

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



#### ■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Trasplante renal de donante vivo ABO incompatible. Revisión
  - Avances en inmunología del trasplante renal

#### ■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

#### ■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Mononeuritis múltiple y daño renal agudo: manifestación temprana de una enfermedad subyacente

#### ■ CASOS CLÍNICOS

- Trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina, tacrolimus, micofenolato y esteroides en paciente con síndrome hemolítico urémico atípico sin mutación identificada
- Colitis eosinofílica secundaria a tacrolimus en un paciente pediátrico trasplantado renal. Reporte de caso
- Nefropatía fibrilar en paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana sin coinfección por el virus de la hepatitis C
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible en hemodiálisis: descripción de un caso y revisión de la literatura

#### ■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Síndrome de robo vascular con fenómeno de Raynaud asociado

#### ■ CASO CLÍNICO DE NEFROLOGÍA

- Coexistencia de mutaciones asociadas al síndrome de Alport y a glomerulosclerosis focal y segmentaria en el adolescente con síndrome nefrítico

#### ■ EL RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- Hiato aniónico en la enfermedad renal crónica

#### ■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Calculadoras *online* del riesgo de progresión de poliquistosis renal

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



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 el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos) a partir del 25 de mayo de 2018.

#### Editores:

**Roberto Alcázar Arroyo**  
*Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor.*  
*Madrid. España*

**Francisco Ortega Suárez**  
*Área de Gestión Clínica de Nefrología.*  
*Hospital Universitario Central de Asturias.*  
*Oviedo. España*

**Rafael Santamaría Olmo**  
*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.*  
*Córdoba. España*

#### Director del Grupo Editorial Nefrología:

**Juan Mariano Rodríguez Portillo**  
*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.*  
*Córdoba. España*

© 2018 Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

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

**Fotocopiar.** Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, dirijase a CEDRO ([www.cedro.org](http://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 (S.E.N.) tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

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

# 30<sup>a</sup> EDICIÓN

## Premios Íñigo Álvarez de Toledo a la investigación nefrológica



### AÑO 1989

#### INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

· Dr. D. Jorge Andreu

### AÑO 1990

#### EX-AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA

· Dr. D. Jesús Egido  
· Dr. D. Jorge Cannata

### AÑO 1991

#### INVESTIGACIÓN CLÍNICA

· Dr. D. Pedro Aljama

### AÑO 1992

#### EX-AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA

· Dr. D. José Miguel López-Novoa  
· Dr. D. Jesús Egido

### AÑO 1993

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. Eva González  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Diego Rodríguez-Puyol

### AÑO 1994

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. José Miguel López-Novoa  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Fernando Liaño

### AÑO 1995

#### EX-AEQUO INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Alberto Ortiz  
EX-AEQUO INVESTIGACIÓN BÁSICA  
· Dr. D. Santiago Lamas  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Jorge Cannata

### AÑO 1996

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Jesús Egido  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dra. D<sup>a</sup>. Fuensanta Moreno

### AÑO 1997

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Juan Saus  
EX-AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Eliécer Coto  
· Dr. D. José M<sup>a</sup> Campistol

### AÑO 1998

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Vicente Álvarez  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Armando Torres

### AÑO 1999

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Alberto Ortiz  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Pedro Aljama

### AÑO 2000

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. Anna Meseguer  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Manuel Praga

### AÑO 2001

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Santiago Lamas  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dra. D<sup>a</sup>. Katia López Revuelta  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· Desierto

### AÑO 2002

#### EX-AEQUO INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Matías Ávilas  
· Dr. D. Fernando Corrales  
EX-AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Juan Miguel Redondo  
· Dr. D. Rafael Selgas  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. Rosa Alonso

### AÑO 2003

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Manuel López Cabrera  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Juan Navarro  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· Desierto

### AÑO 2004

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. Marta Saura Redondo  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Xavier Fulladosa Oliveras  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. Rosario García Palacios

### AÑO 2005

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. Miguel Ángel Alonso Lebrero  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Xose Manuel Lens Neo  
· Dr. D. Juan M. López Gómez (Accésit)  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. Antonia Alfaro Cuenca

### AÑO 2006

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Pedro Esbrit Argüelles  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Víctor Lorenzo Sellares  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. M. Pilar Peña Amaro

### AÑO 2007

#### EX-AEQUO INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Fernando Rodríguez Pascual  
· Dra. D<sup>a</sup>. Miren Edurne Berra Ramírez  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Peré Ginés  
· D<sup>a</sup>. Patricia Fernández-Llama

### AÑO 2008

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Santiago Rodríguez de Córdoba  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Manuel Praga  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. Dolores Ándreu Périz

### AÑO 2009

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. Ana Belén Sanz Bartolomé  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dra. D<sup>a</sup>. Gloria del Peso  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D. Jesús Lucas Martín Espejo

### AÑO 2010

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. Silvia Prieto Sánchez  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Enrique Gruss  
· Dra. D<sup>a</sup>. Carmen Sánchez (Accésit)  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. Carmen Grau

### AÑO 2011

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Jose M. Valdivielso  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. José M. Morales  
· Dra. D<sup>a</sup>. Marian Goicoechea (Accésit)  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. Francisca Martínez

### AÑO 2012

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Enrique Pérez Payá  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dra. D<sup>a</sup>. Roser Torrá  
· Dr. D. Domingo Hernández (Accésit)  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· Desierto

### AÑO 2013

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Carmelo Bernabeu Quirante  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Josep M. Cruzado Garrit  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. Ana Isabel Aguilera Florez  
· D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Arantza Arrausi (Accésit)

### AÑO 2014

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. Marta Ruiz Ortega  
EX-AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Francisco Maduell y equipo  
· Dra. D<sup>a</sup>. Gema Fernández Juárez y equipo  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>a</sup>. Pilar Rodríguez Gayán y D<sup>a</sup>. Marta Conde Martínez

### AÑO 2015

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Sergio de Frutos  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Juan Francisco Navarro González  
INVESTIGACIÓN EN ENFERMERÍA  
· D<sup>a</sup>. Isabel Crehuet  
PROYECTO LUIS HERNANDO PARA INVESTIGADORES JÓVENES  
· D. Juan Antonio Moreno Gutierrez

### AÑO 2016

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Ángela Nieto Toledano  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Enrique Morales Ruiz  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>ña</sup>. Rocío Seijo Bestilleiro

### AÑO 2017

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. M. Dolores Sánchez Niño  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dr. D. Josep M. Cruzado Garrit  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>ña</sup>. M. Luz Sánchez Tocino  
ACCÉSIT ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· D<sup>ña</sup>. Mercedes Gómez Pozo

### AÑO 2018

#### INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D<sup>a</sup>. Sandra Rayego  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
· Dra. D<sup>a</sup>. Ana Huerta Arroyo  
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA  
· Desierto

## REVISIONES MONOGRÁFICAS

- 1 • **Trasplante renal de donante vivo ABO incompatible. Revisión**  
 Ángel Alonso Hernández, Constantino Fernández Rivera, Tamara Ferreiro Hermida, María Calvo Rodríguez, Andrés López Muñiz
- 11 • **Avances en inmunología del trasplante renal**  
 Juan Molina, Ana Navas, María Luisa Agüera, Alberto Rodríguez Benot

## RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 21 • **¿Los iSGLT2 muestran beneficio cardiovascular y aumento de riesgo de amputación distal cuando se comparan con otros antihiper glucemiantes?**  
 Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 2018;137:1450-9.  
 Análisis crítico: José Luis Górriz, María Jesús Puchades
- 26 • **¿Conlleva la disminución de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad una reducción del riesgo cardiovascular independientemente del estado inflamatorio en los pacientes con enfermedad renal crónica?**  
 Storey BC, Staplin N, Haynes R, Reith C, Emberson J, Herrington WG, et al; SHARP Collaborative Group. Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation. *Kidney Int*. 2017;93:1000-7.  
 Análisis crítico: José J. Broseta, Emilio Ortega, Aleix Cases
- 30 • **¿Cuál es el efecto de la cirugía bariátrica en el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica?**  
 Friedman AN, Wahed AS, Wang J, Courcoulas AP, Dakin G, Hinojosa MW, et al. Effect of Bariatric Surgery on CKD Risk. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1289-300.  
 Análisis crítico: Carmen Bernis Carro, Yolanda Hernández Hernández
- 33 • **¿Es eficaz el tolvaptán en la poliquistosis renal autosómica dominante a largo plazo?**  
 Torres VE, Chapman AB, Devuyt O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al; TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:477-89.  
 Análisis crítico: Roser Torra
- 35 • **¿El tratamiento con dosis altas de colecalciferol mejora el control del hiperparatiroidismo en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4?**  
 Westerberg PA, Sterner G, Ljunggren O, Isaksson E, Elvarson F, Dezfoolian H, et al. High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3–4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:466-71.  
 Análisis crítico: Laura Medina Zahonero, María Pérez Fernández, Roberto Alcázar Arroyo
- 39 • **¿El agonista oral del receptor de ghrelina, MK-0677, aumenta los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en pacientes en hemodiálisis?**  
 Campbell GA, Patrie JT, Gaylinn BD, Thorner MO, Bolton WK. Oral ghrelin receptor agonist MK-0677 increases serum insulin-like growth factor 1 in hemodialysis patients: a randomized blinded study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:523-30.  
 Análisis crítico: David Arroyo, Rosa Camacho

- 42 • **¿Pueden el tratamiento con alanil-glutamina y el abordaje de depleción y enriquecimiento proteico peritoneal optimizar el análisis proteómico del efluente peritoneal y revelar nuevas aproximaciones fisiopatológicas?**  
Herzog R, Böhm M, Unterwurzacher M, Wagner A, Parapatics K, Májek P, et al. Effects of Alanyl-Glutamine Treatment on the Peritoneal Dialysis Effluent Proteome Reveal Pathomechanism-Associated Molecular Signatures. *Mol Cell Proteomics*. 2018;17:516-32.  
Análisis crítico: Marta Ossorio, Gloria del Peso, María Auxiliadora Bajo
- 45 • **¿Es superior la técnica laparoscópica frente a la cirugía abierta en la implantación del catéter peritoneal?**  
Van Laanen JHH, Cornelis T, Mees BM, Litjens EJ, Van Loon MM, Tordoir JHM, et al. Randomized controlled trial comparing open versus laparoscopic placement of a peritoneal dialysis catheter and outcomes: The CAPD I trial. *Perit Dial Int*. 2018;38:104-12.  
Análisis crítico: Nuria Aresté Fosalba, Mercedes Salgueira Lazo
- 49 • **¿Es eficaz la conversión de tacrolimus a ciclosporina A como tratamiento de la diabetes mellitus del postrasplante renal?**  
Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2018;7:1726-34.  
Análisis crítico: María Marques Vidas, Paula López Sánchez, José Portolés Pérez
- 53 • **¿Es la grasa epicárdica un indicador útil del riesgo cardiovascular de los pacientes sometidos a trasplante renal?**  
Yazbek DC, Carvalho AB, Barros CS, Medina Pestana JO, Rochitte CE, Dos Santos Filho RD, et al. Is there relationship between epicardial fat and cardiovascular parameters in incident kidney transplant patients? A post-hoc analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0191009.  
Análisis crítico: Álex Gutiérrez-Dalmau

#### CASO CLÍNICO CERRADO

- 56 • **Mononeuritis múltiple y daño renal agudo: manifestación temprana de una enfermedad subyacente**  
Macarena Naranjo Arellano, José Manuel Muñoz Terol, Paula Batalha Caetano, Mercedes Toro Ramos, Carmen Alarcón Garcelan, Elena Moreno Sánchez, Rocío Cabrera Pérez, José Luis Rocha Castilla

#### CASOS CLÍNICOS

- 63 • **Trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina, tacrolimus, micofenolato y esteroides en paciente con síndrome hemolítico urémico atípico sin mutación identificada**  
John Fredy Nieto-Ríos, Mónica Zuluaga-Quintero, Diana Carolina Bello-Márquez, Lina María Serna-Higueta, Arbey Aristizábal-Alzate, Catalina Ocampo-Kohn, Juliana Londoño-Castillo, Gustavo Zuluaga-Valencia
- 68 • **Colitis eosinofílica secundaria a tacrolimus en un paciente pediátrico trasplantado renal. Reporte de caso**  
Margarita Calle-Gómez, Yusir Sierra Quiroz, Carolina Ochoa-García, Catalina Vélez Echeverri, Lina María Serna-Higueta, Juan Camilo Pérez-Cadavid, Juan José Vanegas-Ruiz
- 72 • **Nefropatía fibrilar en paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana sin coinfección por el virus de la hepatitis C**  
Patricia García Frías, Mónica Martín Velázquez, Manuel Jiménez Villodres, Ana Dolores Duarte Martínez, Miriam León Fradejas, Ildefonso Valera Cortés
- 75 • **Síndrome de encefalopatía posterior reversible en hemodiálisis: descripción de un caso y revisión de la literatura**  
Ana Yurena Sánchez Santana, Tania Monzón Vázquez, Noa Díaz Novo, Francisco Valga, Gloria Antón, César García Cantón

#### IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 79 • **Síndrome de robo vascular con fenómeno de Raynaud asociado**  
Vladimir Petkov Stoyanov, M. José Gutiérrez Sánchez, María del Carmen Jiménez Herrero, Juan A. Martín Navarro

## CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

### 82 • Coexistencia de mutaciones asociadas al síndrome de Alport y a glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el adolescente con síndrome nefrítico

Patricia García García, Anabel Rodríguez Muñoz, Victoria Castro López-Tarruella, Ana Jarque López, Desirée Luis Rodríguez, Francisco Martínez Bugallo, Nieves del Castillo Rodríguez, Rafael Camacho, Michelle Froment Blum, María José Reguera Carmona, Antonio Rivero González, Manuel Macía Heras

## EL RINCÓN DEL ESTUDIANTE

### 89 • Hiato aniónico en la enfermedad renal crónica

Álvaro Álvarez-López, Carlos Álvarez-Fernández

## RECURSOS WEB DESTACADOS

### 99 • Calculadoras *online* del riesgo de progresión de poliquistosis renal

<https://www.mayo.edu/research/centers-programs/translational-polycystic-kidney-disease-pkd-center/research-tools>

[https://qxmd.com/calculate/calculator\\_437/propkd-score](https://qxmd.com/calculate/calculator_437/propkd-score)

Edoardo Melilli

# Programa de ejercicio en diálisis



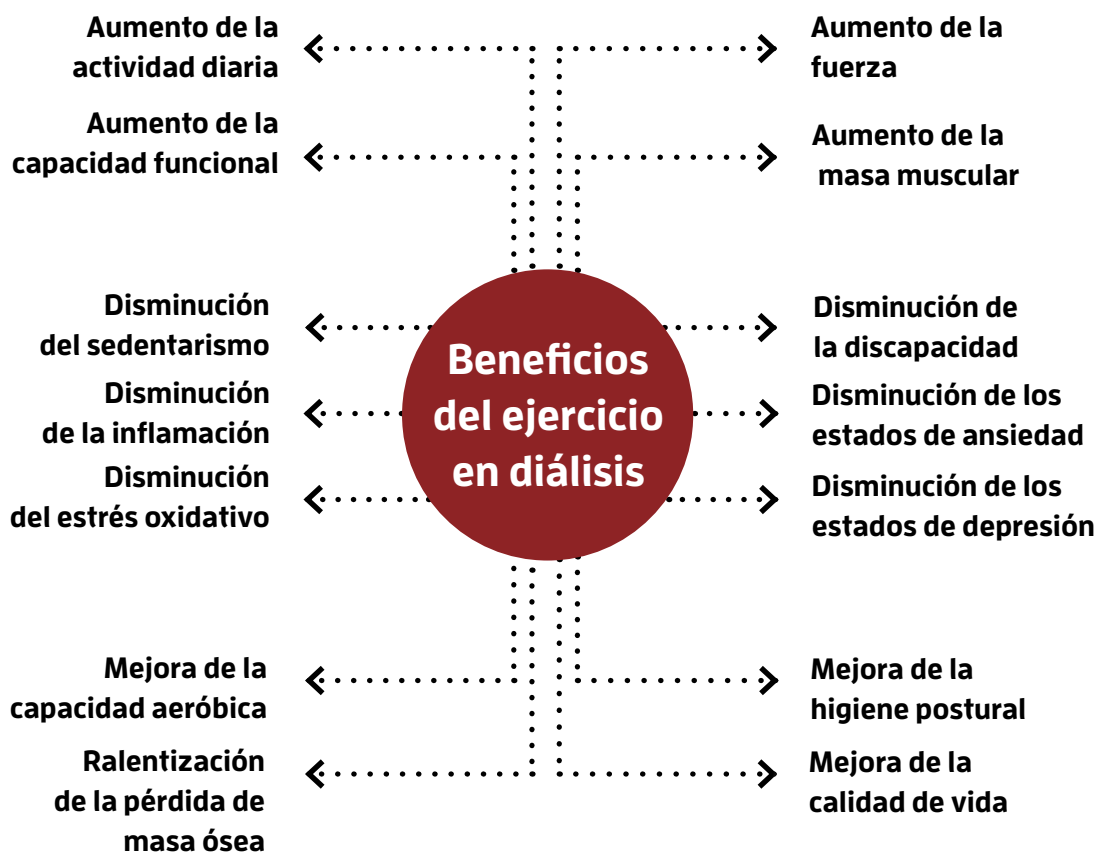
FUNDACIÓN **RENAL**

Íñigo Álvarez de Toledo

[www.friat.es](http://www.friat.es)



Desde 2016 · 285 pacientes con ERC beneficiados · 38 preparadores físicos



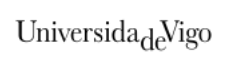
Colaboran:



CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Universidad Europea  
LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES



# Trasplante renal de donante vivo ABO incompatible. Revisión

Ángel Alonso Hernández, Constantino Fernández Rivera, Tamara Ferreiro Hermida, María Calvo Rodríguez, Andrés López Muñiz

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). A Coruña

NefroPlus 2018;10(2):1-10

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

El trasplante renal de donante vivo es la mejor opción para la mayoría de pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5, pero en un tercio de los casos se ve limitada por incompatibilidad ABO y/o HLA entre donante y receptor. Para resolver esta situación, las alternativas son la donación renal cruzada y la desensibilización, cada una con ventajas e inconvenientes. La desensibilización está al alcance de cualquier programa de trasplante renal, puede hacerse en situación de prediálisis y permite unos buenos resultados de supervivencia (paciente e injerto) a medio y largo plazo, con un aceptable perfil de complicaciones y una buena relación coste-beneficio.

En esta revisión analizaremos las principales controversias que afectan al proceso de desensibilización: tipo de aféresis, inmunosupresión, objetivos para realizar el trasplante con seguridad, perfil de las complicaciones (quirúrgicas, inmunológicas, infecciosas) y resultados, entre otros aspectos, y mencionaremos nuestra propia experiencia tras 48 trasplantes ABO incompatibles.

**Palabras clave:** Trasplante renal de donante vivo. ABO incompatible. Desensibilización. Rituximab.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) de donante vivo es la mejor opción para la mayoría de pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5, pues permite obtener los mejores resultados funcionales y de supervivencia. Sin embargo, en torno a un 30% de las parejas donante-receptor son incompatibles, ya sea en grupo sanguíneo ABO y/o por la presencia de anticuerpos donante específicos anti-HLA. En esta situación, o se descarta el trasplante de vivo o, si se mantiene esta opción, las alternativas comprenden la donación renal cruzada (DRC) o la desensibilización (DS), alternativas que, en ocasiones, son complementarias más que antagónicas<sup>1</sup>.

La DRC es la mejor opción, pero se ve limitada por el número de parejas, los grupos sanguíneos de la pareja donante-receptor y el nivel de sensibilización HLA. La DS es más costosa, el nivel de inmunosupresión, mayor, lo que conlleva riesgos, y los resul-

tados son inferiores a los obtenidos con un donante compatible (aunque superiores a los de la diálisis), sobre todo cuando coexisten incompatibilidad ABO y sensibilización HLA; por el contrario, permite elegir el momento del trasplante, lo que incluye la posibilidad de efectuarlo antes de que el paciente entre en diálisis, una situación ideal desde el punto de vista clínico, psicológico y también económico.

Las glucoproteínas del sistema ABH se expresan en la membrana de los eritrocitos y en múltiples tejidos y órganos. A nivel renal, en el epitelio de los túbulos contorneado distal y colector y en el endotelio vascular (capilares, arterias y venas), lo que explica el elevado riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos tras un TR ABO incompatible —ABOi— (aunque el riesgo es bajo en caso de donante grupo A2 para receptor grupo O con títulos bajos de isoaglutininas). La intensidad de la expresión antigénica tisular es muy importante y podría explicar por qué algunos paciente presentan un rechazo humoral con títulos bajos de isoaglutininas y, por el contrario, otros lo hacen con títulos elevados<sup>2</sup>.

Tan pronto como en 1955, David Hume expresó su escepticismo acerca de que el TR ABOi fuese factible y esta idea se mantuvo varias décadas más; de hecho en las guías de la EDTA de 2000 todavía se consideraba como una contraindicación absoluta. Tras una primera experiencia en Bélgica en 1982, fue a partir de 1987 en Japón, debido a la escasez de donantes fallecidos, y

### Correspondencia: Ángel Alonso Hernández

Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

As Xubias, 84. 15006 A Coruña.

angel.alonso.hernandez@sergas.es

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



posteriormente en Escandinavia, Estados Unidos y últimamente en Corea, Australia, Países Bajos, España, etc., que el TR de donante vivo ABOi se convirtió en una opción comúnmente aceptada para paliar el déficit de donantes<sup>3-6</sup>. Estas experiencias han hecho modificar las citadas guías, que actualmente lo incluyen como una opción terapéutica más<sup>7</sup>. En nuestro país, varios centros, incluido el nuestro, han iniciado este tipo de trasplantes a lo largo de la última década.

### TRASPLANTE RENAL ABO INCOMPATIBLE: CONTROVERSIAS

A pesar de la creciente evidencia disponible, en ausencia de estudios controlados y aleatorizados, existen numerosas controversias, que distan de estar resueltas, dentro de los esquemas de DS (acomodación) en este tipo de trasplantes. Puede decirse que hay tantos esquemas de DS como centros realizan trasplantes ABOi, aunque las diferencias, con frecuencia, suelen ser menores.

Cuando se habla de DS se está hablando de modulación de la respuesta inmunológica mediante una o varias de las siguientes opciones:

- Depleción de anticuerpos mediante plasmaféresis —PFS— (recambios plasmáticos) o inmunoadsorción (IA).
- Reducir la producción de anticuerpos con esplenectomía (ya abandonada) o rituximab (RTX).
- Actuar de forma pleiotrópica sobre la respuesta inmune con inmunoglobulina intravenosa (IgIV).
- Inhibición de la activación del complemento con eculizumab.
- Nivel de inmunosupresión adecuado.

El objetivo es reducir el nivel de anticuerpos por debajo de un umbral prefijado, con el objetivo de minimizar el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos, que pueda comprometer la viabilidad del injerto.

Los temas de controversia más habituales son:

- Técnica de aféresis: PFS, IA, ninguna.
- Papel del RTX: siempre, cuándo, dosis.
- Utilidad de la IgIV.
- Método para cuantificar isoaglutininas.
- Tipo de inmunosupresión.
- Necesidad de aféresis postrasplante.
- Acomodación.
- Papel de las biopsias de protocolo.
- Perfil de las complicaciones (quirúrgicas, infecciosas, inmunológicas, tumorales).
- Resultados (frente a los del trasplante compatible o la diálisis).
- Impacto económico.

Estos puntos son los que se van a analizar en esta revisión, en función de la evidencia publicada y de nuestra propia experiencia basada en 48 TR ABOi, realizados en el período 2008-2018. Nuestro esquema de DS ABO está representado en la figura 1.

### Técnicas de aféresis

Todas las técnicas de aféresis disponibles, básicamente PFS, PFS de doble filtración (DF) e IA, son eficaces para reducir el nivel de anticuerpos (isoaglutininas) en el receptor de un TR ABOi<sup>2,8-10</sup>. En general, las columnas específicas (tipo Glycosorb ABO), que básicamente extraen isoaglutininas, son más eficientes, mejor toleradas y con menos efectos adversos<sup>11,12</sup>; por el contrario, tienen el inconveniente de que pueden reducir los niveles de anticuerpos IgG frente a antígenos polisacáridos del neumococo y *Haemophilus* (no afectan al nivel de anticuerpos frente al tétanos o la difteria). Su impacto clínico es desconocido<sup>10,12</sup>. Las columnas de IA no específica (tipos Therasorb, Immunisorba o Globaffin, etc.) son menos eficientes para extraer isoaglutininas de tipo IgM e inmunoglobulinas de subclase IgG3<sup>13</sup>. La utilización de cada una de ellas dependerá de cir-

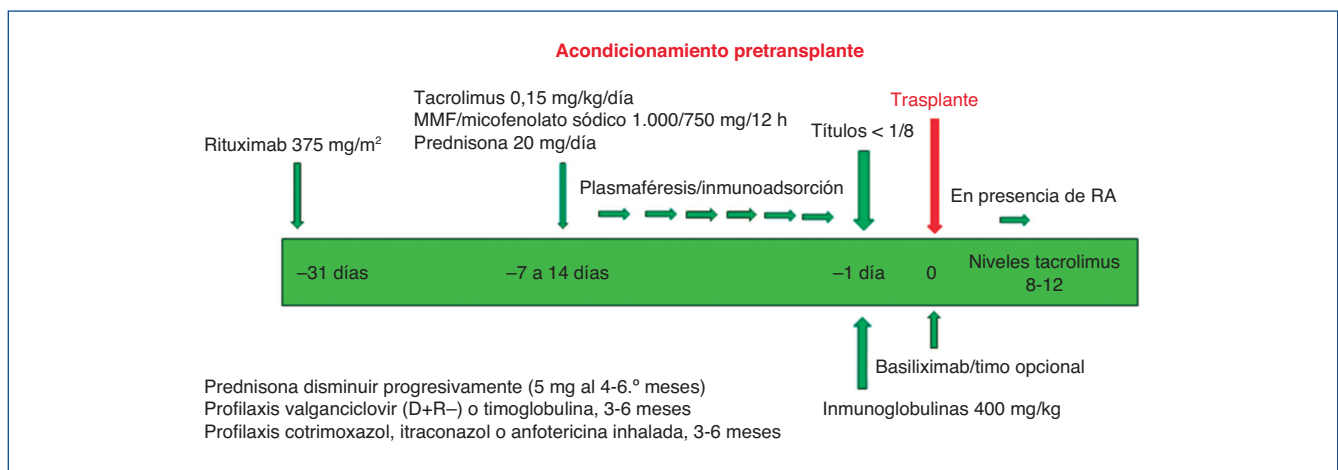


Figura 1. Protocolo de acondicionamiento de trasplante renal ABOi en A Coruña.

MMF: micofenolato mofetilo; RA: rechazo agudo.

cunstancias locales o disponibilidad; por ejemplo, en Estados Unidos no se utilizan columnas de IA al no estar aprobadas por la FDA. En Europa, en general, se utilizan la IA (específica o no) y la PFS; en Estados Unidos, la PFS, y en Japón la DF, y, en menor medida, la PFS.

El coste económico de la IA es 2-3 veces superior al de la PFS (coste 600-1.000 euros/sesión), aunque el diferencial podría reducirse haciendo sesiones de IA más intensivas (3-5 volúmenes plasmáticos en cada sesión), lo que permitiría reducir más rápidamente los títulos de isoaglutininas, con una buena tolerancia, aunque la experiencia con estos tratamientos intensivos es limitada y no está claro si podrían saturar las columnas en pacientes con títulos altos de isoaglutininas<sup>10</sup>. Algún estudio ha recomendado la reutilización de las columnas de IA Glycosorb ABO<sup>14</sup>, pero el procedimiento no está estandarizado y el fabricante no se responsabiliza de sus consecuencias. Las columnas no específicas Therasorb son regenerables y, por tanto, reutilizables. Evidentemente pueden combinarse varias técnicas en un mismo paciente, por ejemplo PFS e IA, con el objetivo de reducir costes y efectos adversos.

El límite máximo de isoaglutininas para aceptar la DS varía entre programas; en general suele ser  $\leq 1:512$ , aunque algunos programas aceptan títulos superiores<sup>15</sup>. Los pacientes con títulos muy altos son difíciles de desensibilizar, no solo por el elevado número de aféresis precisas (coste, efectos adversos), sino también por el rebote de anticuerpos que se produce después de cada procedimiento, lo que impide llegar al título objetivo para trasplantar con seguridad. En la mayoría de pacientes, los títulos basales de IgG suelen ser superiores a los de IgM. Es importante repetir los títulos de isoaglutininas al inicio de la DS, pues pueden variar significativamente respecto a controles previos, en relación con la propia técnica o porque realmente varíen, en relación con eventos inmunizantes o simplemente de forma fisiológica.

Otro aspecto que se debe considerar es el número de aféresis necesario para trasplantar, que dependerá del título basal de isoaglutininas, del procedimiento de aféresis empleado (tipo de técnica, volumen de plasma tratado por sesión) y del título objetivo prefijado por cada programa. Aunque el título de isoaglutininas para trasplantar varía entre centros, la mayoría acepta cifras  $< 1:8$  (IgG e IgM), aunque algunos aceptan  $1:16$  e incluso  $1:32$ , pero estas cifras hay que ponerlas en caución, toda vez que se pueden haber cuantificado mediante métodos poco precisos, con un alto nivel de subjetividad<sup>2</sup>. Normalmente, después de un procedimiento de aféresis estándar los títulos se reducen 2-3 pasos, para rebotar de forma variable, en general 1-2 pasos, lo que permite avanzar en la DS.

En nuestra experiencia, con un título objetivo  $< 1:8$ , los pacientes con un título inicial de IgG  $< 1:32$  necesitaron menos sesiones de aféresis ( $2,3 \pm 1,5$ ), mayormente PFS (89%), que aquellos con un título  $1:32-1:256$ , que necesitaron  $5,6 \pm 1,2$  sesiones, y en el 79% se utilizó la PFS; por último, los que presentaban títulos mayores de  $1:256$  (límite,  $1:512$ ) necesitaron  $10,3 \pm 2,9$  sesiones, y se utilizó IA en el 30% o ambas técnicas, IA + PFS,

en el 60%. Estos datos son similares a los publicados en la literatura<sup>4,9</sup>.

Cuando se han comparado diversas estrategias de IA en relación con la evolución, no se han encontrado diferencias en la reducción de los títulos de isoaglutininas, complicaciones, función renal, incidencia de rechazo o supervivencia del paciente o del injerto<sup>9</sup>. Cuando se han comparado IA y PFS, algún estudio no ha encontrado diferencias en la supervivencia del paciente o del injerto (censurada)<sup>5</sup>, mientras que otros señalan que ambas supervivencias son mejores en los pacientes tratados con IA<sup>16</sup>.

Un último punto que hay que considerar es la necesidad de aféresis en pacientes con títulos basales bajos de isoaglutininas ( $< 1:16$ ). En un estudio del Hospital Clínic de Barcelona, basado en 16 TR ABOi con títulos basales  $< 1:16$ , tratados con RTX y PFS, y un título objetivo  $< 1:8$ , precisaron una media de 1,7 PFS, aunque los pacientes con títulos  $< 1:8$  precisaron una o ninguna. No se hicieron PFS después del trasplante<sup>17</sup>. En otro estudio con 16 trasplantes y títulos basales  $\leq 1:16$ , tratados con inmunosupresión basada en basiliximab y triple estándar, sin aféresis, la supervivencia del paciente y del injerto fue del 100% (a 3 años). Solo un paciente (con anticuerpos anti-HLA) desarrolló un rechazo agudo mediado por anticuerpos<sup>18</sup>. Estos y otros estudios indican que el esquema de DS debe de ser individualizado, cara a reducir costes y efectos adversos. Es factible, sin embargo, que los pacientes con títulos bajos de isoaglutininas puedan beneficiarse del empleo de PFS pretrasplante, a través de la depleción de mediadores proinflamatorios, y reducir el riesgo de rebote de isoaglutininas en el período postrasplante inmediato, un período crítico para el desarrollo de acomodación.

### Papel del rituximab

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humanizado frente al antígeno de membrana CD20, presente en los linfocitos B maduros y sus precursores, pero no en las células plasmáticas. Actúa por citotoxicidad (directa, mediada por anticuerpos y mediada por complemento) e inducción de apoptosis. Antes de su utilización, la esplenectomía se consideraba casi imprescindible para el éxito del TR ABOi, sin embargo se asociaba a múltiples complicaciones (quirúrgicas e infecciosas), además de su irreversibilidad, lo que llevó a su sustitución por el RTX, a modo de "esplenectomía farmacológica", a partir del año 2002.

El empleo del RTX en el acondicionamiento ABO es controvertido en varios aspectos, fundamentalmente en definir si es imprescindible, cuándo administrarlo, dosificación y complicaciones.

El RTX no es imprescindible para el éxito de TR ABOi; así, en un reciente metaanálisis con 4.810 pacientes, un 45% se sometió a esplenectomía, un 35% se trató con RTX y el resto con ninguna de ellas<sup>16</sup>. Algunos grupos han abandonado su empleo, con buenos resultados<sup>19,20</sup>. En general se acepta que el empleo de RTX en TR ABOi reduce el rebote de isoaglutininas en el

postrasplante precoz y el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos. También se ha objetivado que reduce la aparición de anticuerpos anti-HLA específicos de donante de novo y el riesgo de rechazo crónico mediado por anticuerpos respecto a los no tratados con RTX<sup>21</sup>.

Respecto a la dosificación, la más extendida es una sola dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> (o una dosis fija de 500 mg), que se recomienda en los trastornos neoplásicos de células B. Con esta dosis, en receptores adultos de un TR, se induce una completa depleción de células B en sangre periférica e injerto renal, efecto que se mantiene hasta 2 años; el efecto también es duradero, pero más limitado, en bazo y ganglios linfáticos<sup>22</sup>. Otros autores recomiendan dosis inferiores, incluso tan bajas como 50 o 100 mg/m<sup>2</sup>, con resultados similares a las dosis estándar<sup>23</sup>. La vida media del RTX es de unos 12 días.

El efecto del RTX se aprecia muy rápidamente, al eliminar las células B de sangre periférica dentro de las 72 h siguientes a su administración. El efecto máximo se presenta tras un período de 3 semanas a 6 meses, por lo que su administración, en los esquemas de DS, suele hacerse 1 mes antes de la fecha prevista del trasplante, aunque hay grupos que lo administran más tardíamente, en los días previos al inicio de la DS. El RTX es extraíble por PFS, por lo que esta técnica se debe evitar durante al menos 3 días después de la administración del fármaco.

En general, el RTX es bien tolerado. Pueden producirse reacciones alérgicas, en ocasiones graves, durante o poco después de la administración, por lo que se recomienda premedicación con acetaminofén y antihistamínicos. También se asocia a neutropenia, hipogammaglobulinemia y reactivación de infecciones como citomegalovirus (CMV), tuberculosis, hepatitis B o virus JC. El aumento de otras infecciones, que no se encuentra siempre, es difícil de desligar del resto de la inmunosupresión utilizada<sup>24</sup>.

### Inmunoglobulina intravenosa

La IgIV tiene múltiples efectos sobre la respuesta inmune, algunos de los cuales no están bien definidos. Se acepta que los más importantes son: el bloqueo del receptor Fc de la membrana leucocitaria, la inhibición de la activación del complemento y la inducción de anticuerpos antiidiotipo, que tienen un efecto neutralizante sobre los anticuerpos anti-HLA circulantes. Su papel en el trasplante de órgano sólido se ha revisado en los últimos años<sup>25,26</sup>. Varios estudios, incluido un ensayo clínico multicéntrico<sup>27</sup>, han demostrado la eficacia de la IgIV en DS HLA y en facilitar el acceso al trasplante de pacientes hiperinmunizados, pero también en el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos<sup>25</sup> o en el rechazo celular refractario<sup>28</sup>.

El papel de la IgIV en el trasplante ABOi está peor definido, aunque se ha analizado en varios estudios observacionales, en general asociada a otros tratamientos, en especial RTX. Hay evidencia de que el empleo profiláctico de IgIV reduce el rebote de anticuerpos en el posoperatorio, el riesgo de rechazo agudo

y mejora la supervivencia del injerto<sup>25</sup>. Su efecto beneficioso sobre el riesgo infeccioso está por definir. El empleo rutinario de IgIV dentro de los esquemas de DS en TR ABOi no es universal y muchos grupos no la utilizan<sup>2,9</sup> o la han abandonado con buenos resultados<sup>29</sup>.

Aunque algunos grupos utilizan dosis bajas de IgIV (100 mg/kg) después de cada procedimiento de aféresis, la dosis más habitual, al menos en Europa, es de 500 mg/kg de inmunoglobulina inespecífica, administrada la víspera del trasplante (día -1), aunque algún grupo<sup>30</sup> prefiere dividir la dosis y administrarla los días -4 y -1 para evitar una sobrecarga de volumen o un ascenso de los títulos de isoaglutininas, esto último es especialmente frecuente con algunos tipos de preparaciones de IgIV que contienen concentraciones altas de isoaglutininas<sup>31</sup>, lo que también puede conllevar un mayor riesgo de anemia hemolítica autoinmune (test de Coombs positivo)<sup>32</sup>.

En general, los efectos adversos son ligeros: cefalea, náuseas, astenia, mialgias, artralgias, escalofríos y dolor lumbar. Se han descrito complicaciones graves como meningitis aséptica o eventos tromboticos, pero son muy infrecuentes y la causalidad no siempre está clara. Algunos casos de eventos tromboticos coronarios y también de daño renal agudo, por necrosis tubular aguda con presencia de vacuolización (nefropatía osmótica), se han observado en pacientes tratados con dosis altas de algunas preparaciones de IgIV que tienen un alto contenido de sucrosa y elevada osmolaridad<sup>33</sup>.

### Métodos para cuantificar isoaglutininas

Las isoaglutininas son anticuerpos naturales, de tipo IgG e IgM y, en menor medida, de tipo IgA (sobre todo en pacientes grupo O). Los títulos de anticuerpos varían entre individuos, con la edad, en respuesta a eventos inmunizantes (vacunas, infecciones o embarazos) e incluso de forma estacional.

Conocer el nivel (títulos) y tipo de isoaglutininas es un aspecto fundamental para decidir la posibilidad real de DS y la modalidad de aféresis. El método de cuantificación ideal debería de ser: fácil, rápido, sencillo, económico y reproducible. Hay diversos métodos: hemaglutinación por centrifugación; hemaglutinación en microtarjeta de gel; ELISA; citometría de flujo; resonancia superficial de plasmones, etc. Los métodos convencionales basados en hemaglutinación (técnica de tubo) tienen grandes limitaciones debidas al tiempo de centrifugación, la temperatura, la concentración de eritrocitos y si estos son del donante o son células comerciales (*pool*), entre otras. El método de referencia sería la citometría de flujo<sup>34</sup>, pero no es practicable en la clínica diaria y menos durante el proceso de DS, en el que el flujo de información debe ser ágil; además tiene un coste elevado.

Dadas las limitaciones del método tradicional de hemaglutinación, las técnicas de microtarjeta de gel, para isoaglutininas de tipo IgG e IgM frente a eritrocitos del donante o células comerciales, son las más utilizadas en la actualidad, al aproximarse razonablemente al método ideal, y además reducen la variabilidad intraindividual e intercentros<sup>35</sup>.

Durante el proceso de DS, suelen monitorizarse los títulos de isoaglutininas antes de iniciarse los procedimientos de aféresis y posteriormente al finalizar cada sesión y antes de la siguiente, para ver el nivel de rebote. Siempre que sea posible se harán frente a hematies del donante y de no ser así frente a células comerciales (los resultados pueden variar). En nuestro programa, hacemos el último control de isoaglutininas la víspera del trasplante (tras la última aféresis) y a veces la mañana de la cirugía (estos trasplantes se hacen por la tarde), para descartar rebote tras la administración de la IgIV en pacientes con títulos previos en el límite deseado.

Como se comentó previamente, el nivel de isoaglutininas más aceptado para trasplantar es  $< 1:8$ , con variaciones entre centros<sup>2</sup>. Los títulos basales de anticuerpos (pre-DS) y los títulos postrasplante tienen un bajo poder predictivo de desarrollo de rechazo mediado por anticuerpos (RMA)<sup>36</sup>.

Tras el alta hospitalaria, la monitorización rutinaria de isoaglutininas no es necesaria, salvo que existiese indicación clínica para ello.

### Inmunosupresión

Normalmente es similar a la de un paciente estándar, basada en esteroides, tacrolimus y derivados del ácido micofenólico, tratamiento que se introduce en el momento de iniciar la DS. Las dosis y los niveles valle son los habituales. Ya se comentó el papel del RTX y la IgIV. En la mayoría de los programas utilizamos inducción con basiliximab (días 0 y +4), o bien timoglobulina en pacientes con criterios de alto riesgo inmunológico<sup>5</sup>.

Un aspecto controvertido es la retirada de esteroides. Se ha visto que la retirada precoz es razonablemente segura en pacientes seleccionados, aunque la incidencia de rechazo agudo es superior<sup>36</sup>. La información sobre la retirada tardía también es limitada. Un estudio reciente mostró que la retirada tardía se asociaba a una incidencia de rechazo agudo del 19%<sup>37</sup>. La realización de una biopsia previa a la retirada, para descartar rechazo subclínico, podría facilitar el abordaje de estos pacientes<sup>36</sup>. Los inhibidores de mTOR utilizados de novo se asociaron a una alta tasa de complicaciones quirúrgicas (40%), en general ligeras, y a una incidencia de rechazo celular del 12%; por el contrario, el riesgo de infección por CMV es menor (4%)<sup>38</sup>. No hay evidencia que permita recomendar cualquier esquema de minimización de inmunosupresión en receptores de un trasplante ABOi.

### Aféresis postrasplante

Aunque, de nuevo, hay diferencias entre centros, la tendencia actual es que, en ausencia de sensibilización HLA, las aféresis rutinarias postrasplante no son necesarias, aun en pacientes con un rebote de isoaglutininas, y se reservan para pacientes que presenten alguna indicación clínica: injerto inicialmente no funcionante, sospecha de rechazo agudo, deterioro funcional sin causa evidente, etc.<sup>12,29,39</sup>. Nuestra propia experiencia indica que

el empleo rutinario de aféresis postrasplante no añade beneficio clínico alguno.

Algunos grupos las mantienen de forma rutinaria durante la primera semana, 1 a 3 procedimientos; otros solo en pacientes con títulos basales altos de isoaglutininas (pre-DS) o en caso de rebote de anticuerpos durante el período posoperatorio, sin que exista acuerdo sobre el título a partir del cual estarían indicadas<sup>11,12</sup>.

### Acomodación

En la década de los ochenta del pasado siglo, se publicaron algunos trabajos en los que se comunicaba que la reducción del nivel de isoaglutininas antes de un TR ABOi permitía prolongar la supervivencia del injerto a largo plazo<sup>40,41</sup>. También se objetivó que, a pesar de la detección de anticuerpos circulantes y de la persistencia de expresión antigénica a nivel del injerto, este no se rechazaba<sup>42</sup>. Basándose en estos y otros hallazgos, se razonó que era factible que el injerto desarrollase algún cambio que lo hacía refractario al daño humoral, y a esta condición se la denominó "acomodación", y se supuso que tendría aplicación clínica, fundamentalmente en el campo del xenotrasplante<sup>43</sup> y, posteriormente, en el trasplante de órgano sólido en general<sup>44</sup>. En la actualidad se acepta en que es un fenómeno especialmente frecuente en el TR ABOi<sup>11,12,45</sup>. Su papel en el trasplante HLA incompatible es más controvertido<sup>45,46</sup>.

La acomodación en trasplante ABOi se ha intentado definir por la presencia de una serie de criterios, como serían: isoaglutininas circulantes, histología renal normal, expresión de antígeno A o B en el injerto y una función renal normal<sup>47</sup>. En 2006, la American Society of Transplantation alcanzó un consenso para establecer que ocurría acomodación cuando se detectaba C4d en los capilares peritubulares (CPT), sin daño histológico, y en presencia de una función renal normal<sup>11</sup>. La acomodación es diferente de la tolerancia, es un estado de no respuesta inmune a antígenos extraños en ausencia de tratamiento inmunosupresor. La acomodación se mantiene si el injerto se trasplanta a un nuevo receptor, la tolerancia no.

