal.

La GMSR es más prevalente en pacientes mayores de 50 años y varía según el sexo por uno u otro trastorno específico. El síndrome de Fanconi fue reportado en 2004 por la Clínica Mayo, que concluyó que la quimioterapia con agentes alquilantes no mejoró los parámetros renales, la disfunción tubular ni tampoco la filtración glomerular.

Se presenta el caso de un varón de 67 años, que ingresa por lumbalgia de 2 meses de evolución asociada a dolor en ambos miembros inferiores e impotencia funcional. Se realizó punción aspirativa de medula ósea por laboratorio, con células plasmáticas en el 0,25%, y laboratorio con HCO₃ de 16 mEq/l; componente monoclonal gamma del 27,3%; B₂ microglobulina elevada; inmunofijación sérica para cadena kappa de 2.030 mg/dl; proteinuria de 24 h de 2,6 g/día; en orina presentó glucosuria, uricosuria y fosfaturia. Se realizó biopsia renal con diagnóstico de tubulopatía proximal por cadenas livianas kappa con inclusiones cristalinas.

Inició esquema quimioterápico con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CYBORD). Evolucionó con disfunción multiorgánica y posteriormente falleció.

Palabras clave: Gammopatía monoclonal de significado renal. Insuficiencia renal aguda. CYBORD. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales son un grupo de patologías que se caracterizan por la síntesis anómala de inmunoglobulinas (Ig) resultantes de un mismo clon de células plasmáticas. Su depósito puede darse teniendo a la molécula completa de la Ig o de cualquiera de sus elementos, como las cadenas pesadas, ligeras o ambas. Estos depósitos pueden presentarse en cualquier tejido.

El International Myeloma Working Group clasificó las diferentes gammopatías monoclonales mediante criterios simples y prácti-

cos para la actividad clínica diaria. Como la gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS), en que la paraproteína circulante requiere de un componente M sérico menor a 3 g/dl, células plasmáticas en medula ósea < 10%, ausencia de lesión de órgano y sin clínica atribuible a la discrasia de las células plasmáticas¹. En contraste, el cuadro con mayor compromiso hematológico, ya denominado mieloma múltiple, se define con una proteína M sérica mayor a 3 g/dl, presencia de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea y/o lesión de órganos, representados en las siglas en inglés CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, enfermedad ósea)^{2,3}.

Si se etiqueta a la MGUS como una patología en la que no se presenta clínica atribuible a la paraproteinemia, ausencia de enfermedad maligna, pero con compromiso renal debido al depósito de Ig o sus componentes, entonces se debe excluir a esta entidad y se denominará como *gammopatía monoclonal de significado renal* (GMSR).

Correspondencia: José Lucas Daza

Servicio de Nefrología.

Hospital de Clínicas José de San Martín.

Araoz, 323. 1414 Buenos Aires. Argentina.

drlucasdaza@gmail.com

La enfermedad renal es una complicación frecuente de las gammapatías monoclonales y se manifiesta con una amplia gama de lesiones (tubulares, glomerulares, vasculares e intersticiales); asimismo, la presentación clínica es en forma de síndrome nefrótico, proteinuria aislada o insuficiencia renal rápida y progresiva; la afectación renal por las paraproteinemias monoclonales es multifactorial y no está del todo descifrada; estos patrones se determinan en su mayor parte por las características fisicoquímicas de la Ig monoclonal⁴. Hay 2 principales afectaciones renales asociadas a las gammapatías monoclonales. El primero de los trastornos renales requiere la secreción de la molécula completa de la Ig o parcialmente, y solo se observa cuando hay una alta proliferación de células B y la lesión típicamente es la precipitación de la cadena liviana (CL) a nivel tubular que se conoce como riñón de mieloma, en el que la lesión tubular es en los segmentos distales y requiere instaurar quimioterapia urgente^{5,6}. Asimismo hay una entidad infrecuente en la que los depósitos de CL son intracapilares-glomerulares, que se conoce como macroglobulinemia de Waldenström⁷. El segundo trastorno renal también se debe a la secreción de la Ig monoclonal en patologías de bajo potencial maligno, por ejemplo, la enfermedad de depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD), en la que solo el 20% tiene evidencia de mieloma múltiple en el momento del diagnóstico⁸, y un 8% de los pacientes padecen de amiloidosis (AL) primaria⁹. En estas 2 situaciones clínicas previamente descritas, no es la cantidad de Ig sintetizada la que produce la lesión renal sino el dominio variable de la Ig.

Los pacientes con discrasias de células plasmáticas o GMSR pueden desarrollar la lesión del epitelio tubular proximal conocida como de síndrome de Fanconi, y se produce cuando la CL libre se somete a polimerización dentro del sistema lisosomal del epitelio tubular proximal para formar cristales intracelulares que son las características distintivas de este síndrome. Esto ocasiona peroxidación lipídica y, finalmente, se genera la apoptosis de las células tubulares proximales, que interfiere con los cotransportes acoplados al sodio y produce aminoaciduria, acidosis, fosfaturia y glucosuria, que se reflejan en este caso¹⁰.

CASO CLÍNICO

Paciente de 67 años de edad, sexo masculino, sin antecedentes de relevancia, con cuadro clínico de 2 meses de evolución de lumbalgia asociada a dolor en ambos miembros inferiores de intensidad 8/10 y con impotencia funcional, motivo por el cual consulta.

En el momento del ingreso el paciente estaba asintomático y la exploración física era normal. Se le realizó analítica, en la que se evidenció: creatinina, 0,7 mg/dl (0,8-1,3 mg/dl); urea, 60 mg/dl (20-30 mg/dl), hematocrito, 39% (36-44%); glóbulos blancos, 4.500 células/ μ l (4.000-11.000 células/ μ l); plaquetas, 150.000 células/ μ l (150.000-450.000 células/ μ l); sodio, 139 mEq/l (134-145 mEq/dl); potasio, 3,0 mEq/l (3,5-4,5 mEq/l); cloro, 114 mEq/l (100-106 mEq/dl); calcio, 8,2 mg/dl (8-10 mg/dl); fósforo, 2,1 mg/dl (3-4,5 mg/dl); pH sérico, 7,25; HCO₃, 16 mEq/l, y ácido úrico, 3,2 mg/dl (4-7 mg/dl).

Inicialmente se interpretó como una lumbalgia. Por falta de mejoría clínica se realizó tomografía de columna lumbosacra, sin evidencia de lesión estructural. Se solicitó proteinograma electroforético, que reportó: proteínas totales, 7,7 g/dl (6-8 g/dl); albúmina, 3,5 g/dl (3,5-5,5 g/dl); alfa 1, 3,7% (5-8%); alfa 2, 9,8% (8-13%); beta, 11% (11-17%); gamma, 27,3% (15-25%); componente M en las zonas de las gammaglobulinas (fig. 1); beta-2-microglobulina, 6 mg/l (1,4-3,2 mg/l).

La cuantificación de gammaglobulinas séricas fue: IgA, 381 mg/dl (70-400 mg/dl); IgG, 1.822 mg/dl (700-1.600 mg/dl), e IgM, 168 mg/dl (40-320 mg/dl). Se realizó inmunofijación sérica: kappa, 2.030 mg/dl (620-1.350 mg/dl), y lambda, 599 mg/dl (313-723 mg/dl).

En la analítica urinaria se realizó un examen de orina con: pH, 6 (5,5-7); densidad urinaria, 1.010 g/l (1.005-1.035 g/l); glucosuria, +++/++++; proteinuria de 24 h, 2,6 g/día (0,15 g/día); uricosuria 24 h, 1.100 mg/24 h (250-750 mg/24 h); fosfaturia,

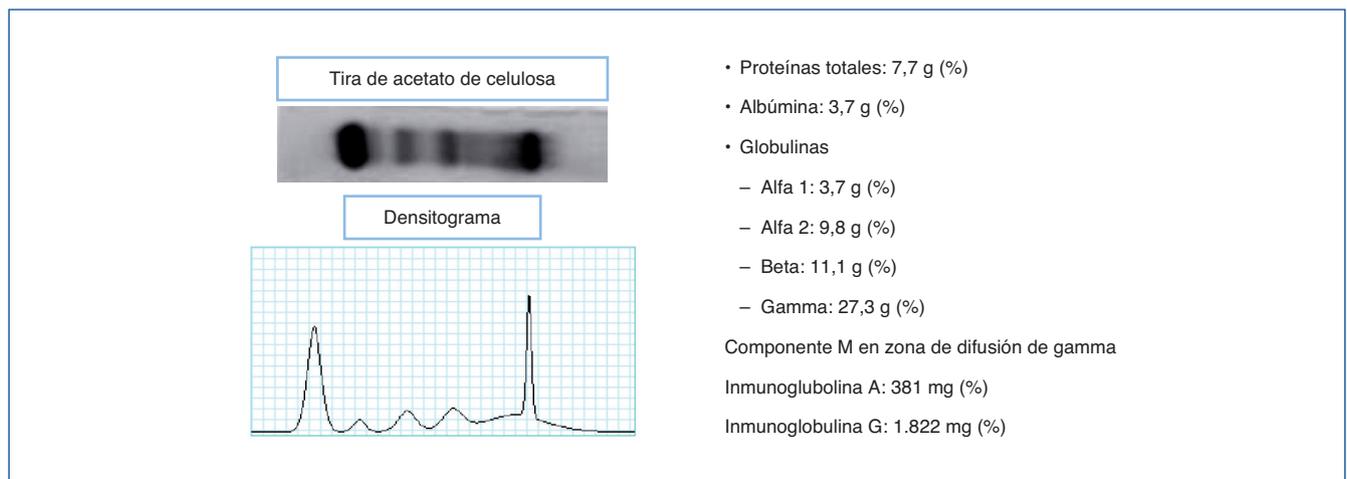


Figura 1. Proteinograma electroforético.

1.600 mg/24 h (800-1.300 mg/24 h); excreción fraccional de ácido úrico, 42,21%; inmunofijación de la orina presenta 2 bandas de precipitación proteica homogénea, una correspondiente a IgG-kappa y otra a cadena kappa; kappa, 212 mg/dl (0-5 mg/dl), y lambda, negativo.

Citometría de médula ósea: serie granulocítica, 48%; eosinófilos, 0,5%; monocítica, 2,9%; linfocitos T, 4,8%; linfocitos T CD4, 1,6%; linfocitos TCD8, 2,9%; linfocitos B, 1,7%; plasmocitos, 0,55%. Se detectó un 0,25% de células plasmáticas con fenotipo aberrante (el 46% del total de las células plasmáticas con kappa intracitoplasmático) y aumento relativo de la serie eritroide.