Los mecanismos de la acomodación no están bien definidos pero, de forma simplificada, parece que se origina por un daño endotelial no letal, debido a un nivel bajo de anticuerpos o con poca afinidad y al bloqueo de la activación del complemento<sup>44-49</sup>, que llevan a que se produzcan cambios fenotípicos a nivel del endotelio que lo hacen refractario al daño mediado por anticuerpos<sup>37</sup>. Estos cambios se desarrollan dentro de las 2-3 primeras semanas del trasplante y explican, al menos en parte, que no sea necesario tratamiento alguno cuando se produce un rebote de isoaglutininas postrasplante en pacientes asintomáticos<sup>50</sup>. En el TR ABOi, la acomodación se ve facilitada por: reducción del nivel de isoaglutininas (aféresis), bloqueo de la activación del complemento (IgIV) e inmunosupresión (RTX, etc.). Hay evidencia de que las columnas de IA específicas (Glycosorb ABO) también bloquean la activación del complemento<sup>51</sup>. Por último, el eculizumab, un anticuerpo monoclonal fren-

te al factor C5, podría facilitar el desarrollo de acomodación, pero también el que receptores de un TR ABOi pudieran trasplantarse con títulos altos de isoaglutininas (con o sin intento de DS), con el objetivo de evitar el riesgo de un rechazo agudo precoz mediado por anticuerpos y facilitar la viabilidad del injerto<sup>52</sup>. Eculizumab es eficaz como terapia de rescate del rechazo humoral grave y del rechazo refractario<sup>53,54</sup>.

### Papel de la biopsia de protocolo

En ausencia de sensibilización HLA e indicación clínica, la utilidad de este tipo de biopsia no está clara, aunque en ocasiones puede aportar información relevante.

En un estudio publicado en 2006, en biopsias de protocolo o por indicación clínica, realizado en 24 receptores de un TR ABOi y 66 HLAi, se concluyó que la presencia de C4d en los CPT (biopsia de protocolo o indicación) se asoció con signos histológicos de RMA en los receptores de un TR HLAi, pero no en los de un ABOi. En este caso, la positividad del C4d alcanzó el 75% (en su mayoría eran biopsias de protocolo)<sup>55</sup>. En otro estudio retrospectivo, en el que se investigó la presencia de C4d en 89 biopsias de protocolo de 48 trasplantes ABOi, que fueron comparadas con 250 controles procedentes de 133 TR ABO compatibles (ABOc), el 94% de los injertos ABOi presentaba depósito de C4d en los CPT (difuso en un 66%). Este depósito no se asoció a signos histológicos de RMA. No se apreciaron diferencias en la incidencia de glomerulopatía de trasplante. Los autores concluyen que la presencia de C4d en un riñón ABOi, en una biopsia de protocolo por lo demás normal, no tiene relevancia diagnóstica o terapéutica<sup>56</sup>. En línea con esta observación, en un estudio basado en 33 receptores de un TR de donante vivo ABOi tras DS, a los que se les realizó una biopsia de protocolo a los 1 y/o 3 y 6 meses, a 28 de los cuales se les realizó además una biopsia a los 12 meses, se objetivó que la presencia de C4d en CPT, sin otros signos de rechazo, se asoció con menores índices de cronicidad: glomerulopatía de trasplante, fibrosis intersticial/atrofia tubular (FI/AT) y fibrosis intimal arterial<sup>57</sup>. La positividad del C4d en CPT es frecuente en biopsias tempranas postrasplante y tiende a decaer con el paso del tiempo<sup>58</sup>.

En un estudio basado en 10 TR ABOi, con biopsias de protocolo a los 0 y 7 días y 3, 6, 12 y 18 meses, se objetivó un rechazo agudo Ila de Banff en la biopsia del día 7 en 3 pacientes, y en 1 paciente en las biopsias de los 3 y 6 meses, respectivamente. Estos 5 episodios se resolvieron con tratamiento esteroideo. Aunque 7 pacientes presentaron viremia BK, en ningún paciente se objetivó nefropatía por poliomavirus (NPV)<sup>59</sup>. En un amplio estudio realizado con 327 pacientes que recibieron un TR de donante vivo tras DS basada en RTX y PFS, de los cuales 101 eran ABOi, que fueron biopsiados de forma protocolizada a los 3 y 12 meses, no se encontraron diferencias histológicas significativas entre ambos grupos (ABOi frente a ABOc); específicamente, la incidencia de rechazo agudo, FI/AT y NPV fueron similares<sup>60</sup>.

En resumen, en un TR ABOi, la presencia de C4d en los CPT, en ausencia de otros hallazgos histológicos, es un signo de acomoda-

ción y no tiene otra relevancia clínica. El valor diagnóstico de la presencia de C3d, con o sin C4d, está por definir<sup>29,55</sup>. El diagnóstico de RMA se basará en criterios morfológicos, inmunohistoquímicos y serológicos, según las recomendaciones del Consenso de Banff<sup>61</sup>.

### Perfil de las complicaciones

- *Complicaciones quirúrgicas.* Con la excepción de la hemorragia, son las habituales de cualquier TR<sup>29</sup>. El incremento del riesgo de hemorragia se objetiva tanto en series individuales como en series basadas en registros, aunque no siempre alcanza significación estadística al compararlo con el riesgo en trasplantes compatibles<sup>62-66</sup>. Se aprecia tanto en pacientes tratados con PFS como con IA<sup>66</sup>, aunque un estudio señala que es más frecuente en pacientes tratados con IA específica<sup>67</sup>. Se han implicado diferentes factores: coagulopatía secundaria a aféresis<sup>64</sup>, trombopenia/trombopatía en relación con el número de procedimientos de aféresis<sup>67</sup>, heparinización durante el trasplante<sup>63</sup>, deficiencia adquirida de factor XIII (menor con IA que con PFS)<sup>68</sup>, etc.

La hemorragia es una complicación relevante. De Weerd et al, en una serie de 65 trasplantes ABOi, comunicaron un 29% de necesidad de transfusiones y 3 pacientes necesitaron reintervención; tras un análisis multivariante, asocian la hemorragia al número de sesiones de IA<sup>67</sup>. Zschiedrich et al reportan un 38% de revisiones quirúrgicas, un 21% por hemorragia, que atribuyen a la inyección de heparina durante la reperfusión del injerto tras la extracción<sup>65</sup>. En nuestra serie (48 TR ABOi), un 50% de los pacientes presentó hemorragia en el lecho quirúrgico, un 60% precisó transfusión y un 14,6%, reintervención. No se detectó ningún trastorno de coagulación, aunque el nivel de fibrinógeno fue inferior en los pacientes tratados con PFS frente a IA; por el contrario, el descenso plaquetario fue mayor en el grupo de pacientes con IA. No analizamos el factor XIII.

- *Complicaciones infecciosas.* De nuevo, los resultados son heterogéneos. Se ha descrito un incremento de infecciones de la herida quirúrgica y del tracto urinario<sup>5,12,16,64,66,69,70</sup> por CMV, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus BK y *Pneumocystis jirovecii*; sin embargo, otros estudios no encuentran diferencias respecto a los trasplantes compatibles<sup>62,71,72</sup>. En nuestra experiencia, la enfermedad por CMV (síndrome viral) fue la infección más frecuente (19%), y un 12% desarrolló viremia BK, aunque ninguno NPV.

Las diferencias entre centros se pueden deber a diferencias en la técnica de aféresis, empleo y dosis de RTX, administración de IgIV, pauta de inmunosupresión (inducción y mantenimiento) y tipo de profilaxis antiinfecciosa, etc. Las infecciones se asocian con un incremento en la mortalidad precoz<sup>5,16,64,66</sup>.

- *Complicaciones tumorales.* En este caso parece haber consenso en que, a pesar del incremento del nivel de inmunosupresión, el riesgo de neoplasia no está incrementado respecto a los receptores de un TR ABOc<sup>5,16,73,74</sup>. En nuestra serie, un paciente desarrolló un tumor renal de células claras en un riñón nativo, que se resolvió mediante nefrectomía.

- **Complicaciones inmunológicas.** El rechazo agudo mediado por anticuerpos es la primera causa de pérdida de injerto tras un TR ABOi<sup>11</sup> y son fundamentalmente pérdidas precoces<sup>66,75</sup>. Tras un período silente de unas 48 h, el RMA suele ocurrir dentro de las primeras 3 semanas del trasplante, y es infrecuente después (en ausencia de sensibilización HLA), en presumible relación con el desarrollo de acomodación<sup>16,76</sup>. Los factores de riesgo más implicados en el desarrollo de RMA son el título de isoaglutininas en el momento del trasplante (no el basal previo a la DS) y la coexistencia de sensibilización HLA<sup>75,77</sup>.

La incidencia de RMA oscila entre un 10 y un 30%<sup>11</sup>. En un reciente metaanálisis, la incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia fue del 32,9%; de ellos un 34,6% fue RMA. Estos episodios fueron diagnosticados entre los días 0 y 12 postrasplante<sup>16</sup>. Un estudio unicéntrico, que comparó trasplantes ABOi (n = 101) frente a trasplantes ABOc (n = 226), no halló diferencias en la incidencia de rechazo agudo subclínico ( $p = 0,4$ ) o rechazo agudo (celular o mediado por anticuerpos) ( $p = 0,8$ ) entre ambos grupos<sup>60</sup>; mientras que en otro metaanálisis, publicado en 2018, basado en 26 estudios unicéntricos de pequeñas cohortes, que también comparó TR ABOi frente a TR ABOc, las incidencias de rechazo agudo confirmado por biopsia (riesgo relativo [RR]: 1,39;  $p < 0,01$ ) y de RMA (RR: 3,86;  $p = 0,001$ ) fueron superiores en los primeros. La incidencia de RMA parece especialmente baja en pacientes DS con columnas de IA, específicas o no<sup>8,9,30</sup>. En nuestra serie, con DS basada en PFS y/o IA específica y RTX, la incidencia de rechazo agudo fue del 8,7% al quinto año (n = 5); de ellos un rechazo mixto en una paciente con sensibilización HLA concomitante, que perdió el injerto por un rechazo refractario.

### Supervivencia

- **Supervivencia del paciente.** En algunos estudios se admite que la supervivencia del paciente a corto plazo es inferior, fundamentalmente por un incremento de mortalidad de causa infecciosa<sup>5,66,78</sup>, mientras que la supervivencia a largo plazo es similar a la del trasplante ABOc<sup>2,3,5,16,60,66,76</sup>. En un metaanálisis publicado en 2016<sup>16</sup>, la supervivencia del paciente al quinto año fue superior al 90% en las DS con aféresis, RTX e inmunosupresión estándar (esteroides, tacrolimus y micofenolato), hallazgos similares a los publicados en la literatura<sup>2-5</sup>. También se apreció una mejor supervivencia en los tratados con RTX frente a los que fueron esplenectomizados, y una tendencia a mejores resultados en los tratados con IA frente a los tratados con PFS (aunque ambas técnicas no se compararon directamente)<sup>16</sup>. En nuestra serie, la supervivencia del paciente al quinto año fue del 97%, concordante con lo publicado en la literatura más reciente<sup>66</sup>.
- **Supervivencia del injerto.** En línea con lo ya expuesto, la supervivencia a corto plazo suele ser inferior a la del TR ABOc, por causas inmunológicas (con frecuencia ligadas a sensibilización HLA) o técnicas<sup>5,66,75,77</sup>, aunque algunos estudios encuentran supervivencias del 100%<sup>9,18,59,78</sup>. En todo caso, la pérdida del injerto es un evento infrecuente tras un TR ABOi,

como se demuestra en un reciente metaanálisis, con una cifra del 4,2% a 1 año (no censurada)<sup>66</sup>. Es importante destacar que, no siempre, los estudios muestran la supervivencia del injerto ABOi una vez censurada la muerte del paciente; en este sentido, un estudio muy reciente encuentra un descenso de la supervivencia renal censurada, aunque solo en pacientes mayores de 50 años<sup>79</sup>. En nuestra serie, la supervivencia del injerto al tercer año (muerte no censurada) es del 93%. Hay coincidencia en que la supervivencia a largo plazo es similar a la del trasplante de donante vivo compatible.

Como resumen, cabe señalar que la muerte del paciente o la pérdida del injerto postrasplante son eventos infrecuentes tras un TR ABOi, aunque más frecuentes que tras un TR compatible<sup>66,80</sup>.

### Impacto económico

Es evidente que el proceso de DS tiene un coste económico, variable según el procedimiento de aféresis utilizado, el empleo de RTX o IgIV, y las complicaciones (hemorragia, rechazo, infecciones), pero puede ser coste efectivo comparado con la opción de mantener al paciente en diálisis<sup>81-83</sup>, y todo ello sin penalizar la supervivencia del paciente. El acuerdo no es universal<sup>84,85</sup>.

La alternativa al TR ABOi, la DRC, tiene sus limitaciones y es difícil de implementar en pacientes en situación de prediálisis. Sin embargo, la DRC y el TR ABOi pueden ser opciones complementarias<sup>1,86,87</sup>.

### CONCLUSIONES

En conclusión, el TR ABOi es una buena opción para incrementar el número de trasplantes de donante vivo. Permite soluciones locales para parejas incompatibles, puede hacerse en situación de prediálisis (el 50% en nuestra serie), con las ventajas que ello conlleva, y es una opción alternativa (a veces única, a veces complementaria) a la DRC. El proceso de DS, al alcance de la mayoría de centros trasplantadores, debe hacerse de forma individualizada para reducir costes y efectos adversos. Los resultados de función y supervivencia, a largo plazo, son similares a los obtenidos con un TR ABOc, aunque la tasa de complicaciones precoces es mayor. La implementación de grandes programas nacionales o transnacionales de DRC podría reducir la necesidad de estos trasplantes incompatibles, pero no evitarlos.

### Conflicto de intereses

El autor A. Alonso ha recibido honorarios por asesoría científica y conferencias de Astellas, Novartis y Chiesi, no relacionados con el trabajo publicado. El autor C. Fernández ha recibido honorarios por asesoría científica y conferencias de Alexion, Novartis y Chiesi, no relacionados con el trabajo publicado. El resto de los autores no presentan conflicto de intereses.

## Conceptos clave

1. El TR de donante vivo ABOi es una buena opción, al alcance de cualquier programa, con buenos resultados y una tasa de complicaciones asumible.
2. El beneficio clínico supera al mayor coste respecto al trasplante compatible.
3. Es una opción complementaria a la donación renal cruzada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant.* 2010;10:449-57.
2. Rydberg L, Skogsberg J, Mölne J. ABO antigen expression ingraft tissue: Is titration against donor erythrocytes relevant? *Transplantation.* 2007;84:S10-2.
3. Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;84:S4-7.
4. Tyden G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation. A three-center experience with 60 consecutive transplantation. *Transplantation.* 2007;83:1153-5.
5. Montgomery J, Locke J, King K, Segev D, Warren D, Kraus ES, et al. ABO incompatible kidney transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation.* 2009;87:1246-55.
6. Opelz G, Morath C, Süsal C, Hien T, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplant performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation.* 2015;99:400-4.
7. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 2:ii1-71.
8. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2394-400.
9. Morath C, Becker L, Leo A, Beimler J, Klein K, Seckinger J, et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation.* 2012;93:827-34.
10. Schwenger V, Morath C. Immunoadsorption in nephrology and transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2407-13.
11. Shin M, Kim SJ. ABO-incompatible kidney transplantation. Current status and uncertainties. *J Transplant.* 2011;2011:970421.
12. Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-incompatible transplantation. *Front Immunol.* 2017;8:234.
13. Wahrmann M, Schiermann M, Marinova L, Cormoczi GF, Derfler K, Fehr T, et al. Anti A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoadsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2122-9.
14. Schiesser M, Steinemann D, Hadaya K, Huyen-do U, Eisenberger U, Binet I, et al. The reuse of immunoadsorption columns in ABO-incompatible kidney transplantation is efficient: The Swiss experience. *Transplantation.* 2015;99:1030-5.
15. Koshino K, Okamoto M, Sakai K, Suzuki T, Nobori S, Matsuyama M, et al. The excellent outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation with high titer (>2048) using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy: two case reports. *Transplant Proc.* 2011;43:2379-82.
16. Lo P, Sharma A, Craig J, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, et al. Preconditioning therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2016;100:933-42.
17. Gelpi R, Cid J, Lozano M, Revuelta I, Sánchez-Escuredo A, Blasco M, et al. Desensitization in ABO-incompatible kidney transplantation with low ABO iso-agglutinin titers. *Transplant Proc.* 2015;47:2340-2343.
18. Masterson R, Hughes O, Walker R, Hogan C, Haeusler M, Robertson AL, et al. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant.* 2014;14:2807-13.
19. Montgomery RA, Locke JE. ABO-incompatible transplantation: less may be more. *Transplantation.* 2007;84:S8-9.
20. Flint SM, Walker R, Hogan C, Haeusler M, Robertson A, Francis DM, et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody reduction and standard immunosuppression. *Am J Transplant.* 2011;11:1016-24.
21. Kokei N, Hirai T, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. *Am J Transplant.* 2012;12:469-76.
22. Genberg H, Hansson A, Wernerson L, Wennberg L, Tyden G. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:2418-28.
23. Hatakeyama S, Fujita T, Murakami R, Suzuki Y, Sugiyama N, Yamamoto H, et al. Outcome comparison of ABO-incompatible kidney transplantation with low-dose rituximab and ABO-compatible kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014;46:445-8.
24. Sood P, Hariharan S. Anti-CD20 blocker rituximab in kidney transplantation. *Transplantation.* 2018;102:44-58.
25. Sherata N, Palda V, Meyer R, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transf Med Rev.* 2010;24 Suppl 1:S7-27.

26. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:196-202.
27. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adults patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *Am J Soc Nephrol.* 2014;15:3256-62.
28. Luke P, Scantlebury V, Jordan SC, Vivas C, Hakala T, Jain A, et al. Reversal of steroid-and-antilymphocyte-antibody rejection using intravenous immunoglobulin (IVIG) in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001;72:419-22.
29. Zschiedrich S, Kramer-Zucker A, Jänigen, B, Seidl M, Emmrich F, Pisarski P, et al. An update on ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Int.* 2015;28:387-97.
30. Oppenheimer F, Revuelta, I, Serra N, Lozano M, Gutierrez-Dalmau A, Esforzado N, et al. Trasplante renal ABO incompatible: de un sueño a una realidad. *Experiencia del Hospital Clinic de Barcelona. Nefrologia.* 2010;30:54-63.
31. Staley EM, Carruba SS, Manning M, Pham HP, Williams LA 3rd, Marques MB, et al. Anti-blood group antibodies in intravenous immunoglobulin may complicate interpretation of antibody titers in ABO-incompatible transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16:2483-6.
32. Kahwali J, Baker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al. Acute hemolysis after high dose IVIG therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1993-7.
33. Vo AA, Cam V, Toyoda M, Puliya DP, Lukovsky M, Bunnapradist S, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single-center experience. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:844-52.
34. Krishnan NS, Fleetwood P, Higgins RM, Hathaway M, Zehnder D, Mitchell D, et al. Application of flow cytometry to monitor antibody levels in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2008;86:474-7.
35. Kumlien G, Wilpert J, Säfwenber J, Tyden G. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S17-9.
36. Yeon Koo T, Yang J. Current progress in ABO-incompatible kidney transplantation. *Kidney Res Clin Prct.* 2015;34:170-9.
37. Novosel MK, Bistrup C. Discontinuation of steroids in ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Int.* 2016;29:464-70.
38. Koch M, Wiech T, Marget M, Peine S, Thude H, Achilles EG, et al. De novo mTOR inhibitor-based immunosuppression in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29:1021-8.
39. Geyer M, Donauer J, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Wisniewski U, et al. Preemptive postoperative antigen antigen-specific immunoadsorption in ABO-incompatible kidney transplantation: necessary or not? *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S40-3.
40. Chopek MW, Simmons RL, Platt J. ABO-incompatible renal transplantation: initial immunopathologic evaluation. *Transplant Proc.* 1987;19:4553-7.
41. Alexandre G, Pirson Y, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Moriau M, et al. Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc.* 1985;17:138-43.
42. Barnett A, McAlack RF, Morris M, Chopek MW, Platt JL. ABO-incompatible renal transplantation: a qualitative analysis of native endothelial tissue ABO antigens after transplant. *Transplant Proc.* 1989;21:783-5.
43. Platt J, Vercellotti GM, Dalmasso A, Matas AJ, Bolman RM, Najarian JS, et al. Transplantation of discordant xenografts: a review of progress. *Immunol Today.* 1990;11:450-6.
44. Lynch RJ, Platt J. Accommodation in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:165-70.
45. Döring A. Transplant accommodation: Are the lessons learned from xenotransplantation pertinent for clinical allotransplantation? *Am J Transplant.* 2012;12:545-53.
46. Salama A, Delikouras A, Pusey CD, Cook HT, Bhargal G, Lechler RI, et al. Transplant accommodation in highly sensitized patients: A potential role for Bcl-xL and alloantibody. *Am J Transplant.* 2001;1:260-9.
47. Park W, Grande P, Ninova D, Nath KA, Platt JL, Gloor JM, et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2003;3:952-60.
48. Dehoux JP, Gianello P. Accommodation and antibodies. *Transplant Immunol.* 2009;21:106-10.
49. Iwasaki K, Miwa Y, Ogawa H, Yazaki S, Iwamoto M, Furusawa T, et al. Comparative study on signal transduction in endothelial cells after anti-a/b and human leukocyte antigen antibody reaction: implication of accommodation. *Transplantation.* 2012;93:390-7.
50. Ishida H, Kondo T, Shimizu T, Nozaki T, Tanabe K. Postoperative rebound of antibody type antibodies and antibody-mediated rejection after ABO-incompatible living-related kidney transplantation. *Transplant Int.* 2014;28:286-96.
51. Biglarnia A, Nilsson B, Tufveson G, Nilsson T, Wadström J. Desensitization protocol with antibody-specific immunoadsorption strongly interferes with complement activation in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2011;93:87-92.
52. Wada A, Okumi M, Omoto K, Yamashita K, Shimmura H, Tanabe K. Successful ABO-blood incompatible kidney transplantation under eculizumab induction. Brussels: ESOT; 2015. Poster P116.
53. Locke J, Magro C, Singer A, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009;9:231-5.
54. Stewart Z, Collins T, Schlueter A, Raife TI, Holanda DG, Nair R, et al. Case report: Eculizumab rescue of severe accelerated antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplant. *Transplant Proc.* 2012;44:3033-6.
55. Haas M, Rahman M, Racusen L, Kraus E, Bagnasco E, Segev DL, et al. C4d and C3d staining in biopsies of ABO-and HLA-incompatible renal allografts: Correlation with histologist findings. *Am J Transplant.* 2006;6:1829-40.
56. Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, et al. Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:86-94.
57. Haas M, Degev D, Racusen L, Bagnasco S, Locke J, Warren DS, et al. C4d deposition without rejection correlates with reduced early scarring in ABO-incompatible renal allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:197-204.
58. Chow K, Flint S, Shen A, Landgren A, Finlay M, Murugasu A, et al. Histological and extended clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy or rituximab. *Transplantation.* 2017;101:1433-40.



59. Oettl T, Halter J, Bachmann A, Guerke L, Infanti L, Oertli D, et al. ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:298-303.
60. Masutani K, Tsuchimoto A, Kurihara K, Okabe Y, Kitada H, Okumi M, et al; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) investigators. Histological analysis in ABO-compatible and ABO-incompatible kidney transplantation by performance of 3-and-12 month protocol biopsies. *Transplantation*. 2017; 101:1416-22.
61. Racusen L, Haas M. Antibody-mediated rejection in renal allografts: lessons from pathology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:415-20.
62. Wilpert J, Fischer K, Pisarski P, Wiech T, Daskalakis M, Ziegler A, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:3778-86.
63. Renner F, Czekalinska B, Kemkes-Mattes B, Feustel A, Stertmann WA, Padberg W, et al. Postoperative bleeding after ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:4164-6.
64. Lentine K, Axelrod D, Klein C, Simpkins C, Xiao H, Schnitzler MA, et al. Early clinical complications after ABO-incompatible live donor kidney transplantation: A national study of Medicare-insured recipients. *Transplantation*. 2014;98:54-65.
65. Zschiedrich S, Jänigen B, Dimova D, Neumann A, Seild M, Hils S, et al. One hundred ABO-incompatible kidney transplantation between 2004 and 2014: a single center experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:663-71.
66. De Weerd A, Betjes G. ABO-incompatible kidney transplant outcomes. A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1234-43.
67. De Weerd E, Van Agteren M, Leebeek F, Ijzermans J, Weimar W, Betjes G. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transplant Int*. 2015;28:25-33.
68. Focosi D. Acquired factor XIII deficiency after desensitization as a potential contributor to postoperative bleeding: more than meets the eye. *Transplant Int*. 2015;28:246-7.
69. Habicht A, Broker V, Blume C, Lorenzen J, Shiffer M, Richter N, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients. A single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4124-31.
70. Barnett A, Mancok M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transplant Int*. 2014;27:187-96.
71. Genberg H, Kumlien G, Wennberg I, Berg D, Tyden G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation*. 2008; 85:1745-54.
72. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, et al. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2894-900.
73. Yamamoto T, Kawaguchi T, Watarai Y, Tujita H, Haramitsu T, Nanmoku K, et al. Potent immunosuppression for ABO-incompatible renal transplantation may not be a risk factor for malignancy. *Transplant Proc*. 2012;44:210-3.
74. Hall E, Engels F, Montgomery R, Segev D. Cancer risk after ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96:476-9.
75. Montgomery J, Berger J, Warren D, James N, Montgomery R, Segev D. Outcomes of ABO-incompatible transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012;93:603-9.
76. Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11:128-41.
77. Toki D, Ishida K, Setoguchi K, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, et al. Acute antibody mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. *Am J Transplant*. 2009;9:567-77.
78. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murukami T, Iwadoh K, Sannomiya A, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation*. 2011;91: 853-7.
79. Mustian MN, Cannon RM, MacLennan PA, Reed RD, Shelton BA, McWilliams DM, et al. Landscape of ABO-incompatible live donor kidney transplantation in the US. *J Am Coll Surg*. 2018;226: 615-21.
80. Locke J. Expand the pool of living donors for kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1142-3.
81. Tyden G. Cost effectiveness of ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82:166-7.
82. Schnitzler M, Machnicki G. ABO-incompatible living donor Transplantation: Is it economically "compatible". *Transplantation*. 2006; 82:168-9.
83. Axelrod, Segev D, Xiao H, Schnitzler M, Bennan D, Dharnidharta V, et al. Economic impacts of ABO-incompatible live donor kidney transplantation: A national study of Medicare-insured recipients. *Am J Transplant*. 2016;16:1465-73.
84. Schwartz J, Stegall M, Kremers W, Gloor J. Complications, resource utilization and cost of ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82:155-63.
85. Held P, Mc Cormick F. ABO-incompatible kidney transplants: Twice as expensive, half as good. *Am J Transplant*. 2016;16:1343-4.
86. De Clerk M, Witvliet M, Haase-Kromwijk M, Claas F, Weimar W. A highly efficient living donor kidney exchange program for both blood type and crossmatch incompatible donor-recipient combinations. *Transplantation*. 2013;82:1616-20.
87. Ferrari P, Hughes P, Cohnsey S, Woodroffe C, Fidler S, D'Orsogna LL. ABO-incompatible matching significantly enhances transplant rates in kidney paired donation. *Transplantation*. 2013;96:821-6.

# Avances en inmunología del trasplante renal

Juan Molina<sup>1,3</sup>, Ana Navas<sup>1,3</sup>, María Luisa Agüera<sup>2,3</sup>, Alberto Rodríguez Benot<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

<sup>3</sup> Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2018;10(2):11-19

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

El campo de la inmunología del trasplante vive una época de importantes avances en la investigación básica y clínica. Los métodos moleculares para la tipificación HLA (antígenos leucocitarios humanos) y los test de fase sólida para determinar los anticuerpos anti-HLA son la base para caracterizar el riesgo inmunológico del trasplante. Su uso clínico se ha extendido para conocer el grado de inmunización de los pacientes, para realizar pruebas cruzadas virtuales de alta sensibilidad (VXM, sin necesidad de células) y para el diagnóstico y seguimiento del rechazo mediado por anticuerpos. El estudio de los anticuerpos específicos frente a los antígenos HLA del donante (DSA), preformados o de novo, y algunas de sus propiedades, como su concentración, su capacidad de fijación de complemento y el tipo de subclase de inmunoglobulina que los conforman, tienen una enorme utilidad para el pronóstico del rechazo y de la supervivencia del injerto. Hoy es posible trasplantar a pacientes con DSA gracias a programas basados en VXM en pacientes hiperinmunizados y a protocolos de desensibilización con rituximab, plasmaféresis, inmunoglobulinas y endoproteasas microbianas. Los recientes avances en inmunología del trasplante que cambiarán la práctica clínica en el futuro pasan, entre otros, por la selección de la pareja donante-receptor basada en la incompatibilidad de epítomos HLA y en alcanzar la tolerancia inmunológica con terapia celular génica (células T reguladoras), sin necesidad de usar fármacos inmunosupresores.

**Palabras clave:** Inmunología clínica. Trasplante de órganos sólidos. Anticuerpos específicos de donante. Prueba cruzada virtual. Citometría de flujo. PRA calculado. Epítomos HLA. Desensibilización. IdeS. Tolerancia inmunológica. Células T reguladoras.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal ha supuesto una mejora sustancial en la supervivencia y calidad de vida del paciente con enfermedad renal crónica terminal. A pesar de los avances conseguidos, la principal barrera para el trasplante sigue siendo la respuesta inmune frente al órgano trasplantado. Esta revisión se centrará en la importancia del conocimiento del sistema inmune, el estudio y significado de los anticuerpos anti-HLA (antígenos leucocitarios humanos), las estrategias disponibles para los pacientes con estos anticuerpos y, finalmente, una breve reseña sobre líneas futuras innovadoras en la inmunología del trasplante renal.

## MOLÉCULAS HLA CLÁSICAS: FUNCIÓN, TIPOS E IMPORTANCIA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS ALOGÉNICOS. PRINCIPALES MÉTODOS DE TIPIFICACIÓN HLA

Las moléculas HLA clásicas son glucoproteínas de membrana implicadas en la presentación de antígenos a las células T (fig. 1) y se dividen en 2 grandes grupos, las moléculas HLA de clase I, que se expresan en todas las células nucleadas y presentan antígenos procedentes del catabolismo endógeno a las células T CD8<sup>+</sup> o citotóxicas, y las de clase II, que presentan péptidos captados por vía endosomal a las células T CD4<sup>+</sup> o colaboradoras que, fundamentalmente, se expresan en las células presentadoras de antígenos profesionales<sup>1</sup>, si bien en otros linajes celulares, como el endotelio vascular, su expresión puede verse inducida en un contexto inflamatorio<sup>2</sup>. Los genes que codifican las moléculas HLA se localizan en el brazo corto del cromosoma 6, incluyen los loci *HLA-A*, *-B* y *-Cw* para la clase I y los loci *HLA-DR*, *-DP* y *-DQ* para la clase II. Una de las principales características de las moléculas HLA es su elevado polimorfismo (existen múltiples alelos de cada gen presentes en la población). Esta extraordinaria variabilidad HLA, evolutivamente seleccionada para optimizar nuestra respuesta inmunológica frente a las

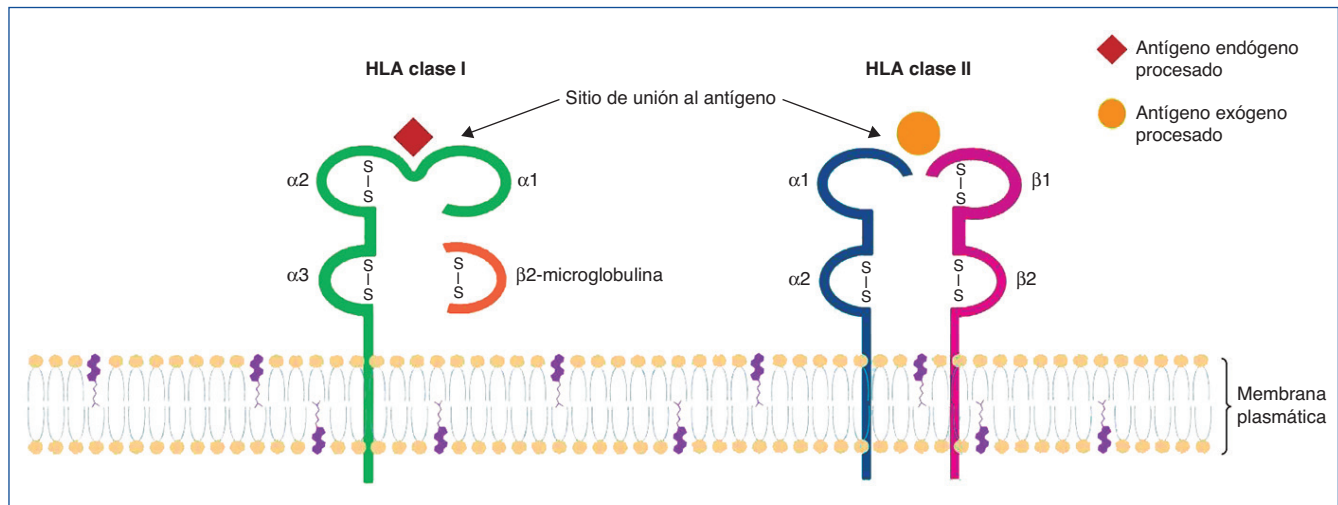
**Correspondencia:** María Luisa Agüera

Hospital Universitario Reina Sofía.

Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

marial.aguera.sspa@juntadeandalucia.es

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



**Figura 1.** Las moléculas HLA de clase I presentan una estructura con 2 cadenas polipeptídicas: una larga cadena  $\alpha$  y una pequeña cadena invariante  $\beta 2$ -microglobulina. Las moléculas HLA de clase II también presentan una estructura con 2 cadenas polipeptídicas: las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , de aproximadamente la misma longitud.

agresiones externas, constituye la base molecular del rechazo. Así, las diferencias HLA entre donante y receptor se perciben por el sistema inmune de este último, que desencadena un conjunto de respuestas aloespecíficas, cuyo fin es destruir el aloinjerto.

Se dispone de diferentes métodos para identificar este polimorfismo HLA (tipificación HLA); el más rápido y sencillo es el método serológico, que se basa en la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)<sup>3</sup>. Más recientemente, con el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), los métodos moleculares se han impuesto a los serológicos por su mayor sensibilidad y resolución. Dentro de estos, la PCR-SSO (*sequence-specific oligonucleotide*) es probablemente el más utilizado. Se basa en la amplificación por PCR de los diferentes locus HLA en sus regiones polimórficas, seguida de la hibridación de los productos amplificados con sondas SSO inmovilizadas en un soporte sólido. Otro método muy usado es la PCR-SSP (*sequence-specific priming*), que utiliza múltiples pares de *primers* específicos de alelo. Es un proceso simple, rápido e ideal para la tipificación HLA de muestras aisladas. La tipificación HLA por PCR-secuenciación es un método más largo y costoso, en el que los productos amplificados son directamente secuenciados y, además, necesita recurrir a otros métodos para resolver las combinaciones ambiguas. Finalmente, en los últimos años, se está produciendo una verdadera revolución con el desarrollo de la NGS (*next-generation sequencing*), que proporciona una caracterización completa del HLA con el uso de protocolos relativamente sencillos y baratos, sin necesidad de recurrir a técnicas adicionales<sup>4</sup>.

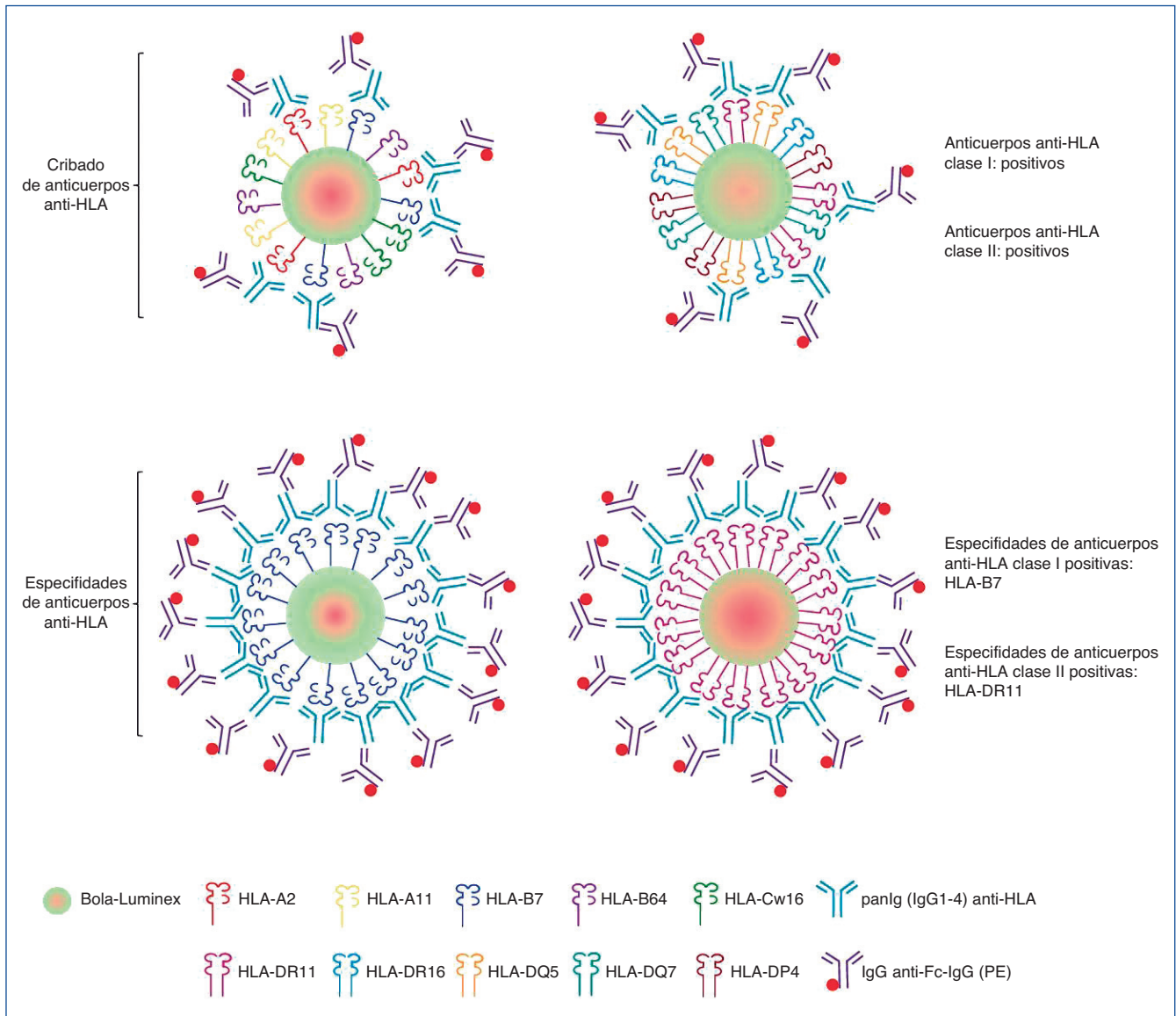
#### ANTICUERPOS ANTI-HLA: DESARROLLO Y RELEVANCIA CLÍNICA. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN

Los anticuerpos anti-HLA están específicamente dirigidos frente a los antígenos leucocitarios humanos. Su desarrollo se produce como respuesta ante una exposición de antígenos HLA alogénicos, que pueden darse en 3 contextos: trasplante, embarazo

y transfusiones sanguíneas. No obstante, se ha descrito que estos anticuerpos también pueden aparecer por fenómenos de sensibilización cruzada durante el curso de una infección o tras procesos inflamatorios<sup>5</sup>. La presencia de anticuerpos anti-HLA (preformados o de novo), dirigidos específicamente frente a los antígenos HLA del donante (DSA), está fuertemente asociada a fenómenos de rechazo y a fallo prematuro del injerto<sup>6</sup>. Su determinación (ya sea previa al trasplante o durante el curso de este) se ha convertido en una práctica crucial para el correcto abordaje del paciente en los programas de trasplante renal.

Las técnicas para determinar la presencia de aloanticuerpos anti-HLA han evolucionado a lo largo del tiempo. Las primeras se desarrollaron en la década de 1960 y se basan en la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). Su principal limitación es su baja sensibilidad. La introducción de la citometría de flujo (CF) en la década de 1980 mejoró la sensibilidad para la detección de aloanticuerpos anti-HLA mediante el empleo de anticuerpos monoclonales secundarios (anti-IgG) conjugados con fluorocromos. En la década de 1990 surgen los primeros ensayos en fase sólida que, al contrario que los ensayos celulares, solubilizan e inmovilizan las moléculas HLA sobre un soporte sólido. El ensayo ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) se adaptó para la detección de anticuerpos anti-HLA en 1995 y utiliza inmunoprecipitados de glucoproteínas HLA obtenidas a partir de células transformadas con el virus de Epstein-Barr e inmovilizadas en los pocillos de una microplaca<sup>7</sup>.

A partir del año 2003, la tecnología Luminex (fig. 2) revoluciona el área de la histocompatibilidad, y actualmente es el método de referencia dadas su gran sensibilidad y reproducibilidad<sup>8</sup>. Esta tecnología utiliza moléculas HLA purificadas a partir de líneas celulares linfoblásticas e inmovilizadas sobre microesferas de poliestireno, que contienen una mezcla determinada de fluorocromos. Cada microesfera está cargada, bien con un conjunto de antígenos HLA (lo que permite detectar la presencia o ausen-



**Figura 2. Tecnología Luminex para la detección de anticuerpos anti-HLA: cribado y definición de especificidades.**

cia de anticuerpos frente a moléculas de clase I y/o II) o bien con una única especificidad HLA (*single antigen bead, SAB*), lo que permite definir individualmente las especificidades antigénicas frente a las que el suero presenta anticuerpos.

**FISIOPATOLOGÍA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA: EL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS**

Los DSA en el postrasplante tienen un marcado efecto patológico sobre el injerto renal, en el que provocan una lesión de naturaleza vascular a través de múltiples mecanismos efectoros. Estos mecanismos incluyen desde la activación de la cascada del complemento a la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o la activación del endotelio vascular<sup>9</sup>. El complemento representa la principal vía de daño y su activación tiene un papel destacado en la fisiopatología subyacente a fenómenos de rechazo, tanto agudo como crónico<sup>10,11</sup>. La cascada del comple-

mento se inicia con la unión de los DSA a sus dianas antigénicas (HLA) del endotelio vascular del injerto. Los complejos antígeno-anticuerpo se fijan a la molécula C1q disparando la activación del complemento por la vía clásica, la cual, a través de una serie de eventos, conduce a la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). El MAC forma poros transmembrana, lo que provoca la lisis celular. Otros componentes del complemento, como C3a y C5a, actúan como quimioatrayentes para neutrófilos y macrófagos. El C5a actúa también como una potente anafilotoxina y conduce a la formación de edema. Esta activación del complemento por la vía clásica deja un rastro en forma de depósitos de C4d, que actualmente se utiliza en el diagnóstico de rechazo, activo o crónico, mediado por anticuerpos (*antibody mediated rejection, AMR*), junto con hallazgos histológicos de daño tisular y evidencias serológicas basadas en la propia presencia del DSA inductor del proceso<sup>12</sup>. El C4d es un fragmento derivado del componente C4b que se une covalentemente al en-

dotelio y se convierte en una huella duradera y altamente específica de daño mediado por anticuerpos<sup>13</sup>.

No obstante, una parte importante de los fenómenos de rechazo humoral descritos (especialmente los asociados a daño crónico) pueden cursar sin evidencia de actividad del complemento, y el concepto de AMR en ausencia de C4d está ampliamente aceptado. Desde hace décadas hay evidencias de que la ACDD mediada por células *natural killer* (NK) podría tener un papel importante en la aparición de daño renal crónico. La principal hipótesis plantea que las células NK, a través de su receptor FcγRIII (CD16), son capaces de unirse a los anticuerpos anclados sobre los HLA endoteliales del aloinjerto<sup>14</sup>. Esta unión NK-DSA induciría la liberación de citocinas proinflamatorias (INF-γ y TNF) y activaría su capacidad citotóxica. Experimentos en ratones ya han demostrado la existencia de esta vía como inductora de daño crónico en ausencia de complemento, y cada vez hay más evidencias de su relevancia en fenómenos de AMR en humanos<sup>15</sup>. Finalmente, los DSA también pueden activar el endotelio vascular per se. Histológicamente, estos cambios se manifiestan como una proliferación de las células endoteliales y/o el engrosamiento, duplicación y multilaminación de la membrana basal del glomérulo y los capilares peritubulares<sup>9</sup>.

## PRUEBA CRUZADA PRETRASPLANTE

La prueba cruzada (*crossmatch*, XM) se realiza para descartar la presencia de DSA preformados. La primera que se desarrolló se basó en la capacidad de algunos anticuerpos para activar la cascada del complemento (XM-CDC). En 1969, Patel y Terasaki describieron la fuerte asociación entre fallo renal temprano y un resultado positivo de esta prueba<sup>16</sup>. Esencialmente, en una XM-CDC primero se incuba (30 min) el suero del receptor candidato con linfocitos extraídos del donante. Después se añade complemento exógeno y, tras un período de 30-45 min, las células mueren (lisis mediada por complemento) en caso de que el suero presente DSA o permanecen vivas en caso de ausencia. Un resultado positivo, que se considera con un porcentaje de muerte superior al 20%, contraindica el trasplante.