El cuadro se interpretó como MGUS. Fue evaluado por el servicio de nefrología, que realizó seguimiento en conjunto con hematología. A los 12 meses evolucionó con deterioro de la función renal presentando creatinina de 1,3 mg/dl, aclaramiento de creatinina en 24 h de 42 ml/min y proteinuria en 24 h con un valor de 2,7 g/día.

Se realizó inmunofijación sérica, en la que se detectó una banda proteica homogénea correspondiente a CL kappa y en orina también se evidenció CL kappa. Por deterioro de la función renal se decidió realizar punción para biopsia renal, en la que se obtuvo el diagnóstico: tubulopatía proximal por CL kappa con inclusiones cristalinas (figs. 2 a 4).

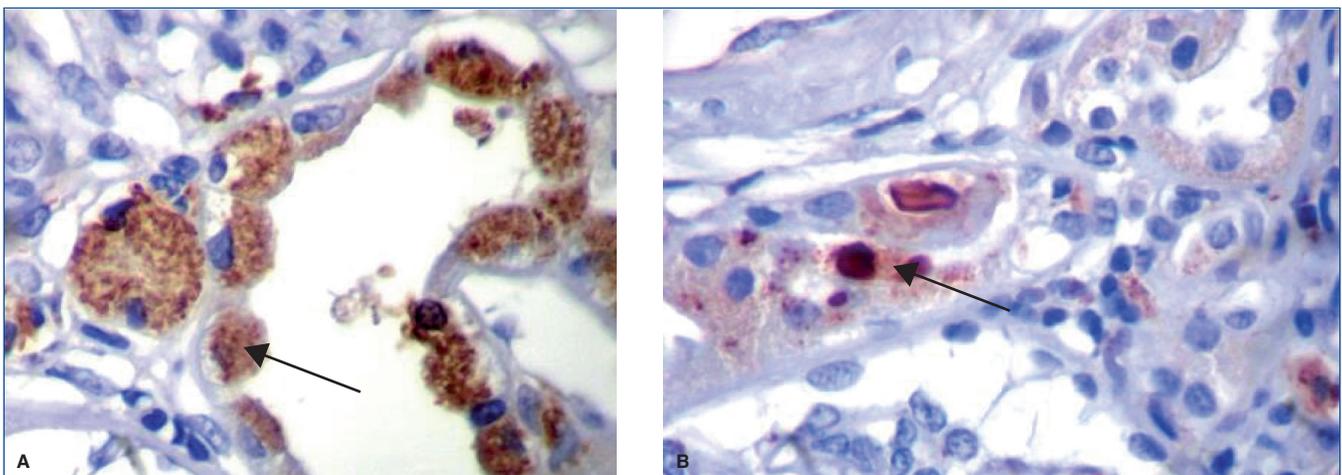


Figura 2. Hallazgos histopatológicos en biopsia renal de paciente con gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).

A) Cadena liviana kappa en citoplasma de células tubulares. **B)** Cadena liviana kappa e inclusiones cristalinas.

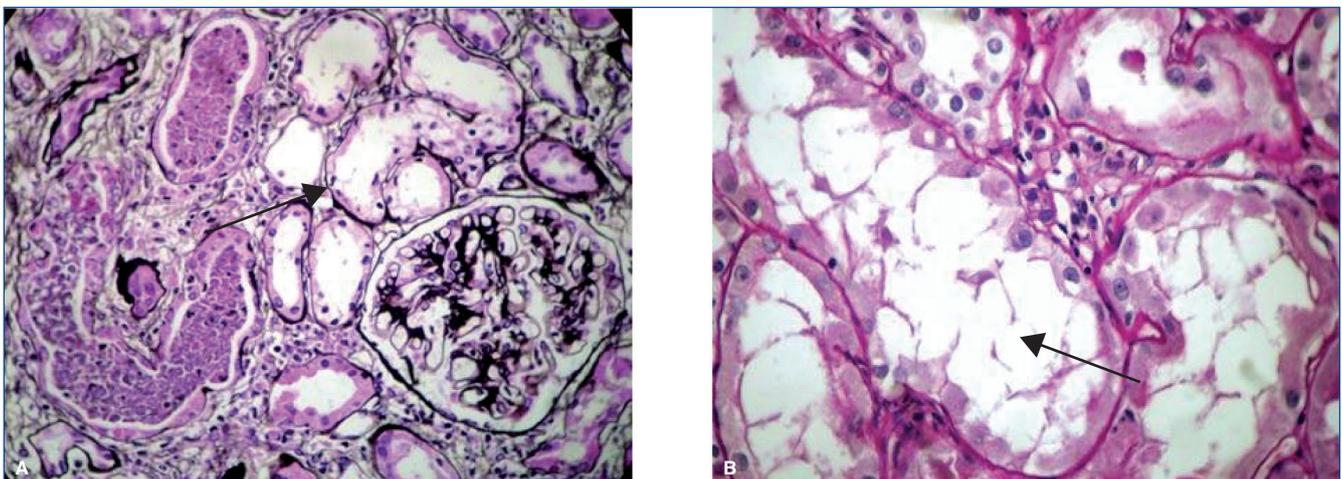


Figura 3. Hallazgos histopatológicos en biopsia renal de paciente con gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).

A) Glomérulo sin alteraciones y túbulos dilatados con restos celulares necróticos. **B)** Lesión tubular aguda. Vacuolización, pérdida del ribete en cepillo.

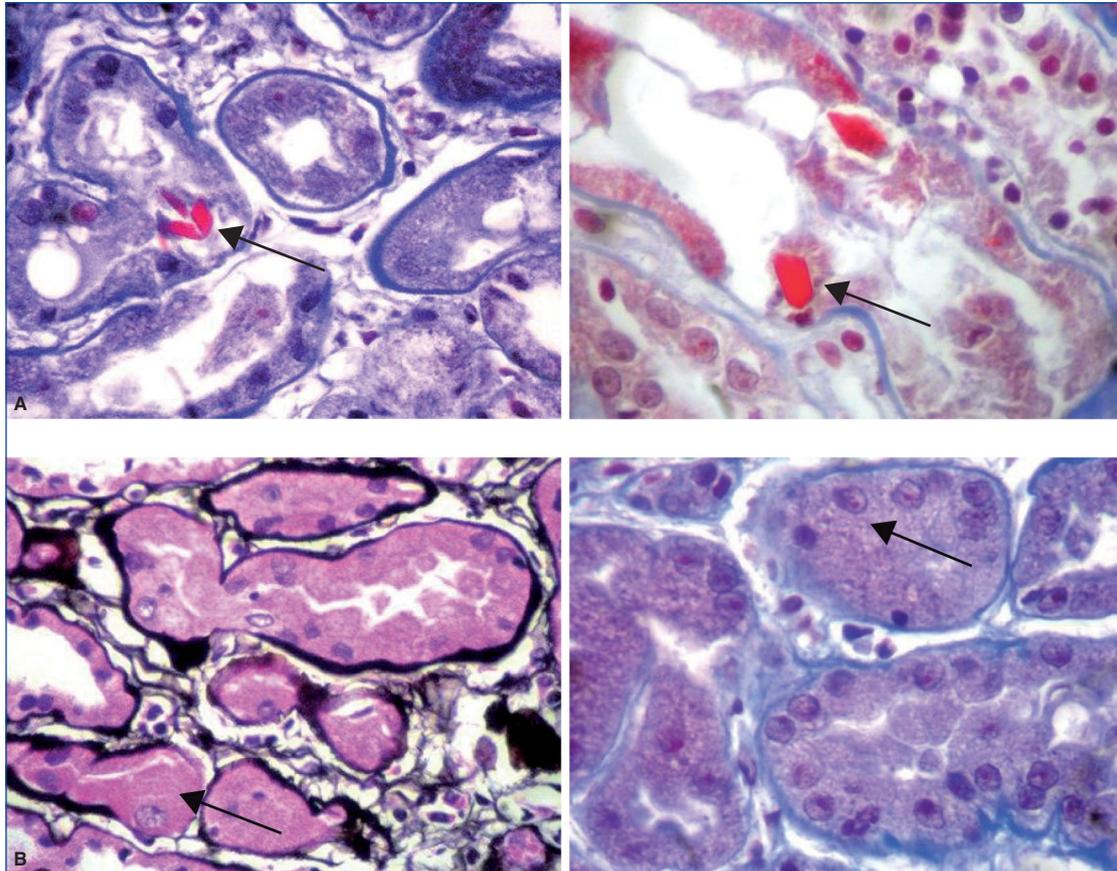


Figura 4. Hallazgos histopatológicos en biopsia renal de paciente con gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).

A) Inclusiones cristalinas en túbulos proximales. **B)** Túbulos proximales revestidos por células con citoplasma amplio y granular.

Evolucionó con insuficiencia renal, con creatinina de 1,3 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 42 ml/min y proteinuria de 2,7 g/día en un lapso de 12 meses. Por esta progresión se indicó esquema quimioterápico con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CYBORD). Antes del inicio del tratamiento presentó dolor abdominal grave, y se le diagnosticó peritonitis diverticular con disfunción multiorgánica y posteriormente falleció.

DISCUSIÓN

Las lesiones renales asociadas a las GMSR pueden producir lesión según donde se sitúe la Ig monoclonal, que puede ser tubular, intersticial, vascular y glomerular. Dentro de las glomerulopatías por depósitos no organizados se encuentran la enfermedad de MIDD, la glomerulonefritis proliferativa con depósitos de Ig monoclonal y la glomerulopatía C3 con gammapatía monoclonal.

Conformando el grupo de las glomerulopatías que incluyen depósitos organizados se encuentran la AL, la amiloidosis de cadena pesada, la amiloidosis de CL y pesada, la glomerulonefritis

con depósitos microtubulares organizados de Ig, la glomerulonefritis inmuntactoide y la glomerulonefritis crioglobulinémica tipo I (tabla 1)¹¹.

Con respecto a las lesiones tubulares, principalmente las del túbulo proximal, como es la presentación clínica del caso, estas son fenómenos histopatológicos explicados por CL tubulopáticas, ya que no hay reportados en la literatura casos justificados por cadenas pesadas. Un estudio de 5.410 biopsias renales en pacientes con gammapatías monoclonales reportó que el 25% de las biopsias fueron diagnosticadas como patología renal asociada a cadenas ligeras o pesadas. De estos casos, aproximadamente el 46% fueron clasificados como lesiones centradas en los túbulos proximales. Estas tubulopatías proximales se dividieron en 4 grupos definidos por características inmunomorfológicas¹²:

1. Tubulopatía proximal sin inclusiones citoplasmáticas.
2. Tubulopatía asociada con inflamación intersticial.
3. Tubulopatía proximal con inclusiones citoplasmáticas.
4. Tubulopatía proximal con indigestión/constipación lisosomal.

Tabla 1. Características clínicas e histológicas, y hallazgos en microscopia óptica de las glomerulopatías en la gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR)

| Glomerulopatías | Manifestación clínica | Microscopia óptica | Microscopia electrónica | Inmunofluorescencia |
|--------------------------------|---|---|---|--|
| Organizados | | | | |
| Amiloidosis | Proteinuria ERC | Rojo Congo (+), depósitos en mesangio y PC | Fibrillas no ramificadas de 7-14 nm de diámetro | Depósito de cadena liviana más frecuente lambda |
| ITGN/GOMMD | Proteinuria HTA Microhematuria ERC | GN mesangial GNMP | Microtúbulos dispuestos en paralelo 10-60 nm, con núcleo hueco | Depósitos granular, mesangial y PC (subepiteliales) $\kappa > \lambda$ |
| GN crioglobulinémica tipo 1 | Proteinuria HTA Microhematuria ERC | GNMP GN endocapilar Trombos glomerulares | Microtúbulos 10 a 90 nm cristales intracelulares (crioglobulinemia de cristal) | Depósitos granular, mesangial y PC $\kappa > \lambda$ |
| No organizados | | | | |
| MIDD | Proteinuria HTA Microhematuria ERC | Glomeruloesclerosis nodular, engrosamiento MBT | Depósitos amorfos en MBT, MBG, mesangio y arteriolar/ paredes arteriales | Depósito lineal en MBT y MBG |
| PGNMID | Proteinuria HTA Microhematuria ERC | GNMP GN endocapilar GN membranosa GN mesangial | Depósitos granulares no organizados en mesangio, subendotelial y/o zona subepitelial | Depósitos granular, mesangial y PC $\kappa > \lambda$ IgG3 más común |
| GP C3 | Proteinuria HTA Microhematuria ERC | GNMP GN endocapilar GN mesangial | Depósitos mesangiales redondeados en forma de salchicha, a nivel intramembrana y grandes en EDD Depósitos mesangiales, intramembrana y subendoteliales mal definidos en GP C3 Humps comunes en DDD y C3GN | Depósitos granular C3, mesangial y PC |

ERC: enfermedad renal crónica; GN: glomerulonefritis; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; GOMMD: glomerulonefritis con depósitos de inmunoglobulina organizados microtubular; HTA: hipertensión arterial; ITGN: glomerulonefritis inmunotactoide; MBG: membrana basal-glomerular; MBT: membrana basal-tubular; MIDD: depósitos de inmunoglobulina monoclonal; PC: paredes capilares; PGNMID: glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal.

El diagnóstico de tubulopatía proximal necesita un alto grado de sospecha clínica y además la presencia de la monoclonalidad, junto con la evaluación de un servicio de nefropatología entrenado que correlacione la microscopía óptica y la inmunofluorescencia con el cuadro clínico¹³. Se deben utilizar anticuerpos policlonales que pueden detectar epítopes de cadena ligera o inmunomarcación ultraestructural, que es una técnica con mayor sensibilidad¹⁴.

El paciente del caso clínico presentaba una tubulopatía proximal que se documenta por glucosuria euglucémica, hipofosfatemia con hiperfosfatemia, acidosis tubular tipo II asociada al componente monoclonal, y la presunción diagnóstica de una GMSR, por lo que se realizó biopsia-punción renal con diagnóstico de *tubulopatía proximal por CL kappa con inclusiones cristalinas*.

Las 4 lesiones que se han identificado desde el punto de vista histológico tienen una correlación con las manifestaciones clínicas del paciente. Las 2 primeras son la tubulopatía sin inclusiones citoplasmáticas y la asociada a inflamación intersticial. Se caracterizan por un deterioro lento o rápido de la función renal. Por el contrario, los otros 2 patrones producen lesiones características del síndrome de Fanconi, en las que las manifestaciones clínicas son acidosis tubular tipo II, fosfatemia, hiperuricemia y glucosuria euglucémica. Es de vital importancia poder identificar estas lesiones, porque tienen influencia directa en el pronóstico de los pacientes¹⁵.

Dentro de los distintos mecanismos de daño renal presentados por la GMSR pueden estar implicados otros fenómenos fisiopatológicos como la secreción de diversos factores biológicos y humorales, por ejemplo, la secreción de factores de crecimiento endotelial presentes en el síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia y endocrinopatías monoclonales). Es por eso que el reconocimiento temprano del tipo de GMSR es crucial, ya que determina el tratamiento y tiene un fuerte impacto en el pronóstico renal¹⁶.

CONCLUSIÓN

La GMSR puede producir lesión renal según donde se ubique la proteína monoclonal, y puede ser glomerular o tubular. Para determinar la ubicación de dicha lesión y la gravedad del cuadro clínico es fundamental la realización de una biopsia renal, que evaluará un nefropatólogo experimentado.

La proteína monoclonal puede producir lesión directa por el depósito o de forma indirecta a través de actividad de autoanticuerpos como la GPC3. Es importante conocer esta patología para realizar un diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento adecuado, con el objetivo de disminuir el riesgo de progresión a la enfermedad renal terminal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leung N, Dispenzieri A, Bridoux F, Song KW, Hutchison CA. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120:4292-5.
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-7.
3. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24:1121-7.
4. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med*. 1991;324:1845-51.
5. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*. 1990;150:1693-5.
6. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*. 2006;108:2013-9.
7. Morel-Maroger L, Basch A, Danon F, Verroust P, Richet G. Pathology of the kidney in Waldenstrom's macroglobulinemia. Study of sixteen cases. *N Engl J Med*. 1970;283:123-9.
8. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2013;31:4319-24.
9. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:231-9.
10. Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, Wagoner RD, Holley KE, Salassa RM. Fanconi syndrome in adults. A manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med*. 1975;58:354-64.
11. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87:698-711.
12. Herrera GA. Proximal tubulopathies associated with monoclonal light chains the spectrum of clinicopathologic manifestations and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1365-80.

13. Herrera GA, Sanders PW, Reddy BV, Hasbargen JA, Hammond WS, Brooke JD. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain related renal diseases. *Ultrastruct Pathol.* 1994;18:401-16.
14. Pirani CL, Silva FG, Apel GB. Tubulointerstitial disease in multiple myeloma and other non renal neoplasias. En: Cotran RS, editor. *Contemporary Issues in Nephrology.* Vol. 10. New York, NY: Churchill Livingstone; 1983. p. 286-336.
15. Batuman V, Guan S, O'Donovan R, Puschett JB. Effect of myeloma light chains on phosphate and glucose transport in renal proximal tubule cells. *Renal Physiol Biochem.* 1994;17:294-300.
16. Sanada S, Ookawara S, Karube H, Shindo T, Goto T, Nakamichi T, et al. Marked recovery of severe renal lesions in POEMS syndrome with high-dose melphalan therapy supported by autologous blood stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006;47: 672-9.

Rabdomiólisis y fracaso renal agudo: debut atípico de brucelosis aguda

Álvaro Fernández García, Myriam Eady Alonso, Borja Zayas Peinado, Sara Doménica Erráez Guerrero, Gema Velasco Barrero, Almudena Martín Romero, Jary Lorenzo Perelló Martínez, Vanesa Arroyo Talavera, Juan Daniel Torán Monserrat, Pablo Gómez Fernández, Manuel Ramos Díaz, Cristina Ruiz Carroza

Servicio de Nefrología. Hospital de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz

NefroPlus 2017;9(2):99-102

RESUMEN

La rabdomiólisis es una entidad de etiología variada. Aunque el síndrome de aplastamiento es la causa más típica, otras presentaciones pueden cursar con rabdomiólisis, como las infecciones, ya sean virales o bacterianas.

Se presenta el caso de un varón de 47 años, jornalero, en quien, tras 2 días de sintomatología constitucional, se detecta en urgencias un cuadro compatible con rabdomiólisis y fracaso renal agudo grave. Durante su ingreso, el paciente presenta fiebre vespertina y dolor abdominal, por lo que se amplía el estudio para descartar posibles causas. En los hemocultivos crece *Brucella melitensis*. Desde la instauración de tratamiento con doxiciclina y gentamicina, los parámetros de función renal y las enzimas musculares relacionadas con la rabdomiólisis presentan recuperación de cifras previas.

Palabras clave: Rabdomiólisis. Brucelosis. Fracaso renal agudo.

INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una infección zoonótica transmitida a los humanos por contacto con fluidos de animales infectados (ovejas, cerdos, vacas, cabras, etc.) o derivado de productos alimenticios como leche y queso no pasteurizados.

La prevalencia se ha incrementado en los últimos años debido al crecimiento del turismo y la migración internacional. Se estima que el número de individuos infectados por *Brucella* puede ser 26 veces mayor que los 500.000 casos reportados anualmente. La tasa de incidencia es de 0,22 casos/100.000 habitantes. Se trata de una enfermedad de declaración obligatoria (EDO).

Se transmite a los humanos por inoculación directa a través de cortes o abrasiones cutáneas, inoculación conjuntival, inhalación de aerosoles infectados o ingestión de alimentos contaminados.

Los síntomas más comunes incluyen fiebre, sudoración nocturna, fatiga, pérdida de peso y malestar general, aunque puede

existir fiebre en ausencia de las demás. La afectación genitourinaria ocurre en el 2-20% de los casos (orquitis y/o epididimitis). Menos comúnmente se ha descrito afectación en forma de nefritis intersticial o pielonefritis¹⁻³.

La rabdomiólisis es un cuadro de etiología multifactorial que cursa con destrucción muscular liberando mioglobina a la sangre, así como otras toxinas y enzimas musculares como la creatinasa (CK), la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), la transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), la lactatodeshidrogenasa, etc. La CK define la gravedad del cuadro y la probabilidad de instauración de fracaso renal agudo.

El fracaso renal agudo ocurre por precipitación de la mioglobina en los túbulos renales causando su obstrucción y necrosis tubular aguda. El ácido úrico puede contribuir a la formación de cilindros tubulares y al agravamiento del fracaso renal. Su prevención consiste en hidratación abundante y alcalinización de la orina^{4,5}.

Sobre la asociación de estas 2 entidades, se encuentra en la literatura la publicación de Wasserheit et al en 1984, que describía el caso de una mujer de 39 años con una infección por *Brucella* que se presentó en forma de rabdomiólisis y fracaso renal agudo, y que respondió a tratamiento con ciprofloxacino⁶. En 1995, Caminal Montero et al reportaron el caso de un varón de 48 años, ganadero y bebedor importante, que presentó rabdomiólisis y fracaso renal leve, concomitantes a brucelosis aguda, y que fue

Correspondencia: Álvaro Fernández García

Secretaría de UGC de Nefrología.