La XM por CF es un método más sensible, pues permite detectar anticuerpos a una menor concentración, pero es menos específico<sup>17</sup>. En este procedimiento, tras incubar el suero del receptor con las células del donante, la unión antígeno (moléculas HLA de las células T y/o B)-anticuerpo (anti-HLA) queda revelada por el uso de un anticuerpo secundario (anti-IgG) conjugado con un fluorocromo. La combinación de anticuerpos frente a otras moléculas específicas, como CD19, CD20 o CD3, posibilita la discriminación entre células T y B. Los resultados se estiman según el valor del canal medio de fluorescencia.

Finalmente, a partir del desarrollo de los ensayos en fase sólida en conjunción con las sofisticadas técnicas de genotipificación HLA, se ha introducido la XM virtual (VXM), con objeto de predecir el resultado de una XM (CDC o CF), y con ello se optimiza la selección de sujetos candidatos. Una VXM se considera positiva cuando, al cruzar los datos (con una aplicación informática) del HLA-donante y el panel de anticuerpos anti-HLA en el receptor (por SAB), se objetiva la presencia de DSA. La VXM es una

herramienta fiable en la predicción de AMR y fallo temprano<sup>18</sup>, y ya se utiliza con éxito para mejorar el intercambio de órganos, sobre todo en pacientes hiperinmunizados (Programa para Pacientes Hiperinmunizados en Andalucía, implantado en 2012 y posteriormente por la Organización Nacional de Trasplantes PATHI)<sup>19,20</sup>; además permite acortar el tiempo de isquemia y no requiere disponer de las células del donante para su realización. Aunque la correlación entre una VXM negativa y una XM (CDC o CF) negativa suele ser muy alta<sup>21</sup>, se han descrito resultados positivos de XM en ausencia de anticuerpos anti-HLA (VXM-), debido a la presencia de autoanticuerpos o de anticuerpos IgM, que pueden limitar el acceso al trasplante de pacientes candidatos. Algunos estudios han demostrado que pacientes trasplantados con XM+ y VXM- no presentan un incremento en el riesgo de rechazo temprano<sup>22</sup> o una menor supervivencia<sup>23</sup>, lo que sugiere que en estos casos la VXM es la herramienta más fiable. Finalmente, la excesiva sensibilidad del SAB limita su especificidad y así, la presencia de anticuerpos (VXM+), en un contexto de XM-, no necesariamente está asociada a mayor riesgo de AMR. A este respecto, se están evaluando determinadas características del DSA para intentar definir su valor patológico (véase con más detalle en el siguiente apartado).

## TRASPLANTE CON ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE DONANTE

La consolidación de los ensayos de fase sólida ha incrementado las expectativas de éxito en el trasplante de órganos, y mantiene baja la incidencia de rechazo<sup>18</sup> gracias a su gran capacidad para detectar anticuerpos. Sin embargo, esta extraordinaria sensibilidad ha limitado el acceso al trasplante de una parte de la población previamente sensibilizada. Aunque hay evidencias de que la presencia de anticuerpos detectados en fase sólida incrementa el riesgo de AMR<sup>24</sup>, lo cierto es que no hay un consenso unánime al respecto.

En la práctica clínica se han evaluado algunas estrategias para tratar de definir el riesgo inmunológico de un anticuerpo detectado en fase sólida (SAB). La primera de estas estrategias cuantifica el anticuerpo (mediante su valor de MFI, *mean fluorescence intensity*) asumiendo que dicho valor es una medida de su concentración. Bajo esta premisa, únicamente los anticuerpos anti-HLA cuyo valor de MFI supere un umbral (suele estar entre 3.000-5.000 MFI) se consideran de alto riesgo. Si bien algunos estudios han demostrado una relación causal entre el valor MFI y la incidencia de AMR y fallo prematuro<sup>25</sup>, la media de MFI es una medida semicuantitativa y (al menos en algunos casos) está lejos de ser una estimación real del nivel de anticuerpos. El *efecto prozona*, un efecto común en pacientes hiperinmunizados, es un fenómeno por el que altas concentraciones de anticuerpos, potencialmente muy lesivas, quedan enmascaradas con bajos niveles de MFI; por otra parte, valores elevados de MFI no siempre indican un alto título de anticuerpo. La dilución del suero parece ser una estrategia fiable para definir un MFI más real<sup>26</sup>; no obstante, la relación de este ajuste con el resultado del trasplante está todavía por confirmarse.

Una segunda estrategia pretende definir el riesgo patológico de un anticuerpo sobre la base de su capacidad para fijar comple-

mento. Esta estrategia asume como cierta la idea de que la activación del complemento es la principal vía de daño mediado por anticuerpos. La capacidad de activar complemento puede evaluarse *in vitro* a través de diversas modificaciones del ensayo SAB original, que permiten la detección de C1q, C4d o C3d<sup>27-29</sup> unidos a los complejos antígeno-anticuerpo. La utilidad clínica de estos ensayos en el pretrasplante es discutida y los trabajos publicados hasta la fecha muestran controversia. Así, mientras algunos estudios no encuentran asociación entre la capacidad de fijar complemento de un anticuerpo y el riesgo de fallo prematuro<sup>30,31</sup>, otros sugieren que esta capacidad define mejor el riesgo de AMR<sup>32</sup> y mejora la predicción de fallo renal<sup>33</sup>.

El trasplante con DSA debe contemplarse como una opción plausible para pacientes hiperinmunizados. Determinadas propiedades del anticuerpo, como el MFI y la capacidad de activar complemento, pueden ser útiles en la estratificación del riesgo inmunológico. Finalmente, la monitorización de DSA postrasplante es crucial en el correcto abordaje de este tipo de pacientes. Se recomienda una evaluación temprana (dentro de las primeras semanas del trasplante) del DSA y realizar controles histológicos (biopsias de protocolo). Modificaciones significativas en las propiedades del DSA (aumento de MFI o cambio en la capacidad de no activar a activar complemento) pueden reflejar un aumento del riesgo inmunológico. En caso de persistencia del DSA, en un contexto de estabilidad clínica, se recomiendan monitorizaciones regulares (cada 3-6 meses), evitando minimizar la inmunosupresión<sup>34</sup>.

### ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE DONANTE DE NOVO

El desarrollo de novo de anticuerpos dirigidos frente a los antígenos HLA del aloinjerto juega un papel crucial en su evolución. Su aparición se asocia a fenómenos de rechazo y a una reducción significativa de la supervivencia del injerto<sup>35</sup>. Estos anticuerpos (DSA de novo) están preferentemente dirigidos frente a antígenos HLA de clase II (DR y DQ), y la no adherencia al tratamiento es uno de los principales factores de riesgo para su formación<sup>36</sup>. Además, el ambiente inflamatorio secundario a fenómenos de rechazo celular temprano, infecciones o a procesos quirúrgicos y traumatismos parece favorecer el desarrollo ulterior de estos anticuerpos<sup>37</sup>. Su aparición puede darse dentro de los 6 primeros meses o varios años después del trasplante<sup>36</sup>.

Dada su relevancia clínica, la presencia de DSA de novo se ha convertido en un biomarcador con un importante valor predictivo. Desde un punto de vista clínico, el interés de su monitorización radica en que su aparición antecede al fallo renal<sup>38</sup>. Se recomienda monitorizar los DSA de novo al menos una vez entre los primeros 3-12 meses postrasplante y continuar al menos con determinaciones anuales<sup>34</sup>. Ante cambios en el tratamiento inmunosupresor, sospecha de no adherencia al tratamiento o disfunción renal, se justifican monitorizaciones adicionales.

Finalmente, algunas propiedades de los DSA de novo, como la capacidad de fijar complemento o la composición relativa de subclases (IgG1-4), han resultado útiles en la definición del fe-

notipo de daño asociado y en la predicción del riesgo de fracaso precoz del injerto<sup>39-42</sup>.

### EL PACIENTE SENSIBILIZADO ANTES DEL TRASPLANTE

Para los pacientes sensibilizados, la mejor opción terapéutica es recibir un injerto renal frente al que no presenten DSA, es decir, de un donante compatible. Pero encontrar un donante compatible supone alargar considerablemente el tiempo en lista de espera.

En la lista de espera, los pacientes sensibilizados se clasifican según el grado de incompatibilidad HLA, que se puede cuantificar numéricamente como la tasa de anticuerpos frente a un panel comercial *in vitro* (*panel reactive antibodies*, PRA) o bien como la tasa frente a una base de donantes locales o nacionales ante los cuales el paciente no es compatible (PRA calculado, cPRA). Así, para calcular el cPRA de la UNOS, se utilizan más de 14.000 donantes; el de Eurotransplant, 6.870 donantes; el de CTR, 1.700 donantes, y el del PATHI, 250 donantes<sup>43</sup>. El rango del PRA puede oscilar entre el 0 y el 100%. Existen calculadoras *on line* para calcular el PRA (<https://www.etrl.org/Virtual%20PRA/> y <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/cpra-calculator/>).

Los pacientes con PRA elevado (hipersensibilizados), generalmente por encima del 80%, tienen prioridad en la mayoría de las listas de espera de trasplante<sup>44</sup> y generalmente forman parte de una lista exclusiva con un programa de intercambio de donantes regional, nacional o internacional cuando su PRA supera el 95-98%. Si el paciente dispone de un donante vivo pero frente al cual posee DSA, se puede incluir en un programa de intercambio de órganos para aumentar la probabilidad de encontrar un donante HLA compatible mediante la donación cruzada.

Otra estrategia puede ser recurrir a un donante HLA incompatible (HLAi) y aplicar un tratamiento de desensibilización (eliminando o disminuyendo el título de DSA) antes del trasplante. Hasta ahora, esto solo es posible con un donante vivo, ya que la desensibilización supone un tratamiento de varias semanas previas al trasplante. Generalmente se utiliza la combinación de plasmaféresis (para eliminar anticuerpos), rituximab (para evitar formación de nuevos anticuerpos) e inmunoglobulinas intravenosas<sup>45</sup>. El trasplante HLAi supone una supervivencia del paciente superior (el 76,5% a los 8 años) que prolongar el tiempo en lista de espera de un trasplante HLA compatible (el 62,9% de supervivencia a los 8 años)<sup>46</sup>. Este beneficio se obtiene incluso en los receptores con alto riesgo inmunológico (supervivencia a los 8 años de los pacientes con solo VXM positiva, el 89,2%; en aquellos con VXM y XM-CF positivas y XM-CDC negativa, el 76,3%, o incluso en aquellos con XM-CDC positiva, el 71%)<sup>46</sup>. Como inconvenientes, con esta estrategia los anticuerpos pueden volver a reaparecer con el tiempo, la tasa de AMR es elevada y la supervivencia a largo plazo de un paciente desensibilizado con HLAi es más corta<sup>47</sup>. Además, la reducción del título de anticuerpos no siempre se consigue y hasta en un 30% de los casos no es posible<sup>48</sup>.

Recientemente se ha publicado un nuevo protocolo de desensibilización basado en la capacidad de una enzima microbiana para degradar la IgG humana. Se trata de una proteasa producida por *Streptococcus piogenes*, con la propiedad de escindir la IgG por su región Fc. Por tanto, esta enzima (denominada IdeS) inactiva la IgG y, con ello, su capacidad de activar el complemento, bloqueando la respuesta humoral y la citotoxicidad mediada por anticuerpos. Además, la IdeS degrada los receptores de las células B circulantes, y así inhibe su respuesta. Una de las principales ventajas de esta técnica es que se puede utilizar con donantes fallecidos, porque se puede aplicar justo antes del trasplante.

En 2017, Jordan et al<sup>49</sup> publicaron el primer ensayo clínico piloto de desensibilización con IdeS: en los 25 pacientes tratados desaparecieron los anticuerpos (anti-HLA) IgG, y solo se perdió 1 de los 25 injertos. Por contra, hubo 10 AMR (con buena respuesta al tratamiento) y se desconoce la evolución a medio o largo plazo de los trasplantes. Con más preguntas que respuestas, esta estrategia de desensibilización abre una nueva puerta al trasplante de los hiperinmunizados.

## FRONTERAS EN LA INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

Aunque son muchos los avances que se viven en el campo de la inmunología del trasplante, algunos destacan especialmente por su potencial impacto en los próximos años: la selección donante-receptor basada en epítomos HLA y el desarrollo de tolerancia inmunológica mediante terapia celular.

### Selección del donante-receptor basada en epítomos

Clásicamente, los anticuerpos (anti-HLA) se han considerado como específicos de un antígeno HLA. Sin embargo, los anticuerpos solo reconocen ciertas regiones dentro del antígeno HLA, que son las realmente inmunogénicas. Los anticuerpos se unen al antígeno HLA por 6 regiones específicas denominadas *regiones determinantes de complementariedad (complementary-determining regions, CDR)*. El conjunto de los CDR de un anticuerpo se denomina paratopo. Los CDR se unen a zonas específicas del antígeno compuestas por unas secuencias peptídicas entre 10-25 residuos, denominadas epítomos. En los CDR y los epítomos reside la capacidad específica y la afinidad de unión antígeno-anticuerpo. Cada antígeno HLA presenta varios epítomos. Los epítomos pueden ser lineales (*triplets*), constituidos por un grupo de aminoácidos continuos en la secuencia de proteína, o conformacionales (*epitets*), que es lo más común, y en los que los aminoácidos quedan agrupados como consecuencia del plegamiento tridimensional del péptido<sup>50-52</sup>.

El siguiente paso es definir una lista completa de epítomos que sean dianas de los anticuerpos y que se puedan utilizar con fines clínicos. Se han identificado 110 epítomos de clase I y 78 de clase II (60 DR y 18 DQ)<sup>51,53</sup>. Hay epítomos cuya función es estructural y otros que son funcionales, que pueden tener a su vez un grado diferente de inmunogenicidad. Pero lo más interesante y el aspecto más novedoso es que un mismo epítomo puede estar presente en varios locus HLA: por ejemplo, el epítomo 82LR está presente en todos los antígenos de Bw4, y hay

5 epítomos compartidos entre los antígenos HLA-A, -B y -C<sup>53</sup>. Por tanto, la compatibilidad (*matching*) donante-receptor dependerá de la identidad entre los epítomos del donante y del receptor. Debido al gran número de epítomos, el inconveniente es que a la hora del trasplante el cruce se complica y se requiere un programa informático con algoritmos basados en inteligencia artificial. Hay disponible información interesante y programas sobre este tópico en la *web* de HLA-Matchmaker en [www.epitopes.net](http://www.epitopes.net) o en PIRCHE [www.pirche.org](http://www.pirche.org)<sup>54</sup>.

Varios estudios de cohortes han mostrado que la incompatibilidad (*mismatch*) de epítomos se asocia a la aparición de DSA de novo, al rechazo agudo y al desarrollo de glomerulopatía del trasplante<sup>50</sup>. En clínica ya se está aplicando el cruce con epítomos en un hospital pediátrico australiano, con buenos resultados y una baja tasa de sensibilización HLA<sup>55</sup>. En resumen, el cruce (*HLA matching*) que utiliza epítomos es superior al que usa antígenos HLA clásicos como predictor de los resultados del trasplante y promete ser especialmente interesante en pacientes hiperinmunizados.

### Tolerancia inmunológica con células T reguladoras

La terapia inmunosupresora en el trasplante utilizando células T reguladoras persigue alcanzar la tolerancia inmunológica evitando el uso de los fármacos inmunosupresores. Consiste en aplicar células T reguladoras que inducen tolerancia al aloinjerto. Las células T inmunorreguladoras (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>) o Tregs han demostrado que son eficaces en prevenir la respuesta aloinmune en modelos animales y en algunos ensayos clínicos<sup>56</sup>.

Puesto que las Tregs constituyen el 5-10% de las células CD4 circulantes, conseguir una célula T reguladora natural dirigida frente a un antígeno específico es difícil y costoso. Sin embargo, ya es posible modificar en el laboratorio la especificidad de las células T frente a antígenos y expandirlas usando técnicas de manipulación genética con virus. Según qué tipo de gen se transfiera, pueden generarse 3 tipos de Tregs: las que expresan CAR específicos (cadena simple de antígenos quiméricos), para inhibir la vía directa de reconocimiento del aloantígeno, útil para evitar el rechazo celular; las transfectadas con TCR (receptores específicos de células T), para conferir aloespecificidad indirecta y así promover tolerancia, y las transfectadas con genes que codifican BAR (dominios antigénicos) frente a células B y que serían útiles para el rechazo humoral<sup>57</sup>. En la actualidad, la fuente más adecuada de células Tregs susceptibles de ser modificadas genéticamente para inducir tolerancia parece ser la de origen tímico. El grupo de Megan Levings en Canadá ha conseguido desarrollar Tregs específicas para HLA-A2 CAR humano (A2-CAR) y ha demostrado su eficacia en modelos animales<sup>58</sup>.

En clínica se han utilizado ya células Treg modificadas con buenos resultados en leucemia aguda de células B<sup>59</sup>. Además, hay en marcha ensayos clínicos con Tregs en patologías tan diversas como la enfermedad de Crohn, el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, la diabetes tipo 1, la hepatitis autoinmune y en los trasplantes de médula ósea, hepático y renal<sup>60</sup>. Aunque el futuro parece prometedor, el objetivo final de inducir la tolerancia

del trasplante con células Tregs está todavía en fase clínica experimental.

citometría de flujo, PRA, trasplante renal, tolerancia inmunológica, epítomos, *ep/lets*, Tregs, CD4 CD25 FOXP3.

### CRITERIOS CON LOS QUE SE HA REALIZADO LA REVISIÓN

Búsqueda en PubMed de las palabras clave: rechazo mediado por anticuerpos, sistema HLA, prueba cruzada virtual, C1q, MFI,

### Conflicto de intereses

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

## Conceptos clave

1. El elevado polimorfismo del sistema HLA y su capacidad para provocar respuestas aloespecíficas constituyen la base molecular del rechazo de órganos trasplantados.
2. La detección por ensayos en fase sólida (Luminex) de los anticuerpos anti-HLA ha permitido caracterizar sus propiedades y es fundamental para la valoración del riesgo inmunológico del paciente y del pronóstico del trasplante.
3. Los anticuerpos frente al donante pueden activar la cascada del complemento y/o la citotoxicidad mediada por células, provocando daño endotelial, que es la base del rechazo mediado por anticuerpos.
4. Los pacientes con anticuerpos específicos de donante requieren un abordaje especial para facilitar su acceso al trasplante; los programas de hiperinmunizados basados en pruebas cruzadas virtuales, la donación cruzada de vivo o los protocolos de desensibilización específicos son recursos disponibles para ellos.
5. La prueba cruzada basada en epítomos de HLA puede suponer un avance importante en la asignación de órganos en pacientes con alta tasa de anticuerpos anti-HLA y para evitar la inmunización postrasplante.
6. La terapia celular dirigida a conseguir la tolerancia inmunológica sin necesidad de fármacos, basada en células T reguladoras, es uno de los caminos futuros más prometedores en el trasplante.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neefjes J, Jongstra ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:823-36.
2. Howell WM, Carter V, Clark B. The HLA system: immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. *J Clin Pathol.* 2010;63:387-90.
3. Althaf MM, El Kossi M, Jin JK, Sharma A, Halawa AM. Human leukocyte antigen typing and crossmatch: A comprehensive review. *World J Transplant.* 2017;7:339-48.
4. Picascia A, Grimaldi V, Napoli C. From HLA typing to anti-HLA antibody detection and beyond: The road ahead. *Transplant Rev (Orlando).* 2016;30:187-94.
5. Rees L, Kim JJ. HLA sensitisation: can it be prevented? *Pediatric Nephrol.* 2015;30:577-87.
6. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:665-73.
7. Buelow R, Mercier I, Glanville L, Regan J, Ellingson L, Janda G, et al. Detection of panel-reactive anti-HLA class I antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay or lymphocytotoxicity. Results of a blinded, controlled multicenter study. *Hum Immunol.* 1995;44:1-11.
8. Tait BD. Detection of HLA Antibodies in Organ Transplant Recipients - Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay. *Front Immunol.* 2016;7:570.
9. Mehra NK, Baranwal AK. Clinical and immunological relevance of antibodies in solid organ transplantation. *Int J Immunogenet.* 2016;43:351-68.
10. Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:670-8.
11. Thomas KA, Valenzuela NM, Reed EF. The perfect storm: HLA antibodies, complement, FcγRs, and endothelium in transplant rejection. *Trends Mol Med.* 2015;21:319-29.
12. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018;18:293-307.
13. Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB, Haas M, Nickleleit V, et al. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int.* 2012; 81:628-39.



14. Baldwin WM 3rd, Valujskikh A, Fairchild RL. Mechanisms of antibody-mediated acute and chronic rejection of kidney allografts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21:7-14.
15. Akiyoshi T, Hirohashi T, Alessandrini A, Chase CM, Farkash EA, Neal Smith R, et al. Role of complement and NK cells in antibody mediated rejection. *Hum Immunol*. 2012;73:1226-32.
16. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969;280:735-9.
17. Tinckam K. Histocompatibility methods. *Transplant Rev (Orlando)*. 2009;23:80-93.
18. Amico P, Hirt-Minkowski P, Honger G, Gurke L, Mihatsch MJ, Steiger J, et al. Risk stratification by the virtual crossmatch: a prospective study in 233 renal transplantations. *Transpl Int*. 2011;24:560-9.
19. Mazuecos A, Alvarez A, Nieto A, Gentil MA, Cabello M, Rodriguez-Benot A, et al. Kidney Transplantation Results in Very Highly Sensitized Patients Included in a Virtual Crossmatch Program: Analysis of Kidney Pairs. *Transplant Proc*. 2016;48:2899-902.
20. Valentin MO, Ruiz JC, Vega R, Martin C, Matesanz R; working group PATHI. Implementation of a National Priority Allocation System for Hypersensitized Patients in Spain, Based on Virtual Crossmatch: Initial Results. *Transplant Proc*. 2016;48:2871-5.
21. Piazza A, Ozzella G, Poggi E, Caputo D, Manfreda A, Adorno D. Virtual crossmatch in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46:2195-8.
22. Sullivan HC, Dean CL, Liwski RS, Biswas S, Goodman AL, Krummey S, et al. (F)Utility of the physical crossmatch for living donor evaluations in the age of the virtual crossmatch. *Hum Immunol*. 2018;79:711-5.
23. Johnson CP, Schiller JJ, Zhu YR, Hariharan S, Roza AM, Cronin DC, et al. Renal Transplantation With Final Allocation Based on the Virtual Crossmatch. *Am J Transplant*. 2016;16:1503-15.
24. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:2061-71.
25. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1398-406.
26. Tambur AR, Herrera ND, Haarberg KM, Cusick MF, Gordon RA, Leventhal JR, et al. Assessing Antibody Strength: Comparison of MFI, C1q, and Titer Information. *Am J Transplant*. 2015;15:2421-30.
27. Chen G, Sequeira F, Tyan DB. Novel C1q assay reveals a clinically relevant subset of human leukocyte antigen antibodies independent of immunoglobulin G strength on single antigen beads. *Hum Immunol*. 2011;72:849-58.
28. Lachmann N, Todorova K, Schulze H, Schonemann C. Systematic comparison of four cell- and Lumindex-based methods for assessment of complement-activating HLA antibodies. *Transplantation*. 2013;95:694-700.
29. Visentin J, Vigata M, Daburon S, Contin-Bordes C, Fremeaux-Bacchi V, Dromer C, et al. Deciphering complement interference in anti-human leukocyte antigen antibody detection with flow beads assays. *Transplantation*. 2014;98:625-31.
30. Crespo M, Torio A, Mas V, Redondo D, Perez-Saez MJ, Mir M, et al. Clinical relevance of pretransplant anti-HLA donor-specific antibodies: does C1q-fixation matter? *Transpl Immunol*. 2013;29:28-33.
31. Kamburova EG, Wisse BW, Joosten I, Allebes WA, Van der Meer A, Hilbrands LB, et al. Pretransplant C3d-Fixing Donor-Specific Anti-HLA Antibodies Are Not Associated with Increased Risk for Kidney Graft Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2279-85.
32. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins S, Fonseca I, Beirao I, et al. Determining donor-specific antibody C1q-binding ability improves the prediction of antibody-mediated rejection in human leucocyte antigen-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*. 2017;30:347-59.
33. Molina J, Navas A, Aguera ML, Rodelo-Haad C, Alonso C, Rodriguez-Benot A, et al. Impact of Preformed Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibody C1q-Binding Ability on Kidney Allograft Outcome. *Front Immunol*. 2017;8:1310.
34. Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013;95:19-47.
35. McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2000;69:319-26.
36. Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, Boletis JN. Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:849835.
37. Wiebe C, Nickerson P. Posttransplant monitoring of de novo human leukocyte antigen donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18:470-7.
38. Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, Lee PH, Hung CJ, Chen YL, et al. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation*. 2002;74:1192-4.
39. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen JP, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med*. 2013;369:1215-26.
40. Yell M, Muth BL, Kaufman DB, Djamali A, Ellis TM. C1q Binding Activity of De Novo Donor-specific HLA Antibodies in Renal Transplant Recipients With and Without Antibody-mediated Rejection. *Transplantation*. 2015;99:1151-5.
41. Calp-Inal S, Ajaimy M, Melamed ML, Savchik C, Masiakos P, Colovai A, et al. The prevalence and clinical significance of C1q-binding donor-specific anti-HLA antibodies early and late after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2016;89:209-16.
42. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentelejewski C, Duong van Huyen JP, Vernerey D, Aubert O, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:293-304.
43. Asensio E, Lopez-Hoyos M, Romon I, Ontanon J, San Segundo D. Assessment of Spanish Panel Reactive Antibody Calculator and Potential Usefulness. *Front Immunol*. 2017;8:540.
44. Massie AB, Luo X, Lonze BE, Desai NM, Bingaman AW, Cooper M, et al. Early Changes in Kidney Distribution under the New Allocation System. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2495-501.
45. Malvezzi P, Jouve T, Noble J, Rostaing L. Desensitization in the Setting of HLA-Incompatible Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2018;16:367-75.
46. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016;374:940-50.
47. Vo AA, Sinha A, Haas M, Choi J, Mirocha J, Kahwaji J, et al. Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization. *Transplantation*. 2015;99:1423-30.
48. Fernandez C, Calvo M, Leite N, Lopez A, Ferreiro T, Ribera R, et al. Kidney transplantation from HLA-incompatible live donors: Effi-

- ciency and outcome of 32 patients after desensitisation. *Nefrologia*. 2017;37:638-45.
49. Jordan SC, Lorant T, Choi J. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:1693-4.
  50. Lim WH, Wong G, Heidt S, Claas FHJ. Novel aspects of epitope matching and practical application in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2018;93:314-24.
  51. Sypek M, Kausman J, Holt S, Hughes P. HLA Epitope Matching in Kidney Transplantation: An Overview for the General Nephrologist. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:720-31.
  52. Duquesnoy RJ. Epitope-based human leukocyte antigen matching for transplantation: a personal perspective of its future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23:486-92.
  53. El-Awar N, Terasaki PI, Cai J, Deng CT, Ozawa M, Nguyen A, et al. Epitopes of HLA-A, B, C, DR, DQ, DP and MICA antigens. *Clin Transpl*. 2009;295-321.
  54. Daniels L, Naesens M, Bosmans JL, Abramowicz D, Nagler E, Van Laecke S, et al. The clinical significance of epitope mismatch load in kidney transplantation: A multicentre study. *Transplant Immunol*. 2018;50:55-9.
  55. Kausman JY, Walker AM, Cantwell LS, Quinlan C, Sypek MP, Ierino FL. Application of an epitope-based allocation system in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2016;20:931-8.
  56. Vaikunthanathan T, Safinia N, Boardman D, Lechler RI, Lombardi G. Regulatory T cells: tolerance induction in solid organ transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2017;189:197-210.
  57. Sicard A, Levings MK, Scott DW. Engineering therapeutic T cells to suppress alloimmune responses using TCRs, CARs, or BARs. *Am J Transplant*. 2018;18:1305-11.
  58. MacDonald KG, Hoeppli RE, Huang Q, Gillies J, Luciani DS, Orban PC, et al. Alloantigen-specific regulatory T cells generated with a chimeric antigen receptor. *J Clin Invest*. 2016;126:1413-24.
  59. Park JH, Riviere I, Gonen M, Wang X, Senechal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:449-59.
  60. Gliwinski M, Iwaszkiewicz-Grzes D, Trzonkowski P. Cell-Based Therapies with T Regulatory Cells. *BioDrugs*. 2017;31:335-47.

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

Los RESÚMENES ESTRUCTURADOS son resúmenes de artículos originales publicados en la literatura médica nefrológica, evaluados siguiendo criterios de lectura crítica de 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](http://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](mailto:revistanefrologia@senefro.org)

## ¿Los iSGLT2 muestran beneficio cardiovascular y aumento de riesgo de amputación distal cuando se comparan con otros antihiperoglucemiantes?

Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 2018;137:1450-9.

Análisis crítico: José Luis Górriz, María Jesús Puchades\*

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Universidad de Valencia. GEENDIAB

NefroPlus 2018;10(2):21-25

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo de cohortes, que analizó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y con enfermedad cardiovascular establecida, que iniciaron fármacos antidiabéticos (AD) entre el 1 de abril de 2013 y el 31 de diciembre de 2016 (estudio EASEL). Los pacientes pertenecían al Sistema de Salud Militar del Departamento de Defensa de Estados Unidos (SSMDD). Se realizó seguimiento de los pacientes desde la fecha de inclusión cumpliendo criterios hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes criterios: resultado de la variable primaria del estudio, muerte, desafiliación del Departamento de Defensa o última observación en la base de datos. El seguimiento medio fue de 1,6 años (rango intercuartílico, 0,79-2,4 años).

### ■ Asignación

- Para minimizar la confusión debida al desequilibrio de las covariables del estudio, la asignación se realizó sobre la base de la metodología estadística usada sobre la base de datos (emparejamiento por *exposure propensity score* o pareamiento por puntuación de propensión) (1:1). Se incluyeron 1.000 variables. El análisis se completó mediante un modelo de regresión logística regularizada (LASSO) y algoritmos para crear las 2 cohortes lo más equilibradas posible. El estudio estableció un apareamiento para la variable principal, pero no tenía el suficiente poder estadístico para el análisis de la variable exploratoria (amputación por debajo de la rodilla) al no poder equilibrar los factores de confusión relacionados con esta.

### ■ Enmascaramiento

- Al tratarse de un análisis retrospectivo, no procede. Los datos del estudio quedan almacenados en una base de datos (Health ResearchTx) y están a disposición de cualquier investigador para cualquier otro análisis.

### ■ Ámbito



La base de datos del SSMDD incluye aproximadamente 10 millones de individuos (militares en activo o retirados, y familiares que dependan de ellos) que reciben asistencia sanitaria activa.

### ■ Pacientes

Se consideraron como "nuevos usuarios de fármacos AD" a los pacientes que iniciaban fármacos AD diferentes a metformina durante los 365 primeros días de su inclusión en la base de datos, y que ocurriera en el periodo de los 3 años de estudio.



#### ■ Criterios de inclusión

- Pacientes con DM2 y con enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica) que iniciaron fármacos AD entre el 1 de abril de 2013 y el 31 de diciembre de 2016 y que estaban incluidos en la base de datos del SSMDD.
- Además de haber recibido las medidas generales y cuidados para diabéticos y tratamiento con metformina al menos durante 1 año.

#### ■ Criterios de exclusión

- Haber recibido los 365 días previos al inicio del estudio cualquier fármaco hipoglucemiante diferente a metformina.
- Pacientes con amputación previa por debajo de la rodilla.
- DM1, diabetes secundaria.
- No disponer del dato "sexo" en el momento de la inclusión en la base de datos.
- No cumplir los criterios de inclusión.

Antes de realizar el emparejamiento de pacientes por *propensity score*, 13.757 pacientes cumplían criterios de inclusión en el grupo de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y 97.819 pacientes en el grupo de no iSGLT2. Tras la realización del *pro-*

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

*pensity score* quedaron 2 grupos apareados con 12.629 pacientes en cada uno.

### ■ Intervención

Los 2 grupos de estudio fueron pacientes que iniciaron iSGLT2 (canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina) y pacientes que iniciaron fármacos diferentes a los iSGLT2 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [iDPP4], agonistas del péptido similar al glucagón tipo1 [arGLP-1], tiazolidindionas, sulfonilureas, insulina y otros antihiperlipemiantes [acarbosa, miglitol, nateglinida y repaglinida]).

Si el paciente era un nuevo usuario simultáneamente de iSGLT2 y fármacos diferentes a iSGLT2, se clasificaba en el grupo de iSGLT2 y el tratamiento no iSGLT2 se consideraba como tratamiento de base o concomitante.

El análisis se realizó mediante la intención de tratar. No obstante, en el texto también se comentan los resultados por tratamiento.

### ■ Variables de resultado

#### Variable principal

La variable principal estaba compuesta de:

- Muerte por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Otros análisis relacionados con variable principal:

- MACE (efectos cardiovasculares adversos mayores) (muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal).
- Variable compuesta de MACE + hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- Componente individual de cada *end-point* de los anteriores.

### Variable exploratoria de seguridad

- Amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla. Esta variable incluye amputaciones menores (dedos, parcial del pie y desarticulación del tobillo) y amputaciones mayores (el resto por debajo de la rodilla).

Los análisis de MACE y de amputaciones por debajo de la rodilla se incluyeron a posteriori tras enmiendas al protocolo.

### ■ Tamaño muestral



Como el estudio se basa en el análisis de eventos, se realizó un cálculo del tamaño muestral para la variable principal basándose en el ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME<sup>1</sup>. Se planteó como hipótesis si los iSGLT2 pueden presentar cardioprotección, y se asumió que este efecto es atribuible a todos los iSGLT2.

Se estimó que se requerirían 434 eventos de la variable compuesta para detectar una reducción del riesgo relativo del 25%, con una potencia del 85% y una tasa de error tipo 1 de 0,05.

Suponiendo una tasa de eventos en el grupo control de 3,0 por 100 pacientes/año, el tamaño de la muestra estimado para el análisis fue de 11.400 nuevos usuarios de fármacos AD por grupo (emparejados 1:1), asumiendo además una tasa de abandono anual del 15%.

### ■ Promoción

El estudio estuvo financiado por Janssen Research & Development, LLC. El patrocinador y los autores participaron en el diseño y en la coordinación del estudio, así como en la redacción del artículo.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal y por grupos

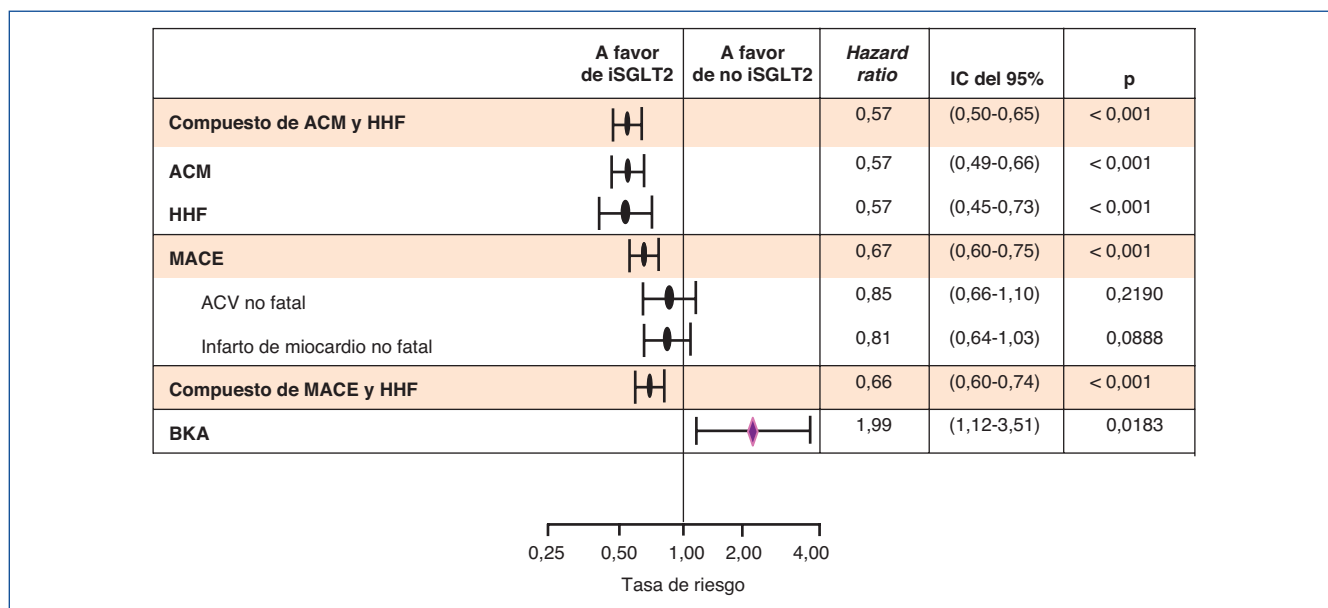
La metodología estadística que se utilizó permitió un buen equilibrio en las variables del estudio. Los datos basales no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, y los porcentajes o cifras fueron prácticamente idénticos para edad, sexo, raza, 26 variables de comorbilidades, 12 variables de tratamiento no AD y 8 tratamientos AD.

En la población analizada cabe destacar el escaso tiempo de evolución de la DM2 (5,6 frente a 5,7 años), el número de fármacos AD (2,8 frente a 2,6), el hecho de que la cuarta parte de los pacientes recibía insulina y el elevadísimo porcentaje de pacientes que recibía antiinflamatorios no esteroideos (el 46,6 frente al 46,5%). En la población que inició tratamiento con iSGLT2, el 58,1% recibió canagliflozina, el 26,4%, empagliflozina y el 15,5%, dapagliflozina.

### Variables principales

Los resultados de la variable principal (muerte por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca, o cada uno de sus componentes), así como otros análisis relacionados con la variable principal (MACE: muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal), la variable compuesta de MACE y hospitalización por insuficiencia cardíaca, así como la variable exploratoria de seguridad (amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla) se muestran en la figura 1, con los eventos y tasa de incidencia por 100 pacientes/año en ambos grupos, con sus tasas de riesgo. No hubo diferencias en el resultado cuando se analizó por intención de tratar o por tratamiento.

- Variable principal: el grupo de pacientes que iniciaron iSGLT2, comparado con los que iniciaron otros AD, mostró una significativa menor tasa de mortalidad por todas las causas y de hospitalización por insuficiencia cardíaca (1,73 frente a 3,01 eventos por



**Figura 1. Tasa de riesgo de los resultados cardiovasculares y de mortalidad para pacientes en la cohorte según intención de tratar tras emparejamiento por propensity score.**

ACM: todas las causas de mortalidad; ACV: accidente cerebrovascular; BKA: amputación de la extremidad inferior debajo de la rodilla; HHF: hospitalización por insuficiencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; MACE: efectos cardiovasculares mayores adversos; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Los pacientes con BKA anterior (n = 9) y sus respectivas coincidencias se eliminaron de los análisis.

100 pacientes/año; *hazard ratio* (HR): 0,57; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,50-0,65) y de MACE (2,31 frente a 3,45 eventos por 100 pacientes/año; HR: 0,67; IC del 95%, 0,60-0,75) ( $p < 0,001$ ). Ello supone una reducción en el riesgo de la variable principal del 43%, y el número de pacientes necesarios para tratar (NNT) fue de 53.

- Igualmente, también presentaron un menor riesgo para la variable compuesta por MACE y hospitalización por insuficiencia cardíaca ( $p < 0,001$ ) (fig. 1), con una reducción del riesgo relativo del 33%, y el NNT para esta variable fue de 60.
- No se encontraron diferencias significativas en los 2 componentes de MACE diferentes de mortalidad por cualquier causa (infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal).

### Variable exploratoria

La amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla se consideró como una variable exploratoria al incluirse en el estudio tras una enmienda posterior.

En el estudio se detectaron 53 nuevos episodios de amputación por debajo de la rodilla en el análisis por intención de tratar (35 en el grupo de inicio con iSGLT2 y 18 en el grupo de otros AD). En el análisis por tratamiento fueron 26 eventos. El inicio con iSGLT2 se asoció aproximadamente al doble de riesgo de amputación por debajo de la rodilla (0,17 frente a 0,09 eventos por 100 pacientes/año; HR: 1,99; IC del 95%, 1,12-3,51;  $p = 0,0183$ ).

### Efectos secundarios

El objetivo del estudio no era analizar los efectos secundarios de los fármacos AD, y el análisis de las amputaciones se incluyó posteriormente tras una enmienda. La amputación por debajo de la rodilla se consideró como una variable exploratoria. Al no ser una variable principal, el tamaño muestral no fue suficientemente potente para demostrar diferencias, ya que no se pudieron equilibrar los factores de confusión relacionados con la aparición de amputación.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que, en esta cohorte de alto riesgo, el inicio de iSGLT2 como tratamiento AD se asoció a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos adversos cardiovasculares mayores. Por otra parte, también se asoció a un mayor riesgo de amputación de la extremidad inferior por debajo de la rodilla.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La estrategia actual del tratamiento de la DM2 no solo va encaminada a mejorar el control de la glucemia, sino a reducir el muy alto riesgo cardiovascular que presentan los pacientes diabéticos. Ello se ha conseguido con iSGLT2 y con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. En los últimos años, los iSGLT2 han demostrado, con varios ensayos clínicos (EMPA REG OUTCOME<sup>1</sup>, CANVAS<sup>2</sup>) y estudios de vida real, su efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular, especialmente al mejorar la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Recientes estudios sobre datos de vida real con iSGLT2 que han analizado un gran número de pacientes con una rigurosa metodología para el análisis comparativo han confirmado el gran beneficio de los iSGLT2 en la enfermedad cardiovascular, mucho más evidente en la reducción de incidencia de insuficiencia cardíaca. En este caso, el artículo comentado se presenta con una sólida metodología estadística, que permite una adecuada comparación con un número suficiente de pacientes para demostrar la hipótesis principal.

No obstante, queda por aclarar el verdadero impacto sobre cada uno de los componentes de los MACE, por la heterogeneidad de resultados en los distintos ensayos clínicos que han demostrado beneficio de los iSGLT2 en la variable compuesta (con importante peso de la insuficiencia cardíaca).

En el estudio CANVAS<sup>2</sup> (canagliflozina frente a placebo), el tratamiento con iSGLT2 no se asoció a beneficio en la mortalidad cardiovascular o mortalidad por cualquier causa, pero sí en el EMPA REG OUTCOME<sup>1</sup> (empagliflozina frente a placebo). En cambio, cuando se analizaron los componentes aislados (infarto agudo no mortal e ictus no mortal), no se encontró beneficio significativo en el brazo de tratamiento. Algunos estudios de vida real también han demostrado beneficio en los componentes aislados. Sin ninguna duda, el tratamiento con iSGLT2 se asocia a beneficio cardiovascular, que se confirma con este estudio de vida real con una rigurosa metodología. Pero se necesitan más estudios para conocer el efecto sobre cada uno de los componentes aislados de las variables compuestas de los ensayos clínicos.

Por otra parte, es preciso también analizar la posibilidad de efectos secundarios de este grupo farmacológico. La aparición de amputaciones distales es una variable exploratoria del estudio. Los iSGLT2 se han asociado a un incremento en el riesgo de infecciones genitales (candidiasis), cetoacidosis diabética, fracturas y amputaciones atraumáticas distales. De todas ellas, las infecciones genitales están claramente asociadas al tratamiento, y al inicio del tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de dicho efecto adverso, así como valorar el riesgo/beneficio en pacientes con factores de riesgo para su aparición. El resto de complicaciones no se ha demostrado claramente, salvo la cetoacidosis en determinados grupos de pacientes y condiciones (ayuno, pacientes insulino pénicos y existencia de complicaciones asociadas). No obstante, queda por aclarar si el tratamiento con iSGLT2 se asocia a un mayor riesgo de amputaciones distales.