Hospital de Jerez de la Frontera.

Avenida Reina Sofía, s/n. 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz).

alvarofernandezgarcia@hotmail.com

tratado con doxiciclina y rifampicina con buena respuesta⁷. Por último, Davutoglu et al en 2013 describen una brucelosis aguda en un niño de 13 años, que debutó con fiebre y coxalgia, hallándose datos de rabdomiólisis, que evolucionó de forma igualmente favorable con tratamiento con doxiciclina y rifampicina⁸.

Se presenta el caso clínico de un paciente jornalero de profesión, que debuta con rabdomiólisis y fracaso renal establecido, con signos clínicos y analíticos de infección bacteriana desde su ingreso.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 47 años, jornalero y exfumador, con antecedente de cólicos nefríticos de repetición e intervenido de apendicitis. Refiere un viaje al Sáhara hace 2 semanas. No refiere antecedentes nefrológicos personales ni familiares.

Acude a urgencias por cuadro de 2 días de evolución de dolor abdominal y lumbar, vómitos sin productos patológicos e intolerancia oral, acompañado de recorte de diuresis y sensación distérmica no termometrada.

A la exploración presenta presión arterial de 130/80 mmHg, sin signos de deshidratación, consciente, orientado y eupneico. La auscultación no revela alteraciones y se aprecia dolor leve y difuso a la palpación abdominal. Ausencia de edemas maleolares. En análisis solicitados en urgencias se aprecian los siguientes valores: urea, 169 mg/dl; creatinina (Cr), 14,18 mg/dl; bilirrubina total, 0,49 mg/dl; Ca, 8 mg/dl; fósforo, 5,6 mg/dl; GOT, 1.115 U/l; GPT, 591,3 U/l; CK, 58.700 U/l; proteína C reactiva (PCR), 168,4 mg/l. Orina con 25 leucocitos y 250 eritrocitos por microlitro, respectivamente, y 150 mg/dl de proteínas. Se solicita una ecografía abdominal urgente que no reveló hallazgos de interés.

Se inicia tratamiento mediante sueroterapia intensiva con solución salina al 0,9% y alcalinización urinaria con bicarbonato 1/6 M, y se indica hemodiálisis de urgencia tras canalización de catéter venoso central femoral derecho.

Durante su ingreso, el paciente presenta fiebre de predominio vespertino, así como molestias abdominales no localizadas que requieren analgesia, a pesar de su buen estado general y apetito conservado. Muestra recuperación de la diuresis y mejoría lenta de la función renal (Cr, 8 mg/dl; urea, 91,2 mg/dl) tras 3 días consecutivos de hemodiálisis, por lo que se decide la retirada del catéter central (día 4). Las enzimas hepáticas y la CK muestran también un descenso significativo en los días siguientes.

Debido a la persistencia de febrícula/fiebre vespertina y dolor abdominal, y presencia de monocitosis significativa en el hemograma, se solicitan serologías de *Leishmania*, *Leptospira*, VEB (virus de Epstein-Barr), *Coxiella*, *Brucella* y *Toxoplasma*, así como hemocultivos. Se inicia de forma empírica prednisona oral 30 mg/día (día 6), por sospecha de nefritis tubulointerstitial concomitante debida a la coexistencia de insuficiencia renal establecida, fiebre y sedimento activo.

Se aísla en hemocultivos *Brucella melitensis*, y se confirma el diagnóstico mediante serología con título de 1/8 y prueba de seroaglutinación rápida (Rosa de Bengala) (fig. 1) positiva. La serología restante resultó negativa.

Se suspende el tratamiento con corticoides y se inicia tratamiento antibiótico (día 7) con doxiciclina oral 100 mg cada 12 h durante 6 semanas, unido a gentamicina ajustado a peso en kilogramos y a función renal (160 mg/día, vía intramuscular) durante 2 semanas (realizándose monitorización semanal de valores plasmáticos de gentamicina).

Se da parte al servicio de medicina preventiva de caso de brucelosis aguda, como EDO, y se establece el diagnóstico de rabdomiólisis con fracaso renal agudo asociado a infección por *Brucella*.

Tras 11 días de evolución del cuadro clínico y 5 de tratamiento antibiótico (iniciado el día 7), se observó resolución completa de la alteración de enzimas musculares relacionadas con la rabdomiólisis (fig. 2). Asimismo, la función renal presentaba mejoría significativa, con Cr de 4,21 mg/dl y urea de 105 mg/dl (fig. 3), y descenso importante de PCR (tabla 1).

DISCUSIÓN

La hemoglobina y la mioglobina son proteínas que contienen pigmento hemo. La hemoglobina se libera a la sangre tras un fenómeno hemolítico, mientras que la mioglobina es liberada por el músculo cuando acontece un cuadro de rabdomiólisis. Ambas son filtradas por el glomérulo y pasan al espacio urinario, donde son degradadas, liberando así el pigmento hemo.

Este pigmento puede causar insuficiencia renal por obstrucción tubular (al precipitar unido al ácido úrico), por daño directo de las células epiteliales del túbulo proximal o por vasoconstricción.

La afectación de la función renal en casos de rabdomiólisis va del 15 al 50% de los casos y en ocasiones se acompaña de situaciones predisponentes, entre las que se incluyen pacientes con depleción de volumen, acidosis metabólica o isquemia^{9,10}.

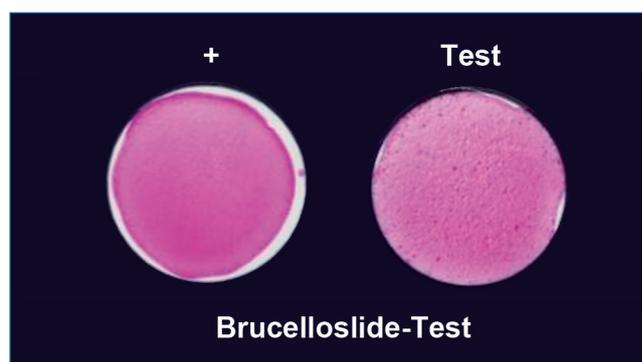


Figura 1. Prueba de seroaglutinación rápida (Rosa de Bengala).

A la izquierda, se observa aglutinación periférica en un control positivo. A la derecha, suero del paciente con aglutinación intensa.

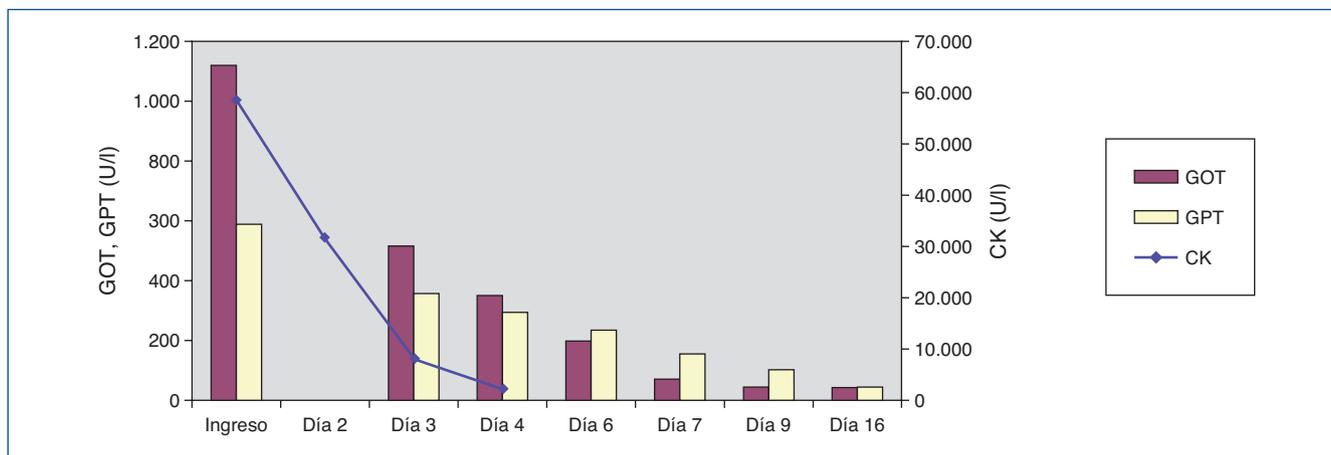


Figura 2. Gráfico evolutivo de creatinina (CK), transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y transaminasa glutámico-pirúvica (GPT).

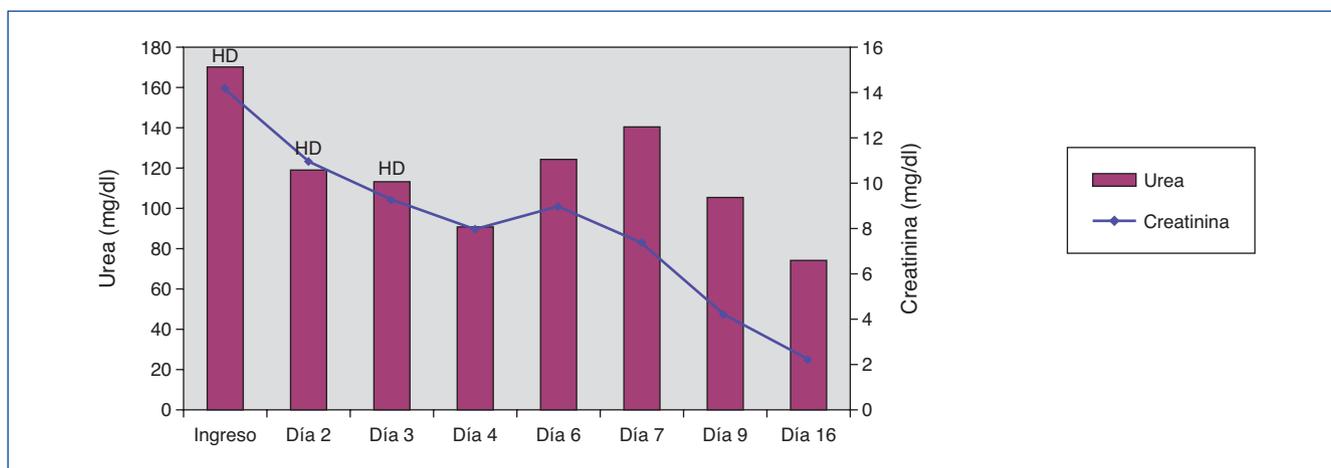


Figura 3. Gráfico evolutivo de función renal.

HD: hemodiálisis.

Tabla 1. Evolución de los parámetros analíticos

| | Ingreso | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 6 | Alta (día 8) | Revisión (día 11) | Día 18 |
|------------------------------|---------|--------|---------|-------|-------|--------------|-------------------|--------|
| Leucocitos ($\times 10^3$) | 12,16 | 8,9 | — | 7,77 | 10,86 | 13,95 | 11,85 | 11,72 |
| Hb (g/dl) | 14,2 | 12 | — | 9,7 | 9,4 | 9,3 | 10,7 | 11,9 |
| Cr (mg/dl) | 14,18 | 10,96 | 9,27 | 8 | 9,02 | 7,45 | 4,21 | 2,23 |
| Urea (mg/dl) | 169,8 | 119,4 | 113,5 | 91,2 | 123,9 | 140,4 | 105,5 | 74 |
| GOT (U/l) | 1.115 | — | 516 | 351 | 191,6 | 72,3 | 45 | 42,9 |
| GPT (U/l) | 591,3 | — | 357,8 | 293 | 233,8 | 157,8 | 100 | 44,5 |
| CK (U/l) | 58.700 | 31.850 | 8.038,2 | 2.430 | — | — | — | 540,4 |
| LDH (U/l) | — | — | — | — | 1.093 | — | 741 | 620 |
| PCR (mg/l) | 168,4 | 157 | 160,9 | 115,3 | 92,6 | 45,7 | 34 | 10,5 |

CK: creatinina; Cr: creatinina; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; Hb: hemoglobina; LDH: lactatodeshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva.

En nuestro caso, el paciente había presentado cuadro de vómitos persistentes y datos de mal pronóstico en la escala de predicción del riesgo de insuficiencia renal aguda grave, como Cr sérica inicial > 2,2 mg/dl y CK > 40.000 U/l. Estos hechos podrían haber influido en la gravedad de la insuficiencia renal aguda, que requirió 3 sesiones de hemodiálisis en días consecutivos, con reinstauración del ritmo de diuresis a partir del día 4 de evolución¹¹.

El fracaso renal agudo, en este caso, podría estar causado por la necrosis tubular aguda producida por la obstrucción tubular, debida a la precipitación en forma de cilindros de la mioglobina (que contiene el grupo hemo) con la proteína de Tamm Horsfall. Esta mioglobina podría haber sido liberada por un daño muscular causado por la brucelosis. Asimismo, el deterioro agudo de la función renal se podría explicar por una acción directa de *Brucella* en forma de nefritis tubulointersticial aguda (NTIA). La suspensión del tratamiento corticoide al segundo día de instaurarlo y la excelente respuesta de la función renal desde la introducción de la terapia antibiótica nos orientaron hacia una etiología basada en la primera hipótesis planteada. Sin embargo, no se puede descartar el diagnóstico de NTIA debido a la ausencia de pruebas histológicas.

El caso presentado pone de manifiesto la necesidad de contemplar las infecciones bacterianas, como la brucelosis, como posible causa de rabdomiólisis y fracaso renal agudo. Establece un probable tropismo de *Brucella* spp. por las células musculares, causando la destrucción de estas y el cuadro consecuente.

CONCLUSIONES

El infradiagnóstico de la infección por *Brucella* dificulta probablemente posicionarla como una de las posibles causas de rabdomiólisis. Por este motivo es necesario indagar con profundidad en las causas posibles de rabdomiólisis, ya que actuar sobre el agente etiológico puede influir sobre la resolución del fracaso renal.

La escasez de publicaciones en la literatura relacionadas con esta asociación hace que este caso sea excepcional y su presentación, atípica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2325-36.
2. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat*. 2009;48:41-6.
3. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1995;21:283-9.
4. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62-72.
5. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1821-8.
6. Wasserheit JN, Dugdale DC, Agosti JM. Rhabdomyolysis and acute renal failure: a new presentation of acute brucellosis. *J Infect Dis*. 1984;150:782-3.
7. Caminal Montero L, Vigón Menéndez R, Asensio Fierro F, Telenti Asensio M. Brucellosis y rabdomiólisis. *Rev Clin Esp*. 1995;195:665-6.
8. Davutoglu S, Turan MI, Tan H. A rare cause of rhabdomyolysis from *Brucella*: a case report. *West Indian Med J*. 2013;62:776-7.
9. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*. 1996;49:314-26.
10. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, Epstein FH, Brezis M. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:1066-74.
11. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC. Predicting the outcomes of rhabdomyolysis: a good starting point. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1828-9.

Parálisis muscular hipopotasémica secundaria al consumo excesivo de bebidas con cola

Ana Coloma¹, Daniel Mosquera-Lozano², Milagros Sierra-Carpio¹, Ramón Baeza-Trinidad², Emma Huarte-Loza¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital San Pedro. Logroño

² Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro. Logroño

NefroPlus 2017;9(2):103-106

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de hipopotasemia con parálisis muscular. Todos los estudios en busca de causas secundarias fueron negativos. En la anamnesis, el paciente refería el consumo de más de 3 l de bebidas gaseosas de tipo cola al día. La hipopotasemia relacionada con esta ingestión es una causa poco frecuente y que se debe tener cuenta en el estudio de todo paciente con hipopotasemia.

Palabras clave: Hipopotasemia. Bebidas con cola. Parálisis muscular.

INTRODUCCIÓN

La parálisis muscular en el contexto de hipopotasemia es un cuadro clínico grave y proporcional al grado y duración de los valores de potasio en suero. La etiología de esta entidad es muy amplia, desde hipopotasemia secundaria a pérdidas renales y/o digestivas, intoxicaciones por fármacos e hiperaldosteronismo primario, hasta cuadros neurológicos hereditarios, como la parálisis periódica hipocalémica familiar.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 28 años, sin antecedentes de interés salvo consumo habitual de cannabis, que ingresa en nuestro centro por pérdida de fuerza en ambas extremidades inferiores (EE. II.), de horas de evolución y valores de potasio en suero de 1,7 mmol/l (valores normales: 3,5-5 mmol/l). En la exploración física destaca pérdida de fuerza muscular de 2/5 en ambas EE. II. y abolición de los reflejos aquileo y rotuliano. El electrocardiograma pone de manifiesto un descenso del segmento ST y un aumento de la amplitud de la onda U (fig. 1). En la analítica destacan: urea, 16 mg/dl; creatinina sérica, 0,73 mg/dl; sodio plasmático, 146 mmol/dl; potasio plasmático, 1,7 mmol/l; creatinincasa, 1.030 U/l (24-195 U/l); gasometría



Figura 1. Electrocardiograma.

Descenso del segmento ST y amplitud de onda U en derivaciones precordiales V4-V5.

venosa con pH de 7,38 y bicarbonato de 23 mmol/l; sodio urinario de 120 mmol/l y potasio urinario de 8 mmol/l; hemograma normal, y tóxicos en orina negativos. Se inician aportes de suero salino al 0,9% y cloruro de potasio intravenoso, con mejoría clínica progresiva, y recuperación completa a las 36 h del ingreso. Se realiza estudio analítico, incluyendo hormonas tiroideas (T3, T4 y TSH) y cociente renina/aldosterona, que resulta normal. A pesar de que el paciente no tiene antecedentes familiares de episodios similares y las hormonas tiroideas son normales, se solicita estudio genético, que es negativo para las mutaciones en los genes *SCN4A* (sodium voltage-gated channel subunit alpha 4) y *CACNA1S* (calcium voltage-gated channel subunit alpha 1S), y se descarta parálisis periódica hipocalémica familiar.

Correspondencia: Ana Coloma

Servicio de Nefrología.

Hospital San Pedro.

Calle Piqueras, 98. 26006 Logroño.

ana.colomalop@gmail.com

El electroneuromiograma fue normal, aunque se realizó cuando el cuadro clínico ya estaba resuelto.

En la anamnesis detallada con el paciente, niega la ingestión de fármacos y alteraciones gastrointestinales; solo destaca la ingestión diaria de más de 3 l de bebidas azucaradas con cola en los últimos 15 días, acompañada de una dieta rica en carbohidratos.

En conclusión, se han descartado todas las etiologías habituales de hipopotasemia. La rápida recuperación clínica y analítica durante el ingreso nos orienta, como causa de la hipopotasemia en nuestro paciente, hacia el consumo excesivo de este tipo de bebidas.

DISCUSIÓN

La hipopotasemia, en el contexto de ingestión elevada de bebidas carbohidratadas tipo cola, es una causa poco frecuente y descrita en la literatura. Hasta el momento, hemos encontrado 15 casos publicados de hipopotasemia secundaria al consumo de bebidas con cola (tabla 1)¹⁻¹⁵. El primer caso descrito fue el de una gestante de 30 semanas que consumía 3 l de bebidas con cola al día e ingresó con valores de potasio de 1,9 mmol/l¹. Mudge et al reportaron otro caso, el de un varón granjero de 44 años, que consumía habitualmente 4 l de bebidas con cola y, tras aumentar su ingestión a 10 l, ingresó en la unidad de cuidados intensivos con depresión respiratoria, parálisis muscular generalizada y valores de potasio en suero de 1,4 mmol/l⁴.

Tabla 1. Casos publicados en la literatura

| Casos | Edad (años)/ sexo | Consumo (litros) | Tiempo | Clínica | K ⁺ en suero (mmol/l) | Equilibrio ácido-base | K ⁺ en orina | CK (UI/l) |
|------------|-------------------|----------------------|------------------------|--|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|
| 1 (ref. 1) | 21/F | 3 | 6 años | Vómitos Fatiga Inapetencia | 1,9 | ND | ND | ND |
| 2 (ref. 2) | 24/F | 6-7 | 10 meses | Debilidad muscular Hiporreflexia | 2 | ND | 41,9 mEq/24 h | 3.601 |
| 3 (ref. 3) | 21/F | 8 | 1-2 años | Debilidad muscular Pérdidas digestivas | 1,8 | Alcalosis metabólica | 9 mmol/l | 21.619 |
| 4 (ref. 4) | 44/M | 4-10 ^a | Años-días ^a | Debilidad muscular 2/5 Depresión respiratoria | 1,4 | ND | 17,4 mmol/l | 289 |
| 5 (ref. 5) | 43/F | 4-5 | ND | Debilidad muscular | 1,8 | Alcalosis metabólica | 22,3 mEq/l | 1.316 |
| 6 (ref. 6) | 52/M | 4-9 | Meses | Debilidad muscular 4/5 Hiporreflexia | 2,3 | Acidosis mixta | 6,6 mmol/l | ND |
| 7 (ref. 7) | 52/M | 4 | Varios años | Debilidad 4/5 | 3 | ND | 8,6 mEq/l | ND |
| 8 (ref. 8) | 16/M | 1 | 2-3 años | Vómitos Fracaso renal agudo | 2,2 | Alcalosis metabólica | 31 mmol/l | 8.379 |
| 9 (ref. 9) | 30/M | 1,5-2,5 ^b | 3 meses | Debilidad muscular | 2,3 | ND | ND | 12.285 |

(Continúa)

Tabla 1. Casos publicados en la literatura (cont.)

| Casos | Edad (años)/ sexo | Consumo (litros) | Tiempo | Clínica | K ⁺ en suero (mmol/l) | Equilibrio ácido-base | K ⁺ en orina | CK (UI/l) |
|--------------|-------------------|------------------|----------|---|----------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| 10 (ref. 10) | 41/M | 2 | ND | Calambres musculares | 2,4 | Alcalosis metabólica | 231,2 mEq/l | ND |
| 11 (ref. 11) | 21/F | 4 | ND | Debilidad muscular Parestesias | 2,2 | Alcalosis respiratoria | 11 mmol/l | 11.089 |
| 12 (ref. 12) | 58/M | 6,5-7,5 | ND | Debilidad muscular 3/5 Reflejos normales | 2,4 | Alcalosis metabólica | ND | ND |
| 13 (ref. 13) | 31/F | ND ^c | 6 años | Alargamiento del QT | 2,4 | ND | ND | ND |
| 14 (ref. 14) | 65/M | 3-4 | 2-3 años | Debilidad muscular | 1,9 | ND | 26 mEq/l/ 24 h | 3.800 |
| 15 (ref. 15) | 25/M | 3-4 | Semanas | Debilidad muscular 2/5 Hiporreflexia | 2 | ND | ND | 197 |

CK: creatinina (suero); F: femenino; K⁺: potasio; M: masculino; ND: no definido.