Este riesgo estaba aumentado en el estudio CANVAS<sup>2</sup> y en el que se acaba de analizar (EASEL), ambos estudios en pacientes mayoritariamente con enfermedad cardiovascular establecida. No obstante, y aunque hubo un incremento del riesgo de amputación en pacientes con tratamiento con iSGLT2, los autores describen que el estudio no presentaba suficiente potencia estadística para poder analizar dicho efecto y equilibrar los factores de riesgo relacionados con la aparición de amputación distal. Aunque los estudios EASEL y CANVAS han mostrado un incremento en el riesgo de amputación distal con iSGLT2, especialmente con canagliflozina, otros análisis de grandes bases de datos en vida real, como el estudio TRUVEN<sup>3</sup> (119.567 pacientes que iniciaron tratamiento con iSGLT2) y el estudio OBSERVE<sup>4</sup> (460.885 pacientes que iniciaron tratamiento con iSGLT2), no han mostrado incremento de amputaciones distales con el uso de iSGLT2. Se requieren análisis especialmente dirigidos a analizar la aparición de amputación distal para equilibrar el beneficio/riesgo del tratamiento con este grupo farmacológico.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los hallazgos del estudio EASEL subrayan el beneficio potencial de los iSGLT2 sobre las complicaciones cardiovasculares, especialmente en la aparición de insuficiencia cardíaca y en la mortalidad. Pero igualmente nos alertan de la posibilidad de efectos secundarios graves, como la amputación distal por debajo de la rodilla. Ni el estudio EASEL ni los ensayos clínicos previos tienen el poder estadístico para confirmar dicha asociación. No obstante, y hasta que no se clarifique este aspecto, se deberá tener en cuenta, especialmente en pacientes con factores de riesgo para presentar amputación distal.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Fármacos AD y enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2. Tratamiento. Fármacos antidiabéticos. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardíaca. Eventos cardiovasculares mayores. Amputación

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

### Conflicto de intereses

El Dr. José Luis Górriz Teruel declara que ha recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo en forma de honorarios por impartir conferencias y cursos de formación de Janssen, Mundipharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly y Novo Nordisk. La Dra. M.<sup>a</sup> Jesús Puchades Montesa declara que no tiene conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. 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.
3. Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Stang PE, Berlin JA, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:582-9.
4. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, DeFalco F, Yuan Z, Stang PE, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2585-97.



# ¿Conlleva la disminución de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad una reducción del riesgo cardiovascular independientemente del estado inflamatorio en los pacientes con enfermedad renal crónica?

Storey BC, Staplin N, Haynes R, Reith C, Emberson J, Herrington WG, et al; SHARP Collaborative Group. Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation. *Kidney Int.* 2017;93:1000-7.

Análisis crítico: **José J. Broseta<sup>1</sup>, Emilio Ortega<sup>2,3,4,5</sup>, Aleix Cases<sup>1,3,4\*</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>3</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS. Barcelona

<sup>4</sup> Departament de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona

<sup>5</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, CIBEROBN. Barcelona

NefroPlus 2018;10(2):26-29

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Análisis secundario del estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection), un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo, realizado entre agosto de 2003 y agosto de 2010 con una mediana de seguimiento de 4,9 años. Registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00125593).

## ■ Asignación

■ Asignación aleatoria inicial con ratio 4:4:1 a simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg, placebo o simvastatina 20 mg. Este último grupo, pasado el primer año, se realeatorizó a simvastatina más ezetimiba o placebo.

## ■ Enmascaramiento

■ Doble ciego.

## ■ Ámbito

■ Pacientes reclutados en 380 hospitales de 18 países.

## ■ Pacientes

### ■ Criterios de inclusión

■ Enfermedad renal crónica (ERC) prediálisis (creatinina sérica  $\geq 1,7$  mg/dl en varones o  $\geq 1,5$  mg/dl en mujeres en al menos 2 determinaciones) o en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal, varones y mujeres  $\geq 40$  años).

### ■ Criterios de exclusión

■ Infarto agudo de miocardio o revascularización coronaria previos; trasplante renal con función del injerto conservada o trasplante renal de donante vivo programado; fracaso renal agudo en los últimos 2 meses; hepatopatía crónica o alteración de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT-GPT], o en su defecto aspartato aminotransferasa [AST-GOT], superiores en 1,5 veces el

límite superior de la normalidad, aceptando pacientes diagnosticados de hepatitis que no superaran dichos niveles; miopatía inflamatoria o creatina fosfoquinasa (CPK)  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad; alergia a simvastatina o ezetimiba; tratamiento con fármacos contraindicados (estatinas, ezetimiba, fibratos, ácido nicotínico, ciclosporina, macrólidos, inhibidores de la proteasa, nefazodona o antifúngicos azólicos sistémicos); mujeres en edad fértil que no utilizaran un método contraceptivo eficaz; malos cumplimentadores de la terapia y de las visitas médicas; enfermedad concomitante que limitara potencialmente el cumplimiento durante la duración del estudio.

## ■ Intervenciones

De los 11.792 pacientes seleccionados tras un período previo de 6 semanas de tratamiento con placebo, se aleatorizaron 9.438 a:

- Brazo 1, grupo placebo (n = 4.191).
- Brazo 2, grupo de tratamiento con simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg/día (n = 4.193).
- Brazo 3, grupo de tratamiento con simvastatina 20 mg/día (n = 1.054). Pasado el primer año, los supervivientes de este grupo que quisieron continuar con el estudio se realeatorizaron a los 2 grupos anteriores. Este grupo se creó para evaluar la aparición de eventos adversos tempranos con ezetimiba.

## ■ Variables de resultado

En el estudio SHARP se estableció como variable principal los eventos ateroscleróticos mayores (infarto agudo de miocardio no fatal o muerte coronaria, ictus no hemorrágico o cualquier tipo de revascularización arterial, exceptuando la del acceso vascular de diálisis). Ello

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

fue un cambio respecto al diseño original, que evaluaba los eventos vasculares mayores (EVM), que incluían: infarto de miocardio no fatal o muerte cardíaca; ictus de cualquier origen, o cualquier revascularización y que fueron los que se consideraron en este estudio.

En este estudio secundario, también se especificó una variable compuesta más amplia, eventos vasculares de cualquier tipo, que incluyó tanto los ateroscleróticos (infarto agudo de miocardio no fatal, muerte coronaria, revascularización arterial, angina inestable, insuficiencia cardíaca de causa coronaria, ictus isquémico, accidente isquémico transitorio, aneurisma aórtico, isquemia de miembros inferiores, embolia o trombosis) como los no ateroscleróticos (muerte cardíaca no coronaria, insuficiencia cardíaca de causa no isquémica, arritmias, cardiopatía valvular, patología pericárdica, ictus hemorrágico o hemorragia subaracnoidea).

También se evaluaron los eventos no vasculares, que se clasificaron en oncológicos, renales, respiratorios, hepato biliares o gastrointestinales, y otros.

#### ■ Tamaño muestral



El cálculo del tamaño muestral para el estudio SHARP se basó en la estimación, según estudios previos, de una incidencia anual del 3,7% de los eventos definidos en la variable principal. Según esta asunción, se estimó que se precisarían 1.100 eventos durante un seguimiento de al menos 4 años, para conseguir una potencia estadística del 90% para detectar una reducción relativa del riesgo del 20% para una  $p < 0,01$  en el grupo de tratamiento simvastatina más ezetimiba.

#### ■ Promoción

El estudio SHARP fue financiado principalmente por Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, con apoyo adicional de entidades públicas. Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals no tuvieron ningún papel en la recogida de datos, análisis, interpretación y publicación de los resultados. Los autores refirieron haber recibido becas u honorarios por trabajos no relacionados con el estudio o no tener conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

De los 9.270 pacientes que se analizaron en el estudio SHARP, solo en 8.603 se midió la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) basal.

En el análisis secundario se dividió a estos en 2 grupos según sus niveles basales de PCR  $< 3$  mg/l ( $n = 4.298$ ) o PCR  $\geq 3$  mg/l ( $n = 4.305$ ). Los grupos no eran del todo homogéneos, ya que el grupo con PCR  $\geq 3$  mg/l tenía:

- Mayor proporción de varones (el 64 frente al 61%).
- Mayor edad (63 frente a 61 años).
- Mayor índice de masa corporal (28,3 frente a 25,8 kg/m<sup>2</sup>).
- Mayor prevalencia de enfermedad vascular previa (el 17 frente al 13%).
- Mayor proporción de pacientes en diálisis (el 39 frente al 26%).
- Niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ligeramente inferiores (2,74 frente a 2,82 mmol/l).

### Variables de resultados

Durante el seguimiento, 2.317 pacientes experimentaron algún tipo de evento vascular de cualquier tipo (1.406 categorizados como ateroscleróticos y 1.342 como no ateroscleróticos). De los eventos vasculares, 1.515 cumplían con la definición de EVM.

Solo en 962 pacientes se disponía de niveles de cLDL y PCR basales y a los 2,5 años de seguimiento. En estos se observó que el grupo de tratamiento presentaba una reducción de cLDL de un 35% (0,99 mmol/l) y la transformación logarítmica de la PCR de 0,23 log mg/l, equivalente a un 21%.

Cada incremento de los niveles de PCR  $\times 3$  (equivalente a 1 desviación estándar de los valores de log PCR) de los valores usuales se asoció con un aumento del riesgo de EVM (28%), que fue similar independientemente del nivel de cLDL basal. Esta asociación se confirmó también en eventos vasculares de cualquier tipo (28%), ateroscleróticos (21%) y no ateroscleróticos (34%). En cuanto a eventos no vasculares, en todos ellos demostró un aumento de riesgo (aumento del 16% para cualquier evento no vascular), y la asociación con los eventos respiratorios fue mayor (37%).

Cada incremento en los niveles usuales de cLDL de 0,6 mmol/l (equivalente a 1 desviación estándar) se asoció con un incremento de riesgo de EVM (14%), y de eventos vasculares de cualquier tipo (6%), aunque solo se mantuvo la relación positiva para los eventos ateroscleróticos (19%). Los niveles de cLDL no se relacionaron con el riesgo de eventos no vasculares y, en todo caso, se observó una asociación inversa con ligera reducción del riesgo de estos con los niveles de cLDL (-4%).

La reducción de riesgo con la disminución del cLDL con el tratamiento fue similar en los grupos de PCR basal < 3 (17%) y  $\geq$  3 mg/l (14%).

### ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Estos resultados muestran que la reducción del riesgo de EVM en pacientes con ERC que produce la reducción de cLDL con el tratamiento con simvastatina más ezetimiba es independiente de la concentración basal de PCR o, lo que es lo mismo, del estado inflamatorio subyacente del paciente.

### ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio demuestra que la disminución del riesgo cardiovascular (RCV) asociado a la reducción de los niveles de cLDL con estatina-ezetimiba es independiente del estado inflamatorio basal. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones: no todos los pacientes tenían niveles basales de PCR y solo un pequeño porcentaje disponía de niveles basales y durante el seguimiento, por lo que no es posible analizar si hubo un efecto beneficioso asociado a la reducción de PCR con el tratamiento.

La relación entre niveles de cLDL y RCV no es tan clara en los pacientes con ERC avanzada o en diálisis como en la población general, mientras que, en pacientes en hemodiálisis, los niveles de cLDL no se asocian (o incluso lo hacen de manera inversa) con la mortalidad.

La asociación entre niveles de cLDL y el riesgo de infarto fue más débil cuanto más avanzado era el estadio de la ERC<sup>1</sup>. Este estudio también ha confirmado una relación menor de la esperada entre cLDL y riesgo de eventos cardiovasculares (CV) en la ERC.

Mientras que los niveles de cLDL se asociaban directa y selectivamente con un mayor riesgo de eventos ateroscleróticos, los niveles de PCR se asociaban directamente con un aumento de eventos ateroscleróticos, no ateroscleróticos y no vasculares, lo que demostró la falta de especificidad de la PCR. Ello podría explicarse porque la inflamación en la ERC sería multifactorial y no solamente un marcador de inflamación vascular.

Aunque el estudio SHARP original demostró una reducción del riesgo de eventos ateroscleróticos mayores del 17% (el esperado por la reducción de los niveles de cLDL conseguida), no se observó un beneficio en el subgrupo de pacientes en hemodiálisis. Un reciente metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration objetivó que la reducción del RCV con estatinas parecía atenuarse a medida que progresaba la ERC, aunque el número de pacientes necesarios para tratar era similar para cualquier estadio de ERC (salvo estadio 5D), por el mayor RCV absoluto a medida que progresaba la ERC<sup>2</sup>. Ello se atribuyó a que los pacientes con ERC tienen menores niveles de cLDL y cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) y mayores niveles de triglicéridos, y el porcentaje de muertes cardíacas por enfermedad coronaria disminuía con la disminución del FGe (filtrado glomerular estimado), como se confirmó en este estudio con un alto porcentaje de eventos vasculares no ateroscleróticos (48,8%), lo que representaría un riesgo competitivo para los eventos ateroscleróticos. A pesar de lo anterior, este estudio sigue confirmando la teoría lipídica del RCV: que la reducción de los niveles de cLDL se asocia con una disminución del RCV también en pacientes con ERC.

¿Se acaba aquí la teoría inflamatoria de la aterosclerosis? La respuesta es no. El RCV residual en pacientes renales y no renales tratados óptimamente con estatinas sigue siendo muy alto. La patogenia de la aterosclerosis implica no solo la deposición de lípidos y la formación de la placa, sino una respuesta inflamatoria crónica y sistémica al daño vascular; y niveles elevados de marcadores inflamatorios se han asociado con un mayor RCV en población general y con ERC. En la ERC se ha descrito una inflamación sistémica y vascular<sup>3</sup>, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse especialmente de su reducción.

Las estatinas reducen también los niveles de PCR y su beneficio en pacientes con síndrome coronario agudo se atribuye en parte a su efecto antiinflamatorio. En el estudio JUPITER, en sujetos aparentemente sanos sin hiperlipemia pero PCR ultrasensible (PCRus) elevada, el tratamiento con rosuvastatina redujo el riesgo de eventos CV. También en el estudio CANTOS, en pacientes con infarto de miocardio previo y PCRus > 2 mg/l, la inhibición de IL-1 $\beta$  con canakinumab redujo un 15% el riesgo de eventos con las 2 dosis más altas<sup>4</sup>, reducción que fue del 18% en los pacientes con ERC y especialmente mayor en los que alcanzaron una PCRus < 2 mg/l.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La reducción de los eventos vasculares asociada a la reducción de los niveles de cLDL con la asociación simvastatina-ezetimiba es independiente del estado inflamatorio en pacientes con ERC avanzada o terminal, lo que confirma la teoría lipídica del RCV también

en la ERC. Sin embargo, el riesgo residual sigue siendo elevado y el estado inflamatorio en esta población se asocia con un mayor riesgo de eventos vasculares ateroscleróticos y no ateroscleróticos, por lo que todavía no puede descartarse un efecto beneficioso asociado a una reducción del estado inflamatorio en esta población.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Lípidos, inflamación y riesgo cardiovascular en la ERC

**Subespecialidad:** Riesgo cardiovascular

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Colesterol LDL. Proteína C reactiva. Inflamación. Estatinas. Simvastatina. Ezetimiba. Riesgo cardiovascular. Aterosclerosis

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Moderado

### Agradecimientos

Al programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:979-86.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:829-39.
3. Bernelot Moens SJ, Verweij SL, Van der Valk FM, Van Capelleveen JC, Kroon J, Versloot M, et al. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1278-85.
4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.

## ¿Cuál es el efecto de la cirugía bariátrica en el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica?

Friedman AN, Wahed AS, Wang J, Courcoulas AP, Dakin G, Hinojosa MW, et al. Effect of Bariatric Surgery on CKD Risk. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:1289-300.

Análisis crítico: Carmen Bernis Carro<sup>1</sup>, Yolanda Hernández Hernández<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

NefroPlus 2018;10(2):30-32

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Objetivo

Evaluar la cirugía bariátrica (CB) como modificadora del riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (RERC) y controlar los efectos distorsionantes que la pérdida de peso tiene sobre la creatinina.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Cohorte prospectiva multicéntrica (Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2, LABS-2).
- Seguimiento de 7 años.

### ■ Pacientes

- Mayores de 18 años sometidos a CB por primera vez entre marzo de 2006 y abril de 2009.

### ■ Evaluaciones

Se determinó creatinina, cistatina, aclaramiento (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI) y cociente albúmina/creatinina (CAC) de forma seriada. Los pacientes se clasificaron en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto según criterios KDIGO.

Las siguientes variables se recogieron como potencialmente asociadas a las categorías de RERC: edad, sexo, raza, ingresos, educación, tipo de seguro médico, medidas antropométricas (peso, índice de masa corporal [IMC] kg/m<sup>2</sup>, perímetro abdominal, porcentaje de grasa), diabetes, glucosa en ayunas, uso de insulina, HOMA, hemoglobina (Hb) glucosilada, presión arterial, hábito tabáquico, uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) y tipo de CB (*bypass* gástrico en Y de Roux o bandas laparoscópicas).

### ■ Variable de resultado

Cambios en las categorías de riesgo evaluadas mediante criterios KDIGO (bajo, moderado, alto, muy alto) basados en la combinación de eGFR (filtrado glomerular renal estimado) creatinina-cistatina y cociente albúmina/creatinina (CAC).

### ■ Estadística

Las categorías de riesgo (bajo, moderado, alto, muy alto) se categorizaron en frecuencias y porcentajes; los datos continuos, en medias e intercuartiles.

Se clasificaron los cambios de grupo de riesgo a lo largo del seguimiento en mejoría, empeoramiento o sin cambio, en función del paso a un grupo inferior, superior o similar de RERC.

Se realizó un modelo de regresión logística ordinal para valorar la asociación de las variables basales con las categorías de RERC.

Para investigar la tendencia en el cambio del RERC a lo largo del seguimiento, se obtuvieron las proporciones de modelos lineales mixtos generalizados, estratificados para la categoría de riesgo basal, que incluían visitas, los datos perdidos, las variables basales, la edad, la raza y el hábito tabáquico. El mismo estudio se realizó tomado como basal los datos al año. Para evaluar el papel de los predictores basales de RERC después de la CB se realizó un análisis longitudinal mediante modelos de regresión logística con los 4 niveles de RERC como resultado, considerando las visitas (tratadas por categorías), las covariables basales, la pérdida de peso en el seguimiento y sus interacciones.

### ■ Promoción

National Institutes of Health de Estados Unidos.

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

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Participaron 2.144 pacientes, el 79%, mujeres, el 87%, blancos, con una edad media de 46 años. En el 71% se realizó *bypass* gástrico en Y de Roux, en el 21%, bandas laparoscópicas. La distribución por categorías fue: riesgo bajo, 83% (1.718); riesgo moderado, 11,9% (254); riesgo alto, 3,4% (73), y riesgo muy alto, 1,4% (29). Los factores asociados de forma significativa e independiente con riesgo alto o muy alto eran edad, sexo varón, IMC y Hb glucosilada.

### Evolución de los grupos de riesgo

En el grupo de *riesgo bajo* ninguno mejoró; en el grupo de *riesgo moderado*, el 63% mejoró a 1 año y el 53%, a 7 años; solo un 5-8% empeoró (si se toma como basal el año 1, los resultados son el 51% mejoría a 2 años y el 35% mejoría a 7 años); en el grupo de *riesgo alto* el 78% mejoró a 1 año y el 56%, a 7 años con empeoramiento en un 3-10% (si se toma como basal el año 1, los resultados son el 58% en el año 2 y el 35% en el año 7); en el grupo de *riesgo muy alto*, el 59% mejoró a 1 año y el 23%, a 7 años (si se toma como basal el año 1, el 30% mejoró a 2 años y el 36%, a 7 años). La mejoría se observa en la tasa de FGR y en el CAC. Los valores de CAC eran estables en el grupo de riesgo bajo, mejoraron en los grupos de riesgo moderado y riesgo alto y empeoraron en el de riesgo muy alto.

Las variables basales asociadas con empeoramiento del nivel de riesgo a lo largo del seguimiento fueron edad, sexo varón, valores de Hb glucosilada, ausencia de seguro privado, uso de inhibidores del SRA y porcentaje de pérdida de peso respecto al basal. El modelo no cambiaba si se reemplazaba Hb glucosilada por diabetes y/o pérdida de peso por cambios en el perímetro abdominal. Destaca que el tipo de cirugía realizada y la presencia de hipertensión arterial no afectaban a las categorías de riesgo durante el seguimiento.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con CB se asoció con una mejoría en la categoría de RERC durante los 7 años posteriores, especialmente en los pacientes con riesgos moderado y alto. Esto debe llevar a considerar el riesgo de insuficiencia renal crónica (IRC) en la evaluación para CB y a realizar estudios más completos sobre el uso de la cirugía como arma terapéutica en los pacientes de riesgo alto.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio, prospectivo, multicéntrico y de largo seguimiento, demuestra una disminución del RERC muy sustancial, que es más llamativa en la categoría de riesgo alto, menor en la de riesgo moderado y discreta en la de riesgo muy alto. Aporta información nueva y relevante al utilizar los criterios de riesgo KDIGO y al estudiar la mejoría del riesgo sobre el basal, y confirmarla también cuando se compara con los datos al año poscirugía. Al analizar los componentes de la clasificación de riesgo, la mejoría se observa tanto en el FGR como en el CAC, y los datos de mejoría de ambos parámetros son muy llamativos para el grupo de riesgo alto. Hay que destacar que el efecto beneficioso se relaciona con la reducción de peso conseguida independientemente del medio utilizado (cirugía en Y o bandas laparoscópicas).

Los resultados refuerzan el posible papel de la CB como opción de tratamiento en pacientes de RERC alto, en los que no existen muchas opciones terapéuticas y que padecen unas tasas de hospitalización y mortalidad importantes. Sin embargo, la CB es una intervención de alto coste y con riesgos, que se incrementan en los pacientes con enfermedad renal y que hay que valorar cuidadosamente frente a los posibles efectos beneficiosos.

El estudio tiene la limitación de la ausencia de grupo control y del bajo número de pacientes en los grupos de riesgo alto (73) y muy alto (29). En cuanto a la causa de la IRC, se asume que la mayoría sería enfermedad diabética (más del 70% en el grupo de riesgo alto y más del 80% en el de riesgo muy alto), pero no existe diagnóstico etiológico con biopsia. Por otra parte, quizá los buenos resultados obtenidos en diabéticos no sean extrapolables a otras causas de IRC.

La indicación terapéutica de la CB en los pacientes de riesgo alto se debe evaluar en grupos más amplios considerando muy cuidadosamente los riesgos quirúrgicos.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

De acuerdo con los autores, es destacable que las conclusiones son ciertas especialmente para pacientes diabéticos y no está claro que sean extrapolables a otras patologías. El relativamente pequeño grupo de pacientes con insuficiencia renal hace deseable nuevos estudios con pacientes de riesgo alto y en los que la etiología de la IRC esté mejor identificada.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** riesgo de enfermedad renal crónica y cirugía bariátrica

**Subespecialidad:** Medicina clínica

**Tipo de artículo:** Evaluación de tratamiento

**Palabras clave:** Cohorte prospectiva. Cirugía bariátrica. Modificaciones del riesgo de enfermedad renal crónica. Filtrado glomerular renal. Cociente albúmina-creatinina. Progresión de la enfermedad renal. Tratamiento

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

### Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. Courcoulas AP, Yanovski SZ, Bonds D, Eggerman TL, Horlick M, Staten MA, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery: A National Institutes of Health symposium. *JAMA Surg.* 2014;149:1323-9.
2. Imam TH, Fischer H, Jing B, Burchette R, Henry S, DeRose SF, et al. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:380-8.
3. Li K, Zou J, Ye Z, Di J, Han X, Zhang H, et al. Effects of bariatric surgery on renal function in obese patients: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2016;11:e0163907.
4. Turgeon NA, Perez S, Mondestin M, Davis SS, Lin E, Tata S, et al. The impact of renal function on outcomes of bariatric surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:885-94.

## ¿Es eficaz el tolvaptán en la poliquistosis renal autosómica dominante a largo plazo?

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al; TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:477-89.

Análisis crítico: **Roser Torra\***

Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. IIB Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. REDinREN. Instituto de Investigación Carlos III

*NefroPlus* 2018;10(2):33-34

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, abierto, que consiste en la extensión del ensayo fundamental TEMPO 3/4: TEMPO 4/4.
- Seguimiento durante 2 años de 871 pacientes de los 1.445 incluidos en el TEMPO 3/4.

### ■ Ámbito



Ensayo de ámbito mundial.

### ■ Pacientes



De los 871 pacientes incluidos, 557 habían recibido tolvaptán y 314, placebo. Se considera a los primeros con tratamiento precoz y a los segundos con tratamiento tardío.

### ■ Enmascaramiento



Ninguno.

### ■ Evaluaciones

Volumen renal total (VRT) medido por resonancia magnética.  
Función renal medida con la fórmula CKD-EPI.

### ■ Variables de resultado

- VRT basal del ensayo TEMPO 3/4 comparado con el VRT a los 24 meses del estudio TEMPO 4/4.
- Cambio en el filtrado glomerular (FG) medido por CKD-EPI entre el valor basal del ensayo TEMPO 3/4 y el valor a los 24 meses del estudio TEMPO 4/4.
- Evolución del VRT y del valor de CKD-EPI a lo largo del estudio TEMPO 4/4. Estos parámetros se com-

pararon entre pacientes que habían empezado el tratamiento de forma precoz (tratados con tolvaptán en el TEMPO 3/4) frente a los tratados de forma tardía (tratados con placebo en el TEMPO 3/4).

### ■ Estadística

El objetivo primario de eficacia se evaluó mediante un modelo de efectos mixtos de medidas repetidas (MMRM) y como factores de tratamiento: grupo (el grupo de tratamiento precoz y el grupo de tratamiento tardío), visita de TEMPO 4:4, región, hipertensión basal en el TEMPO 3/4, creatinina, aclaramiento de creatinina y VRT. Se aplicó la varianza desconocida/covarianza a la interacción de la visita basal (TEMPO 3/4) con las visitas consecutivas. La comparación entre grupos de tratamiento temprano y tardío en el mes 24 en el TEMPO 4/4 se basó en mínimos cuadrados para evaluar la superioridad del tratamiento temprano con tolvaptán.

El análisis de ajuste de covariables post hoc se derivó de un análisis MMRM del cambio porcentual desde el inicio en el VRT, y se empleó el modelo del análisis primario con la adición de coceptina y covariables basales de edad, sexo, FG estimado (FGe), interacción de visita con el FGe y el sexo, y cociente albúmina/creatinina, usando una matriz de covarianza de varianza no estructurada para modelar las medidas repetidas.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

Extensión del estudio fundamental TEMPO 3/4, ambos financiados por Otsuka.

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



## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

El VRT se incrementó un 29,9% en el grupo tratado precozmente frente a un 31,6% en el grupo con inicio del tratamiento retardado ( $p = 0,38$ ).

El efecto máximo sobre el VRT, tanto en el TEMPO 3/4 como en el 4/4, ocurre durante el primer año.

El efecto beneficioso sobre el FG detectado en el TEMPO 3/4 en los pacientes tratados se mantuvo durante 2 años más en el TEMPO 4/4, y se objetivó diferencia entre el grupo tratado precozmente y el tratado tardíamente.

No se apreciaron diferencias entre los 2 grupos referentes al declive de FG a lo largo del estudio.

Los grupos estaban bien equilibrados respecto al sexo, VRT, FG y microalbuminuria en el TEMPO 3/4, pero no en el TEMPO 4/4, en el cual el número de varones era significativamente superior al de mujeres y la prevalencia de hipertensión también era mayor. Los autores realizan un análisis post hoc, en el que ajustan los desequilibrios, obteniendo finalmente un incremento de VRT significativamente superior en el grupo tratado precozmente frente al tratado tardíamente.

## ■ CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

El estudio TEMPO 4/4 no demostró el efecto beneficioso sostenido en el tiempo logrado en el TEMPO 3/4 comparando los sujetos tratados precozmente con los tratados de forma tardía referente al VRT, pero mostró un efecto beneficioso sostenido sobre el FGe y no inferioridad en las pendientes de FGe, lo que apoya un efecto modificador de la enfermedad. Si el efecto sobre el VRT no cumplió con su umbral estadístico preestablecido, esto puede explicarse por limitaciones imprevistas cuando se diseñó el ensayo, incluida la pérdida de la aleatorización y los desequilibrios de características clínicas y de sexo al inicio del TEMPO 4/4.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El resultado del estudio sobre el VRT resulta, de entrada, descorazonador, pero en parte se puede explicar por el tiempo tan variable transcurrido sin medicación, y la mayor prevalencia de varones entre otros factores, aunque no se puede descartar que la medida del VRT no sea el mejor seguimiento para una intervención terapéutica, tal como han mostrado algunos otros ensayos con menos pacientes. El resultado más alentador del estudio es el efecto sostenido sobre el declive del FGe en los pacientes tratados precozmente. Este hecho hace plantear la necesidad de detectar de forma precoz si un paciente es progresador rápido e iniciar el tratamiento.

Al ser el resultado del análisis principal negativo, los subsiguientes análisis de los objetivos secundarios sufren un error de tipo 1 (falso positivo), que hace que dichos resultados sean más exploratorios que confirmatorios.

## ■ CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES

Se trata del primer estudio a largo plazo con tolvaptán en la PQRAD (poliquistosis renal autosómica dominante). El estudio adolece de defectos importantes, pero muestra un efecto sostenido de la medicación al disminuir el deterioro del FGe. Aunque aparte la magnitud de esta disminución del declive (alrededor de 1 ml/min/año) parece poco significativa, el impacto tras años de tratamiento es importante.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Poliquistosis renal autosómica dominante

**Subespecialidad:** Tratamiento

**Tipo de artículo:** Extensión abierta de ensayo clínico aleatorizado

**Palabras clave:** Poliquistosis renal autosómica dominante. Tolvaptán. Tratamiento precoz. Tratamiento tardío

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Medio

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Medio-alto

### Conflicto de intereses

La Dra. Torra declara haber sido miembro del IDMC (Independent Data Monitoring Committee) del estudio TEMPO y haber recibido honorarios en concepto de charlas para Otsuka.

## ¿El tratamiento con dosis altas de colecalciferol mejora el control del hiperparatiroidismo en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4?

Westerberg PA, Sterner G, Ljunggren O, Isaksson E, Elvarson F, Dezfoulian H, et al. High doses of colecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3–4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:466-71.

Análisis crítico: **Laura Medina Zahonero, María Pérez Fernández, Roberto Alcázar Arroyo\***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

*NefroPlus* 2018;10(2):35-38

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Se trata de un ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado entre marzo de 2012 y marzo de 2014, con un seguimiento de 12 semanas. Se realizó evaluación de los pacientes en el momento de la inclusión (basal) y, posteriormente, a las 6 y 12 semanas. Registrado como ensayo clínico: EudraCT 2011-002586-38.

### ■ Asignación



Aleatorización por bloques, en proporción 1-1.

### ■ Enmascaramiento



Doble ciego.

### ■ Ámbito



Pacientes reclutados desde consultas externas de nefrología en 3 centros suecos.

### ■ Pacientes



#### Criterios de inclusión

Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grados 3 y 4 de entre 18 y 85 años, con hormona paratiroidea (PTH) por encima de 6,8 pmol/l (68,4 pg/ml) y 25-OH vitamina D < 75 nmol/l (30,0 ng/ml).

#### Criterios de exclusión

No se incluyeron pacientes con previsión de comenzar terapia renal sustitutiva en 6 meses, calcio iónico > 1,3 mmol/l, pacientes con enfermedad inflamatoria sistémica aguda o crónica, mujeres embarazadas, trasplantados renales, pacientes diagnosticados de alguna patología con afectación del metabolismo mineral, malabsorción, hiperparatiroidismo primario o neoplasia activa. Tampoco se incluyeron a los que estaban en tratamiento con paricalcitol o calcimiméticos, o aquellos con ergo- o colecalciferol a dosis altas (> 400 UI). Se aleatorizaron 49 pacientes al grupo placebo y 48 al grupo de tratamiento, aunque finalmente un paciente de cada uno de los grupos no se incluyó en los análisis

finales, por no disponer de un control basal o posterior a iniciar el tratamiento.

### ■ Intervención

- En el grupo tratamiento se administraron 8.000 UI diarias de colecalciferol en forma de 12 gotas al día de vitamina D<sub>3</sub> forte (Renapharma) 20.000 UI/ml.
- El grupo control recibió placebo con la misma presentación y posología, en viales idénticos, proporcionado por otro laboratorio.
- Ambos grupos recibieron el tratamiento durante 12 semanas consecutivas.

### ■ Variables de resultado

#### Variable principal

Cambio en los niveles de PTH tras 12 semanas de tratamiento con vitamina D.

#### Variables secundarias

Cambios en los niveles de PTH tras 6 semanas de tratamiento, escalas de "fatiga", fuerza de prensión y variables bioquímicas, como niveles de 25-OH vitamina D, 1,25-OH vitamina D, calcio iónico, calcio total, fósforo, excreción urinaria de fósforo y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23).

### ■ Tamaño muestral



Se estimó un número necesario de 45 pacientes en el grupo de tratamiento para demostrar un 30% de diferencia, con un poder estadístico del 80% y una  $p < 0,05$  en los niveles de PTH entre ambos grupos tras las 12 semanas de seguimiento establecidas. Para el cálculo del tamaño muestral se basaron en sus propios datos observacionales y en un estudio piloto previo, en el que también se administró colecalciferol a pacientes con ERC grados 3-4.

### ■ Estadística

El análisis se restringió a todos los pacientes que tomaron al menos una dosis del fármaco/placebo y tenían

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

como mínimo una determinación basal y otra tras iniciar la medicación. En total se incluyeron 47 pacientes en el grupo de tratamiento con calciferol y 48 en el grupo placebo. Se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.3, y la significación estadística se asignó con una  $p < 0,05$ .

#### ■ Promoción

El estudio fue patrocinado por Renapharma AB, que además proporcionó la medicación del estudio y participó en la recolección de datos. En la publicación, no se declaran los conflictos de intereses concretos de cada autor del estudio.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Ambos grupos fueron homogéneos, pero existían diferencias en la proporción entre varones y mujeres (un 80% de varones en el grupo placebo frente a un 56% en el grupo de tratamiento). El peso medio del grupo placebo fue superior al del control, y hubo una mayor proporción de ERC grado 4 (el 57 frente al 40%). Asimismo, los valores medios de 25-OH vitamina D en el grupo de tratamiento fueron más altos y las medias de PTH, inferiores con respecto al grupo control.

### Resultados de la variable principal

A las 12 semanas de seguimiento, los niveles de PTH del grupo tratado con colecalciferol disminuyeron 0,7 pmol/l (lo que equivale a 6,6 pg/ml), mientras que en el grupo placebo aumentaron 1,6 pmol/l (15 pg/ml).

### Resultados de las variables secundarias

- No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que consiguieron un descenso de niveles de PTH entre las 6 y las 12 semanas de seguimiento.
- En cuanto a los niveles de vitamina D, tanto 25-OH como 1,25-OH, como cabía esperar, aumentaron en el grupo de tratamiento y se mantuvieron estables en el grupo placebo ( $64,6 \pm 19,6$  ng/ml en el grupo de intervención frente a  $24,6 \pm 9,6$  ng/ml [ $p < 0,001$ ] en el grupo placebo).
- Los niveles de calcio permanecieron estables en el grupo de tratamiento, con un leve descenso en el grupo placebo ( $2,23 \pm 0,13$  mmol/l en el grupo de intervención frente a  $2,22 \pm 0,13$  mmol/l [ $p < 0,001$ ] en el grupo placebo).
- No hubo diferencias en cuanto a los niveles de fósforo, excreción urinaria de fosfato ni en los niveles de FGF23. Tampoco en ninguna de las escalas utilizadas para evaluar la fatiga ni en la fuerza de prensión.

### Análisis por subgrupos

Cuando se compararon los pacientes en función del grado de ERC, no se detectaron diferencias entre los grupos en la ERC grado 3. Sin embargo, en la ERC grado 4, sí se objetivó disminución de PTH en el grupo tratado (de 12,5 a 11,5 pmol/l), así como aumento en el grupo placebo (de 16,4 a 19,1 pmol/l) (diferencia media entre grupos 3,8 [6,5-1,1];  $p = 0,006$ ). Del mismo modo, en este grupo de pacientes, la disminución de PTH que se objetivó fue mayor en el grupo de pacientes con niveles basales de 25-OH vitamina D más baja. Igualmente, se comprobó que los pacientes que tenían unos niveles de 25-OH vitamina D normales también se beneficiaban del tratamiento con colecalciferol para el control de su hiperparatiroidismo.

### Efectos secundarios

Un número similar de pacientes llegó a la semana 12 de seguimiento (46 en cada grupo).

En total se registraron 56 efectos adversos (22 en el grupo control frente a 34 en el grupo de intervención); la mayoría fueron infecciones o sintomatología osteomuscular, ninguna de ellas relacionada con la medicación del estudio. No se observaron hipercalcemias. Tampoco hubo cambios en la media de filtrado glomerular estimado mediante cistatina C. Hubo 5 efectos adversos graves que requirieron hospitalización, 3 en el grupo de colecalciferol (infección respiratoria, tromboembolismo pulmonar y litiasis renal obstructiva, que no se consideró relacionada con el tratamiento).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Según los resultados obtenidos, los autores de este artículo destacan el efecto beneficioso que supone el tratamiento con altas dosis diarias de colecalciferol para el control del hiperparatiroidismo en pacientes con ERC grados 3 y 4. Además, resaltan la seguridad de las dosis elevadas de calciferol utilizadas (8.000 UI/día), ya que no se asociaron a hipercalcemia y/o deterioro del filtrado glomerular.

## ■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

El déficit de vitamina D, entendido como unos niveles séricos insuficientes, puede acelerar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. El trabajo que se analiza es el primer ensayo clínico que demuestra que, al menos a corto plazo, la administración de dosis elevadas de colecalciferol tiene un impacto positivo en los niveles de PTH en pacientes con ERC grados 3 y 4.

Desde el punto de vista metodológico, el diseño es fuerte, tanto en los criterios de inclusión como en la definición del tamaño muestral y de las variables primaria y secundarias. Sin embargo, las diferencias basales en los 2 grupos, tanto en la distribución por sexo como en el grado de ERC, plantean interrogantes sobre la aleatorización efectuada. Había mayor proporción de pacientes con ERC grado 4 en el grupo placebo (el 57 frente al 40%), lo que podría explicar las diferencias basales de niveles de iPTH (PTH intacta) entre ambos grupos (13,1 pmol/l [123,53 pg/ml] frente a 10,9 pg/ml [102,8 pg/ml]; placebo frente a intervención), aunque no alcanzaron significación estadística.

Los resultados son claros, si bien hay que asumírselos con prudencia antes de trasladarlos a la práctica clínica:

- A las 12 semanas, tiempo apropiado para valorar el efecto de la intervención sobre los niveles de PTH, la media de PTH disminuyó 0,4 pmol/l (3,8 pg/ml) en el grupo que recibió colecalciferol, y aumentó 2,1 pmol/l (19,8 pg/ml) en el grupo placebo, cifras indicativas de una menor progresión del hiperparatiroidismo, aunque clínicamente poco relevantes. Por otro lado, el mayor efecto supresor de PTH dentro de los pacientes tratados que parten de niveles de 25-OH vitamina D basales inferiores era algo esperable, puesto que se benefician ante una posible situación de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D.
- Los autores utilizan dosis altas de vitamina D: 8.000 UI/día, 240.000 UI/mes. No existe consenso sobre cuál es la posología más adecuada para tratar el déficit de vitamina D en la ERC. Las guías KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) sugieren 1.000-2.000 UI/día en el déficit de vitamina D, si bien reconocen que podrían ser necesarios planes terapéuticos más agresivos<sup>1</sup>. Los esquemas propuestos varían entre 30.000 y 100.000 UI/mes<sup>2</sup>. Las dosis tan elevadas de vitamina D utilizadas por los autores consiguieron normalizar la vitamina D en todos los pacientes en 12 semanas, sin detectar hipercalcemia ni efectos secundarios distintos al grupo placebo. Mantener estas dosis tan elevadas en el tiempo ¿permitiría mantener la no progresión bioquímica del hiperparatiroidismo?, ¿se asociaría a mayor tasa de efectos secundarios (hipercalcemia, hipercalciuria-litiasis, calcificación vascular)?
- Las diferencias en los parámetros bioquímicos observados (niveles de PTH) no se tradujeron en una mejoría en la sintomatología de los pacientes tras evaluar escalas de fatiga física, mental y de fuerza de presión.
- Por último, no puede descartarse que con el esquema utilizado por los autores no aumente el riesgo de efectos secundarios, como la litiasis renal. Es llamativo que los autores midieron la fosfaturia pero no la calciuria, lo que habría sido muy interesante, especialmente en pacientes con antecedentes de litiasis cálcica. De hecho, una paciente del grupo de intervención presentó una complicación secundaria a litiasis obstructiva, que se consideró que no fue un efecto secundario del tratamiento porque ya presentaba litiasis renal en un estudio de imagen previo. Los autores no realizaron tampoco una encuesta dietética para evaluar la ingesta media diaria de calcio.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

De acuerdo con lo expuesto anteriormente consideramos, por tanto, que se trata de un estudio con relevancia clínica condicionada, que muestra la eficacia de una pauta muy agresiva de reposición de vitamina D nutricional para evitar la progresión a corto plazo del hiperparatiroidismo secundario en la ERC, sin efectos clínicos beneficiosos objetivables.

Sería conveniente analizar por separado a pacientes con diferentes grados de ERC y con grados distintos de déficit de vitamina D. Quizá, estos subanálisis puedan permitir identificar qué pacientes en concreto podrían beneficiarse más de este tratamiento con vitamina D para el control del hiperparatiroidismo secundario a ERC, sin olvidar la importancia de monitorizar de forma muy estrecha a los pacientes tratados con dosis altas de vitamina D, por las dudas sobre la seguridad de la pauta propuesta si se extendiera en el tiempo.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Hiperparatiroidismo

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Colecalciferol. Enfermedad renal crónica. Vitamina D. FGF23. Hiperparatiroidismo secundario

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado (GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja), 1b (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil (GRADE divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil), B (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. National Kidney Foundation, KDOQI. Evaluation and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [consultado 31-8-2018]. Disponible en: [https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-390B\\_LBA\\_KDOQI\\_BoneGuide.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-390B_LBA_KDOQI_BoneGuide.pdf)
2. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017;9:E328.

# ¿El agonista oral del receptor de ghrelina, MK-0677, aumenta los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en pacientes en hemodiálisis?

Campbell GA, Patrie JT, Gaylinn BD, Thorner MO, Bolton WK. Oral ghrelin receptor agonist MK-0677 increases serum insulin-like growth factor 1 in hemodialysis patients: a randomized blinded study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:523-30.

Análisis crítico: **David Arroyo, Rosa Camacho\***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

*NefroPlus* 2018;10(2):39-41

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de estudio y seguimiento

- Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, cruzado, doble ciego, comparado con placebo. Seguimiento de 1 mes, con un período de lavado de 1 mes entre los tiempos de intervención.

## ■ Asignación

- Aleatorización a recibir primero el fármaco de estudio y después placebo, o viceversa.

## ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

## ■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 3 centros de diálisis asociados a la Universidad de Virginia.

## ■ Pacientes

### ■ Criterios de inclusión

Pacientes en programa crónico de hemodiálisis de más de 3 meses de evolución.

### ■ Criterios de exclusión

Índice de masa corporal  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>; hipertiroidismo no controlado; hemoglobina  $\leq 10$  g/dl; hipertransaminasemia  $\geq 2$  veces el límite superior de normalidad; diabetes con hemoglobina glucosilada  $> 7\%$ , retinopatía diabética proliferativa o incapacidad para control glucémico ambulatorio diario; tratamiento activo o reciente con dosis de prednisona  $\geq 10$  mg diarios; consumo activo o reciente de anabolizantes u hormona del crecimiento (GH); lesión grave de órgano vital diferente al riñón (a criterio del investigador); evento cardiovascular o cerebrovascular agudo en los 6 meses previos; clínica de enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca reciente o grave; hipertensión arterial no controlada; neoplasia en los últimos 5 años (excepto carcinoma basocelular o escamoso, o carcinoma cervical in situ); síndrome de túnel carpiano; imposibili-

dad para entender o firmar el consentimiento informado o para adherirse al tratamiento; consumo de drogas o abuso de alcohol en los últimos 5 años; planes de cambio de centro de diálisis; participación reciente en otro ensayo clínico con fármaco; mujeres premenopáusicas gestantes, lactando o que no quisieran usar medidas contraceptivas; infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana); tratamiento con inhibidores del citocromo CYP3A4 en la semana previa.

## ■ Intervención

Administración oral de 25 mg diarios de MK-0677 o placebo durante 1 mes y, tras 1 mes de lavado, cambio al grupo contrario.

## ■ Variables de resultado

### ■ Variable principal

Niveles séricos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) tras 1 mes de tratamiento.

### ■ Variables secundarias

Niveles séricos de otras hormonas (ghrelina, leptina, adiponectina, insulina, hormona de crecimiento) y marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR] ultrasensible, interleucinas [IL] 1 $\beta$ , 6 y 10, y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ]).

## ■ Tamaño muestral



El tamaño muestral de 22 pacientes se calculó para detectar, con una potencia estadística del 80%, una ratio en la media geométrica de IGF-1 de 1,48 entre el grupo tratado y el grupo placebo.

## ■ Estadística

Los datos se transformaron a escala logarítmica porque mostraban una mejor distribución normal. La variación se analizó con un modelo mixto lineal cruzado de 2 períodos.

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

### ■ Ética y registro

Los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado. El estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00395291.

### ■ Promoción y conflictos de intereses

El estudio se financió con becas del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (R21DK077372) y de los National Institutes of Health (M01RR000847) de Estados Unidos. Los autores no presentan conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, con una media de edad de 53 años y predominio de varones (72,7%). También predominaban los pacientes de raza afroamericana (77,3%). La etiología más frecuente de enfermedad renal fue la hipertensión arterial. El tiempo medio en terapia renal sustitutiva era de 4,5 años (rango intercuartílico, 1,3-7,8). Entre las medicaciones prescritas con mayor frecuencia se incluyen: agentes estimulantes de la eritropoyesis, antihipertensivos y vitamina D (95%), quelantes del fósforo (91%); suplementos dietéticos (86%); y medicamentos para síntomas gastrointestinales (77%). Dado el reducido tamaño muestral, no se realizaron análisis de subgrupos.

### Variable principal (tabla 1)

La media de concentración del IGF-1 tras 1 mes de tratamiento con MK-0677 se incrementó 1,76 veces (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,48-2,10;  $p < 0,001$ ), mientras que en el grupo placebo el incremento no fue significativo. La diferencia entre los incrementos de ambos grupos fue significativa ( $p < 0,001$ ). El análisis ajustado para la concentración basal de IGF-1 fue de 1,65 veces (IC del 95%, 1,33-2,04;  $p < 0,001$ ).

### Variables secundarias

No se encontraron cambios estadísticamente significativos en los valores de las medias de GH en ninguno de los 2 grupos. Tampoco se encontraron cambios significativos entre grupos en ninguna de las otras hormonas ni citocinas evaluadas (acil-ghrelina, desacil-ghrelina y ghrelina total; adiponectina; insulina; PCR ultrasensible; IL-1 $\beta$ , 6 y 10; TNF $\alpha$ , y esterasa).

Se observó un mayor aumento en la glucemia en el grupo tratado con MK-0677 (+31%; IC del 95%, 11-55), sin variación significativa en el grupo placebo ( $p = 0,048$  entre grupos). Al excluir a los 3 pacientes diabéticos del estudio, el aumento en el grupo tratado fue menor (+12%; IC del 95%, 2-23), pero la comparación entre grupos no fue estadísticamente significativa.

Hubo un aumento de peso en el grupo de tratamiento (+1,6 kg; IC del 95%, 0,6-2,5), que no fue significativo ni en el grupo placebo ni en la comparación entre grupos.

### Efectos secundarios

No se encontraron efectos adversos importantes atribuibles al tratamiento con MK-0677.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento oral con MK-0677 incrementa los niveles del IGF-1 a través de su acción como agonista del receptor de ghrelina, lo que podría conllevar un efecto clínicamente beneficioso en pacientes con enfermedad renal avanzada y desgaste proteico energético.

**Tabla 1. Diferencias estadísticamente significativas en variables primarias y secundarias**

Variable	Grupo MK-0677			Grupo placebo			Valor de p entre grupos
	Variación	IC del 95%	p	Variación	IC del 95%	p	
<b>Aumento de media IGF-1</b>	1,76	1,48-2,10	< 0,001	1,07	0,89-1,27	0,718	< 0,001
<b>Media glucosa (%)</b>	31	11-55	0,003	0	-15 a 19	0,977	0,048
<b>Media peso (kg)</b>	1,6	0,6-2,5	0,001	0,5	-0,4 a 1,5	0,237	0,159

IC: intervalo de confianza; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El síndrome de desgaste proteico energético (SDPE) es un problema importante en los pacientes con enfermedad renal avanzada, especialmente aquellos en hemodiálisis periódica. La importancia de este síndrome radica tanto en su alta prevalencia como en su impacto clínico directo<sup>1</sup>. Varios estudios han demostrado que un peor estado nutricional se asocia a una menor supervivencia.

Las opciones terapéuticas para el SDPE son limitadas, más allá de la suplementación enteral o parenteral<sup>2</sup>. Muchos estudios han demostrado que el tratamiento con GH mejora múltiples parámetros de nutrición y composición corporal, pero aún no se ha conseguido confirmar un efecto positivo sobre la supervivencia. Además, la GH recombinante se debe administrar por vía subcutánea, y no está exenta de efectos secundarios<sup>3</sup>. Otras opciones con fármacos orexígenos o anabolizantes presentan una evidencia insuficiente.

El presente estudio demuestra que la activación del receptor de ghrelina MK-0677 aumenta los niveles séricos de IGF-1 en pacientes en hemodiálisis, tal como se había demostrado previamente en sujetos sanos y en población anciana. El ensayo está metodológicamente bien diseñado e interpretado.

Los autores del estudio especulan que el tratamiento con MK-0677 debería producir efectos anabolizantes positivos similares al tratamiento con GH, ya que genera una elevación concordante de la glucemia. Asumen que estos efectos positivos se conseguirían con las ventajas de un tratamiento oral y sin alterar el ritmo fisiológico de secreción de GH. Por otro lado, también suponen unos resultados más beneficiosos que los del tratamiento con GH recombinante, ya que tendrían un efecto más parecido al de la acil-ghrelina, con mayor efecto orexígeno y sin generar lipólisis.

Cabe destacar algunas de las limitaciones: además del pequeño tamaño muestral y del corto período de seguimiento, hay que citar la alta tasa de pacientes afroamericanos, lo que puede limitar la traslación de resultados a nuestro entorno.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La administración de MK-0677 en pacientes en hemodiálisis aumenta los niveles séricos de IGF-1. Los potenciales efectos beneficiosos a nivel clínico se deben comprobar en ensayos clínicos aleatorizados adecuadamente diseñados.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Desgaste proteico energético

**Subespecialidad:** Hemodiálisis

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Agonista del receptor de ghrelina. Desgaste proteico energético. Factor de crecimiento insulínico tipo 1. MK-0677

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1b (CEBM)

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A (CEBM)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Ardúan A, et al. Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrología*. 2014;34:507-19.
2. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013;84:1096-107.
3. Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, Djurhuus CB, El Nahas M, Feldt-Rasmussen B, et al. OPPORTUNITY™: a large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4095-103.



# ¿Pueden el tratamiento con alanil-glutamina y el abordaje de depleción y enriquecimiento proteico peritoneal optimizar el análisis proteómico del efluente peritoneal y revelar nuevas aproximaciones fisiopatológicas?

Herzog R, Böhm M, Unterwurzacher M, Wagner A, Parapatics K, Májek P, et al. Effects of Alanyl-Glutamine Treatment on the Peritoneal Dialysis Effluent Proteome Reveal Pathomechanism-Associated Molecular Signatures. *Mol Cell Proteomics*. 2018;17:516-32.

Análisis crítico: **Marta Ossorio, Gloria del Peso, María Auxiliadora Bajo\***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

NefroPlus 2018;10(2):42-44

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico fase I/II, prospectivo, abierto, aleatorizado y controlado de 2 períodos.

## ■ Asignación

- Aleatoria y cruzada.

## ■ Enmascaramiento

- Asignación y seguimiento no enmascarado.

## ■ Ámbito

- Departamento de Nefrología de la Universidad Médica de Viena (Austria).

## ■ Pacientes

- Se incluyeron 20 pacientes en diálisis peritoneal (DP), estables y sin episodios de peritonitis en los últimos 2 meses. Se recogieron 2 muestras de efluente peritoneal (EP) de cada paciente, que se obtuvieron tras la realización de 2 test de equilibrio peritoneal: uno con solución de DP convencional (Dianeal®, glucosa al 3,86%, Baxter IL, EE. UU.) y otro con dicha solución suplementada con alanil-glutamina (AlaGln) (8 mM, Dipeptiven, Fresenius). Los estudios se realizaron según un orden aleatorizado y con un intervalo entre ambos de 28 a 35 días.

## ■ Intervención

Se analizó la composición proteica del EP, y se comparó el estándar con el suplementado con AlaGln. Las muestras se procesaron mediante depleción de proteínas plasmáticas altamente prevalentes en EP y enriquecimiento posterior de proteínas de baja abundancia (CPLL), según la técnica desarrollada previamente en EP artificial. Inicialmente se incubó el EP enfrentándolo a una librería de péptidos ligando (CPLL), y se sometió a un análisis mediante electroforesis diferencial bidimensional (2D-DIGE), que permitió equilibrar la proporción de proteínas altamente prevalentes e identifi-

car y retener a las proteínas menos abundantes, que, en consecuencia, quedaron relativamente enriquecidas. Posteriormente se realizó un análisis preciso de separación, detección y cuantificación de estas mediante preparación de muestra asistida por filtro (FASP), tinción en geles de inmunofluorescencia, etiquetado isobárico de masas en tándem (TMT) y marcado diferencial de las muestras (TMT 6-plex). Posteriormente se mezclaron y se analizaron mediante inversión bidimensional inversa con espectrometría de masas por cromatografía líquida en fase (2D RP/RP LC-MS), seguido de estimación de abundancia computacional (Skyline y Top3) y cálculo de relación (Isobar).

## ■ Variables de resultado

Las variables principales fueron:

- La identificación de proteínas del EP tras el procesamiento de depleción y enriquecimiento proteico peritoneal (CPLL), y su comparación en soluciones suplementadas con AlaGln frente a estándar.
- La interpretación de los procesos biológicos implicados en función de la expresión proteica peritoneal, con o sin tratamiento con AlaGln, con extrapolación de estos sobre el riesgo peritoneal.

## ■ Tamaño muestral



El cálculo del tamaño muestral se basó en el parámetro de resultado primario "expresión de proteína de choque térmico total (HSP)" en células del EP, esperando al menos un 30% de aumento en la medición de proteínas implicadas después del tratamiento con AlaGln en comparación con el grupo de control; con una desviación estándar menor a los 50 puntos porcentuales, según lo observado en estudios previos ex vivo y la bibliografía relacionada.

## ■ Promoción

No consta.

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

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Variables y resultados

- Mediante la técnica de depleción y enriquecimiento proteico (CPLL-FASP-TMT [CFT] LC-MS) se identificaron 2.506 proteínas en el EP, lo que supone un número 15 veces mayor del descrito en la bibliografía.
- De cada uno de los 20 pares de muestras que representan a un paciente, se identificaron 11.581 péptidos de promedio (rango, 7.574-14.234). Estos se asociaron a 1.289 proteínas identificadas (rango, 820-1.555) y a 1.322 grupos de proteínas (rango, 846-1.600).
- Con el enfoque CFT-LC-MS, la distribución de las proteínas identificadas se desplazó hacia la detección de las de origen celular, con una mayor proporción de las categorías “componente celular y organelas”, así como de los procesos biológicos metabólicos y celulares.
- El método CPLL no alteró la proporción proteica peritoneal, a diferencia de las técnicas de eliminación, y las proteínas plasmáticas (que se definieron con un patrón de proteínas típicas plasmáticas en relación con HPPDB [*human plasma proteome data base*]) se mantuvieron como las más prevalentes en EP.
- Se seleccionaron las 100 proteínas más abundantes y las 100 menos abundantes, en comparación con las plasmáticas, tratando de analizar sus roles biológicos. De entre las proteínas de mayor rango se identificaron 30 procesos con 13 subclases específicas (incluyendo “organización supramolecular fibrótica” y “desarrollo tisular”). De entre las proteínas de menor rango se identificaron 86 procesos con 21 subclases específicas (incluyendo la de “degranulación de neutrófilos”).
- En comparación con la suplementación de AlaGln sobre el EP, se identificaron 164 proteínas, de las que 85 estaban sobreexpresadas y 79, infraexpresadas. Esto incluyó 60 procesos biológicos asociados con 16 subclases específicas, principalmente relacionadas con la regulación inmune y del ARN.
- Las proteínas más abundantes en EP mostraron menos diferencias tras la suplementación con AlaGln y se centraron sobre todo en las redes IPA (*ingenuity pathway analysis*) de “Akt-Hsp”, “lipoproteínas y sistema del proteasoma” e “integrina B”. Los reguladores más fuertemente inhibidos incluyen interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factor transformador del crecimiento<sup>1</sup> y factor de crecimiento vascular (VEGF), lo que indica una regulación negativa de los procesos profibróticos y proangiogénicos. El uso de AlaGln también se relacionó con inhibición de la expresión de PRDM1 y VCAN (relacionados con fibrosis).
- El análisis de la variación de la muestra y la agrupación o *clustering* confirmaron que los cambios asociados con el tratamiento con AlaGln fueron más pequeños que el rango de variación entre pacientes.

### Efectos secundarios

No se reportan y no se aplican al realizarse el estudio ex vivo.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El análisis proteómico del EP mediante la técnica (CPLL-FASP-TMT) permite identificar y cuantificar mayor número de proteínas (15 veces más de lo conocido) y mecanismos fisiopatogénicos derivados. La suplementación del EP con AlaGln se asocia con una menor actividad de los mecanismos asociados a la lesión de la membrana y con la restauración de los procesos biológicos implicados en las respuestas al estrés y la defensa del huésped.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio se basa en un potente análisis y enfoque metodológico a través de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que cuenta con un tamaño muestral muy significativo dada la especificidad del tema que trata. Los autores aportan evidencias conceptuales en cuanto al tratamiento y análisis del EP como una de las más accesibles y directas fuentes de los biomarcadores implicados en los procesos biológicos relacionados con la DP (remodelado tisular y respuesta inmune de la membrana peritoneal). El estudio plantea el análisis del EP mediante la novedosa técnica de depleción y posterior enriquecimiento proteico CPLL, reforzando técnicas ya probadas sobre EP y ex vivo. Este abordaje permite salvar la excesiva prevalencia de proteínas plasmáticas y equilibrar las concentraciones de estas con las que derivan de procesos celulares, proporcionando la identificación de un mayor número de proteínas y procesos biológicos derivados, hasta 15 veces más que en abordajes previos. Además, el análisis individual de cada una de las 40 muestras de EP obtenidas minimiza la potencial pérdida de evidencia debida a la variabilidad interindividual entre pacientes y refuerza el tamaño muestral.

El estudio confirma la presencia de proteínas de mayor expresión relativa implicadas en procesos de fibrosis y formación de matriz extracelular derivados de la transición mesotelio mesenquimal (MMT) producida en la membrana peritoneal. Asimismo, se objetiva una menor expresión relativa de proteínas relacionadas con mecanismos de respuesta inmunitaria y al estrés oxidativo, que los autores proponen incluso como un primer paso para establecer el riesgo de infección peritoneal a nivel molecular. En el análisis com-

parativo de las muestras suplementadas o no con AlaGln, el estudio refuerza los resultados evidenciados en publicaciones previas, que asocian la suplementación con AlaGln con una mejor respuesta celular inmune, con menor riesgo de infecciones peritoneales, con un descenso de IFN- $\gamma$  y un menor remodelado profibrótico, con menor expresión de TGF- $\beta$ 1, VEGF, PRDM1 y VCAN. Desde los resultados obtenidos se plantean 2 abordajes de gran trascendencia clínica: *a*) la determinación de perfiles proteómicos que impliquen riesgo clínico para el paciente, tanto en términos de progresión a fibrosis o su mayor complicación (esclerosis peritoneal encapsulante), como de potencial riesgo incrementado de infecciones peritoneales, y *b*) la potencial modificación de los patrones proteicos del EP y, por tanto, de los procesos biológicos moleculares derivados, tras la suplementación de las soluciones de DP con factores como la AlaGln, propuestos como agentes dirigidos a nuevas dianas terapéuticas.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado, que analiza de forma novedosa el EP (mediante depleción y enriquecimiento proteico), que logra minimizar los sesgos relacionados con la variabilidad interindividual, los pequeños tamaños muestrales y la sobreexpresión de proteínas plasmáticas. Se identifican hasta 15 veces más proteínas en EP, asociándolas con procesos biológicos derivados, y se analizan comparativamente los efectos sobre estas de la suplementación de soluciones de DP con AlaGln, confirmando menor remodelado fibrótico y mayor inmunidad peritoneal.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Diálisis peritoneal

**Subespecialidad:** Análisis proteómico de efluente peritoneal

**Tipo de artículo:** Original

**Palabras clave:** Diálisis peritoneal. Efluente peritoneal. Ensayo clínico aleatorizado prospectivo. Estudio proteómico ex vivo. Depleción y enriquecimiento proteico de efluente peritoneal. Suplementación peritoneal con alanil-glutamina

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) o en la página web de Nefrología Basada en la Evidencia)

## ■ NOTAS CLÍNICAS

El EP es una fuente biológica inestimable, por su accesibilidad y riqueza biológica, para el estudio y seguimiento de los procesos asociados a la DP. Sin embargo, su procesamiento no ha sido fácil dadas sus características biológicas (abundancia de proteínas plasmáticas filtradas, concentración diluida en grandes volúmenes, variabilidad interindividual, etc.), y los abordajes realizados generalmente han incluido pequeños tamaños muestrales. Este estudio destaca por la optimización del abordaje proteómico del EP, y consigue la detección de un mayor espectro de proteínas implicadas en procesos biológicos claves, como la fibrosis y el remodelado peritoneal, y los mecanismos inmunes de defensa peritoneal. Además confirma la posibilidad de intervenir en estos procesos suplementando las soluciones de DP.

La suplementación del EP con AlaGln se relaciona con menor presencia de agentes importantes implicados en el remodelado profibrótico de la membrana peritoneal como TGF- $\beta$ 1 y VEGF<sup>1</sup>, que corrobora los datos obtenidos en un modelo de DP crónica en roedores<sup>2</sup>. Además, la inhibición asociada a AlaGln de PRDM1 y VCAN, moléculas implicadas en el desarrollo de matriz extracelular y fibrosis, es también especialmente relevante.

Estos hallazgos plantean una nueva vía terapéutica a través del EP, de gran trascendencia clínica y accesibilidad, incluso extrapolable a otros procesos y líquidos peritoneales (ascitis, etc.), por lo que son necesarios más estudios.

### Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopes Barreto D, Krediet RT. Current status and practical use of effluent biomarkers in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:823-33.
2. Ferrantelli E, Liappas G, Vila Cuenca M, Keuning ED, Foster TL, Vervloet MG, et al. The dipeptide alanyl-glutamine ameliorates peritoneal fibrosis and attenuates IL-17 dependent pathways during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2016;89:625-35.

## ¿Es superior la técnica laparoscópica frente a la cirugía abierta en la implantación del catéter peritoneal?

Van Laanen JHH, Cornelis T, Mees BM, Litjens EJ, Van Loon MM, Tordoir JHM, et al. Randomized controlled trial comparing open versus laparoscopic placement of a peritoneal dialysis catheter and outcomes: The CAPD I trial. *Perit Dial Int.* 2018;38:104-12.

Análisis crítico: **Nuria Aresté Fosalba, Mercedes Salgueira Lazo\***

Servicio de Nefrología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

NefroPlus 2018;10(2):45-48

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, aleatorizado, unicéntrico, que compara 2 técnicas de implantación de catéter peritoneal (CP), realizado desde marzo de 2010 hasta marzo de 2016, con seguimiento máximo de 56 semanas. Registrado en [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl): NTR 2066.

### ■ Asignación

- Aleatorizado en proporción 1:1. La aleatorización se llevó a cabo mediante 100 sobres (50 para cada tipo de intervención) sellados, opacos, que una persona ajena al estudio extraía de una caja cerrada el día de la intervención.

### ■ Enmascaramiento

- El estudio no fue ciego porque las características intrínsecas de cada intervención imposibilitaban el enmascaramiento.

### ■ Ámbito

- Los pacientes fueron reclutados en un único centro (Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos).

### ■ Pacientes

#### ■ Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que habían elegido tratamiento con diálisis peritoneal (DP). No se excluyeron pacientes que habían tenido CP previo (reimplantaciones) e intervenciones abdominales previas (hernias o resecciones intestinales).

#### ■ Criterios de exclusión

Pacientes con expectativa de vida menor de 1 año o con proceso maligno abdominal, pacientes que no desearan participar o no firmaran el consentimiento informado, o que precisaran un procedimiento quirúrgico combinado en abdomen no relacionado con la inserción del CP.

### ■ Intervenciones

Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por los mismos cirujanos y se usó el mismo tipo de CP

(recto con 2 *cuffs* y porción intraabdominal terminada en "cola de cerdo").

De los 111 pacientes cribados, 16 se excluyeron (9 no cumplían criterios de inclusión, 5 rechazaron participar y 2 se excluyeron por razones logísticas). Se aleatorizaron 95 pacientes de la siguiente manera:

- Intervención quirúrgica abierta (n = 46): incisión paramedial, *cuff* distal fijado entre ambas vainas de los rectos y *cuff* proximal en tejido subcutáneo a más de 2 cm del orificio de salida del CP.
- Técnica laparoscópica (n = 49): neumoperitoneo realizado con trocar de Hasson. Posteriormente se usó un trocar de 7 mm (a través del cual se introducía el CP), que realizaba tunelización a través de la vaina de los rectos y entraba en la cavidad peritoneal en el punto donde iba a ir el *cuff* distal. El *cuff* proximal se alojaba en túnel subcutáneo a más de 2 cm del orificio de salida del CP. Se realizó inspección de adherencias y, en los casos que lo precisaron, se efectuó adhesiolisis y se comprobó la correcta posición de la punta del catéter. Por protocolo del estudio, no se realizaron técnicas avanzadas como omentopexia u omentectomía.

En ambas técnicas se comprobó el funcionamiento del catéter al finalizar el procedimiento instilando 1,25 l de icodextrina, drenando unos 200 ml y dejando la solución restante en el abdomen para minimizar el riesgo de adherencias.

En ninguno de los procedimientos se realizó fijación intraabdominal del catéter con suturas.

### ■ Variables de resultado

#### ■ Variable principal

Adecuado funcionamiento del CP a las 2-4 semanas de la implantación (sin alteraciones mecánicas ni fugas). Otras variables principales fueron morbilidad intrahospitalaria e infecciones posoperatorias (hasta 4 semanas posintervención).

#### ■ Variables secundarias

Peritonitis, infecciones del orificio de salida del CP o túnel, o necesidad de retirada del catéter por cualquier causa después de 4 semanas. Supervivencia del catéter.

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

### ■ Tamaño muestral



Estimado en 92 pacientes (46 por grupo), con un índice teórico de fracaso de la cirugía abierta del 36% frente a la laparoscopia, del 12%, y una potencia estadística mayor del 80% y error tipo I del 5%.

### ■ Estadística

Análisis por intención de tratar. Se han utilizado test estadísticos habituales: U de Mann Whitney y  $\chi^2$ , se-

gún las variables, y test de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el programa SPSS versión 23.

### ■ Promoción

El estudio no refiere tener promotor. Los autores no declaran conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

De los 95 pacientes aleatorizados hubo 5 pérdidas de seguimiento (2 en el grupo de cirugía abierta y 3 en el de laparoscopia), por lo que se realizó el seguimiento a 44 pacientes en el grupo de cirugía abierta y a 46 en el grupo de laparoscopia.

Los grupos eran homogéneos, con predominio de varones (59%) y sin diferencias significativas en cuanto a edad media (63 años), existencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca, índice de masa corporal ( $26 \text{ kg/m}^2$ ), número de catéteres previos (15%) o cirugía previa abdominal (22%). Sin embargo, sí hubo diferencias en aquellos con cirugía previa abdominal: los pacientes en el grupo de laparoscopia tenían un mayor número de laparotomías medias frente a los de cirugía abierta (el 35 frente al 14%;  $p < 0,02$ ).

### Características de la intervención

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo medio operatorio (37 min), la reparación de hernias (5%) y el tiempo de estancia hospitalaria (2,7 días). En el grupo de laparoscopia se practicó adhesiolisis en 4 pacientes (7%).

### Variable principal

Se objetivó un adecuado funcionamiento del catéter a las 2-4 semanas en 34 de los pacientes de cirugía abierta, frente a 32 pacientes de laparoscopia (el 77 frente al 70%;  $p = 0,48$ ).

Otras variables fueron:

- Morbilidad intrahospitalaria: 6 pacientes (el 7%, 3 de cada grupo) presentaron alguna complicación: 1 infección de la herida y 2 infecciones del orificio de salida en el grupo de cirugía abierta, y 1 hemorragia intraabdominal, 1 evento cardíaco no fatal y 1 fuga a través de las heridas quirúrgicas en el grupo de laparoscopia.
- Mortalidad: 1 paciente en el grupo de cirugía abierta falleció a los 4 días por insuficiencia cardíaca grave conocida previamente.
- Causas de mal funcionamiento: 11 atrapamientos por el epiplón (4 en cirugía abierta y 7 en laparoscópica), 6 malposiciones del catéter (3 en cada grupo), en 2 casos existencia de adherencias (1 en cada grupo), 2 peritonitis que no se resolvieron con antibioterapia (1 en cada grupo), 1 hemorragia intraabdominal y 1 fuga por heridas quirúrgicas con retirada de catéter en el grupo de laparoscopia y 1 fallecimiento en el grupo de cirugía abierta.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la funcionalidad del CP, que dependió de si el paciente tenía intervención abdominal, laparotomía media previa o en caso de reimplantaciones (cirugía abierta frente a laparoscopia: el 78 frente al 77%, el 50 frente al 69% y el 83 frente al 88%).

### Variabes secundarias

Seguimiento posterior a 4 semanas de la implantación.

- *Grupo de cirugía abierta*: 10 catéteres malfuncionantes (1 fallecimiento y 1 catéter retirado por peritonitis refractaria). Los 8 catéteres restantes se revisaron quirúrgicamente y se realizaron técnicas de omentectomía y fijación del catéter. Al final del seguimiento: 6 funcionantes.
- *Grupo de cirugía laparoscópica*: 14 catéteres malfuncionantes (2 retirados por hemorragia y fuga), 8 se revisaron con realización de técnicas de omentectomía y fijación del catéter. Al final del seguimiento: 6 funcionantes.
- *Supervivencia*: la mediana (rango) de seguimiento para los catéteres de cirugía abierta fue de 11 meses (0-56) y para los de laparoscopia, 5 meses (0-44). La supervivencia a 1 año fue del 70% para la cirugía abierta, frente al 60% en laparoscopia. Sin diferencias significativas en las curvas.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio demuestra que no hay diferencias en cuanto a funcionalidad y complicaciones en la implantación del CP mediante técnica laparoscópica frente a la cirugía abierta. Como interés del estudio destacan unos amplios criterios de inclusión, con alto porcentaje de reimplantaciones y cirugía abdominal previa. Consideran que la realización de técnicas avanzadas en laparoscopia podría mejorar los resultados a favor de esta última y, por ese motivo, han iniciado un nuevo estudio (CAPD II trial).

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El buen funcionamiento del CP es fundamental para la realización de la técnica de DP. En la última guía publicada por la International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) en relación con el acceso peritoneal<sup>1</sup>, se establecen una serie de recomendaciones como que exista un alto grado de experiencia en el equipo que va a implantar el CP, y en cuanto al tipo de intervención no hay evidencia que permita recomendar un tipo sobre otro. La guía publicada por la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)<sup>2</sup> sobre implantación laparoscópica de catéteres peritoneales en 2014 hace una revisión exhaustiva de los estudios previos y metaanálisis que comparan distintas técnicas de implantación de CP. Sugiere que la técnica laparoscópica, por sus ventajas de visión directa de la colocación del CP y la posibilidad de realización de adhesiolisis o actuación sobre el epiplón (técnicas laparoscópicas avanzadas), estaría indicada en los pacientes con historia de cirugía abdominal o peritonitis previa, susceptibles de tolerar anestesia general. En el resto de situaciones podría usarse cualquiera de las técnicas existentes, siempre que se realizaran por personal entrenado y con experiencia (GRADE: nivel de evidencia bajo-moderado en la mayoría de los estudios).

La ausencia de estudios con evidencia alta en este tema hace que la realización de este ensayo aleatorizado tenga mucho interés clínico.

Las variables están bien definidas, pero, así como en las primarias quedan bien reflejados los resultados, se omiten parte de los resultados de las variables secundarias. En el artículo no se refiere, pero estimamos el riesgo relativo (RR) de mal funcionamiento del CP en la laparoscopia frente a la cirugía abierta en 1,34 (intervalo de confianza [IC], 0,67-2,69). Nos llama la atención que la supervivencia al año en ambos grupos sea inferior a la recomendada en las guías de la ISPD (supervivencia > 80% al año). En el estudio de supervivencia se observa que hay una alta proporción de pacientes censurados y no se han especificado los criterios de censura.

Como fortaleza del estudio hay que destacar que reproduce bastante la "población real de pacientes en DP": edad avanzada, alto porcentaje de reimplantaciones y cirugía abdominal previa.

Como debilidades, y a pesar de la aleatorización, hay diferencias en cuanto al número de laparotomías medias previas, que es mayor en el grupo de laparoscopia, si bien en este último grupo el protocolo permitía realizar adhesiolisis si era preciso.

Hemos estimado los RR de malfuncionamiento del CP en laparoscopia frente a cirugía abierta en la situación de cirugía previa abdominal, laparotomía media y reimplantación del CP, y fueron: RR: 1,05 (IC, 0,35-3,12), RR: 0,63 (IC, 0,21-1,84) y RR: 0,75 (IC, 0,06-9,72), respectivamente.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio no permite concluir que la técnica laparoscópica sea superior a la técnica quirúrgica abierta en la implantación de catéteres peritoneales.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Implantación de catéter peritoneal

**Subespecialidad:** Diálisis peritoneal

**Tipo de artículo:** Ensayo clínico aleatorizado

**Palabras clave:** Diálisis peritoneal. Catéter peritoneal. Laparoscopia. Cirugía abierta. CAPD I trial

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

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

### Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Figueiredo A, Goh BL, Jenkins S, Johnson DW, Mactier R, Ramalakshmi S, et al; International Society for Peritoneal Dialysis. Clinical practice guidelines for peritoneal access. *Perit Dial Int.* 2010;30:424-9.
2. Haggerty SP, Roth JS, Walsh D, Stefannidis D, Price R, Fanelli RD, et al; SAGES Guidelines Committee. Guidelines for laparoscopic peritoneal dialysis access surgery. *Surg Endosc.* 2014;28:3016-45.

## ¿Es eficaz la conversión de tacrolimus a ciclosporina A como tratamiento de la diabetes mellitus del postrasplante renal?

Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2018;7:1726-34.

Análisis crítico: **María Marques Vidas<sup>1,2</sup>, Paula López Sánchez<sup>2</sup>, José Portolés Pérez<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup> REDInREN RETIC 016/009/009 ISCIII RETYC. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

NefroPlus 2018;10(2):49-52

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio multicéntrico prospectivo, controlado, aleatorizado, estratificado, de grupos paralelos. Seguimiento de 12 meses.

### ■ Asignación



Aleatoria, no enmascarada.

### ■ Enmascaramiento



Ninguno.

### ■ Ámbito



Multicéntrico, con período de reclutamiento entre junio de 2008 y diciembre de 2012 en unidades de trasplante renal de Alemania y Bélgica.

### ■ Pacientes



Pacientes mayores de edad, receptores de primer o segundo trasplante renal al menos 6 meses antes de la inclusión, y en tratamiento con tacrolimus (TAC) desde el momento del trasplante renal, con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) postrasplante (DMPT) según los criterios de la American Diabetes Association de 2005, y en tratamiento con esteroides a dosis mínimas o sin estos en los 3 meses previos a la inclusión.

### ■ Intervenciones

Aleatorización centralizada, estratificada según el tipo de tratamiento antidiabético (ninguno/antidiabéticos orales/insulina), estatus serológico para el virus de la hepatitis C —VHC— (negativo/positivo) y tratamiento con esteroides (sí/no). Los pacientes asignados al grupo con TAC mantenían el mismo tratamiento con dosis ajustadas en función del régimen inmunosupresor (6-10 ng/ml en triple terapia y 6-12 ng/ml en biterapia). El grupo asignado a ciclosporina A (CsA) se convirtió a una dosis de inicio de 2-3 mg/kg/12 h a criterio del investigador, posteriormente ajustada a niveles C0 o C2: C0, 100-200 ng/ml o C2, 400-800 ng/ml, para

pacientes en triple terapia; C0, 150-250 ng/ml o C2, 600-1.000 ng/ml, en pacientes en biterapia. Se recomendó aumentar la dosis de MMF (micofenolato metilato) o de MPS-CE (micofenolato sódico con cubierta entérica) a 1.000 mg cada 12 h o a 720 mg cada 12 h, respectivamente, en el momento de la conversión a CsA para prevenir una posible disminución de la biodisponibilidad del fármaco en esta combinación.

### ■ Variables de resultado

#### Variable de resultado principal

Fue la resolución al año de la DMPT, definida como glucemia basal < 126 mg/dl o < 200 mg/dl a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa de 75 g, en ausencia de tratamiento hipoglucemiante.

#### Variables de resultado secundario

Fueron el efecto del cambio en el *control glucémico* estimado como glucemia basal, glucemia tras sobrecarga oral de glucosa y niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), así como la dosis de insulina y de otros fármacos hipoglucemiantes. Se registraron como variables de seguridad de la conversión la *tasa de rechazo agudo* y la *evolución de la función renal* estimada mediante creatinina sérica (Cs), tasa estimada de filtrado glomerular (TFGe-MDRD) y proteinuria. Aunque no figura en el diseño, se recogieron como efectos adversos (EA) o EA secundarios (EAS) los siguientes ítems: hipertensión arterial, fracaso renal agudo, cáncer, efectos secundarios de CsA (hiperplasia gingival o sobredosificación), efectos cardiovasculares, gastrointestinales, hematológicos, infecciones y otros.

### ■ Tamaño muestral



Inicialmente se diseñó con una potencia estadística del 90% y un error tipo I del 5% para detectar una tasa de remisión del 30% en el grupo con CsA, en comparación con una tasa hipotética de remisión espontánea de la DMPT del 10% en el grupo de TAC. Este estudio requería un número de 184 pacientes. Los autores se-

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



ñalan que, debido a una baja tasa de reclutamiento asociada a una sobreestimación de la tasa de remisión espontánea con TAC, se rediseñó el estudio en 2009, con una potencia del 80%. Se calculó un tamaño muestral de 44 pacientes por brazo, que se aumentó a 55 para compensar posibles pérdidas de seguimiento. El reclutamiento se cerró con 87 pacientes, sin que los autores explicaran la causa, aunque 2 pacientes del grupo de CsA se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión y un paciente del grupo control retiró su

consentimiento al conocer la asignación. Durante el estudio, un paciente falleció y uno de cada grupo retiró su consentimiento, y quedaron 41 pacientes en el grupo de CsA y 39 en el brazo de TAC.

#### ■ Promoción

Financiación mediante becas a la investigación independiente de Novartis Alemania y Bélgica. No se especifica relación de la industria en el diseño, en la evaluación de resultados o en la elaboración del manuscrito.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Agrupados por edad, sexo, índice de masa corporal y porcentaje de pacientes sin esteroides; los grupos fueron homogéneos en las variables demográficas, con predominio de raza caucásica (el 84% en el grupo de CsA y el 88% en el grupo de TAC). En el grupo de TAC hubo un mayor porcentaje de intolerancia hidrogenocarbonada pretrasplante (el 12 frente al 7% en el grupo de CsA;  $p = 0,48$ ), sin embargo, en el grupo de CsA hubo mayor porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de DM (el 17 frente al 8% en el grupo de TAC;  $p = 0,32$ ). El grupo de CsA presentó peor perfil inmunológico, con mayor número de incompatibilidades HLA (3,1 frente a 2,3;  $p < 0,05$ ) y una tendencia a mayor prevalencia de rechazos agudos previos (el 27 frente al 17%;  $p = 0,42$ ). En cuanto al uso de esteroides y el porcentaje de tratamiento hipoglucemiante oral y/o uso de insulina, los grupos fueron homogéneos.

### Variable principal

A los 12 meses, 14/41 pacientes del brazo de CsA (34,1%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 19,0-49,3) y 4/39 del TAC (10,2%; IC del 95%, 2,9-20,2) resolvieron la DMPT. Entre pacientes con tratamiento hipoglucemiante, ninguno en el brazo de TAC ha quedado libre de diabetes y 5/31 en el brazo de CsA sí lo está. La RAR (reducción absoluta de riesgo) fue del 23,9% (IC del 95%, 6,5-41,2%); la RRR (reducción relativa de riesgo) fue del 70,0% (IC del 95%, 17-89), y el número necesario para tratar (NNT) fue de 5 (IC del 95%, 3-16).

### Variables secundarias

- *Control glucémico global.* Mejor control en el grupo de CsA, con niveles menores de HbA1c y tendencia a glucemias más bajas.
- *Dosis de insulina y otros tratamientos hipoglucemiantes.* No hubo cambios en la dosis de insulina en los pacientes que permanecieron insulinizados a lo largo del período de seguimiento. La proporción de pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina al final del seguimiento fue inferior en el grupo de CsA. Sin embargo, en el grupo de TAC, el porcentaje de pacientes sin necesidad de tratamiento hipoglucemiante disminuyó al final del estudio ( $p = 0,001$ ).
- *Episodios de rechazo agudo.* Se registraron 4 pacientes que necesitaron tratamiento para rechazo agudo durante el período de seguimiento, 2 en cada brazo. No hubo diferencias en la graduación histológica del rechazo (*borderline* y "agudo celular") y ninguno requirió tratamiento de inducción con Ig antitímocítica.
- *Función del injerto.*
  - Cs y TFG: la Cs aumentó en ambos brazos a lo largo de los 12 meses de seguimiento, sin diferencias significativas entre los 2 brazos ( $p = 0,92$ ), pero sí intragrupo (CsA, 1,41 frente a 1,61 mg/dl;  $p < 0,0001$ ; TAC, 1,47 frente a 1,59 mg/dl;  $p = 0,047$ ). Hubo una disminución espejo de la TFG, sin diferencias intergrupos.
  - Proteinuria: no se menciona en los resultados, a pesar de estar especificada como una variable de seguridad en el diseño del estudio.

### Efectos secundarios

La conversión a CsA se asoció a un aumento de 10 mg/dl de lipoproteínas de baja densidad —LDL— ( $p = 0,013$ ). No hubo efectos en el control de la presión arterial o del peso. Hubo un aumento del número de infecciones en el grupo de CsA ( $n = 29$  frente a 15), sin significación estadística; de forma global, el número de EA y EAS fue superior en el grupo convertido a CsA, con un mayor porcentaje de EA y EAS declarados como relacionados con el fármaco en estudio. En el grupo de CsA, 2 pacientes suspendieron el fármaco debido a EA (hiperplasia gingival y deterioro de función renal) y en 6 casos se redujo la dosis. No hubo abandonos o disminución de la dosis del fármaco asociada a efectos adversos en el grupo de TAC.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La conversión a CsA logra la resolución de la DMPT o una mejoría significativa del control glucémico en un porcentaje significativamente superior respecto al tratamiento estándar con TAC. Los principales EA fueron el aumento en la tasa de infecciones y el incremento del cLDL (colesterol unido a LDL). La ausencia de resultados a largo plazo impide establecer la recomendación de la conversión de CsA de forma sistemática en los pacientes con DMPT.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La DMPT es una complicación frecuente en el trasplante renal y es una causa importante de pérdida del injerto y de morbimortalidad cardiovascular en el receptor. A pesar de ser objeto de algunos documentos de consenso relevantes<sup>1</sup>, no existe acuerdo sobre el abordaje de la inmunosupresión una vez establecida la DMPT.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la conversión a CsA en pacientes diagnosticados de DMPT, con un tiempo de seguimiento de 12 meses. Este no es un planteamiento novedoso, pero hasta la fecha no existían estudios prospectivos aleatorizados bien diseñados para evaluar la eficacia de la conversión de TAC a CsA.

Los autores analizan el efecto de la conversión en un estudio caso-control, de grupos paralelos, aleatorizados y estratificados acorde a los principales puntos de confusión, como son la gravedad del trastorno hidrocarbonado (inferida según el tipo de tratamiento hipoglucemiante), el estatus serológico VHC y el uso de esteroides. Esta metodología resulta fundamental a la hora de obtener resultados interpretables, dado el carácter multifactorial de la DMPT.

Obtienen como resultado la resolución de la DMPT y/o un control de esta sin necesidad de fármacos en un porcentaje de pacientes relevante (34 y 39%, respectivamente) respecto al grupo control tratado con TAC (10 y 13%, respectivamente). Se debe reseñar la tasa de remisión espontánea de la DMPT en el grupo de TAC: ocurre exclusivamente en pacientes que entran en el estudio sin tratamiento farmacológico (solo dieta y estilo de vida), y esto podría estar en relación con la disminución de la dosis de TAC a lo largo del estudio (basal, 5,9 [desviación estándar —DE—, 5,3 mg/día] frente a 12 meses, 4,4 [DE, 4,0 mg/día]), aunque no se detectaron diferencias en los niveles valle del fármaco.

La conversión se realizó ajustando la dosis de MMF en el grupo de CsA para prevenir una posible disminución de la biodisponibilidad del fármaco. Esta pauta no se asoció con EA importantes y tampoco con episodios de rechazo agudo, a pesar del mayor riesgo inmunológico teórico del grupo convertido a CsA, o modificación de la función del injerto durante el tiempo de seguimiento.

Este estudio presenta varios puntos débiles: tiene un alto porcentaje de pacientes de raza caucásica, lo que limita la extrapolación de los resultados a otras poblaciones; no logra alcanzar el tamaño muestral planteado en el diseño (a pesar de lo cual se decide cerrar el reclutamiento sin que se justifique la causa), y por último presenta un seguimiento demasiado corto (12 meses) para poder evaluar la eficacia y seguridad de la conversión a CsA.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Es un estudio que aborda una patología muy relevante en el paciente trasplantado, con un diseño bien realizado, diseñado especialmente en lo referente a la estratificación de pacientes. Sin embargo, no logra extraer conclusiones que sean trasladables a la práctica clínica habitual debido a un tiempo de seguimiento y a un tamaño muestral demasiado ajustados para lograr este objetivo.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Diabetes mellitus del postrasplante

**Subespecialidad:** Trasplante renal

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Diabetes mellitus del postrasplante. Tacrolimus. Ciclosporina A. Conversión. Ensayo clínico. Rechazo agudo. Función del injerto. Infección. Efectos adversos

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Sharif A, Hecking M, De Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014;14:1992-2000.

## ¿Es la grasa epicárdica un indicador útil del riesgo cardiovascular de los pacientes sometidos a trasplante renal?

Yazbek DC, Carvalho AB, Barros CS, Medina Pestana JO, Rochitte CE, Dos Santos Filho RD, et al. Is there relationship between epicardial fat and cardiovascular parameters in incident kidney transplant patients? A post-hoc analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0191009.

Análisis crítico: **Álex Gutiérrez-Dalmau\***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. IIS Aragón. Zaragoza

NefroPlus 2018;10(2):53-55

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo de cohortes, partiendo del análisis post-hoc de la población incluida en un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado en trasplantes renales incidentes. El período de inclusión de pacientes fue del 26-9-2007 al 23-6-2009, y se completó un seguimiento de 1 año hasta junio de 2010.

### ■ Ámbito



Estudio de un único centro. Unidad de Trasplante Renal de la Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

### ■ Enmascaramiento



Ausente.

### ■ Pacientes



#### ■ Criterios de inclusión

Pacientes trasplantados renales incidentes en dicho centro y participantes en un ensayo clínico, en el que, en los primeros 60 días postrasplante, los pacientes se aleatorizaron a recibir o no recibir estatinas (Brazilian Clinical Trials Registry; RBR-32RFMB).

#### ■ Criterios de exclusión

- Edad menor de 18 o mayor de 60 años.
- Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.
- Antecedentes de un evento cardiovascular.
- Haber recibido estatinas en los 3 meses previos al trasplante.

Todos los pacientes recibieron esteroides en su régimen inmunosupresor, y se asignaron diferentes pautas farmacológicas en función del tipo de donante (vivo frente a cadáver), de la compatibilidad HLA y de la cifra de anticuerpos frente a panel (PRA).

### ■ Evaluaciones

A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada (TC) torácica tras su inclusión en el estudio y tras 12 meses de seguimiento. En dicha prueba se estimó volumétricamente la grasa epicárdica (GE)

mediante un *software* de procesamiento de imágenes (Vitrea Core Enterprise Suite Workstation-VES).

En todos los pacientes se evaluó también, basalmente y a los 12 meses de seguimiento, la presencia de calcificación coronaria en la TC, y la estructura y el funcionamiento cardíaco mediante ecocardiograma transtorácico.

Adicionalmente, se determinó en todos los pacientes, basalmente y a los 12 meses de seguimiento, los valores de glucosa, creatinina sérica, cistatina C, perfil lipídico, equilibrio ácido-base y proteína C reactiva.

### ■ Variables de resultado

Los pacientes se asignaron a 2 grupos según la variación volumétrica de la GE entre la estimación al inicio del estudio y a los 12 meses postrasplante (delta de GE [DGE]). Los pacientes con incremento (DGE > 0) se definieron como grupo de incremento de GE, mientras que aquellos con DGE < 0 se definieron como grupo de reducción de GE.

La variable de resultado principal fue la evolución en el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) a los 12 meses de seguimiento. Se examinó también la comparación de los parámetros bioquímicos y cardiovasculares entre ambos grupos.