^aEl paciente consumía desde hace años 4 l de bebidas con cola y en los últimos días aumentó su ingestión a 10 l/día.

^bAdemás de consumir 1,5-2,5 l de bebidas con cola, consumía 1,5-3 l de té oolong.

^cNo especifica la cantidad; el paciente sustituyó la ingestión de agua por bebidas con cola.

Los mecanismos que se han propuesto para explicar este cuadro clínico son:

- Hipopotasemia inducida por hiperinsulinismo reactivo. Este tipo de bebidas contienen un alto contenido de glucosa, que conlleva un aumento de la secreción de insulina y, por tanto, un aumento del potasio intracelular^{7,10}.
- Hipopotasemia inducida por fructosa. Las bebidas con cola también contienen un alto contenido de fructosa en forma de sirope, y se han reportado casos de diarrea osmótica¹⁶.
- Hipopotasemia secundaria a cafeína. La cafeína induce una liberación de catecolaminas secundaria a la antagonización de la adenosina. Esta activación betaadrenérgica estimula la introducción del potasio al interior de la célula. Además, la cafeína puede incrementar la eliminación de potasio a nivel renal por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{3,6}.

Sin embargo, no solo el consumo excesivo de bebidas con cola puede inducir este cuadro clínico. Así, en 1999, Aizaki et al reportaron un caso de una paciente que tras la ingestión de 3 l de

té oolong presentó un cuadro de rigidez de las extremidades, taquicardia ventricular y síncope, con unos valores de potasio de 2,7 mmol/l. Tras la recuperación clínica y analítica, los autores realizaron un estudio controlado de los efectos de la ingestión de 2,5 l de té oolong durante 5 días y observaron un descenso de los valores de potasio desde 4,3 a 3,4 mmol/l. El té oolong contiene 19 mg/dl de cafeína, por ello los autores proponen que, en este caso, el exceso de cafeína es el responsable de la hipopotasemia secundaria¹⁷.

En resumen, se presenta un caso de parálisis muscular hipopotasémica en relación con la ingestión excesiva de bebidas con cola. Este tipo de bebidas azucaradas con cafeína pueden causar descenso del potasio por diferentes mecanismos. Dado que el consumo de este tipo de bebidas ha aumentado considerablemente, es importante incluirlo en el diagnóstico diferencial de un paciente con hipopotasemia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matsunami K, Imai A, Tamaya T. Hypokalemia in a pregnant woman with long-term heavy cola consumption. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;44:283-4.
2. Appel CC, Myles TD. Caffeine-induced hypokalemic paralysis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 2):805-7.
3. Rice JE, Faunt JD. Excessive cola consumption as a cause of hypokalaemic myopathy. *Intern Med J.* 2001;31:317-8.
4. Mudge DW, Johnson DW. Coca-Cola and kangaroos. *Lancet.* 2004;364:1190.
5. Takami M, Imuta N, Hara H, Abe Y, Oguro R, Shimaoka I, et al. [Hypokalemic myopathy with long-term heavy Cola consumption]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 2005;94:132-4.
6. Lee HJ, Kim DW, Cho HS, Jung EY, Lee DW, Chang SH, et al. Hypokalaemic paralysis induced by large amounts of cola consumption. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2729.
7. Packer CD. Chronic hypokalemia due to excessive cola consumption: a case report. *Cases J.* 2008;1:32.
8. Kasap B, Soylyu A, Cetin BS, Camlar SA, Türkmen MA, Kavukçu S. Acute kidney injury following hypokalemic rhabdomyolysis: complication of chronic heavy cola consumption in an adolescent boy. *Eur J Pediatr.* 2010;169:107-11.
9. Yaguchi M, Yaguchi H. Hypokalemic myopathy due to excessive consumption of cola. *Intern Med.* 2010;49:1833.
10. Ceciaga Elexpuru E, Echeagaray Agara MM, Berasategi Calderón JJ, Capellán Pérez JF. [Hypokalemia and excessive drinking of cola drinks]. *Med Clin (Barc).* 2011;136:365-6.
11. Chaudhry S-P, Krishnasamy K, Bhimani AA, Halle AA. Rhabdomyolysis: not a textbook case. *Am J Med.* 2012;125:e3-4.
12. Sharma R, Guber HA. Cola-induced hypokalemia-a case report and review of the literature. *Endocr Pract.* 2013;19:e21-3.
13. Tofield A. Cola and honey: exploring food riddles in rhythm disturbances. *Eur Heart J.* 2013;34:3095-6.
14. Dubey D, Sawhney A, Sharma A, Dubey D. Paroxysmal paralytic attacks secondary to excessive cola consumption. *Clin Med Res.* 2014;12:61-4.
15. Krzesinski F, Cuppens B, Gerard C, Delhez A, Nogue A, Ghuysen A, et al. [A wing clipping beverage]. *Rev Med Liege.* 2014;69:531-5.
16. Tsimihodimos V, Kakaidi V, Elisaf M. Cola-induced hypokalaemia: pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Int J Clin Pract.* 2009;63:900-2.
17. Aizaki T, Osaka M, Hara H, Kurokawa S, Matsuyama K, Aoyama N, et al. Hypokalemia with syncope caused by habitual drinking of oolong tea. *Intern Med.* 1999;38:252-6.

Hernias incisionales tras laparoscopia en un paciente con poliquistosis tratado con diálisis peritoneal

Maite Rivera Gorrín^{1,2,3,4}, Víctor Burguera Vion^{1,3}, María Delgado Yagüe¹, Haridian Sosa Barrios^{1,3}, Fernando Liaño García^{1,3,4}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

² Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá (UAH). Alcalá de Henares, Madrid

³ Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

⁴ RedinRen CKD PROGRAM. Grupo 4 (ERCA 10)

NefroPlus 2017;9(2):107-108

RESUMEN

Se realizó una funduplicación según técnica de Nissen de una hernia hiatal mediante laparoscopia a un varón de 47 años con poliquistosis del adulto. Simultáneamente se implantó un catéter peritoneal. Después de un período de maduración del catéter de 1 mes, iniciamos la diálisis peritoneal mediante técnica continua (2 l x 3 intercambios). Un mes más tarde refirió la aparición de varias masas abdominales coincidentes con las incisiones de los puertos quirúrgicos de la laparoscopia y también de la herida quirúrgica del catéter peritoneal. Discutimos la naturaleza de estas masas en la pared abdominal y cómo podrían haberse evitado.

Palabras clave: Hernias incisionales. Poliquistosis. Diálisis peritoneal.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que los pacientes poliquísticos presentan una mayor incidencia de hernias y/o eventraciones de la pared abdominal, que se ha atribuido al aumento de la presión intraabdominal y a defectos en el tejido conectivo. La diálisis peritoneal (DP), con el consiguiente incremento de la presión abdominal, puede aumentar el riesgo de aparición de dicha complicación y es una causa conocida de transferencia de los pacientes poliquísticos a hemodiálisis, por lo que se recomienda su reparación quirúrgica en los pacientes con hernia conocida antes del inicio de la DP. Se presenta el caso de un paciente que desarrolló varias eventraciones en los puertos de acceso laparoscópico tras iniciar la DP. Se discute el origen de las eventraciones en la pared abdominal y cómo se podrían haber evitado.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 47 años, con poliquistosis (PQ) renal y enfermedad renal crónica estadio 5, al que se le realizó una

funduplicatura tipo Nissen como tratamiento de una hernia de hiato mediante laparoscopia de 4 puertos. Simultáneamente, se insertó un catéter peritoneal tipo Tenckhoff recto con 2 manguitos de dacron. La cirugía transcurrió sin incidencias. Después del período de maduración del catéter, de 1 mes, se inició DP continua (3 intercambios de 2 l). Un mes más tarde ingresó en el hospital debido a la aparición de varias masas abdominales asintomáticas coincidentes con los puertos quirúrgicos laparoscópicos y la incisión del catéter de DP (fig. 1). El examen físico reveló 2 hernias incisionales evidentes en la línea alba coincidentes con los puntos por donde se introdujeron 2 de los puertos laparoscópicos. También presentaba eventración la herida quirúrgica del catéter y una hernia umbilical de reciente aparición. Las cicatrices de los 2 puertos laterales no mostraron hernia.

DISCUSIÓN

En la población general, las hernias de la pared abdominal son comunes en pacientes con defectos en la pared abdominal anterior asociados al aumento de la presión intraabdominal por cualquier causa, como tos crónica, vómito o ascitis. Por otra parte, la hernia incisional o eventración es una complicación conocida de la cirugía laparoscópica, que suele ocurrir a través de los puertos si estos no se suturan adecuadamente durante la intervención, sobre todo si se realizan en una zona de debilidad de la pared abdominal como la línea alba. Además, está bien documentado que los pacientes poliquísticos tratados con DP tienen una mayor incidencia de hernias^{1,2}. En un estudio multicén-

Correspondencia: Maite Rivera Gorrín

Servicio de Nefrología.

Hospital Ramón y Cajal.

Carretera de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid.

maiteelizabeth.rivera@salud.madrid.org



Figura 1. Hernias incisionales en la línea alba y en la herida quirúrgica del catéter. Hernia umbilical de novo.

trico³, se encontró que las causas más frecuentes de cambio de DP a hemodiálisis en el grupo con PQ fueron las complicaciones de la pared abdominal (47,1%). La existencia de un defecto en la producción de la matriz extracelular en los pacientes con PQ, así como el aumento de la presión sobre la pared abdominal (debido al líquido peritoneal), puede justificar la mayor tasa de hernias en esta población.