### ■ Estadística

Se hizo un análisis inicial de las diferencias demográficas, antropométricas, bioquímicas y cardiovasculares entre los grupos de incremento o reducción de la GE, tanto en el punto basal como al final del seguimiento. Se analizó también la variación intragrupo de cada una de estas variables a lo largo del estudio. Como es habitual, para las variables continuas, la comparación entre ambos grupos se realizó mediante los test de Student y Mann-Whitney, y la comparación intragrupo mediante los test de Student y Wilcoxon. La comparación de proporciones se realizó mediante la  $\chi^2$ , el test exacto de Fisher o el test de McNemar.

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

Para la identificación de la asociación entre los cambios de GE y el IMVI se utilizó un análisis longitudinal de medidas repetidas, mediante una ecuación de estimación generalizada (EEG). El modelo final se ajustó para las cifras de hipertensión arterial, glucemia e índice de calcificación coronaria. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS en su versión 15.

#### ■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declararon la ausencia de conflicto de intereses. El estudio recibió financiación de la Fundación de Promoción de la Investigación del estado de São Paulo (FAPESP), entidad pública asociada al Ministerio de Desarrollo Económico, Ciencia, Tecnología e Innovación de Brasil.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

En el estudio se incluyeron 98 pacientes, con una media de edad de 41 años, predominantemente varones (57%), y receptores de un trasplante renal de donante vivo (66%). El 64% de ellos mostró criterios de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) al inicio del estudio.

El volumen medio de GE fue de 318,6 ml al inicio y de 329,5 ml al final del estudio ( $p = 0,03$ ). El cambio medio de la GE fue de 9,12 ml (-14,5 a 28,2). Treinta y tres pacientes mostraron un DGE  $< 0$  y se clasificaron en el grupo de reducción, y 65 pacientes tuvieron un DGE  $> 0$  y se asignaron al grupo de incremento de GE.

El grupo de incremento de GE mostró un mayor aumento del índice de masa corporal (IMC), del perímetro abdominal y de la glucemia a lo largo del estudio, frente al grupo de reducción de GE.

El IMVI se redujo en ambos grupos a lo largo del estudio, aunque el grupo de incremento de la GE mostró una reducción menor del IMVI que el grupo de reducción de GE (-18 g/m<sup>2</sup> [-35 a -2] frente a -42 g/m<sup>2</sup> [-51 a -17], respectivamente;  $p = 0,048$ ). Además, si se considera la proporción de pacientes con una reducción del IMVI  $\geq 30\%$ , esta fue mayor en el grupo de reducción frente al de incremento de GE (el 44 frente al 16%;  $p = 0,043$ ).

El modelo multivariante de EEG no demostró diferencias significativas del IMVI entre los 2 grupos (efecto de grupo,  $p = 0,002$ ; efecto tiempo,  $p < 0,001$ ; interacción,  $p = 0,565$ ) y tampoco tras el ajuste por las covariables definidas.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores confirman que no ha podido demostrarse, en pacientes trasplantados renales incidentes y durante un seguimiento de 12 meses, una relación definitiva entre el cambio de la GE y el del IMVI, aunque sus hallazgos sí sugieren una asociación entre el aumento de GE y una menor reducción del IMVI postrasplante.

Los pacientes que muestran incremento del volumen de la GE postrasplante presentan también un mayor aumento del IMC, del perímetro abdominal y de la glucemia basal.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La GE, que constituye un compartimento específico de la grasa visceral, secreta diversas adipocinas proinflamatorias que podrían ser mediadoras de miocardiopatía y enfermedad coronaria. Ha podido demostrarse un incremento de la GE asociado a diferentes biomarcadores de daño miocárdico, y también a los estados de inflamación crónica, la obesidad y el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica<sup>1-3</sup>. Debido a estas asociaciones entre diversos estados patológicos y el aumento de la GE, se especula con que este último pueda tener un papel patogénico.

La estimación del volumen de la GE y su evolución en el tiempo son de especial interés en la población con trasplante renal, dada la pobreza de datos con que contamos al respecto. En este sentido, el estudio actual aporta datos muy relevantes, al tratarse de un estudio prospectivo, en pacientes trasplantados de novo en los primeros 60 días postrasplante, y contar con una metodología adecuada para la cuantificación volumétrica de la GE. Entre sus mayores limitaciones está el hecho de incluir solo a pacientes jóvenes (por debajo de 60 años), sin antecedentes de eventos cardiovasculares y con aclaramientos de creatinina  $> 30$  ml/min  $\times 1,73$  m<sup>2</sup>. Esta combinación de factores excluye a un colectivo muy numeroso entre los pacientes que actualmente se trasplantan en nuestro país.

El estudio demuestra que, en la población seleccionada, durante los primeros meses postrasplante se produce un aumento del volumen de GE, que se asocia al incremento del IMC, del perímetro abdominal y de la glucemia. Sin embargo, durante este mismo período los autores confirman, al igual que en numerosos estudios previos, que se produce una reducción del IMVI.

Para el análisis de la asociación entre ambos factores, los autores subdividen la muestra en 2 grupos, basándose en si el DGE está por encima o por debajo de 0. Esta clasificación es cuestionable, puesto que ignora el hecho de que haya pacientes que puedan tener valores del volumen de GE sin variación a lo largo del estudio. No tiene en cuenta la variabilidad de la estimación volumétrica de la GE mediante la metodología empleada por el estudio, ni tampoco predefine unos límites por encima y por debajo de la medida basal, para establecer la variación que resulta en una asignación diferente de los pacientes a cada grupo. Una mejor clasificación de los pacientes considerados en los grupos de incremento o reducción de la GE quizá hubiese arrojado resultados distintos.

Los hallazgos del estudio sugieren una relación inversa, en los primeros meses postrasplante, entre la evolución del volumen de GE y el IMVI, de modo que mayores incrementos de GE se traducen en una menor reducción del IMVI. Sin embargo, el modelo multivariante si se utiliza una EEG no es capaz de demostrar una relación significativa entre GE e IMVI, ni tampoco tras el ajuste por covariables. Un resultado que sin lugar a duda viene condicionado por una muestra pequeña y de bajo riesgo cardiovascular. Tanto el tamaño de la muestra como el hecho de que se trate de un estudio de un único centro limita el análisis de determinados factores que podrían ser relevantes, como es el caso de la pauta inmunosupresora empleada.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio epidemiológico prospectivo, realizado en los primeros 12 meses postrasplante, que aporta conocimiento sobre la evolución del volumen de GE en estos pacientes y su relación con otras variables antropométricas, analíticas y clínicas. La asociación de estas variaciones en el volumen de GE con la supervivencia de los pacientes, o con diferentes eventos clínicos, es un aspecto que no se ha abordado y que se deberá explorar en el futuro. En todo caso, los resultados se deben ampliar en una muestra mayor, en un estudio multicéntrico, y que incluya pacientes de edades por encima de los 60 años y de mayor riesgo cardiovascular.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Trasplante renal

**Subespecialidad:** Riesgo cardiovascular

**Tipo de artículo:** Pronóstico

**Palabras clave:** Grasa epicárdica. Hipertrofia ventricular izquierda. Trasplante renal. Riesgo cardiovascular. Tomografía computarizada torácica. Ecocardiograma Doppler

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada

**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).

### Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, Willems TP, Van Veldhuisen DJ, Rienstra M. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1559-66.
2. Kerr JD, Holden RM, Morton AR, Nolan RL, Hopman WM, Pruss CM, et al. Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013;14:26.
3. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Taguchi H, Yoshikawa J, et al. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Is Associated With Renal Dysfunction and Coronary Plaque Morphology on Multidetector Computed Tomography. *Circ J.* 2016;80:196-201.

# Mononeuritis múltiple y daño renal agudo: manifestación temprana de una enfermedad subyacente

Macarena Naranjo Arellano<sup>1</sup>, José Manuel Muñoz Terol<sup>1</sup>, Paula Batalha Caetano<sup>1</sup>, Mercedes Toro Ramos<sup>1</sup>, Carmen Alarcón Garcelan<sup>1</sup>, Elena Moreno Sánchez<sup>1</sup>, Rocío Cabrera Pérez<sup>2</sup>, José Luis Rocha Castilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2018;10(2):56-62

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## INTRODUCCIÓN

En las vasculitis crioglobulinémicas se produce una afectación sistémica de los pequeños y medianos vasos por el depósito de inmunocomplejos que contienen crioglobulinas. Pueden ser primarias o secundarias a diferentes procesos infecciosos, autoinmunes y hematológicas.

Presentamos el caso de una mujer previamente sana, que debutó con síntomas sistémicos inespecíficos, afectación neurológica progresiva y daño renal.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 45 años, con padre fallecido a los 46 años por complicaciones sistémicas tras un cuadro poliarticular. Antecedentes personales de atopia, episodios de lesiones urticariales y hernia discal L4-L5-S1. Tratamiento ocasional con etoricoxib, dosis puntuales de fosfomicina y furosemida previa al ingreso por edemas declives recientes.

Consultó por cuadro de astenia y debilidad progresiva en los 3 meses previos. Predominaba hipoestesia e hiperalgia en guante y calcetín bilateral, en mayor grado en mano izquierda, con déficit motor grave y febrícula ocasional, con algún episodio de molestias abdominales inespecíficas y autolimitadas.

A su ingreso se objetivó hipertensión grave (164/114 mmHg) y ausencia de edemas. En la exploración neurológica destacaba la abolición del reflejo bicipital y estilorrádial izquierdo, con balance motor bilateral disminuido, hipoestesia peroneal superficial, disestesias en ambas manos y fallos de artrocinética.

Se inició tratamiento con enalapril para el control tensional, sintomático para el dolor con pregabalina y se comenzó el estudio. Los resultados más significativos se muestran en la tabla 1.

## Otras pruebas

- Fondo de ojo, normal.
- Radiografía de tórax, normal.
- Frotis en sangre periférica, con trombocitosis reactiva sin esquistocitos valorables.
- Resonancia magnética craneal y cervical, moderada atrofia corticosubcortical difusa mayor de la esperada para la edad de la paciente, sin otros hallazgos destacables.
- Electroneurograma compatible con mononeuritis múltiple.
- Angio-TC de abdomen y pelvis normal, con riñones de aspecto normal y sin microaneurismas.
- Punción lumbar: líquido cefalorraquídeo (LCR) con 2 células/ $\mu$ l; 12 hematíes/ $\mu$ l; proteínas, 0,15 g/l; glucosa, 0,588 g/l; ADA (adenosina deaminasa), 2,2 U/l. Gram, cultivo y tinción Ziehl-Neelsen sin BAAR (bacilo ácido-alcohol resistente). Citometría de flujo de LCR, sin datos de infiltración por linfoma, sin células neoplásicas y ocasionales linfocitos reactivos.

## Evolución inicial

La paciente continuó con progresión de los síntomas neurológicos, deterioro progresivo de la función renal (creatinina, 1,3 mg/dl) y edemas, por lo que se inició tratamiento con metilprednisolona en bolos de 1 g intravenoso (i.v.) durante 3 días y ciclofosfamida 1 g i.v. Se realizaron una biopsia renal percutánea y una del nervio sural.

## Correspondencia: Macarena Naranjo Arellano

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

41013. Sevilla.

macarena.naranjo.sspa@juntadeandalucia.es

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

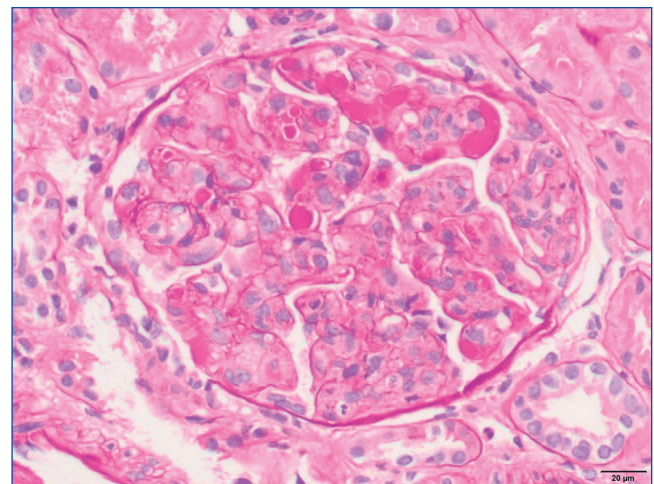
**Tabla 1. Pruebas complementarias al ingreso**

Urea	206 mg/dl
Creatinina	0,68 mg/dl
Na	129 mEq/l
K	5,7 mEq/l
Hematíes en elemental de orina	150 hematíes/ $\mu$ l
Proteínas en elemental de orina	150 mg/dl
Leucocitos en elemental de orina	150 leucocitos/ $\mu$ l
Bacteriuria	Presente
PCR	195 mg/l
Factor reumatoide	19,1 U/ml
VSG	96 mm
Hemoglobina	11,2 g/l
Leucocitos	25.000 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l
Plaquetas	502.000 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l
Ferritina	1.170 $\mu$ g/l
Ácido fólico	2,6 mmol/ml
Albumina	2,8 g/l
Colesterol	264 mg/dl
LDL	184 mg/dl
HDL	18 mg/dl
Triglicéridos	309 mg/dl
C3, C4 y C1q	Normales
IgG, IgM e IgA	Normales
Alfa 1 globulina	0,5 g/l
Alfa 2 globulina	1,1 g/l
B2-microglobulina	5,10 mg/l
ANA	Negativo
ANCA	Negativo
Anti-MBG	Negativo
Inmunocomplejos circulantes	Normales
VHC	Negativo
VIH	Negativo
VHB	Negativo
Sífilis <i>screening</i>	Negativo
Herpes virus	Negativo
CMV y VEB	Negativo
Parvovirus b19	Negativo
Hemocultivos y urocultivo	Negativos

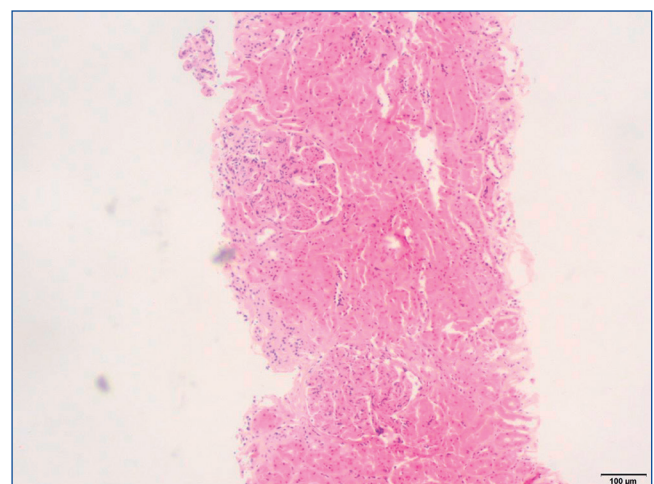
ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; CMV: citomegalovirus; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Ig: inmunoglobulinas; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MBG: membrana basal glomerular; PCR: proteína C reactiva; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Resultados anatomopatológicos**

- *Biopsia del nervio sural.* Intensa vasculitis de vaso mediano.
- *Biopsia renal.*
  - Microscopia óptica: 35 glomérulos, con cambios membranoproliferativos con hiper celularidad mesangial y proliferación endocapilar. Fibrosis intersticial/atrofia tubular < 10%. Vasos sin alteraciones relevantes. Seudotrombos hialinos intracapilares. En las figuras de 1 a 5 se muestran imágenes anatomopatológicas de microscopia óptica.
  - Inmunofluorescencia directa (IFD): en la IFD se objetivaron intensos depósitos granulares groseros de IgG e IgM en mesangio, capilares y en pseudotrombos hialinos equivalentes a los que se ven en la microscopia óptica, con el mismo patrón e intensidad se observa kappa y en menor medida lambda. Con el mismo patrón se observa también C3. En las figuras 6 a 10 se muestran imágenes anatomopatológicas de IFD.

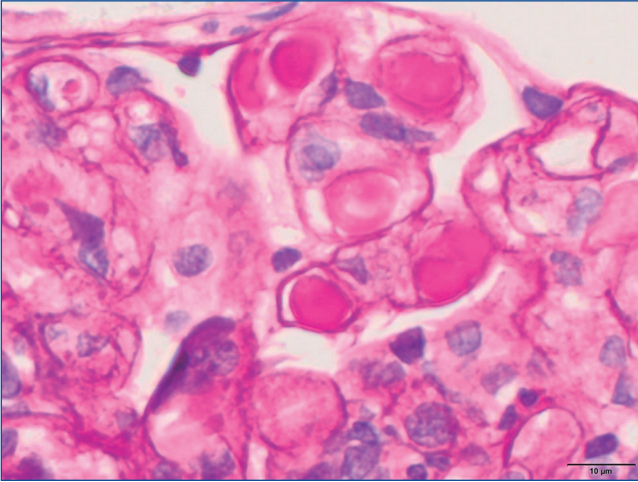


**Figura 1. Imagen anatomopatológica de microscopia óptica. Cambios membranoproliferativos.**

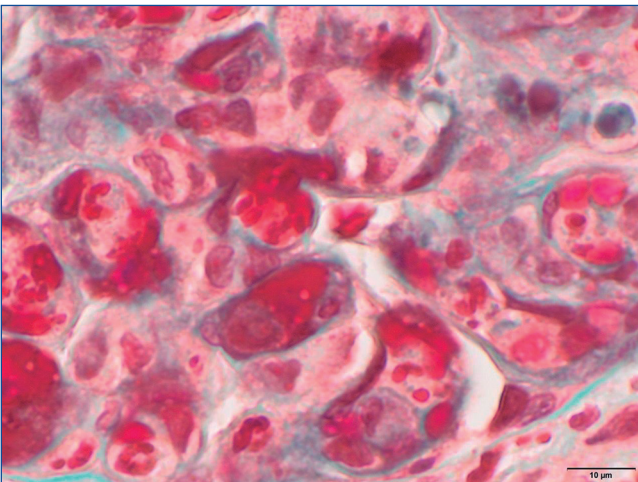


**Figura 2. Imagen anatomopatológica de microscopia óptica. Glomérulos hiper celulares.**

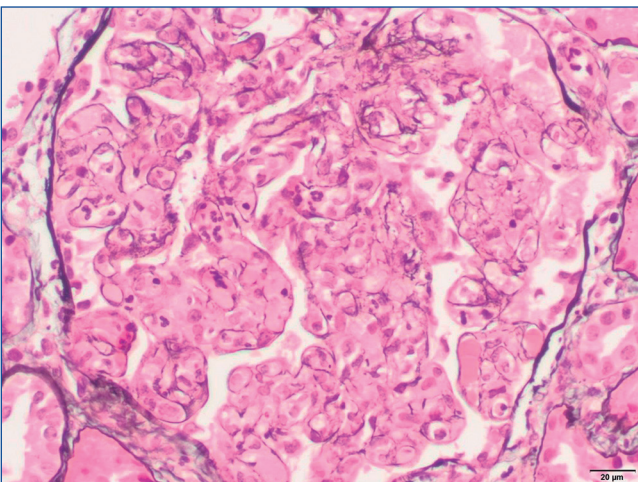




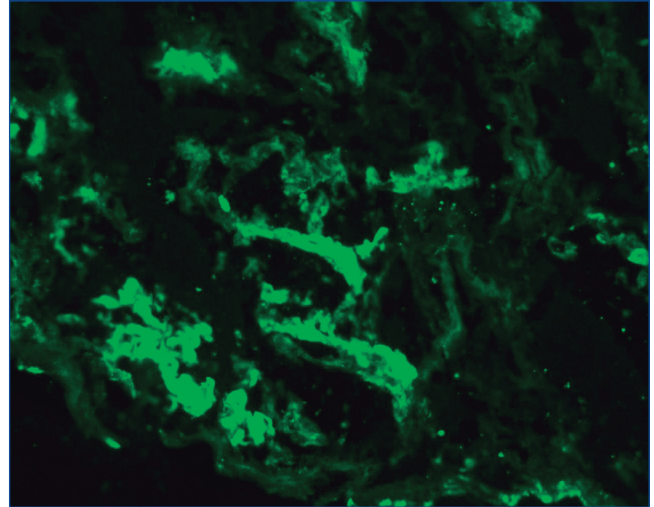
**Figura 3.** Imagen anatomopatológica de microscopía óptica. Trombos hialinos intraluminales.



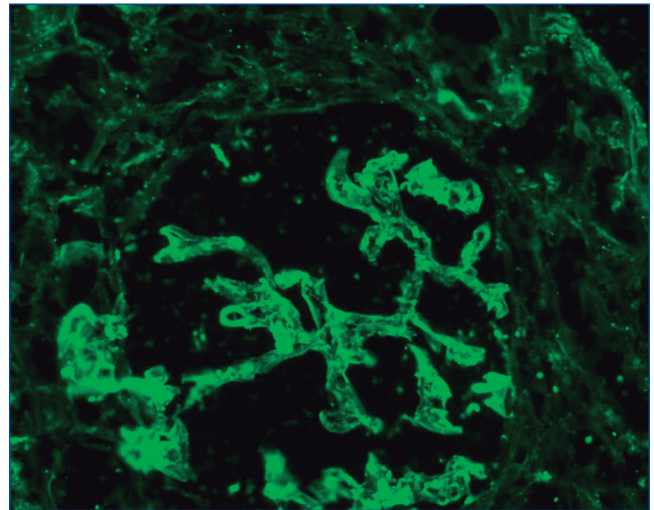
**Figura 4.** Imagen anatomopatológica de microscopía óptica. Trombos hialinos e hipercelularidad mesangial.



**Figura 5.** Imagen anatomopatológica de microscopía óptica. Patrón membranoproliferativo.



**Figura 6.** Imagen anatomopatológica de inmunofluorescencia directa. Depósito de IgG.

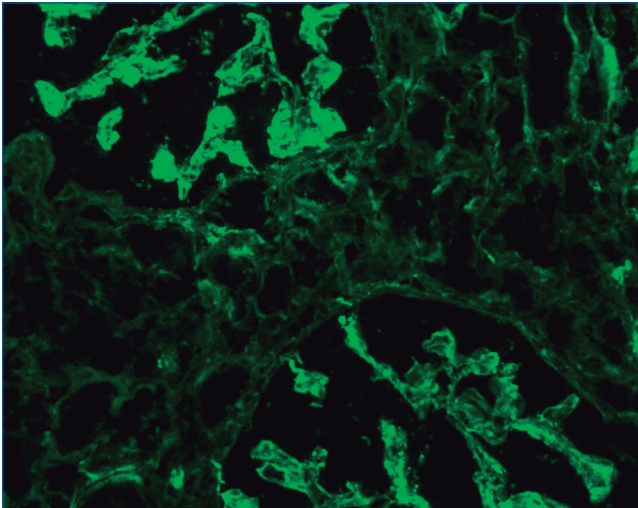


**Figura 7.** Imagen anatomopatológica de inmunofluorescencia directa. Depósito de IgM.

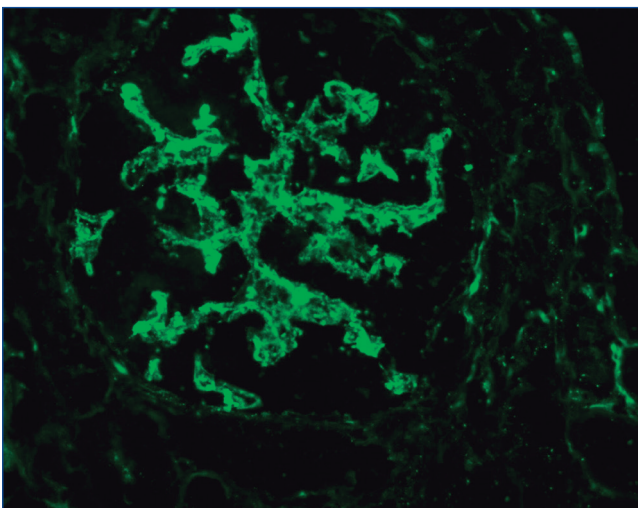
En la figura 11 se muestra el gráfico evolutivo de parámetros analíticos y clínicos: estimación conjunta de la evolución del filtrado glomerular (FG) estimado por CKD-EPI —Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration— (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), proteinuria medida (en mg en 24 h), hematuria medida (en hematíes/ $\mu$ l) y déficit motor y sensitivo evaluado por la exploración en rangos del 0 (ausencia de respuesta motora o sensitiva) al 5 (normalidad).

Sospechamos la presencia de una vasculitis sistémica. El diagnóstico diferencial que se planteó inicialmente buscaba descartar procesos autoinmunes por la edad de presentación de la paciente, infecciosos o hematológicos.

Ampliamos las pruebas complementarias solicitadas con este propósito y repetimos algunas para confirmar sus resultados,



**Figura 8. Imagen anatomopatológica de inmunofluorescencia directa. Depósito de cadenas ligeras kappa.**



**Figura 9. Imagen anatomopatológica de inmunofluorescencia directa. Depósito de C3.**

dada la alta sospecha clínica. En la tabla 2 se muestran los resultados analíticos.

**Otras pruebas complementarias**

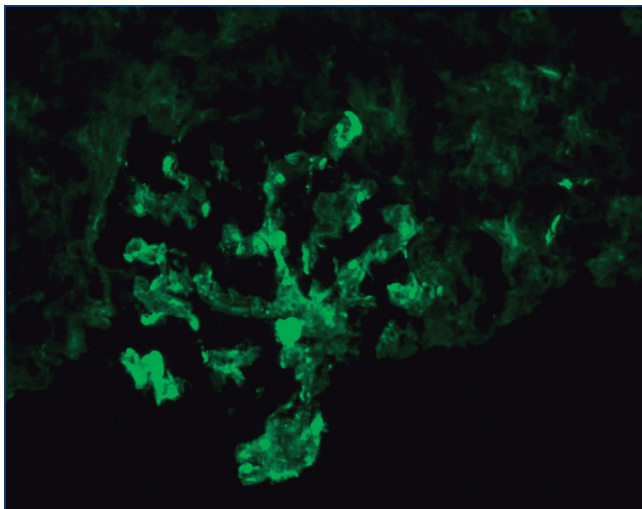
- Estudio de hipercoagulabilidad con leve déficit de proteína S, 44 U/dl (normal, 60-120); DD, 790 µg/l. Consumo de fibrinógeno. Resto, normal.
- PET-TC 4 áreas, normal con baja probabilidad de malignidad.
- Ecocardiograma, normal.
- Eco-Doppler renal, normal.

Ante la probable existencia de una gammapatía monoclonal IgM/kappa, se solicitó estudio de la médula ósea.

**Tabla 2. Resultados analíticos**

CICr	65 ml/min
Proteinuria	4,5 g/día
EF Na	0,8%
EF urea	15%
Dismorfia de hematíes	Negativa repetida
Procalcitonina	Normal
Gasometría venosa	Normal
CEA	Normal
Alfa-fetoproteína	Normal
Ca 19,9	Normal
Ca 125	Normal
Acido úrico	12,9 mg/dl
Hormonas tiroideas	Normales
Haptoglobina seriada	Normal
Bilirrubina	Normal
LDH	656 mg/dl
Coombs directo	Negativo
Frotis en sangre periférica	Normal
C3, C4 y C1q	Repetido normal
CH50	Repetido normal
ICC	Repetido normal
B2-microglobulina seriada	6,5 mg/l
Test Hoesch	Negativo
Proteinograma repetido	Pico monoclonal IgM/kappa
IgG, IgA, IgM repetidas	Normales
IF en sangre	Positiva IgM/kappa
IF en orina	Positiva kappa total y libre
Componente monoclonal en orina	2,4%
Componente monoclonal en sangre	4,1%
Cadenas ligeras kappa	243 mg/l
Cadenas ligeras lambda	7,7 mg/l
Índice K/L	31,5
Crioglobulinas	Positivas, sugestivas de CGM
Anticentrómero, antimitocondria, anti-LKM, antimúsculo liso	Negativos
Anticuerpos anti-CCP	Negativos
Anticuerpos antineuronales y antigangliósidos	Negativos
Antifosfolípido	Negativo
ARN VHC	Negativo
ADN VHB	Negativo

CCP: péptido citrulinado cíclico; CEA: antígeno carcinoembrionario; CGM: crioglobulinemia mixta; CH50: actividad de complemento total; CICr: aclaramiento de creatinina; EF: excreción fraccional; ICC: inmunocomplejos circulantes; IF: inmunofijación; IG: inmunoglobulinas; LDH: lactatodeshidrogenasa; LKM: anticuerpos microsomales frente a hígado y riñón; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.



**Figura 10. Inmunofluorescencia directa con depósito de C3.**

**Evolución**

Se inició plasmaféresis con reposición de albúmina por la rápida progresión de los síntomas neurológicos que mantenían a la paciente postrada, con déficit motor manifiesto y daño renal agudo en progresión. Se realizaron 8 sesiones en total.

Se administró una segunda dosis de 1 g i.v. de ciclofosfamida a los 15 días de la inicial, a la espera del diagnóstico definitivo. Se detectó pancitopenia y alteración de bioquímica hepática en posible relación con toxicidad por la ciclofosfamida, que se recuperó tras la suspensión de esta.

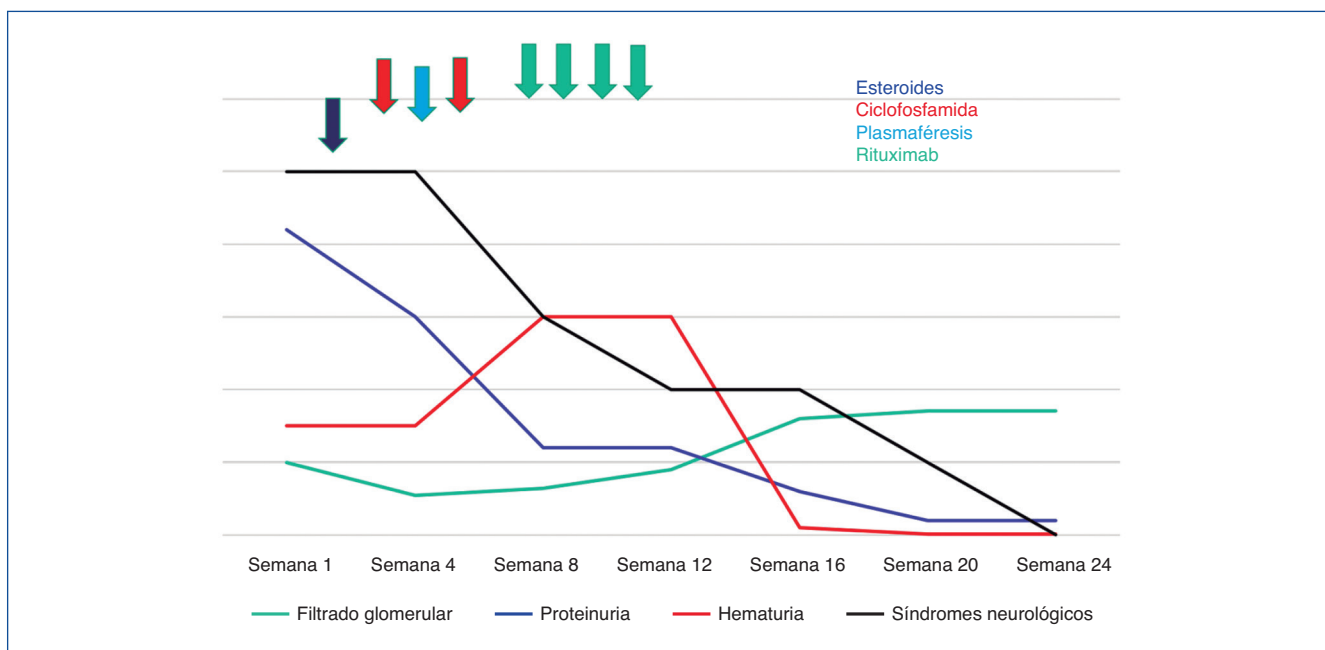
Finalmente, en la citometría de flujo de la médula ósea se objetivó un inmunofenotipo patológico, con un 0,4% de linfocitos B monoclonales kappa. En la biopsia de médula ósea había abundante celularidad medular con hematopoyesis bien representada con signos inespecíficos de reactividad, pero aún sin datos de infiltración medular y sin criterios diagnósticos claros de enfermedad de Waldeström.

Se decidió, de forma consensuada con hematología y neurología, el inicio de tratamiento con rituximab a dosis habitual de 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. semanal durante 4 semanas más de forma ambulatoria, como indicación tras el diagnóstico definitivo de vasculitis secundaria a crioglobulinemia tipo 2 asociada a gammapatía monoclonal IgM/kappa.

Tras el inicio de inmunomoduladores y plasmaféresis, la paciente comenzó a mejorar clínicamente, con lenta recuperación del déficit neurológico, mejoría de la función renal y reducción de la proteinuria, hematuria y leucocituria. Se logró la resolución absoluta de los síntomas neurológicos. En la actualidad se encuentra en remisión completa hematológica, neurológica y renal, con normalización del aclaramiento de creatinina, sedimento urinario y desaparición de proteinuria significativa. La desaparición de los datos de afectación renal se produjo a los 2 meses de haber iniciado el tratamiento inmunomodulador. El descenso progresivo de esteroides finalizó a los 6 meses.

**DISCUSIÓN**

La vasculitis crioglobulinémica se produce por depósitos de complejos inmunes en vasos de pequeño y mediano tamaño. Estos inmunocomplejos están formados por inmunoglobulinas que precipitan a menos de 37 °C y se vuelven a disolver al calentarlas.



**Figura 11. Gráfico evolutivo.**

La clasificación de Brouet las divide en 3 tipos:

- Tipo I, es la más infrecuente, se detecta un componente monoclonal de cualquiera de las inmunoglobulinas o cadenas ligeras libres. Se asocia a gammapatías de significado incierto, mieloma múltiple, Waldenström y leucemia linfática crónica.
- Tipo II, la más frecuente, la encontramos en más del 60% de todas las vasculitis crioglobulinémicas. En el crioprecipitado se detectan IgM monoclonal e IgG de carácter policlonal. Se asocia a infecciones virales, sobre todo al virus de la hepatitis C (VHC), pero también al virus de la hepatitis B (VHB), al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y al virus de Epstein-Barr (VEB). Se puede manifestar en procesos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) o en cuadros linfoproliferativos. En el 10% de los casos no se encuentra causa asociada y se catalogan como primarias.
- Tipo III, presente en algo más de un tercio de los casos. En este tipo se encuentran IgM e IgG, pero ambas policlonales. Suelen asociarse a enfermedades autoinmunes o al VHC. Rara vez son primarias.

Los tipos II y III son las denominadas crioglobulinemias mixtas.

Epidemiológicamente se asocian mayoritariamente con el VHC, sobre todo en casos evolucionados y en fase de cirrosis. Aproximadamente, en el 25% de las enfermedades autoinmunes o de los procesos linfoproliferativos puede aparecer crioglobulinemia. La mayoría no desarrolla vasculitis. Por otra parte, hasta en un 40% de los síndromes de crioglobulinemia mixta no se logran detectar crioglobulinas.

La presentación clínica típica en el tipo I depende de la oclusión vascular por el crioprecipitado. En las crioglobulinemias mixtas, es típica la afectación fluctuante con síntomas constitucionales poco específicos, púrpura palpable, debilidad y neuropatía periférica, con afectación renal en hasta un 30% de los casos. Es típica la tríada de Meltzer, que incluye púrpura, artralgia y mialgias.

Las manifestaciones renales suelen aparecer a los 2-3 años del diagnóstico. Típicamente se presentan con hipertensión arterial, hematuria y proteinuria, en casos raros como glomerulopatía rápidamente progresiva o, en el otro extremo del espectro, como enfermedad renal crónica sin otras anormalidades y sin afectación sistémica. Globalmente aparecen en el 20% de los casos de vasculitis crioglobulinémicas, sobre todo como afectación por inmunocomplejos en los casos de crioglobulinemia mixta con patrón membranoproliferativo. En los casos asociados al tipo I, predomina el daño por patología trombótica.

Debemos sospecharla en los casos con artralgias, púrpura, úlceras, glomerulopatías y neuropatía periférica motora que acompaña a síntomas constitucionales. Nos obliga a descartar procesos virales, neoplasias hematológicas o enfermedades autoinmunes. Pueden orientar el diagnóstico el complemento C4 bajo, el factor reumatoide positivo, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) alta, la hiper-

gammaglobulinemia y la presencia de leucocitosis y trombocitosis.

La anatomía patológica en piel suele manifestarse como vasculitis leucocitoclástica, como trombos hialinos o como secuelas postinflamatorias en las mixtas. En el tipo I son más frecuentes los fenómenos trombóticos.

En el nervio periférico, en el tipo I, son típicas las lesiones oclusivas. En las mixtas se presenta vasculitis necrosante de vasos epineurales. En los resultados del electromiograma es muy frecuente hallar mononeuritis múltiple.

Respecto a las lesiones típicas en la biopsia renal, en el 60-80% de los casos se presenta como glomerulopatía membranoproliferativa, con engrosamiento de la membrana basal glomerular, proliferación endocapilar y depósitos subendoteliales e intraluminales de crioglobulinas, otras inmunoglobulinas y proteínas del complemento. Al microscopio óptico son típicos los trombos intraluminales.

En el 20-30% se presentan como una glomerulopatía proliferativa mesangial con trombos hialinos intraglomerulares y vasculitis con necrosis fibrinoide.

En el tipo I, como a otros niveles sistémicos, predominan las lesiones isquémicas e hipocelulares no inflamatorias.

Al microscopio electrónico son típicos los depósitos granulares subendoteliales electrodensos, como huellas dactilares.

El tratamiento de elección en casos de afectación sistémica progresiva y casos graves son los esteroides en ciclo corto (sobre todo en los casos de afectación viral), el rituximab como fármaco de elección y el uso adyuvante de plasmaféresis en casos seleccionados.

Se consideran casos graves los que presentan glomerulopatía rápidamente progresiva, isquemia digital grave, vasculitis intestinal o hemorragia digestiva, neuropatía progresiva, accidente cerebrovascular agudo o déficit de funciones superiores, vasculitis pulmonar, insuficiencia cardíaca o hiperviscosidad.

Una vez estabilizados, el tratamiento debe ser el de la enfermedad subyacente. Hasta el 60% de los casos mejoran entre 12 y 24 meses.

El diagnóstico diferencial de esta entidad incluye:

- Vasculitis de pequeño y mediano vaso: drogas, glomerulopatía IgA, vasculitis asociadas a ANCA, asociadas a infecciones.
- Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo: LES, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide.
- Simuladoras: infecciones, enfermedades tromboembólicas (síndrome antifosfolípido, anemia falciforme, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico, mixoma auricular).

- Otras causas de descenso de perfusión celular: policitemia, parasitosis (malaria), glomerulopatías con otras Ig no crioglobulinas.

La supervivencia global es del 70% a los 10 años del inicio de los síntomas y del 50% a los 10 años del diagnóstico.

Hasta el 50% de los casos con afectación renal pueden remitir con tratamiento a los 6 meses. Recurren del 50 al 70% tras el trasplante, pero no suelen perder el injerto por este motivo.

En nuestro caso, la clínica, con molestias abdominales inespecíficas, astenia progresiva, debilidad, afectación neurológica y daño renal con hipertensión, nos hizo sospechar desde el inicio el posible diagnóstico de vasculitis sistémica. Una vez descartadas las enfermedades autoinmunes y la presencia de virus, nos decantamos por insistir en la búsqueda de una posible alteración hematológica asociada. Los cambios membranoproliferativos, la proliferación endocapilar y la típica presencia de pseudotrombos hialinos intracapilares, así como los depósitos predominantes de cadena ligera kappa, nos apoyaron en el diagnóstico de presunción.

De forma retrospectiva, nos faltaban algunos síntomas cardinales, como las lesiones cutáneas en forma de púrpura o isquemia, o las artralgias. El momento de presentación tampoco era el típico sin diagnóstico previo de enfermedad. Algunos datos de laboratorio no apoyaban el diagnóstico, como la normalidad del C4 e inmunocomplejos circulantes, la ausencia de dismorfia de los hematíes en el sedimento y un primer proteinograma normal. La presencia de crioglobulinas en este contexto y la detección de la gammapatía monoclonal IgM kappa en el segundo proteinograma con el estudio de médula ósea confirmatorio nos dieron la clave. La dificultad en la correcta extracción y transporte de las crioglobulinas, en este caso solo débilmente positivas, no es infrecuente y también puede ser un factor de confusión.

Agradecemos los comentarios recibidos. Son muy acertados y plantean perfectamente el diagnóstico diferencial. Probablemente en la descripción de la inmunofluorescencia directa no

hemos dejado suficientemente claro el predominio de las cadenas ligeras kappa. Por otro lado, la indicación de plasmaféresis queda como tema para discusión. En nuestro caso, la paciente presentaba una rápida progresión de los síntomas neurológicos motores, lo que nos hizo indicarla. Es difícil saber si hubiera mejorado de igual forma solo con esteroides y rituximab, pero posteriormente nos llamó la atención la correlación en el tiempo de la mejoría neurológica y el inicio de la plasmaféresis.

## CONCLUSIONES

La crioglobulinemia mixta es una entidad que se debe sospechar en los casos que se presentan con artralgias, púrpura o lesiones isquémicas, glomerulopatía y neuropatía periférica motora que acompañan a síntomas constitucionales. La lesión típica es la vasculitis de vasos pequeño y mediano.

La crioglobulinemia tipo 2 (Ig monoclonal IgM y policlonal IgG) es la que más frecuentemente se asocia a glomerulopatías, relacionándose frecuentemente con el VHC, disproteinemias, infecciones y enfermedades autoinmunes. En este caso hemos descartado el tipo 1 por aparición en la IFD en la biopsia renal de IgG e IgM, y el tipo 3 por estar menos frecuentemente implicada en el desarrollo de glomerulopatías y por el componente monoclonal IgM.

La ausencia de algunos de los síntomas típicos o la negatividad de algunas pruebas complementarias en ocasiones nos confunden, en algunos casos por variabilidad dependiente del observador y en otros simplemente por estar ausentes.

La afectación sistémica, no solo renal, asociada a enfermedades hematológicas ocultas posiblemente esté infraestimada y habría que pensar en esta posibilidad en los casos clínicamente compatibles.

## Conflicto de intereses

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:843-53.
2. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serologic features and survival in 213 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-74.
3. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinaemias: a multicentre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group of the study of Cryoglobulinaemias. QJM.* 1995;88:115-26.
4. Pauksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy: significance and posible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:87-95.
5. Rocatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of antiCD 20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:3054-61.
6. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25:83-177.

# Trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina, tacrolimus, micofenolato y esteroides en paciente con síndrome hemolítico urémico atípico sin mutación identificada

John Fredy Nieto-Ríos<sup>1,2</sup>, Mónica Zuluaga-Quintero<sup>3</sup>, Diana Carolina Bello-Márquez<sup>4</sup>, Lina María Serna-Higuaita<sup>5</sup>, Arbey Aristizábal-Alzate<sup>1</sup>, Catalina Ocampo-Kohn<sup>1,2</sup>, Juliana Londoño-Castillo<sup>2</sup>, Gustavo Zuluaga-Valencia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín. Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Departamento de Nefrología. Urogine. Medellín, Colombia

<sup>5</sup> Instituto de Biometría y Epidemiología Clínica. Hospital Universitario de Tübingen. Tübingen, Alemania

NefroPlus 2018;10(2):63-67

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

El síndrome hemolítico urémico atípico es una entidad clínica poco frecuente, que puede llevar a la enfermedad renal crónica terminal con necesidad de diálisis o trasplante renal, con alto riesgo de recurrencia y pérdida del injerto. El uso de eculizumab en los últimos años ha cambiado el pronóstico de estos pacientes aumentando la posibilidad de un trasplante renal funcional. Presentamos el caso de un paciente joven con síndrome hemolítico urémico atípico con estudio genético negativo para todas las mutaciones actualmente conocidas, a quien se realizó trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina, tacrolimus, micofenolato y esteroides, y conservó una adecuada función del injerto y sin recaída a 2 años de seguimiento.

**Palabras clave:** Síndrome hemolítico urémico atípico. Microangiopatías trombóticas. Trasplante de riñón. Tacrolimus. Eculizumab.

## INTRODUCCIÓN

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son entidades clínicas que se caracterizan por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, *coombs* negativo y falla de uno o múltiples órganos. Son una enfermedad asociada a una alta morbimortalidad, especialmente si no se detecta tempranamente y/o no se realiza un tratamiento de forma oportuna. Las MAT pueden ser secundarias a diferentes etiologías, entre ellas: a) a una deficiencia congénita o adquirida de la actividad de la enzima ADAMTS 13, que ocasiona la púrpura trombocitopénica trombótica y cuyo tratamiento son los recambios plasmáticos y, en muchos casos,

la terapia inmunosupresora; b) a enterobacterias productoras de toxina Shiga, que provoca un síndrome hemolítico urémico típico, el cual requiere abordaje del soporte hasta la recuperación del paciente; c) a otras causas como embarazo, infecciones, neoplasias, medicamentos, tóxicos, enfermedades metabólicas o enfermedades autoinmunes, las cuales son conocidas como MAT secundarias y en las que el tratamiento consiste básicamente en el control de la enfermedad de base, sumado a la terapia de soporte y recambios plasmáticos; y, por último, d) el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), MAT asociada a una alteración en la regulación del complemento, en el que hasta al 60% de los pacientes se les identifican mutaciones en las proteínas reguladoras de la vía alterna del complemento<sup>1</sup>.

La mayoría de los pacientes con SHUa presentan insuficiencia renal aguda en el momento del diagnóstico, la cual frecuentemente lleva a una enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Previo al año 2011, estos pacientes se consideraban como malos candidatos al trasplante renal, por la alta tasa de recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado, con pérdida del in-

**Correspondencia:** John Fredy Nieto-Ríos

Hospital Pablo Tobón Uribe.

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

johnfredynieto@gmail.com; lm.serna@hotmail.com

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

jerto en la mayoría de los casos<sup>2</sup>. Sin embargo, la introducción del eculizumab como una de las estrategias de tratamiento en los pacientes con SHUa abrió una posibilidad de trasplante renal exitoso en estos de pacientes, y aunque la experiencia con este medicamento en el trasplante aún es muy limitada, cada día se confirma más su valor en la prevención de la recaída del SHUa<sup>2</sup>. Lo que ha hecho que el eculizumab se recomiende incluso en los pacientes con SHUa en los que no se logra identificar mutaciones en las vías de complemento<sup>3,4</sup>.

Adicionalmente, el eculizumab ha permitido la utilización de algunos medicamentos en el trasplante renal, los cuales se consideraban contraindicados en pacientes con SHUa por su riesgo de disparar una MAT en el injerto renal, entre de ellos los medicamentos anticalcineurínicos<sup>2,4</sup>. El uso de eculizumab ha cambiado este paradigma, y brinda la posibilidad de usar los anticalcineurínicos que hoy en día continúan siendo fundamentales para evitar el rechazo y preservar la función de los injertos<sup>5,6</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años, con diagnóstico de ERCT secundaria a SHUa, con estudio genético negativo para todas las mutaciones

actualmente conocidas. El paciente se encontraba en tratamiento con eculizumab 1.200 mg quincenal desde septiembre de 2014, por presentar compromiso multiorgánico (hematológico, renal, neurológico, cardiovascular y ocular) y recaídas frecuentes posteriores a la suspensión de los recambios plasmáticos (publicado por nosotros cuando debutó la enfermedad)<sup>7</sup>. Completó protocolo de trasplante renal sin encontrarse contraindicación para este. PRA (panel de anticuerpos reactivos) clase I y clase II del 0%. Serología IgG (inmunoglobulina G) para CMV (citomegalovirus) y VEB (virus de Epstein-Barr) positiva y serología para toxoplasma negativa.

En marzo de 2016, el paciente recibió un trasplante renal en nuestra institución, donante fallecido óptimo, compatibilidad 1A y 1B, tiempo de isquemia fría, 15 h, isquemia caliente, 30 min. Protocolo de inmunosupresión con eculizumab, timoglobulina, metilprednisolona, tacrolimus, mofetil micofenolato y prednisona. Niveles de tacrolimus, 4-7 ng/ml. Profilaxis con valganciclovir, isoniazida, trimetoprim sulfametoxazol y nistatina (tabla 1). Cirugía sin complicaciones, con función del injerto inmediata, y que alcanzó creatinina de 0,8 mg/dl al día 3, la cual ha permanecido estable durante 2 años de seguimiento (fig. 1), sin presentar recurrencia de la microangopatía trombótica evaluada por marcadores periódicos (hemoglobina, plaquetas, des-

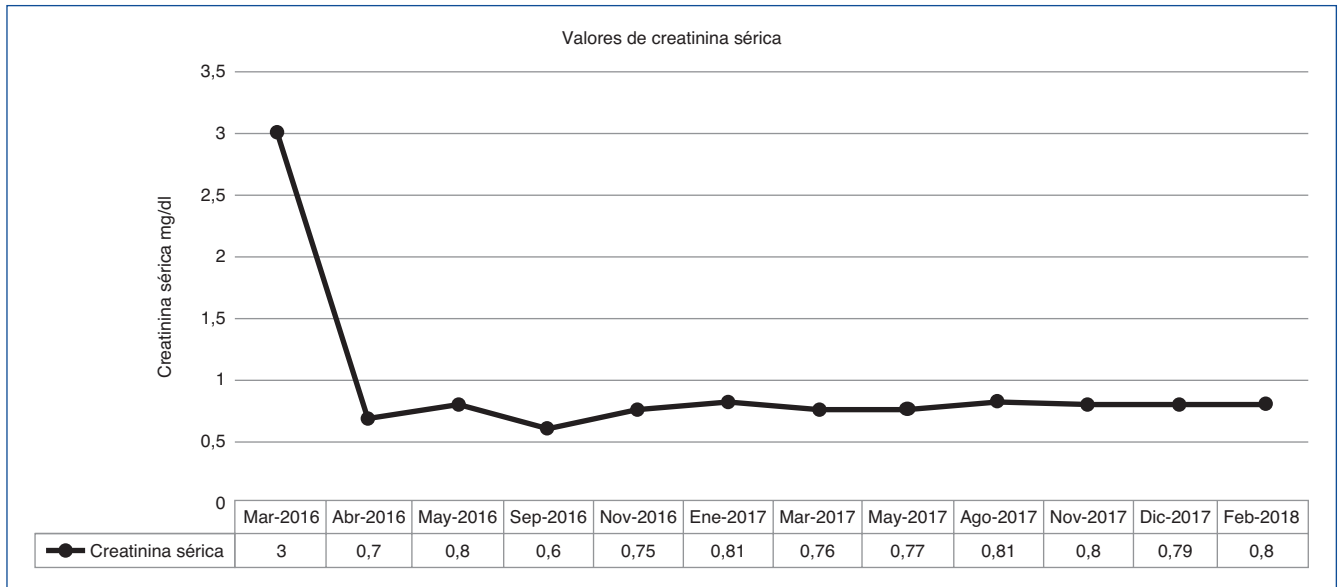
**Tabla 1. Protocolo de trasplante e inmunosupresión**

Terapia de inducción	Terapia de mantenimiento	Laboratorios
Timoglobulina 75 mg i.v. durante 4 días	Micofenolato sódico 1.000 mg v.o. cada 12 h desde el día 0 del trasplante	IgG VEB positivo IgG CMV positivo Tuberculina 17 mm
Metilprednisolona 500 mg/día i.v. durante 3 días	Tacrolimus XL 4 mg/día, desde el día 4 del trasplante <sup>a</sup>	Toxoplasma IgG negativo
Eculizumab 1.200 mg i.v. quincenal desde el día 0 <sup>b</sup>	Prednisolona 10 mg/día v.o. desde el día 4 del trasplante	PRA clase I, 0% PRA clase II, 0%
	Valganciclovir 900 mg/día v.o. durante 100 días	Estudio genético: no se documentó mutación en proteínas C3, CD46, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA y THBD
	Trimetoprim sulfametoxazol 960 mg/día durante 6 meses	
	Isoniazida 900 mg/día durante 9 meses	
	Nistatina 500 unidades cada 8 h durante el primer mes	

CMV: citomegalovirus; i.v.: intravenoso; IgG: inmunoglobulina G; PRA: panel de anticuerpos reactivos; v.o.: vía oral; VEB: virus de Epstein-Barr.

<sup>a</sup> Niveles meta de tacrolimus: 4-7 ng/ml (dosis minimizada).

<sup>b</sup> El paciente ya recibía eculizumab 1.200 mg quincenal previamente al trasplante. El día del trasplante se le administró una dosis adicional de 1.200 mg y se continuó esta dosis quincenal indefinidamente.



**Figura 1. Evolución de la función renal a los 23 meses de seguimiento.**

hidrogenasa láctica, haptoglobina, reticulocitos y extendido de sangre periférica).

## DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente con ERCT secundaria a SHUa, sin mutación identificada. Como protocolo inmunosupresor se utilizó eculizumab, timoglobulina, tacrolimus, micofenolato y esteroides. A 2 años de seguimiento, el paciente mantiene una función renal adecuada, sin presentar recaída de su enfermedad de base.

Los pacientes con SHUa sin tratamiento específico presentan ERCT en un 70-80% de los casos a 1 año de seguimiento<sup>3,4,8</sup>. El uso de eculizumab en estos pacientes ha permitido la disminución de su mortalidad, pero aun así, muchos pacientes presentan ERCT con necesidad de diálisis<sup>7</sup>. Actualmente, la mejor estrategia de abordaje para los pacientes con ERCT por SHUa es el trasplante renal; sin embargo, es fundamental contar con una terapia anticomplemento que evite la recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado, ya que hay múltiples factores que pueden disparar nuevamente el SHUa en el postrasplante como son las cirugías, la lesión de isquemia-reperfusión, los medicamentos, las infecciones, el rechazo, etc.<sup>2,9-12</sup>. La recurrencia postrasplante del SHUa depende de la mutación que tenga el paciente, y es tan alta como del 50 al 100% en mutaciones del factor H, factor I, C3 o factor B, en quienes es obligatorio la profilaxis para el trasplante con terapia anticomplemento<sup>2,5,8,12</sup>, moderada en aquellos pacientes sin mutación identificada<sup>13</sup> y baja, por ejemplo, en pacientes con mutación de la proteína MCP, en la que no se requiere terapia con eculizumab porque el riñón trasplantado puede producir esta molécula<sup>8,14-16</sup>; sin embargo, se ha reportado recurrencia de la enfermedad en pacientes con esta mutación, lo cual se explica por la existencia de microquimerismo vascular, en el que células endoteliales del receptor producen proteína MCP mutada en el injerto renal<sup>17</sup>.

Existe controversia sobre el uso de eculizumab en pacientes con mutaciones de bajo riesgo o en quienes no se ha identificado una mutación, como es el caso que presentamos. Algunos reportes publicados han descrito el uso exitoso de los recambios plasmáticos como terapia preventiva en pacientes con mutación de MCP o sin una mutación conocida, sin evidencia de recurrencia de SHUa<sup>16,18</sup>; adicionalmente, en ciertos pacientes se han descrito otras alteraciones, como compromiso en la actividad de la enzima diacilglicerol cinasa, deficiencia de cobalamina C, mutación de la trombomodulina y deficiencia de plasminógeno, en los cuales la terapia anticomplemento al parecer no tiene impacto en la fisiopatología de estos casos<sup>19</sup>. Aun así, las guías KDIGO<sup>13</sup>, aunque sin mucha evidencia, dan la opción de terapia plasmática o terapia anticomplemento para prevenir la recurrencia de SHUa en los pacientes sin mutación identificada<sup>13</sup>. Caroti et al<sup>20</sup> reportan en 2015 a una paciente con SHUa secundario a mutación del gen de la trombomodulina, en quien solo se utilizó un recambio plasmático antes del trasplante renal, con muy buen resultado y sin recurrencia de la enfermedad al año de trasplante, lo que plantea que el uso de terapia anticomplemento no es necesario en todos los escenarios de SHUa<sup>20</sup>.

Hasta la fecha, no existen datos concluyentes a favor o en contra del uso de eculizumab como terapia preventiva en el trasplante renal de pacientes sin mutación conocida en la vía del complemento, y tampoco se conoce durante cuánto tiempo utilizarlo. Sin embargo, se sabe que la recaída del SHUa en el trasplante es devastadora para el injerto renal y de muy difícil abordaje, por lo que correr este riesgo es inaceptable, sabiendo que hoy en día se cuenta con una terapia exitosa para prevenirlo<sup>5</sup>.

Aunque previamente se consideró el uso de inhibidores de la calcineurina como un factor de riesgo para inducción o recurrencia de MAT<sup>6,21</sup>, trabajos recientes no han reportado esta relación. Una cohorte de 10 años de seguimiento de pacientes trasplan-



tados renales en Estados Unidos no encontró asociación entre el uso de inhibidores de la calcineurina y la recurrencia de SHUa<sup>17</sup>. Esto se demostró igualmente en la cohorte francesa de Le Quintrec et al<sup>14</sup>, quienes durante 14 años de seguimiento no encontraron asociación estadísticamente significativa entre el uso de inhibidores de la calcineurina y la aparición o recurrencia de MAT<sup>14</sup>, y concluyeron que no se debe evitar este tipo de medicamentos en los regímenes de inmunosupresión de estos pacientes, dado que el riesgo de recurrencia es limitado y estos medicamentos siguen siendo hoy en día la piedra angular de la inmunosupresión en el trasplante renal<sup>11</sup>. En el caso que presentamos, el paciente tenía SHUa confirmado con estudio genético negativo para mutaciones conocidas<sup>7</sup>, por lo que se decidió utilizar como régimen de inmunosupresión tacrolimus, con niveles minimizados para disminuir la posibilidad de rechazo, sin que se presentara recurrencia de la enfermedad y con excelente evolución del injerto. Lo anterior probablemente se explica por tener un riesgo genético bajo y adicionalmente por el esquema de inmunosupresión utilizado que incluyó eculizumab.

Entre las dudas planteadas con este paciente, se encuentra la posibilidad o no de suspender la terapia anticomplemento. Sabemos que este paciente, aunque no tiene mutación identificada, tiene alto riesgo de recaída porque cuando debutó con la enfermedad era totalmente dependiente de la terapia plasmática, con presencia de recaídas cuando se suspendía<sup>7</sup>. Sin embargo, hay autores que plantean que se podría suspender el eculizumab posteriormente a 1 año del trasplante renal en los pacientes sin mutaciones de mal pronóstico, con función adecuada del injerto renal y en quienes haya posibilidad de un seguimiento estricto<sup>8</sup>; sin embargo, otros autores recomiendan no suspender nunca el eculizumab en pacientes trasplantados,

porque una recaída podría ser catastrófica para el injerto renal y el paciente, con altas tasas de pérdida del injerto y alto riesgo de muerte<sup>13</sup>. Por este motivo, el paciente continúa recibiendo eculizumab hasta que se disponga de más evidencia sobre la seguridad de suspenderlo; de ahí, la importancia de reportar todos los casos e ir sumando experiencia mundial sobre el abordaje de esta enfermedad tan devastadora como es el SHUa.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento de elección para los pacientes con ERCT por SHUa es el trasplante renal, y es fundamental la prevención de la recurrencia en el injerto con terapia anticomplemento idealmente iniciada previamente al trasplante<sup>13,20</sup>. En pacientes sin mutación identificada, los anticalcineurínicos se podrían usar de forma segura para evitar rechazo del injerto y con escaso riesgo de inducir microangiopatía trombótica, puesto que estos pacientes ya están protegidos con el eculizumab. Hoy en día, se desconoce durante cuánto tiempo se debería usar este tipo de tratamiento posteriormente al trasplante renal.

## Conflicto de intereses

El Dr. John Fredy Nieto-Ríos declara que ha recibido aportaciones de Alexion Pharma en concepto de charlas, no relacionadas con la realización del trabajo. El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Hospital Pablo Tobón Uribe por permitir la realización de este reporte de caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017;189:E153-9.
2. Nieto-Ríos JF, Zuluaga Quintero M, Bello Marquez D, Aristizabal-Alzate A, Ocampo-Kohn C, Serna Higuita LM, et al. Trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina y belatacept en paciente altamente sensibilizada con síndrome hemolítico urémico atípico por mutación del factor H. *Nefrología*. 2018;38:433-7.
3. Jokiranta T. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129:2847-56.
4. Fakhouri F, Zuber J, Fremaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681-96.
5. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12:3337-54.
6. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Fremaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27:117-25.
7. Nieto-Ríos JF, Serna-Higuita LM, Calle-Botero E, Ocampo-Kohn C, Aristizabal-Alzate A, Zuluaga-Quintero M, et al. Atypical haemolytic-uraemic syndrome in a young patient with renal, neurological, ocular and cardiovascular involvement. *Nefrología*. 2016;36:82-5.
8. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;35:421-47.
9. Riddell A, Goodship T, Bingham C. Prevention of recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome post renal transplant with the use of higher-dose eculizumab. *Clin Nephrol*. 2016;86:200-2.
10. Parikova A, Fronek JP, Viklicky O. Living-donor kidney transplantation for atypical haemolytic uremic syndrome with pre-emptive eculizumab use. *Transpl Int*. 2015;28:366-9.
11. Xie L, Nester CM, Reed AI, Zhang Y, Smith RJ, Thomas CP. Tailored eculizumab therapy in the management of complement factor H-mediated atypical hemolytic uremic syndrome in an adult kidney transplant recipient: a case report. *Transplant Proc*. 2012;44:3037-40.
12. Milan Manani S, Virzi GM, Giuliani A, Clementi A, Brocca A, Dissegna D, et al. Hemolytic Uremic Syndrome and Kidney Transplantation: A Case Series and Review of the Literature. *Nephron*. 2017;136:245-53.

13. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-51.
14. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* 2013;13:663-75.
15. Vieira-Martins P, El Sissy C, Bordereau P, Gruber A, Rosain J, Fremeaux-Bacchi V. Defining the genetics of thrombotic microangiopathies. *Transfus Apher Sci.* 2016;54:212-9.
16. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108:1267-79.
17. Fremeaux-Bacchi V, Arzouk N, Ferlicot S, Charpentier B, Snanoudj R, Dürrbach A. Recurrence of HUS Due to CD46 / MCP Mutation After Renal Transplantation: a role for endothelial microchimerism. *Am J Transplant.* 2007;7:2047-51.
18. Cruzado J, De Cordoba S, Melilli E, Bestard O, Rama I, Sanchez-Corral P, et al. Successful renal transplantation in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome carrying mutations in both factor I and MCP. *Am J Transplant.* 2009;9:1477-83.
19. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:15-39.
20. Caroti L, Di Maria L, Carta P, Moscarelli L, Cirami C, Minetti EE. Posttransplant outcome of atypical haemolytic uraemic syndrome in a patient with thrombomodulin mutation: a case without recurrence. *Clin Kidney J.* 2015;8:329-31.
21. Said T, Al-Otaibi T, Al-Wahaib S, Francis I, Nair MP, Halim MA, et al. Posttransplantation calcineurin inhibitor-induced hemolytic uremic syndrome: single-center experience. *Transplant Proc.* 2010;42:814-6.

# Colitis eosinofílica secundaria a tacrolimus en un paciente pediátrico trasplantado renal.

## Reporte de caso

Margarita Calle-Gómez<sup>1</sup>, Yusir Sierra Quiroz<sup>1</sup>, Carolina Ochoa-García<sup>1,2</sup>, Catalina Vélez Echeverri<sup>1,2</sup>, Lina María Serna-Higuaita<sup>3</sup>, Juan Camilo Pérez-Cadavid<sup>4</sup>, Juan José Vanegas-Ruiz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Nefrología Pediátrica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Nefrología Pediátrica. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Instituto de Bioestadística y Epidemiología Clínica. Hospital Universitario de Tübingen. Tübingen, Alemania

<sup>4</sup> Departamento de Patología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

NefroPlus 2018;10(2):68-71

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### RESUMEN

La colitis eosinofílica por tacrolimus es una condición poco frecuente en los trasplantados renales, y se asocia con una alta morbilidad. Generalmente ocurre en los pacientes con antecedentes de atopia; los síntomas principales son gastrointestinales, y el más frecuente es la diarrea. Se hace necesario un enfoque adecuado en la diarrea postrasplante para lograr un diagnóstico adecuado. En pacientes con sospecha de colitis eosinofílica siempre se requiere la realización de biopsia de colon, en la que se pueden observar acúmulos de eosinófilos con formación de microabscesos.

Describimos el caso de un niño trasplantado renal, con antecedente de asma, que fue hospitalizado por un episodio de diarrea persistente y en quien se descartaron todas las posibles causas infecciosas. La biopsia de colon informó de colitis eosinofílica, por lo que se modificó su terapia inmunosupresora, con resolución de los síntomas.

**Palabras clave:** Trasplante renal. Colitis eosinofílica. Tacrolimus. Diarrea.

### INTRODUCCIÓN

La diarrea postrasplante es una complicación frecuente en los trasplantados renales, y se presenta aproximadamente en el 11,5, 17,5 y 22,6% a 1, 2 y 3 años postrasplante, respectivamente<sup>1,2</sup>. Estudios previos sugieren que esta complicación gastrointestinal puede impactar de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes; asimismo, puede incrementar el riesgo de pérdida del injerto y de muerte del paciente<sup>2,3</sup>. Desafortunadamente, la diarrea postrasplante se considera, en muchas ocasio-

nes, como un efecto adverso inevitable de las terapias inmunosupresoras<sup>1</sup>, lo que lleva a la no búsqueda de su causa o a la realización de tratamientos inapropiados<sup>1</sup>.

La etiología de la diarrea postrasplante puede incluir causas infecciosas y no infecciosas. Entre las causas no infecciosas se encuentran los medicamentos inmunosupresores, el más implicado es el micofenolato (tabla 1). El tacrolimus también se ha asociado como causa de diarrea postrasplante, aunque con menor frecuencia<sup>4</sup>. El tacrolimus es un macrólido que se usa como terapia inmunosupresora en trasplante renal para prevenir el rechazo del injerto. Se ha descrito que este inmunosupresor puede ser tóxico para el intestino y causar una colitis eosinofílica<sup>4</sup>. La diarrea, además de generar deshidratación, disminuye la expresión de la glucoproteína P (proteína de resistencia a fármacos), que es la encargada de transportar el tacrolimus de regreso hacia el intestino; este incremento en la biodisponibilidad oral aumenta los niveles sanguíneos de tacrolimus y, a su vez, puede generar toxicidad renal<sup>1,5</sup>.

Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal que presentó colitis eosinofílica asociada a régimen de inmunosupre-

### Correspondencia: Lina María Serna-Higuaita

Instituto de Epidemiología Clínica y Biometría.

Hospital Universitario de Tübingen.

Silcherstr. 5, Ebene 7.

72076 Tübingen. Alemania

Lm.serna@hotmail.com;

lina.serna-higuaita@med.uni-tuebingen.de

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

**Tabla 1. Causas de la enfermedad diarreica postrasplante renal**

<b>Inmunosupresores</b>	Micofenolato mofetilo y sódico, tacrolimus, inhibidores de mTor
<b>Infecciones</b>	
Bacterias	<i>Clostridium difficile, Escherichia coli, Campylobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia</i>
Virus	Norovirus, citomegalovirus, adenovirus
Parásitos	Microsporidia, cryptosporidia
<b>Misceláneas</b>	Diabéticos, múltiples medicamentos antihipertensivos, suplementos de hierro, inhibidores de la bomba de protones

mTor: *mammalian target of rapamycin*.

sión con tacrolimus, que posteriormente mejoró al cambiar a ciclosporina.

**CASO CLÍNICO**

Paciente de 10 años de edad, con antecedentes de enfermedad renal crónica terminal secundaria a valvas de uretra posterior, por lo que se hace trasplante renal de donante fallecido. Como terapia inmunosupresora de mantenimiento, el paciente recibe prednisolona 5 mg/día, micofenolato mofetilo 1.000 mg/día y tacrolimus 5 mg/día.

Ocho meses después del trasplante renal, el paciente presentó episodios de diarrea persistente de 2-3 deposiciones líquidas al día, sin fiebre ni otros síntomas asociados; se sospechó diarrea de origen gastrointestinal secundaria a medicamentos, por lo que se decidió cambiar micofenolato mofetilo a micofenolato sódico 360 mg cada 8 h. Un mes después es hospitalizado por aumento de la creatinina sérica, sospecha de rechazo y persistencia de la diarrea. Durante esta hospitalización se realizó biopsia renal, que descartó rechazo. Los niveles de creatinina sérica descendieron a sus valores basales previos, posteriormente a la corrección del estado de deshidratación.

Se realizaron paraclínicos, entre ellos perfil infeccioso completo, que descartaron colitis de origen infecciosa (tabla 2). El hemograma reportó un valor de eosinófilos del 3,9% (valor absoluto, 269) y los niveles de tacrolimus fueron de 4,9 ng/ml. El paciente fue evaluado por gastropediatría, que planteó posible cuadro de colitis por medicamento. Se realizó colonoscopia con biopsia, que mostró hallazgos compatibles con colitis eosinofílica sin hallazgos compatibles de lesiones colónicas por micofenolato (fig. 1). En valoración conjunta por nefrología y gastroenterolo-

gía pediátrica se consideró el diagnóstico de colitis eosinofílica por tacrolimus, y se ordenó cambio a ciclosporina, con lo que presentó mejoría clínica y resolución de la diarrea.

**DISCUSIÓN**

La colitis eosinofílica es una enfermedad que se caracteriza por la infiltración de eosinófilos en ausencia de parásitos, se puede presentar en cualquier segmento del tubo digestivo y es la afectación exclusiva del colon excepcional<sup>6</sup>. Su etiología no está clara, se considera que es un desorden atópico mediado por linfocitos Th2<sup>7</sup>. En la actualidad se describen 2 grupos etiológicos como causantes de colitis eosinofílica: las primarias (sin factor causal claro) y las secundarias (medicamentos, infecciosas, autoinmunes); se han asociado diferentes medicamentos al riesgo de colitis eosinofílica, entre ellos clozapina, carbamazepina, rifampicina, naproxeno y tacrolimus<sup>8</sup>.

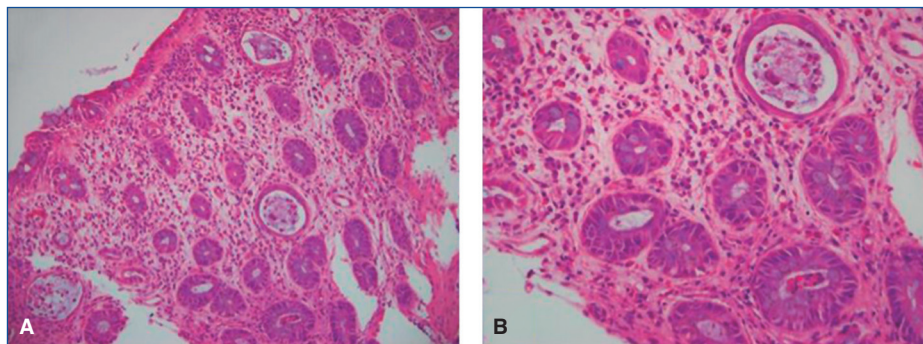
Tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina, y se utiliza como medicamento inmunosupresor en el trasplante renal. Entre los efectos adversos asociados a tacrolimus se encuentran la neurotoxicidad, la nefrotoxicidad, las infecciones y las complicaciones malignas<sup>6</sup>; adicionalmente, hay reportes que sugieren riesgo de desarrollar condiciones alérgicas, como colitis eosinofílica, con el uso de tacrolimus<sup>6</sup>. En un estudio realizado en 16 niños trasplantados de hígado que recibieron tacrolimus como terapia inmunosupresora, 3 de ellos desarrollaron enterocolitis eosinofílica; estos pacientes no tenían antecedentes de gastropatía antes del inicio del tacrolimus y todos ellos evolucionaron satisfactoriamente después del cambio del medicamento inmunosupresor<sup>9</sup>. Romero et al<sup>10</sup> evaluaron factores de riesgo asociados con el riesgo de gastroenteritis eosinofílica en pacientes trasplantados de hígado; los autores sugieren que la edad joven en el momento del trasplante y la inmunosupresión con tacrolimus pueden ser factores para esta complicación.

Hay pocos reportes de colitis eosinofílica en trasplante renal. Bush et al<sup>11</sup>, en una serie de trasplantes de corazón, riñón e

**Tabla 2. Estudios de laboratorio realizados**

<b>Coprocultivos 1 y 2</b>	Negativos
<b>Estudios parasitológicos</b>	Negativos
<b>Toxinas A y B para <i>Clostridium difficile</i></b>	Negativos
<b>Adenovirus, rotavirus</b>	Negativos
<b>IgG para citomegalovirus</b>	Positivo
<b>IgM para citomegalovirus</b>	Negativo
<b>Carga viral para citomegalovirus en biopsia</b>	Indetectable

IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M.



**Figura 1. Hallazgos histológicos en la biopsia de colon.**

A) Mucosa de colon (H&E,  $\times 200$ ): lámina propia con acúmulo de eosinófilos que forman microabscesos y hacen exocitosis a las criptas. B) Mucosa de colon (H&E,  $\times 400$ ): microabscesos de eosinófilos que comprometen la lámina propia y hacen exocitosis a las criptas. Además, se observan algunos cuerpos apoptóticos.

hígado, informaron de la presencia de colitis eosinofílica en 2 pacientes de un grupo de 275 trasplantados de riñón, con una incidencia del 1,8%, que fue menor que en el trasplante de corazón y de hígado. Estos 2 casos reportados tuvieron hallazgos en la biopsia de rechazo sobreagregado. Ambos tuvieron eosinofilia, que precedió al diagnóstico de la colitis eosinofílica. Nuestro paciente tuvo una discreta elevación del recuento de eosinófilos en sangre y no se encontraron hallazgos histológicos en el momento del diagnóstico<sup>11</sup>.

Existen diferentes hipótesis que explican la relación de tacrolimus y la colitis eosinofílica. Al parecer, el tacrolimus, al inhibir la producción de interleucina 2, genera una alteración en el perfil de citocinas, especialmente un aumento en la producción de interleucina 5; esto contribuye a un predominio en las células Th2 con respecto a las Th1<sup>6</sup>, lo que incrementa las reacciones alérgicas frente a la exposición de antígenos<sup>10</sup>; adicionalmente, el tacrolimus incrementa la permeabilidad colónica e intestinal; esto permite un aumento en el transporte transepitelial de antígenos que predisponen al desarrollo de alergias alimentarias<sup>9,10</sup>. También se ha descrito un incremento en los niveles séricos de IgE en pacientes con colitis eosinofílica, lo que puede contribuir a lesionar la mucosa intestinal<sup>6,9</sup>. Aunque el tacrolimus y la ciclosporina tienen un perfil de toxicidad muy similar, la colitis eosinofílica solo se ha descrito con el uso de tacrolimus. No se ha documentado que los niveles de tacrolimus se relacionen con el riesgo de desarrollar esa condición; nuestro paciente tenía niveles séricos normales de tacrolimus en el momento del diagnóstico.

La presentación clínica depende de la afectación intestinal; los síntomas más frecuentes son la diarrea intermitente, el vómito y la hematoquecia<sup>7</sup>. Otros síntomas incluyen dolor abdominal, náuseas, obstrucción intestinal, mala absorción, pérdida de peso y vómito<sup>8</sup>. Estos pacientes, en su mayoría, tienen historia personal o familiar de atopia, lo que puede ser un factor de riesgo para enfermedades alérgicas alimentarias después del trasplante renal<sup>12</sup>.

Para su diagnóstico se requiere la presencia de síntomas gastrointestinales. Hay algunos test complementarios que pueden

ayudar, como los niveles de IgE y la eosinofilia; sin embargo, estos tienen baja sensibilidad y especificidad<sup>8</sup>. La biopsia intestinal se debe realizar para confirmar su diagnóstico y descartar otras posibles causas<sup>7</sup>; idealmente se necesitan múltiples biopsias, ya que el compromiso intestinal de la colitis eosinofílica es frecuentemente en parches. Al microscopio se puede observar un aumento en el número de eosinófilos que invaden la lámina propia y, frecuentemente, se extiende a la submucosa y la muscularis propia<sup>7,8</sup>. Con respecto al punto de corte en el número de eosinófilos por campo de alto poder (CAP), este aún no está completamente establecido; algunos grupos sugieren 20 eosinófilos por CAP<sup>7</sup>; sin embargo, este número de eosinófilos en el intestino debe ir acompañado de otros hallazgos microscópicos adicionales, como la presencia de abscesos eosinofílicos, edema, degranulación eosinofílica y eosinófilos en el epitelio.

Hay algunas limitaciones de nuestra descripción de caso, entre ellas el ser un reporte de un paciente, lo cual impide hacer generalizaciones, pero se aporta desde la experiencia.

## CONCLUSIÓN

La colitis eosinofílica por tacrolimus en pacientes trasplantados renales es inusual; sin embargo, puede afectar la supervivencia del injerto y del paciente. Por este motivo este diagnóstico se debe considerar en la evaluación del paciente trasplantado con presencia de diarrea crónica y/o persistente<sup>9,12</sup>. Se hace imperativo la realización de biopsia del colon en todos los pacientes trasplantados con diarrea persistente en quienes se descarte una patología infecciosa.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Hospital Pablo Tobón Uribe por permitir la realización de este reporte de caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aulagnon F, Scemla A, DeWolf S, Legendre C, Zuber J. Diarrhea after kidney transplantation: a new look at a frequent symptom. *Transplantation*. 2014;98:806-16.
2. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:478-86.
3. Ekberg H, Kyllonen L, Madsen S, Grave G, Solbu D, Holdaas H. Clinicians underestimate gastrointestinal symptoms and overestimate quality of life in renal transplant recipients: a multinational survey of nephrologists. *Transplantation*. 2007;84:1052-4.
4. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
5. Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *Am J Transplant*. 2005;5:1383-91.
6. Lee JH, Park HY, Choe YH, Lee S-K, Lee SI. The development of eosinophilic colitis after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2007;11:518-23.
7. Diaz Del Arco C, Taxonera C, Muñoz LE, Olivares D, Fernandez Acenero MJ. Eosinophilic colitis: experience in a large tertiary hospital. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58:783-9.
8. Diaz Del Arco C, Taxonera C, Olivares D, Fernandez Acenero MJ. Eosinophilic colitis: Case series and literature review. *Pathol Res Pract*. 2018;214:100-4.
9. Saeed SA, Integlia MJ, Pleskow RG, Calenda KA, Rohrer R, Dayal Y, et al. Tacrolimus-associated eosinophilic gastroenterocolitis in pediatric livertransplant recipients: Role of potential food allergies in pathogenesis. *Pediatr Transplant*. 2006;10:730-5.
10. Romero R, Abramowsky CR, Pillen T, Smallwood GA, Heffron TG. Peripheral eosinophilia and eosinophilic gastroenteritis after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2003;7:484-8.
11. Bush JW, Mohammad S, Melin-Aldana H, Kagalwalla AF, Arva NC. Eosinophilic density in graft biopsies positive for rejection and blood eosinophil count can predict development of post-transplant digestive tract eosinophilia. *Pediatr Transplant*. 2016;20:540-51.
12. Frischmeyer-Guerrero PA, Wisniewski J, Wood RA, Nowak-Wegrzyn A. Manifestations and long-term outcome of food allergy in children after solid organ transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1031-3.e1.

# Nefropatía fibrilar en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana sin coinfección por el virus de la hepatitis C

Patricia García-Frías<sup>1</sup>, Mónica Martín Velázquez<sup>1</sup>, Manuel Jiménez Villodres<sup>1</sup>, Ana Dolores Duarte Martínez<sup>1</sup>, Miriam León Fradejas<sup>2</sup>, Ildelfonso Valera Cortés<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Regional de Málaga. Málaga

NefroPlus 2018;10(2):72-74

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la principal causa de enfermedad renal crónica en los pacientes infectados por el VIH; sin embargo, en los últimos años la prevalencia de otras glomerulopatías asociadas a inmunocomplejos ha ido en aumento. Presentamos el caso clínico de un paciente de 43 años con VIH sin coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) que presentó deterioro de la función renal con proteinuria, y, al realizar la biopsia renal, en la microscopía electrónica se evidenciaron depósitos de fibrillas orientadas al azar con diámetro aproximado de 18-20 nm, y se diagnosticó de glomerulonefritis fibrilar, la cual se ha asociado a pacientes con VIH coinfectados por el VHC. Su patogenia es desconocida y el tratamiento no está definido.

**Palabras clave:** Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Glomerulonefritis fibrilar.

## INTRODUCCIÓN

Las glomerulopatías con depósitos organizados son una rara entidad. La incidencia en biopsias renales de riñones nativos oscila entre el 0,8 y el 1,5%. La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque un porcentaje se ha asociado a procesos neoplásicos o autoinmunes. Se producen más frecuentemente entre la 5.<sup>a</sup> y la 6.<sup>a</sup> décadas de la vida, sobre todo en la raza caucásica<sup>1</sup>. Clínicamente se manifiestan en forma de proteinuria, pudiendo aumentar hasta rango nefrótico, microhematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Progresan lentamente pese al uso de esteroides o fármacos citotóxicos, desarrollando insuficiencia renal crónica a los 2-4 años en el 50% de los casos. No tienen un tratamiento claramente establecido.

### Correspondencia: Patricia García-Frías

Servicio de Nefrología.

Hospital Regional Universitario Virgen de la Victoria.

Campus de Teatinos, s/n. 29011 Málaga.

pgfrias@hotmail.com

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

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 43 años, sin antecedentes personales de interés. Ingresó en el servicio de digestivo por cuadro de diarrea, vómitos y fiebre de 38,5° de 2 días de evolución, con heces amarillas, orinas colúricas y astenia de 2 meses de evolución. Reconocía consumo de batidos hiperproteicos, anabolizantes y concentrados multivitamínicos. En la analítica de urgencias destacaban: creatinina, 2,9 mg/dl; GPT (glutamato piruvato transaminasa), 3.116 U/l; GOT (glutamato oxalacetato transaminasa), 1.489 U/l; GGT (gammaglutamiltranspeptidasa), 354 U/l; BT (bilirrubina total), 5,25 mg/dl; BD (bilirrubina directa), 4,4 mg/dl. Orina con patrón prerrenal: CrO (creatinina en orina), 235 mg/dl; sodio, 20 mEq/l. Sistemático de orina: proteína, 500 mg/dl; hematíes, 25 mg/dl. Se le realizó ecografía de abdomen, que mostraba riñones de tamaño normal, esplenomegalia de 12 cm, porta aumentada de tamaño y lesiones sospechosas en el hígado. Por este motivo se realizó colangiografía resonancia, que mostró un hígado de tamaño normal y lesiones hiperintensas en segmentos VII, IV y VI, no caracterizables en este estudio, por lo que se realizó resonancia y TC (tomografía computarizada) hepáticas, que señalaron que las lesiones focales del hígado correspondían a angiomas.

Tras hidratación, la función renal se mantuvo alterada, por lo que se solicitó analítica completa, con las inmunoglobulinas y

los complementos normales; ANA (anticuerpos antinucleares), anticuerpos antimembrana basal y ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos), negativos; crioglobulinas, negativas; perfil lipídico, normal. En el proteinograma no se observó pico monoclonal. Cadenas ligeras en sangre y orina, normales. Albúmina, 3 g/dl. Serología con VHB (virus de la hepatitis B) y VHC (virus de la hepatitis C), negativa; VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), positivo, con carga viral de 22.159 copias/ml; citomegalovirus (CMV) IgG, positivo; PCR CMV, negativo; VEB (virus de Epstein-Barr) IgG, positivo; herpesvirus, negativo. Serología para *Toxoplasma gondii*, negativa. Orina con la relación albúmina/creatinina de 2,8 g/g, por lo que se decidió la realización de biopsia renal, que mostró:

- **Microscopia óptica:** 11 glomérulos, 2 globalmente esclerosados, otros 2 con retracción del ovillo capilar, con plegamiento de las asas capilares y fibrosis pericapsular. Los restantes mostraron una prominente expansión de la matriz mesangial y de las paredes capilares por un material amorfo PAS (ácido peryódico de Schiff) positivo. Plata metenamina, negativo. Intersticio con moderada fibrosis intersticial, atrofia tubular acompañada de un infiltrado inflamatorio mononuclear restringido a dichas áreas (fig. 1).
- **Inmunofluorescencia (IF):** positividad granular mesangial y parietal IgG (3+), C3 (2+), kappa (2+), lambda (2+), IgA (+), IgM (+). Negatividad fibrinógeno.
- **Microscopia electrónica:** un glomérulo con distorsión general de la arquitectura con engrosamiento de las paredes capilares y expansión mesangial por la presencia de abundantes depósitos de fibrillas localizadas tanto en el mesangio como en las paredes capilares, que se distribuían aleatoriamente, y que eran de mayor tamaño que las de amiloide, con un grosor medio que oscilaba entre 20-25 nm (figs. 2 y 3). Ante los hallazgos de las fibrillas se solicitó rojo Congo, que fue negativo, por lo que se descartó la amiloidosis.

Se diagnosticó de hepatitis aguda por virus A. Inició tratamiento antirretroviral ajustado a la función renal. *Treponema pallidum* fue positivo, por lo que se pautó tratamiento antibiótico y,

ante la sospecha de neurolúes, se realizó punción lumbar, que fue negativa.

Debido a los hallazgos de la biopsia, se inició con doble bloqueo del sistema renina-angiotensina; la función renal se mantiene estable, con creatinina de 2,5 mg/dl y proteinuria de rango no nefrótico, en espera de valorar el tratamiento inmunosupresor cuando se resuelvan los problemas infecciosos.

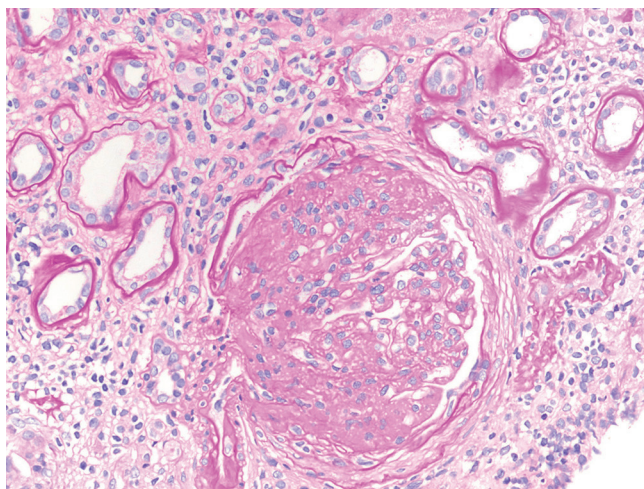


Figura 1. Microscopia óptica: hematoxilina-eosina.

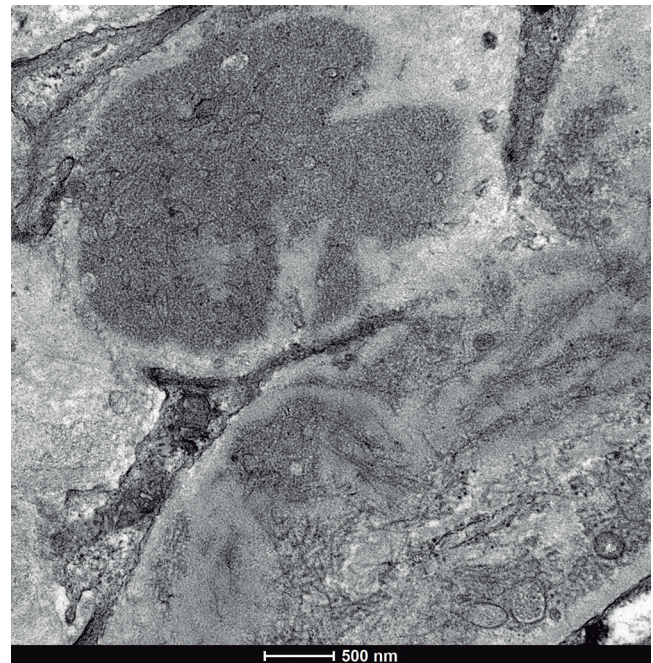


Figura 2. Microscopia electrónica: depósito de fibrillas.

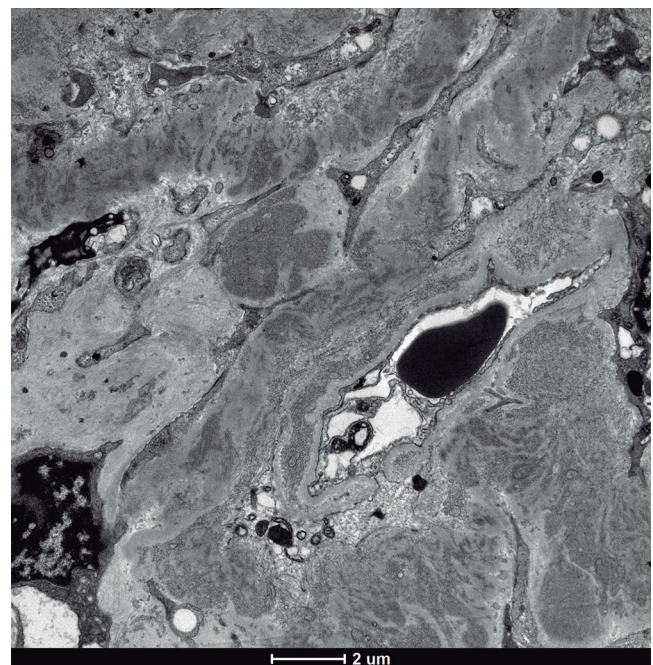


Figura 3. Microscopia electrónica: depósito de fibrillas.