La funduplicatura de Nissen es la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico secundaria a hernia de hiato. La técnica estándar implica la colocación de 4 puertos. En el enfoque clásico se coloca un puerto en la región paramedial para introducir la cámara. La mano izquierda del cirujano principal trabajará a través del puerto subxifoideo y su mano derecha a través de un puerto de 10 mm situado en la

parte izquierda del paciente. La mano derecha del primer ayudante manejará el puerto del cuadrante superior derecho.

En nuestro caso, las hernias incisionales aparecieron en las áreas con menos masa muscular, como la línea alba, tras aumento de la presión abdominal con el inicio de la DP. El paciente fue transferido a DP automatizada con mejoría de las eventraciones, por lo que no ha necesitado reparación quirúrgica tras 12 meses de tratamiento con DP. Creemos que si el paciente hubiera iniciado con DP automatizada, las hernias no se habrían producido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, Jurewicz A, Lord R. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg.* 1997;84:615-7.
2. Li L, Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Kam-Tao Li P. Peritoneal dialysis as the first-line renal replacement therapy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:903-7
3. Janeiro D, Portolés J, Tato AM, López-Sánchez P, Del Peso G, Rivera M, et al; Grupo Centro de Diálisis Peritoneal (GCDP). Peritoneal dialysis can be an option for dominant polycystic kidney disease: an observational study. *Perit Dial Int.* 2015;35:530-6.

Portal GuíaSalud

http://portal.guiasalud.es/web/guest/home

Rafael Santamaría

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2017;9(2):109-111

GuíaSalud es un organismo del Sistema Nacional de Salud (SNS) en el que participan las 17 comunidades autónomas y el Ministerio de Sanidad, creado en 2002 y adoptado en 2003 por el Consejo Interterritorial como instrumento para mejorar la calidad de la atención sanitaria en el SNS.

Tiene por misión potenciar la oferta de recursos, servicios y productos basados en la evidencia científica para apoyar la toma de decisiones de los profesionales y de los pacientes en el SNS, así como impulsar la creación de redes de colaboradores y la cooperación entre entidades relacionadas con guías de práctica clínica (GPC) y medicina basada en la evidencia (MBE).

Esta misión se materializa en el objetivo de GuíaSalud de promover el desarrollo —elaboración, adaptación, actualización— y difusión de GPC y de otros productos basados en la evidencia científica (OPBE) siguiendo una metodología común.

Para ello, desde GuíaSalud se realizan diversas actividades centradas en la MBE: 1) Portal GuíaSalud; 2) guías de práctica clínica del Programa de GPC en el SNS; 3) OPBE; 4) manuales metodológicos; 5) formación, y 6) asesoría y apoyo técnico.

1. PORTAL GUÍASALUD

El portal GuíaSalud es una herramienta clave para el desarrollo de las líneas de trabajo de GuíaSalud (fig. 1). Desde su lanzamiento en abril de 2005, el portal ha evolucionado ofreciendo los nuevos servicios y productos de GuíaSalud, mejorando sus funcionalidades y la calidad de sus contenidos. En la sección "Acerca" se puede realizar un recorrido visual por todos los servicios y productos que se ofrecen a través del portal, o navegar por la estructura completa, a través del mapa web.

Correspondencia: Rafael Santamaría

UGC de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14005 Córdoba. rsantamario@gmail.com

2 Y 3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL PROGRAMA DE GPC EN EL SNS Y OTROS PRODUCTOS BASADOS EN LA EVIDENCIA

GuíaSalud ofrece GPC elaboradas en el marco del Programa de GPC en el SNS de GuíaSalud (figs. 2 y 3). Los temas que abordan las GPC responden a áreas de prioridad clínica en el SNS (procesos de elevada frecuencia, asociados a una elevada morbilidad, etc.). Se puede acceder a las GPC a través de la web, con un buscador o accediendo a un listado completo de GPC, y a través de aplicación para dispositivos móviles disponible para iOS y Android.

4. MANUALES METODOLÓGICOS

GuíaSalud ofrece manuales y métodos para el desarrollo de GPC (elaboración, actualización, implementación, etc.) elaborados de forma consensuada entre profesionales del SNS, que permi-

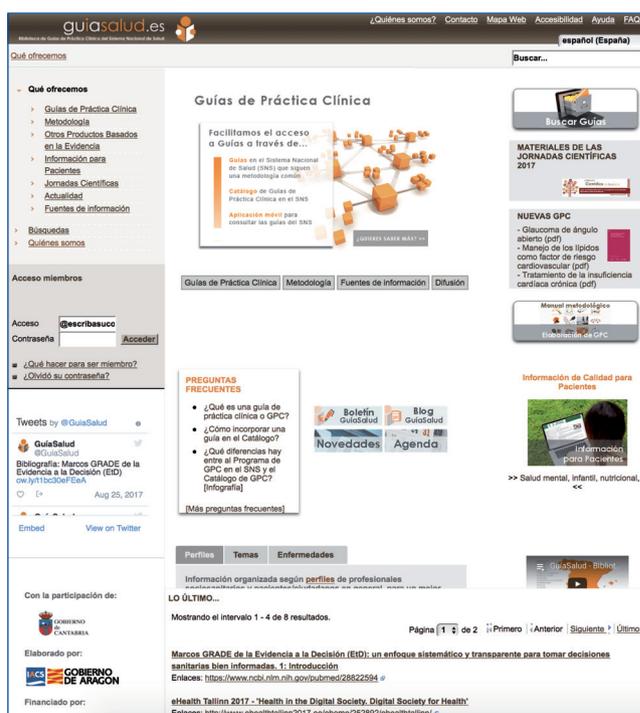


Figura 1. Página de inicio de portal.guiasalud.es (http://portal.guiasalud.es/web/guest/home).



Figura 2. Información sobre guías de práctica clínica en portal.guiasalud.es (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>).

ten construir un marco metodológico común para homogeneizar y armonizar el trabajo en el ámbito de las GPC. Asimismo, ofrece herramientas relacionadas con MBE de utilidad en la elaboración de GPC (figs. 4 y 5).

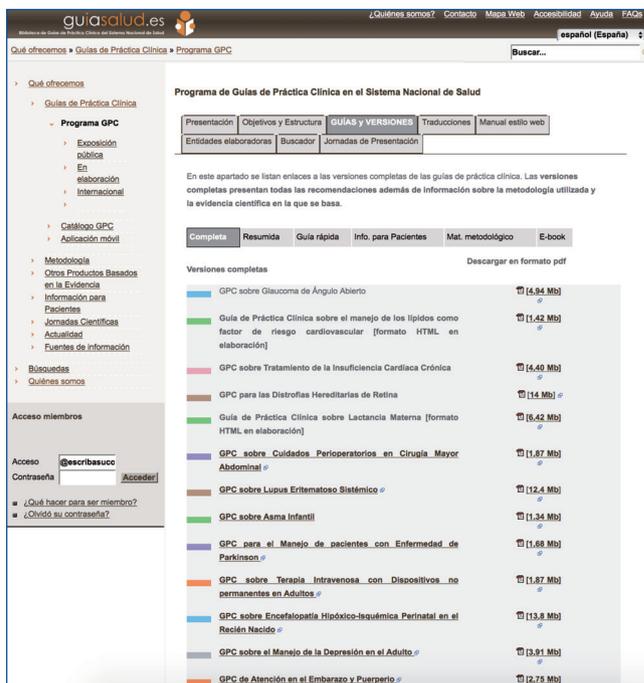


Figura 3. Guías de práctica clínica en portal.guiasalud.es (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns>).

5. FORMACIÓN

En GuíaSalud, las acciones de formación se plantean para dar a conocer y promover el uso de las GPC y OPBE científica como

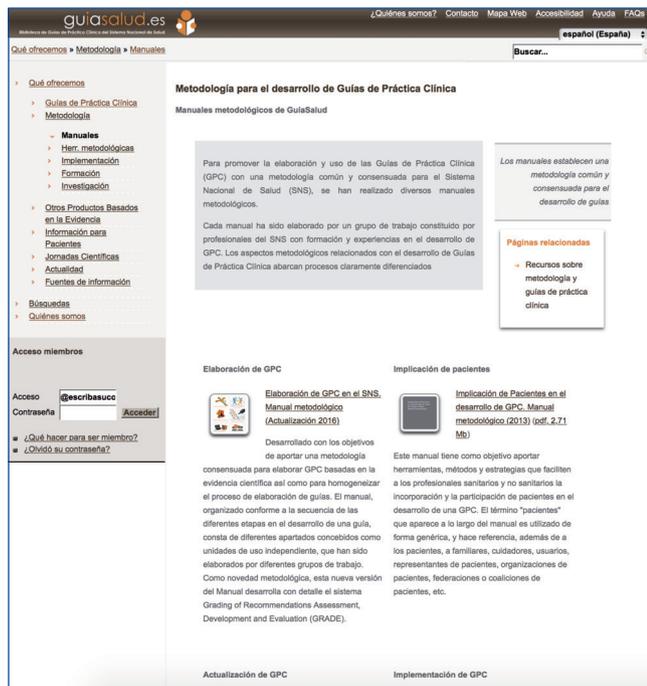


Figura 4. Metodología y herramientas para la elaboración de guías de práctica clínica disponibles en portal.guiasalud.es (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/metodologia-gpc>).

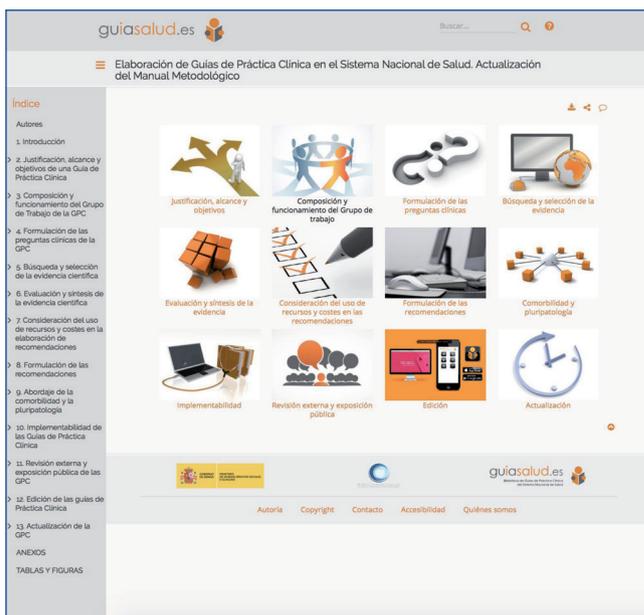


Figura 5. Manual metodológico para la elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud, disponible en portal.guiasalud.es (http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/).

las herramientas para la toma de decisiones clínicas, preguntas clínicas, etc. (fig. 6).

6. ASESORÍA Y APOYO TÉCNICO

Mediante este tipo de actuación se pretende proporcionar orientaciones, sugerencias y los medios técnicos oportunos, so-

bre todo de tipo metodológico, para apoyar a entidades y grupos interesados en la elaboración, adaptación, actualización e implementación de GPC y de OPBE científica.



Figura 6. Jornadas científicas formativas promovidas por portal.guiasalud.es (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/jornadas-cientificas>).



Figura 7. Material disponible en portal.guiasalud.es para asesoría en relación con la elaboración de guías de práctica clínica (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/fuentes-informacion>).

Control estricto o convencional de la hipertensión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular, especialmente en la enfermedad renal crónica

NefroPlus 2017;9(2):112-113

Sr. Director:

Hemos leído con interés los artículos argumentando a favor del control convencional¹ o estricto², respectivamente, de la medida clínica de presión arterial (MCPA) en individuos de alto riesgo cardiovascular (RCV), incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En nuestra opinión, ambos posicionamientos omiten diversos aspectos clínicos y patogénicos de la regulación de la presión arterial (PA) que bien podrían condicionar sus conclusiones y aparente discrepancia.

La correlación entre el valor de PA y el RCV es mucho mayor para la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) que para la MCPA, tanto en población general como en pacientes con ERC³. Sobre la base de la evidencia sustancial que documenta que la PA ambulatoria predice RCV con independencia del valor de la MCPA, varias guías internacionales proponen actualmente la MAPA como requisito para el diagnóstico de hipertensión en adultos⁴. Otras guías⁵, por el contrario, siguen recomendando el uso de la MCPA para el diagnóstico de hipertensión “por razones históricas” que nada tienen que ver con la *evidencia científica*, que siempre debe primar frente a cualquier otro argumento. Además, múltiples estudios prospectivos han concluido consistentemente que la media de la PA durante el sueño es mucho mejor predictor de RCV que la MCPA y las medias de actividad o de 24 h de la MAPA, también en pacientes con ERC^{3,6}. En general, estos estudios concluyen que *solo* los individuos con PA elevada durante el sueño tienen alto RCV, con independencia de que la media de actividad ambulatoria y la MCPA sean normales o elevadas. Más importante desde el punto de vista terapéutico, la reducción progresiva de la media de PA durante el sueño aumenta significativamente la supervivencia sin eventos CV con independencia del efecto del tratamiento sobre la MCPA, tanto en población general⁷ como en pacientes con ERC⁶. Por todo ello, la discusión de si la MCPA debe seguir siendo utilizada como único criterio para el diagnóstico de hipertensión y, por ende, de cuál puede ser el objetivo de MCPA más adecuado para reducir el RCV en pacientes con ERC, es, en nuestra opinión, injustificada y totalmente extemporánea.

En relación con la supuesta relación en forma de curva J entre el RCV y la PA alcanzada con el tratamiento, el aumento de RCV cuando la MCPA desciende “demasiado” ha sido descrito mayoritariamente a partir de análisis post hoc de estudios caracterizados tanto por la valoración exclusiva de los participantes median-

te MCPA en lugar de MAPA, como por la administración de antihipertensivos en dosis única matutina⁸. El aumento del número de antihipertensivos ingeridos por la mañana conduce no solo a la esperada intensificación de la reducción de la MCPA, sino también a la reducción de la profundidad de la PA (descenso relativo de la media de actividad con respecto a la media de descanso de la PA) hacia un patrón más *no dipper*, como consecuencia de un mayor descenso de la media de actividad que de la media de sueño de la PA, lo que de por sí puede aumentar, en lugar de disminuir, el RCV⁷. En este sentido, el estudio MAPEC⁹, ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado en el que participaron 3.344 individuos evaluados de forma periódica (al menos anualmente) con MAPA de 48 h durante una mediana de 5,6 años de seguimiento, documentó la existencia de una relación en curva J entre el RCV y tanto la MCPA como la media de actividad alcanzadas al final del estudio *solo* en los individuos que ingerían toda la medicación al levantarse, pero no en los que tomaban antihipertensivos al acostarse. El riesgo de eventos CV fue significativamente menor con la reducción progresiva de la media de descanso de la PA con independencia de la hora de tratamiento (levantarse o acostarse), y no se documentó ningún evento mayor (muerte CV, infarto e ictus isquémico o hemorrágico) en participantes que alcanzaron una media de descanso de la PA sistólica < 103 mmHg⁸. Idénticos resultados se documentaron para los grupos de pacientes con diabetes o con ERC⁶ analizados por separado. Estos resultados indican que la supuesta curva J entre la MCPA y el RCV parece ser exclusivamente la manifestación del sobretratamiento matutino con el erróneo objetivo terapéutico de reducir progresivamente el valor de MCPA y omitiendo completamente el control de la PA durante el sueño, un mejor e independiente marcador de RCV^{3,6}. Estos resultados, a la espera de su corroboración por estudios prospectivos en los que los participantes sean evaluados periódicamente con MAPA, como es el caso del Proyecto Hygia, en que se han reclutado hasta el momento más de 18.000 individuos con una mediana de seguimiento superior a los 5 años¹⁰, corroboran que la discusión acerca del control de la PA debe establecerse sobre objetivos de PA durante el sueño, tanto en población general como en individuos de alto riesgo, incluyendo, entre otros grupos, los ancianos y los diagnosticados con diabetes y ERC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez P. Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Control convencional. *NefroPlus*. 2016;8:108-12.
2. Segura J. Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular: beneficios del control estricto. *NefroPlus*. 2016;8:113-17.
3. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2011;171:1090-8.
4. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnosis and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:192-204.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
6. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:2313-21.
7. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1165-73.
8. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Role of time-of-day of hypertension treatment on the J-shaped relationship between blood pressure and cardiovascular risk. *Chronobiol Int*. 2013;30:328-39.
9. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27:1629-51.
10. Hermida RC. Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: Rationale and design of the Hygia Project. *Chronobiol Int*. 2016;33:906-36.

Alfonso Otero^{1,3}, Ramón Carmelo Hermida^{2,3}; en representación de los investigadores del Proyecto Hygia³

¹ *Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario. Estructura de Gestión Integrada de Ourense, Verín y O Barco de Valdeorras. Servicio Galego de Saúde (SERGAS). Ourense*

² *Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología. Atlantic Research Center for Information and Communication Technologies (AtlantTIC). Universidad de Vigo. Vigo, Pontevedra*

³ *Unidad Compartida de Investigación Hygia-MADRE. Universidad de Vigo y Fundación Biomédica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Servicio Galego de Saúde (SERGAS). Vigo, Pontevedra.*

Correspondencia: Alfonso Otero González

alfonso.otero.gonzalez@sergas.es

De la controversia siempre se puede aprender algo

NefroPlus 2017;9(2):114-115

Sr. Director:

En respuesta a los comentarios de Otero et al¹ motivados por la publicación de nuestros artículos sobre control convencional² o estricto³ de la presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular, querríamos hacer 2 breves puntualizaciones.

En primer lugar, nos gustaría resaltar el uso frecuente en las reuniones científicas de la controversia, como un formato que puede captar mayor interés en la audiencia. En este sentido, es habitual que los ponentes presenten los argumentos más favorables a la posición que tienen que defender y minimicen aquellos que no les favorecen en el desarrollo de la controversia. Esta dinámica permite revisar en profundidad las evidencias publicadas sobre el motivo de la controversia, y destacar aquellas áreas en las que todavía no existe un consenso claro. No es infrecuente que, al final de la sesión, cuando los ponentes presentan sus conclusiones, se encuentre una posición intermedia que genera un mayor acuerdo sobre el tema que motivó el debate. Así, se concluye con un mensaje final que pueda ser de utilidad práctica para la audiencia. En nuestro caso concreto, la controversia versaba sobre 2 objetivos de control de la presión arterial clínica, uno más estricto y otro más conservador. Al final de la sesión, la conclusión fue que, a pesar de los beneficios asociados a un control más estricto de la presión arterial en algunos pacientes con enfermedad renal crónica o con alto riesgo cardiovascular, o en aquellos con mayor grado de proteinuria, esta decisión deberá ser individualizada, atendiendo a las características del paciente (fragilidad, nivel de riesgo cardiovascular, comorbilidades, presencia de diabetes)⁴. No se trataba, por tanto, de establecer comparaciones entre diferentes métodos de medida de presión arterial ni de evaluar la capacidad diagnóstica o pronóstica de dichos métodos. Eso sería otra posible controversia, por supuesto interesante, pero distinta de la que se planteó.

En segundo lugar, somos plenamente conscientes de las limitaciones de la medida de la presión arterial clínica y la superioridad de aquellas técnicas de medida que nos informan de la presión arterial de los pacientes fuera de la consulta, tanto la medida domiciliaria de la presión arterial^{5,6} como la monitorización ambulatoria de 24 horas⁷. Dicha superioridad se concreta tanto en el diagnóstico de la hipertensión arterial como en el seguimiento y pronóstico, y tanto en el paciente hipertenso en general como en el paciente con enfermedad renal crónica⁸. Las principales guías para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial recogen las evidencias publicadas al respecto⁹⁻¹¹.

En conclusión, pensamos que de toda controversia, entendida como una discusión constructiva entre posiciones aparentemente antagónicas, siempre es posible extraer alguna conclusión práctica que nos ayude en la toma de decisiones, tanto en la práctica de la medicina como en la vida en general.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otero A, Hermida RC. Control estricto o convencional de la hipertensión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular, especialmente en la enfermedad renal crónica. NefroPlus. 2017;9(1):112-3.
2. Gómez P. Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Control convencional. NefroPlus. 2016;8:108-12.
3. Segura J. Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular: beneficios del control estricto. NefroPlus. 2016;8:113-7.
4. Nefronews [boletín digital]. Octubre 2016; N.º 4. Disponible en: www.senefro.org
5. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens. 2008;26:1505-26.
6. Parati G, Pickering TG. Home blood-pressure monitoring: US and European consensus. Lancet. 2009;373:876-8.
7. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31:1731-68.
8. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA). Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: Methods, Thresholds, and Patterns. Hypertension. 2016;67:1093-101.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. 2011. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109454941637

10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
11. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*. 2016;32:569–88.

Julián Segura¹, Pablo Gómez²

¹*Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Biomédica i+12. Madrid.*

²*Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz.*

Correspondencia: Julián Segura

hta@juliansegura.com