## DISCUSIÓN

La glomerulonefritis fibrilar (GNF) es una rara enfermedad glomerular primaria descrita por primera vez por Rosenmann y Eliakim en 1977<sup>2</sup>. Más tarde, en 1983, Duffy et al describieron 8 pacientes con hipertensión, hematuria y proteinuria, en cuyas biopsias se observaron depósitos de fibrillas dispuestas al azar en el mesangio y transmembranas; utilizaron el término *fibrilar* para designar la ultraestructura de dichos depósitos. En 1987, Alpers et al comunicaron 7 casos de lesiones renales que presentaron a nivel ultraestructural los depósitos extracelulares de fibrillas orientadas al azar y de un diámetro superior al del amiloide (10 a 20 nm), y acuñaron el término de glomerulonefritis (GN) fibrilar (GNF)<sup>3</sup>. Las fibrillas se depositan en el mesangio, en las membranas basales glomerulares o en ambos. En la IF, los depósitos tiñen típicamente para IgG policlonal y complemento, lo que indica depósito de complejos inmunes. Las características microscópicas de la luz son heterogéneas. La mayoría de los casos presentan expansión mesangial/hipercelularidad con o sin duplicación de la membrana basal glomerular. Los patrones morfológicos menos conocidos incluyen glomerulonefritis proliferativa endocapilar y glomerulonefritis crescéntica. Por definición, los depósitos glomerulares en GNF son rojo Congo negativo, lo que los distingue de amiloide. La GNF se encuentra entre el 0,5 y el 1% de las biopsias nativas<sup>4</sup>.

La patogenia es desconocida. La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque se han descrito numerosas asociaciones con otras enfermedades, como procesos linfoproliferativos, mieloma, síndrome de Sjögren, vasculitis leucocitoclástica y crioglobulinemia. Asimismo se ha descrito en pacientes con infección por el VHC<sup>5</sup> y se han comunicado también 2 casos de coinfección por el VIH y el VHC<sup>6</sup>. La GNF es vista raramente en pacientes VIH excepto que estén coinfectados por el VHC.

Tanto la presentación clínica como la gravedad de esta glomerulopatía son variables. La forma de presentación es la proteinuria,

que en un alto porcentaje de los casos es en rango nefrótico. La insuficiencia renal, la hematuria o la hipertensión son otras de las formas de presentación descritas con mayor frecuencia en la literatura<sup>7</sup>.

No tiene tratamiento claramente establecido. La estrategia terapéutica para la GNF está pobremente definida. Podría argumentarse que el tratamiento con bloqueo del sistema renina-angiotensina está basado en los beneficios en otras glomerulopatías. La remisión puede ocurrir con tratamiento sintomático solo, aunque en la mayoría de los pacientes se requiere tratamiento adicional. Se han probado varios regímenes inmunosupresores, que han encontrado resultados heterogéneos y una amplia variedad de opciones de inmunosupresión, y sus resultados son inconsistentes y limitados<sup>8</sup>.

El pronóstico es malo, y cerca de la mitad de los pacientes progresan a insuficiencia renal terminal dentro de unos pocos años después del diagnóstico<sup>3</sup>. Además, la GNF puede recurrir hasta en el 36% en el trasplante renal, y es mayor en presencia de gammapatía monoclonal subyacente.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, presentamos el caso de un paciente con VIH sin coinfección por el VHC que se diagnosticó de GNF<sup>8</sup>. La GNF es una enfermedad de baja incidencia y con amplia variabilidad de presentación, probablemente infradiagnosticada, y es imprescindible la microscopía electrónica para el diagnóstico preciso. Aún quedan por esclarecer las bases de la patogenia y el tratamiento de la GNF. Por todo ello, es necesario realizar más estudios.

## Conflicto de intereses

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary Glomerulonephritis: A Report of 66 cases from a single institution. *CJASN*. 2011;6:775-84.
- Rosenmann E, Eliakim M. Nephrotic syndrome associated with amyloid-like glomerular deposits. *Nephron*. 1977;18:301-8.
- Alpers CE, Rennke HG, Hopper J Jr, Biava CG. Fibrillary glomerulonephritis: an entity with unusual immunofluorescence features. *Kidney Int*. 1987;31:781-9.
- Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int*. 2003;63:1450-61.
- Coroneos E, Truong L, Oliveo J. Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:132-5S.
- Haas M, Rajaraman S, Ahuja T, Kittaka M, Cavallo T. Fibrillary immunotactoid glomerulonephritis in HIV-positive patients: A report of three cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1679-83.
- Zhang L, Carson JM, Lucia MS. Fibrillary glomerulonephritis in an HIV patient without concurrent hepatitis C infection: Case report and review of the literature. *Clin Nephrol*. 2018;89:381-6.
- Javaugue V, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon JM, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:679-90.

# Síndrome de encefalopatía posterior reversible en hemodiálisis: descripción de un caso y revisión de la literatura

Ana Yurena Sánchez Santana<sup>1</sup>, Tania Monzón Vázquez<sup>1</sup>, Noa Díaz Novo<sup>1</sup>, Francisco Valga<sup>1</sup>, Gloria Antón<sup>1</sup>, César García Cantón<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Avericum S.L. Las Palmas de Gran Canaria

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario Materno Infantil de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

NefroPlus 2018;10(2):75-78

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

Se trata de un paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, que decide cambio de técnica a diálisis peritoneal con mala adaptación, que se caracteriza por un mal control volumétrico y de la presión arterial desde el inicio. Por este motivo, el paciente regresa a hemodiálisis nuevamente sin conseguir un óptimo control de la presión arterial, lo que desemboca en una emergencia hipertensiva con desarrollo de encefalopatía posterior reversible.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible es una entidad clinicoradiológica con presentación neurológica aguda o subaguda, y que se asocia a la presencia de lesiones que afectan principalmente a la sustancia blanca de las regiones cerebrales posteriores. Se vincula con hipertensión arterial grave de rápido desarrollo o con insuficiencia renal (aguda o crónica). El tratamiento del síndrome de encefalopatía posterior reversible incluye terapias antihipertensivas, con el objetivo de obtener presiones arteriales medias de entre 105 y 125 mmHg; fármacos anticonvulsivos; suspensión de medicamentos sospechosos; intensificación de la dosis de diálisis y de la ultrafiltración (incluso con el cambio de modalidad de diálisis, si es preciso), o el aporte de albúmina y magnesio. Un abordaje apropiado y rápido favorecerá la resolución del cuadro sin secuelas.

**Palabras clave:** Emergencia hipertensiva. Encefalopatía hipertensiva.

## INTRODUCCIÓN

Las emergencias hipertensivas son eventos muy graves que afectan a órganos diana y, por lo tanto, empeoran la morbimortalidad del paciente. Presentamos el caso de una emergencia hipertensiva en paciente con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en hemodiálisis, que cursa con crisis convulsiva secundaria a encefalopatía hipertensiva.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 28 años, con antecedentes personales de asma bronquial, migraña crónica, ERCT secundaria a nefropatía

tubulointerstitial, probablemente por ingesta masiva de antiinflamatorios no esteroideos.

Previamente a su inicio en hemodiálisis desarrolló hipertensión arterial (HTA) grado 3 refractaria a tratamiento. Al poco tiempo de su inicio en la técnica se logró el control de la presión arterial (PA). A los 3 meses, por decisión personal, se transfirió a diálisis peritoneal.

Con esta técnica, el paciente presentó paradójicamente una disminución de la diuresis residual y volvió a presentar HTA no controlada, que se asoció a valores analíticos de infradiálisis. Dados estos eventos, se decidió regreso a hemodiálisis a través de catéter venoso central.

A su vuelta a hemodiálisis, el paciente presentó sobrecarga de volumen, que se manifestó clínicamente en anasarca, y persistía el control irregular de la PA, a pesar de ajuste de fármacos y de ultrafiltración. El paciente precisó remisión a urgencias en varias ocasiones por crisis hipertensivas refractarias.

Durante uno de esos eventos, se remitió a urgencias desde su domicilio por varios episodios de crisis tónicoclónicas con

**Correspondencia:** Ana Yurena Sánchez Santana

Avericum.

C/ Ignacio Ellacuría Beascoechea, 20.

35220 Telde. Las Palmas.

ana.sanchez@avericum.com

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

240/140 mmHg de PA, que se atribuyeron a una probable encefalopatía hipertensiva, por lo que ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

En la tomografía computarizada (TC) craneal se objetivaron varios focos de lesiones hipodensas no confluyentes, de localización bilateral a nivel de lóbulos parietales posteriores, en relación con signos de encefalopatía reversible, sin hemorragias ni signos de expansividad que sugirieran masas.

Para el control de la crisis convulsiva se administró bolo de midazolam 10 mg y se añadió propofol a 10 mg/h en perfusión continua. Para el control de la PA, inicialmente se administró, en perfusión continua, urapidilo a 40 mg/h sin conseguirse, y fue necesario añadir nitroprusiato sódico a 0,25 µg, con lo que se obtuvo un descenso progresivo de PA a 180-170/110-100 mmHg; posteriormente se añadió tratamiento oral. Permaneció en la UCI 48 h, hasta que se estabilizó; se dio de alta sin secuelas neurológicas, y continuó el seguimiento en la planta de nefrología.

Durante su estancia en planta se realizó el siguiente diagnóstico diferencial. La situación de emergencia hipertensiva en un paciente joven obliga a descartar otros factores causantes de hipertensión secundaria:

- *Enfermedad renovascular (estenosis arterial renal)*: descartada mediante angio-TC, en la que se objetivaron riñones con cambios atróficos por enfermedad de base conocida. El territorio vascular presentaba 2 arterias renales izquierdas con origen independiente aórtico, y una arteria renal derecha única de estructura y calibre normales, sin evidenciarse en ningún caso compresiones intrínsecas ni extrínsecas de las arterias renales.
- *Feocromocitoma*: se realizó TC abdominal, que objetivó glándulas suprarrenales de tamaño y morfología dentro de la normalidad, sin identificar lesiones nodulares. Riñones de pequeño tamaño, con corticales adelgazadas en relación con la enfermedad de base, sin identificar lesiones nodulares ni otros hallazgos dentro de lo valorable. Mínimo derrame pleural y pericárdico.
- *Consumo de tóxicos*: se realizó analítica en orina, que resultó negativa para anfetaminas, cocaína y cannabis.
- *Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)*: se realizó polisomnografía con resultado de SAHS leve; por lo que se iniciaron, por parte de neumología, medidas higienicodietéticas.

También se realizó estudio de lesión de órgano diana, y destacó el ecocardiograma transtorácico, en el que se objetivó: cardiopatía hipertensiva con ventrículo izquierdo ligeramente dilatado, con grosor parietal aumentado y función ventricular izquierda sistólica global conservada, con FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en el límite bajo de la normalidad (53%). Disfunción diastólica grado II con aurícula izquierda moderadamente dilatada.

El tratamiento antihipertensivo se ajustó al alta, y precisó dosis plenas de un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II),

un antagonista del calcio, un bloqueante alfa y un bloqueante beta, y un agonista de receptor de imidazolina. Durante su estancia en el centro de diálisis, el paciente mantuvo un adecuado control de la PA, por lo que disminuyó progresivamente la necesidad de fármacos antihipertensivos, y se mantuvieron el ARA II y el bloqueante beta.

Aproximadamente al mes del episodio se realizó seguimiento posterior con nueva TC craneal, en la que no se visualizaron secuelas de encefalopatía posterior reversible.

Tras lo cual se incluyó en lista de espera de trasplante renal. Posteriormente recibió un injerto de donante cadáver, y presentó buen control, tanto de volumen como de PA, en su control en la consulta de trasplante.

## DISCUSIÓN

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular frecuente en la población general. Su tratamiento ambulatorio es fundamentalmente a través de cambios en el estilo de vida y farmacológico; habitualmente cursa con buen pronóstico.

Sin embargo, excepcionalmente, surgen entidades tales como las urgencias y emergencias hipertensivas que cambian de forma abrupta dicho pronóstico.

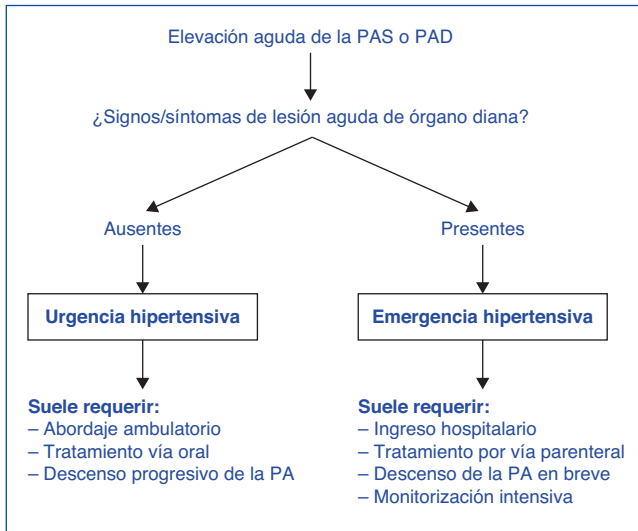
Las emergencias hipertensivas son las elevaciones agudas de la PA sistólica (PAS) o diastólica (PAD), asociadas con daño agudo de órgano diana (cardiovascular, cerebrovascular o renal)<sup>1,2</sup>. Por el contrario, las urgencias hipertensivas son elevaciones agudas de la PAS o PAD sin demostración de lesión de órgano diana<sup>3,4</sup>.

Es importante destacar que es la presencia de lesión de órgano diana, y no el valor absoluto de la PA, el elemento diferenciador entre la urgencia y la emergencia hipertensiva y que, a la larga, dictará la actuación a seguir (fig. 1).

Las emergencias hipertensivas se deben monitorizar y tratar de manera intensiva con medicación parenteral hasta que las cifras de PA desciendan a niveles seguros, con el mínimo impacto posible sobre los órganos diana. Una corrección brusca puede inducir eventos isquémicos cerebrales o coronarios<sup>5</sup>.

Los fármacos empleados para el tratamiento de la emergencia hipertensiva deben satisfacer los siguientes criterios: posibilidad de administración intravenosa, comienzo rápido de acción y semivida corta, que permita el uso flexible con una fácil dosificación (tabla 1)<sup>5</sup>.

La encefalopatía hipertensiva es un cuadro clínico que se caracteriza por la presencia de elevación aguda de la PA, cefalea intensa y progresiva, asociada a náuseas, vómitos y alteraciones visuales, que aparecen cuando los mecanismos de autorregulación de la perfusión cerebral no son capaces de ajustar el flujo sanguíneo. El objetivo inicial del tratamiento es reducir la PAD a 100-105 mmHg en las primeras 2 a 6 h, con un descenso máximo inicial no superior al 25% de la PA inicial.



**Figura 1. Actitud a seguir ante una urgencia y una emergencia hipertensivas.**

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

Por otro lado, el síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es una entidad clinicorradiológica con presentación neurológica aguda o subaguda, asociada a la presencia de lesiones que afectan, sobre todo, a la sustancia blanca de las regiones cerebrales posteriores. Se asocia principalmente con HTA grave de rápido desarrollo o con insuficiencia renal (aguda o crónica)<sup>6,7</sup>. También se ha descrito como una complicación neurológica de varias entidades médicas (tabla 2).

El hallazgo radiológico característico es la presencia en la resonancia magnética de lesiones hiperintensas en las secuencias T2 y FLAIR, frecuentemente bilaterales y localizadas en las regiones cerebrales posteriores, que se corresponden con zonas de edema vasogénico (fig. 2).

Se conoce poco de la fisiopatología del SEPR. La teoría más aceptada, sobre todo en los casos asociados a hipertensión, es la pérdida de la autorregulación cerebral, que conduce a la aparición de edema vasogénico. Su característica principal es la reversibilidad, tanto de la clínica como de las lesiones cerebrales, siempre que se realice un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

Son pocos los casos publicados de esta entidad en los pacientes en diálisis peritoneal. La mayoría de los casos se dan en pacientes en hemodiálisis.

La diálisis peritoneal podría ser protectora frente a esta entidad<sup>6</sup>, en los pacientes con buena respuesta al tratamiento, correcto control de volumen y PA estable. Otros autores también señalan la importancia del control de la anemia y el tratamiento con los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

El tratamiento del SEPR incluye terapias antihipertensivas<sup>5-8</sup>, con el objetivo de obtener presiones arteriales medias de entre 105 y 125

**Tabla 1. Fármacos de elección en los distintos tipos de emergencias hipertensivas**

Emergencia hipertensivas	Fármacos de elección
<b>Neurológicas</b>	
Encefalopatía hipertensiva	Labetalol o nitroprusiato sódico
Ictus isquémico fase aguda	Labetalol o nitroprusiato sódico
Hemorragia intracraneal fase aguda	Labetalol o nitroprusiato sódico
<b>Cardiovasculares</b>	
Síndrome coronario agudo	Bloqueantes beta + nitroglicerina
Edema agudo de pulmón	Furosemida + nitroprusiato sódico o nitroglicerina
Diseccción aórtica aguda	Nitroprusiato sódico + labetalol o esmolol
<b>Otras</b>	
HTA maligna	Labetalol o nitroprusiato sódico
Insuficiencia renal aguda	Labetalol, nicardipino o nitroprusiato sódico
Preeclampsia grave-eclampsia	Labetalol, hidralazina, nifedipino
Traumatismo craneoencefálico o medular	Nitroprusiato sódico
Quemaduras extensas	Nitroprusiato sódico
Exceso de catecolaminas circulantes	Fentolamina
Hemorragia en el posoperatorio de cirugía con suturas vasculares	Urapidilo

HTA: hipertensión arterial.

mmHg, fármacos anticonvulsivos, suspensión de medicamentos sospechosos, intensificación de la dosis de diálisis y de la ultrafiltración (incluso con el cambio de modalidad de diálisis, si es preciso) o el aporte de albúmina y magnesio. Un abordaje apropiado y rápido favorecerá la resolución del cuadro sin secuelas.

Nuestro caso clínico es un paciente con ERCT en hemodiálisis que decide cambio de técnica a diálisis peritoneal con mala

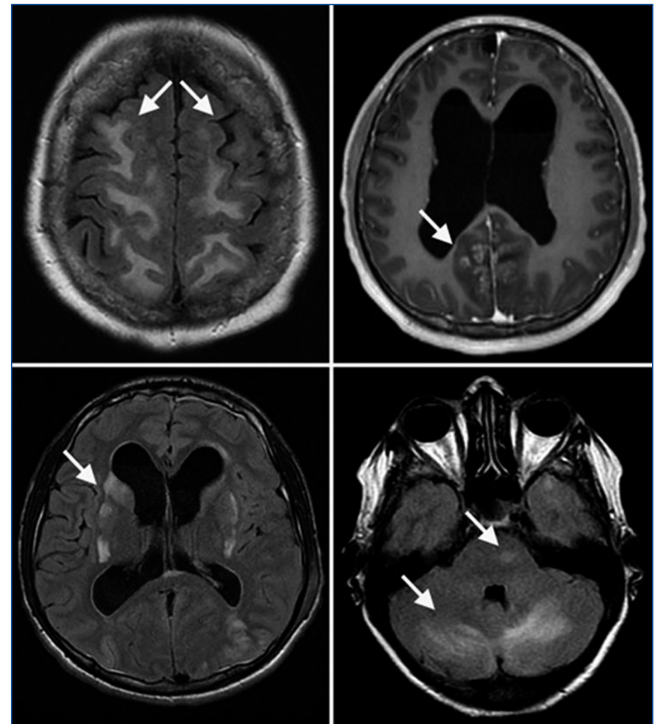
**Tabla 2. Factores desencadenantes y asociados con el síndrome de encefalopatía posterior reversible**

HTA aguda*
Enfermedades renales: insuficiencia renal* (aguda o crónica), glomerulonefritis
Eclampsia*
Sepsis y fallo multiorgánico
Enfermedades autoinmunes
Enfermedades hematológicas: SHU, enfermedad de injerto contra huésped, PTT, anemia de células falciformes
Terapia inmunosupresora: ciclosporina*, tacrolimus*, interferón alfa
Citostáticos: adriamicina, vincristina, ciclofosfamida, citarabina, cisplatino, metotrexato, inmunoglobulinas
Trasplantes: riñón, hígado, médula ósea
Miscelánea: cocaína, eritropoyetina*, hipercalcemia postransfusional, porfiria aguda intermitente, VIH+, metilprednisolona, anfotericina B

HTA: hipertensión arterial; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome urémico hemolítico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

\*Factores más frecuentes.

adaptación, que se caracteriza por un mal control volumétrico y de la PA desde el inicio. Por este motivo, el paciente regresa a hemodiálisis sin conseguir un óptimo control de la PA, lo que desemboca en una emergencia hipertensiva con desarrollo de



**Figura 2. Imagen radiológica del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).**

encefalopatía posterior reversible. No presentaba anemia, ni infección subyacente alguna, ni desnutrición, salvo hipertensión y problemas de volumen a consecuencia del fallo de la técnica previo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pandita A, Lehmann DF. Magnesium Sulfate Treatment Correlates With Improved Neurological Function in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Report of a Case. *Neurologist*. 2018;23:65-6.
- Miller JB, Suchdev K, Jayaprakash N, Hrabec D, Sood A, Sharma S, et al. New Developments in Hypertensive Encephalopathy. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:13.
- King A, Dimovska M, Bisoski L. Sympathomimetic Toxidromes and Other Pharmacological Causes of Acute Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:8.
- Chou MC, Lee CY, Chao SC. Temporary Visual Loss Due to Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in the Case of an End-Stage Renal Disease Patient. *Neuroophthalmology*. 2017;42:35-9.
- McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD, Bushnell CD. Pre-eclampsia: Association With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Stroke. *Stroke*. 2018;49:524-30.
- Moreiras-Plaza M, Fernández-Fleming F, Azkárate-Ramírez N, Nájera-de la Garza W, Martín-Baez I, Hernansanz-Pérez M. Peritoneal dialysis: A factor of risk or protection for posterior reversible encephalopathy syndrome? review of the literature. *Nefrología*. 2018;38:136-40.
- Hanafy E, Alshareef D, Osman S, Al Jabri A, Nazim F, Mahmoud G. Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to asymptomatic poststreptococcal glomerulonephritis in a child with sickle cell anemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12:24.
- Santamaría Olmo R, Redondo Pachón MD, Valle Domínguez C, Aljama García P. Urgencias y emergencias hipertensivas: tratamiento. *NefroPlus*. 2009;2:25-35.

# Síndrome de robo vascular con fenómeno de Raynaud asociado

Vladimir Petkov Stoyanov<sup>1</sup>, M. José Gutiérrez Sánchez<sup>1</sup>,  
María del Carmen Jiménez Herrero<sup>1</sup>, Juan A. Martín Navarro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Hemodiálisis. Hospital del Tajo. Aranjuez, Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2018;10(2):79-80

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Los pacientes en hemodiálisis presentan en un porcentaje significativo patología vascular grave. Una de las más llamativas es el síndrome de robo vascular asociado a fistula arteriovenosa (FAV), del cual exponemos este caso.

Se trata de un varón de 82 años, que inició hemodiálisis en el año 2003 por enfermedad renal crónica avanzada secundaria a nefropatía vascular hipertensiva. Presentaba cardiopatía hipertensiva e isquémica crónica con FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) del 42%. Portador de marcapasos por bloqueo auriculoventricular completo, vasculopatía aterosclerótica difusa de miembros inferiores y estenosis carotídea bilateral. Exfumador de 50 paquetes/año y con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Presentaba adenocarcinoma de colon y carcinoma papilar de vejiga previos. Comenzó a dializarse por una FAV nativa humerocefálica izquierda, con indicios de robo vascular y fallo precoz por trombosis, con extensión a arteria humeral. La recanalización arterial se efectuó mediante interposición de puente de PTFE (politetrafluoroetileno) que, debido a infección protésica posquirúrgica, se retiró y sustituyó por *bypass* húmero-humeral, con injerto de vena safena. El brazo derecho había sufrido trombosis venosas profundas previas (basílica y axilar) por venopunciones de repetición. Una vez resuelta la trombosis, y ante las limitadas opciones de un nuevo acceso vascular, se realizó FAV protésica humerobasílica derecha, que provocó un grave síndrome de robo intradiálisis, con frialdad, dolor distal y vasoespasmo asociado, y fenómeno de Raynaud, más llamativo en el tercer dedo de la mano derecha, que desencadenó graves trastornos tróficos crónicos sobre una base de insuficiencia vascular bilateral (figs. 1 y 2). Requirió li-



**Figura 1. Isquemia distal bilateral con fenómeno de Raynaud acentuada en el tercer dedo de la mano derecha (vista dorsal).**

gadura de esta y continuó dializándose inicialmente por catéter tunelizado subclavio izquierdo, hasta trombosis de la vena subclavia, y posteriormente por catéter permanente femoral.

El síndrome de robo se justifica por la disminución de la perfusión arterial distal del miembro, ya sea a consecuencia del mayor débito circulatorio venoso o por una insuficiencia vascular crónica. Se puede hallar hasta en un 73% de las fístulas nativas y en el 91% de las prótesis, y da clínica en hasta el 8% de casos<sup>1</sup>. Si se debe a un robo venoso, se trata disminuyendo el diámetro de la vena (*banding*), interponiendo una prótesis de Gore-Tex<sup>®</sup>

**Correspondencia: Juan A. Martín Navarro**

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Leonor.

Gran Vía del Este, 80.

28031 Madrid.

juanmartinnav@hotmail.com

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



**Figura 2. Isquemia distal bilateral con fenómeno de Raynaud acentuada en el tercer dedo de la mano derecha (vista palmar).**

o por anastomosis arterial a la zona distal de la anastomosis de la fístula. En algún caso se requiere ligar el acceso vascular, aunque un 20% de los pacientes mantienen neuropatía isquémica distal tras la ligadura<sup>2</sup>. Son predictores de su aparición la diabetes mellitus, las fistulas braquiomedianas, las anastomosis terminotermiales, el sexo femenino, el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y venas de diámetro > 4 mm<sup>1,3</sup>. Cuando el proceso se enmarca en una vasculopatía periférica grave, con daño isquémico por vasoespasmo arterial y/o neuropático, puede acompañarse del fenómeno de Raynaud<sup>4</sup>. En la endotelopatía urémica hay un desequilibrio entre los factores vasodilatadores endoteliales y la acción vasomotora de células musculares lisas y *vasa nervorum* autónomos y sensitivos, que puede exacerbar el vasoespasmo. Este paciente conjugaba una grave y compleja vasculopatía, un prolongado tiempo en diálisis y una prótesis arteriovenosa.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mestres G, Fontseré N, Bofill R, García-Madrid C, García-Ortega N, Rojas F, et al. Treatment of vascular access-related steal syndrome by means of juxta-anastomotic vein interposition of a prosthetic graft segment. *Nefrologia*. 2014;34:235-42.
2. Rehfuss JP, Berceci SA, Barbey SM, He Y, Kubilis PS, Beck AW, et al. The spectrum of hand dysfunction after hemodialysis fistula placement. *Kidney Int Rep*. 2017;2:332-41.
3. Korn A, Alipour H, Zane J, Gray K, Ryan T, Kaji A, et al. Predictors of Steal in Hemodialysis Access. *Am Surg*. 2017;83:1099-102.
4. Czupryniak A, Kałużyńska A, Nowicki M, Wiecek B, Bald E, Owczarek D. Raynaud's phenomenon and endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Kidney Blood Press Res*. 2005;28:27-31.

## CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

### Presentación de la sección

Estimados amigos:

A todos nos resulta familiar asumir que una de las partes más complejas de nuestra actividad asistencial diaria es la necesidad continua de tomar decisiones. Basados en la información que obtenemos de una correcta historia clínica y con la ayuda de un amplio espectro de pruebas complementarias, reducimos la incertidumbre que nos permitirá establecer un diagnóstico y finalmente decidir el tratamiento más adecuado en cada caso. Como parte del aprendizaje de este proceso, las sesiones clínicas constituyen la herramienta más útil para adquirir la confianza necesaria y establecer los criterios de decisión correctos. Para ello, en la práctica de la nefrología, combinamos de manera rutinaria y con alto grado de exigencia una serie de disciplinas que podríamos reducir a cinco: información clínica, inmunología, epidemiología, patología y genética. Llegados a esta situación, parece justo aceptar que el estudio histopatológico del tejido renal (nefropatología) es la que nos resulta más próxima. Nada más habitual para nosotros que sentarnos con el patólogo y valorar los hallazgos de la biopsia, al mismo tiempo que le comentamos los datos clínicos y analíticos más relevantes, y llegar al diagnóstico. Sin duda es en esta

discusión donde se obtienen las claves, ya sea para establecer un tratamiento o para modificar la estrategia planteada.

Desde hace años, en la S.E.N. hemos apostado por el papel del trabajo en equipo con los patólogos. Así, desde la creación del Club de Nefropatología, junto a la posterior incorporación de GLOSEN, se ha consolidado un foro de debate clinicopatológico que ya es un referente en la nefrología, tanto como fórmula de aprendizaje como ámbito de generación de conocimiento.

Con estos principios, el comité editorial de NEFROLOGÍA ha creído necesario reincorporar el área de la nefropatología como parte regular del contenido de NEFROPLUS. Creemos que de esta manera se favorecerán los objetivos de docencia y divulgación de esta importante área de nuestra especialidad.

Esperamos cumplir las expectativas y agradecemos vuestra colaboración.

Un fuerte abrazo

Dr. Manuel Macía, en representación  
de los coordinadores del GLOSEN



# Coexistencia de mutaciones asociadas al síndrome de Alport y a glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el adolescente con síndrome nefrítico

Patricia García García<sup>1</sup>, Anabel Rodríguez Muñoz<sup>1</sup>, Victoria Castro López-Tarruella<sup>2</sup>, Ana Jarque López<sup>1</sup>, Desirée Luis Rodríguez<sup>1</sup>, Francisco Martínez Bugallo<sup>3</sup>, Nieves del Castillo Rodríguez<sup>1</sup>, Rafael Camacho<sup>4</sup>, Michelle Froment Blum<sup>1</sup>, María José Reguera Carmona<sup>1</sup>, Antonio Rivero González<sup>1</sup>, Manuel Macía Heras<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

<sup>3</sup> Servicio de Análisis Clínicos. Unidad de Genética. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

<sup>4</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

NefroPlus 2018;10(2):82-87

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

Presentamos un paciente con una glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el que los estudios genéticos evidenciaron la coexistencia de 2 mutaciones simultáneas, una en el gen que codifica la podocina y otra en el gen que codifica el colágeno tipo IV. Se describe la presentación clínica, que fue atípica, el procedimiento de elaboración diagnóstica y la estrategia terapéutica, así como la evolución clínica del paciente, la pobre respuesta terapéutica y las implicaciones de esta entidad en el trasplante renal.

**Palabras clave:** Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Enfermedad de Alport. Colágeno tipo IV.

## INTRODUCCIÓN

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) es una lesión histológica que se caracteriza por la presencia de esclerosis de un segmento del glomérulo y que afecta focalmente a algunos glomérulos. Su incidencia es variable, entre el 13-20% de las biopsias renales, según edad y área geográfica<sup>1</sup>. Como aspectos de interés en su etiopatogenia, pueden ser de causa primaria por alteración podocitaria asociada a la presencia de factores circulantes, secundaria a mecanismos adaptativos (p. ej., reflujo, hipertensión arterial) o debida a factores genéticos, por mutaciones en los genes que codifican proteínas de la barrera de filtración glomerular. Todas estas circunstancias dan lugar a pro-

teinuria, que puede ser nefrótica, y en un porcentaje importante de casos, si esta no se controla, progresar hacia la enfermedad renal crónica (ERC).

La GSFS de causa genética en el 25-40% de los casos familiares se asocia a mutaciones en el gen que codifica la podocina (*NPHS2*). Sin embargo, en los últimos años se han descrito nuevas mutaciones que afectan a genes que codifican otras proteínas de la barrera de filtración glomerular o incluso varias mutaciones simultáneas en distintos genes, algunos de los cuales se asociaban clásicamente con otras patologías distintas de la GSFS. Estas circunstancias han obligado a modificar la aproximación y las estrategias de actuación ante un paciente que presente lesiones de GSFS, en el que se debe intentar determinar la etiología y el posible origen genético de este hallazgo.

## CASO CLÍNICO

Varón de 16 años, que acude a urgencias por presentar un cuadro catarral de 1 semana de evolución que se acompaña de astenia, fiebre y visión borrosa. En los antecedentes personales destaca en la infancia la presencia de microhematuria y proteinuria aislada,

**Correspondencia:** Patricia García García

Servicio de Nefrología.

Hospital Nuestra Señora de la Candelaria.

Carretera del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife.

patri102@hotmail.com

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

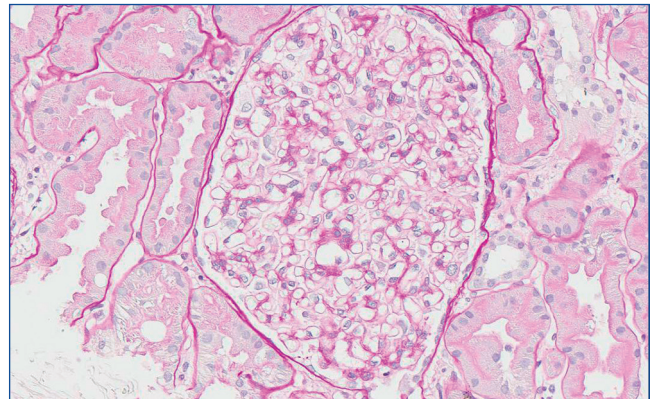
con seguimiento ocasional e irregular por pediatría. Seis meses antes del presente cuadro presentó episodio de sinusitis maxilar, que no recibió tratamiento. En los antecedentes familiares (fig. 1) refería padre y 2 tíos paternos con microhematuria. También 2 familiares del abuelo materno fallecieron en diálisis.

Exploración física: presión arterial (PA), 160/110 mmHg; 39 °C; fondo de ojos con retinopatía hipertensiva grado III, y edemas maleolares. Resto dentro de los límites normales.

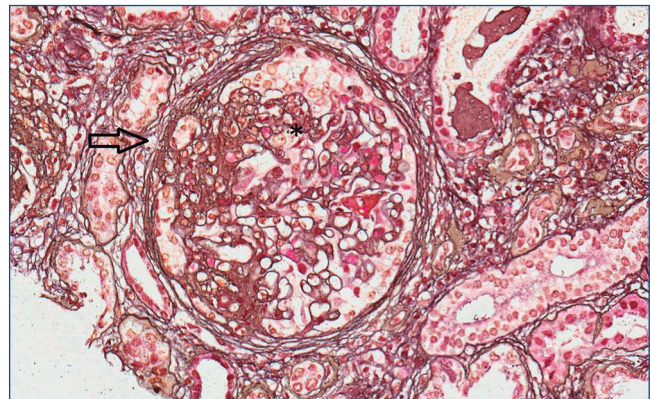
Como datos analíticos más relevantes en urgencias destacaban en la bioquímica: Cr, 5,8 mg/dl; urea, 151 mg/dl; K, 5,7 mEq/l; P, 5,3 mEq/l; albúmina, 2,3 g/l, lactato deshidrogenasa (LDH), 264 UI/l. En el hemograma: Hb (hemoglobina), 10,4 g/dl; linfocitos 2.810/μl; reticulocitos, 28%, y plaquetas, 158.000/μl. En sedimento: proteínas ++++ y 30-50 hematíes/campo. En los estudios analíticos posteriores se observó: colesterol, 257 mg/dl; PTH (hormona paratiroides), 112 UI/l, y en orina: proteinuria, 10,8 g/día.

El resto de las pruebas complementarias: hormonas tiroideas, normales; Coombs D e I, negativos; estudio inmunológico y complemento, normales. Proteinograma, normal y ausencia de cadenas ligeras libres. Serologías y cultivos, negativos; ASLO (anticuerpos antiestreptolisina O), normal. Ecografía: riñones hiperecogénicos (RD, 10 cm/RI, 9,8 cm). Angio-TC renal, normal. Audiometría normal.

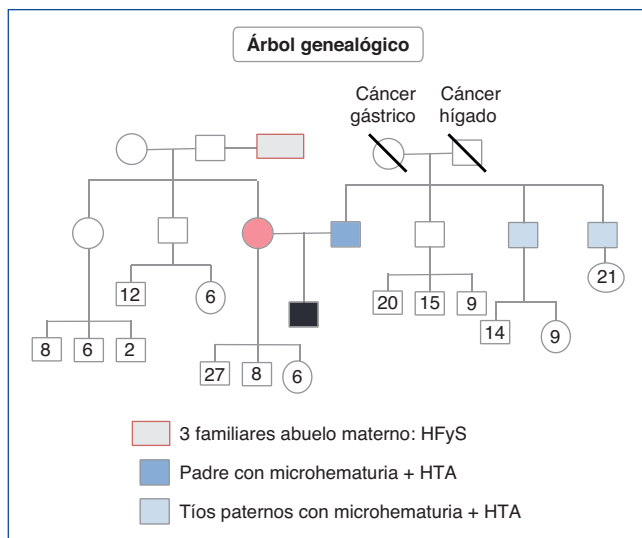
Con el diagnóstico de síndrome nefrítico, se realizó biopsia renal percutánea. La muestra incluía 34 glomérulos por sección, 25 de ellos (73%) globalmente esclerosados con restos de material hialino. De los 7 glomérulos restantes, 2 no mostraban alteraciones relevantes (fig. 2), mientras que los demás presentaban intensa proliferación endocapilar segmentaria o, más frecuentemente, global con ocasional cariorrexis y marcada hiperplasia/ hipertrofia del epitelio visceral (podocitos), con formación de seudosemilunas (figs. 3 y 4). No se identificó colapso de los



**Figura 2. Glomérulo sin alteraciones relevantes. PAS x20.**

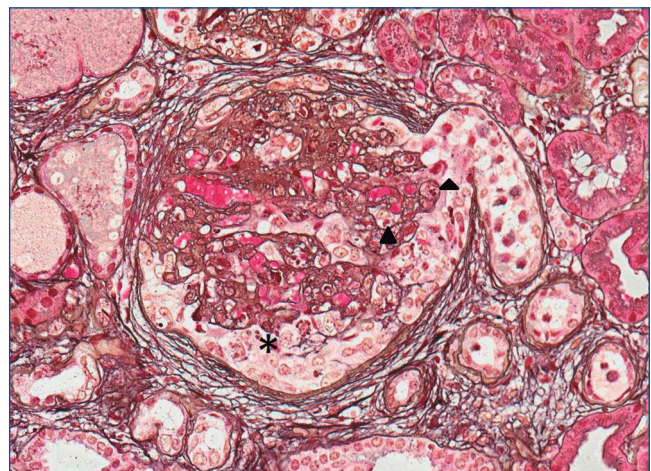


**Figura 3. Lesión esclerosante que afecta aproximadamente al 40% del ovillo glomerular (flecha) con hiper celularidad endocapilar segmentaria (\*). Plata de Jones x20.**



**Figura 1. Árbol genealógico.**

HFyS: hialinosis focal y segmentaria; HTA: hipertensión arterial.

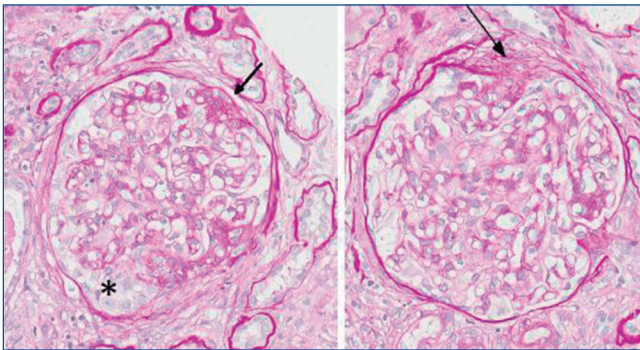


**Figura 4. Proliferación endocapilar global (puntas de flecha) que oblitera las luces capilares. Llamativa hipertrofia podocitaria (\*) con formación de seudosemilunas. Ocasionales figuras de mitosis. Plata de Jones x20.**

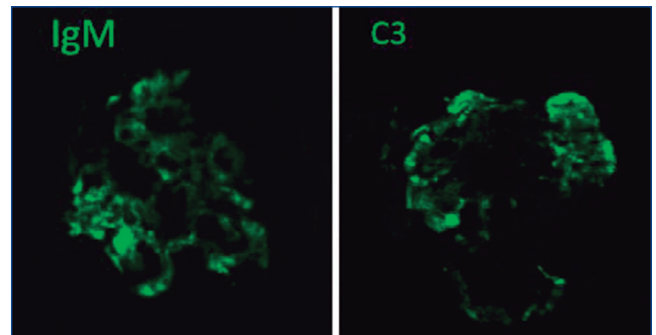
capilares glomerulares ni lesiones en el polo tubular de glomérulos. Los podocitos hiperplásicos mostraban signos de reabsorción proteica y, además, se apreciaban áreas de adherencia flóculo-capsular en 2 de los glomérulos (fig. 5). También se apreciaban amplios parches de atrofia tubular, con intenso infiltrado inflamatorio acompañante y fibrosis intersticial, por lo general coincidiendo con glomérulos esclerosados, que suponen aproximadamente un 40% del área cortical. De forma ocasional se observaban túbulos dilatados con contenido proteico y/o hemático. No se identificaron depósitos hialinos en las paredes arteriolas, pero todas ellas mostraron una llamativa hipertrofia concéntrica de la capa muscular con marcada reducción y casi obliteración de la luz capilar (fig. 6). Las arterias interlobulares/arcuatas mostraban menor grado de hiperplasia que la media sin alteraciones significativas de la íntima. No se observaron focos de necrosis fibrinoide ni trombos capilares en los glomérulos ni en las arteriolas. En el estudio de inmunofluorescencia directa se apreciaban únicamente depósitos glomerulares irregulares de IgM (1+) y C3 (2+) (fig. 7). Se realizó estudio de microscopía electrónica a partir del material incluido en parafina, y los hallazgos fueron de valoración limitada debido a la mala

preservación tisular. Seis de los 7 glomérulos de la muestra se encontraban globalmente esclerosados y el restante mostraba esclerosis segmentaria; en su zona no esclerosada se observó pérdida de integridad de los endotelios y pérdida parcial de integridad de las células epiteliales viscerales, con intensa fusión de los pedicelos en las áreas mejor conservadas (fig. 8). La falta de integridad de las paredes capilares no permitía una medición correcta de su grosor, aunque, en las láminas densas conservadas se apreciaban algunas irregularidades y algunas laminaciones, así como zonas de menor grosor y zonas de mayor severidad en el espesor de la membrana de la lámina densa. No se observaron depósitos electrón-densos. Con estos hallazgos se diagnosticó de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, variante celular.

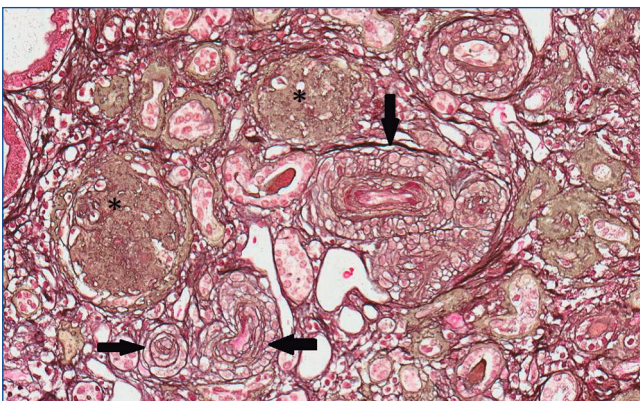
Ante la forma de presentación y las sospechas diagnósticas iniciales, se comenzó tratamiento mediante bolos de 6-metilprednisolona (3 dosis de 500 mg), para continuar con prednisona oral y, dado el deterioro de la función renal, se inició hemodiálisis. En los días posteriores, tras los hallazgos histológicos y en espera de los estudios genéticos, se asoció tratamiento con micofenolato mofetilo (500 mg/12 h). Tras 4 meses sin respuesta y ausencia de recuperación de la función renal, se



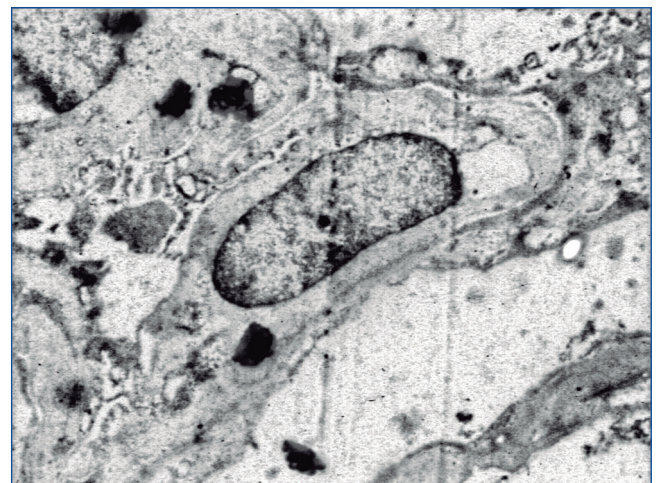
**Figura 5. Lesiones esclerosantes segmentarias con adherencia a la cápsula de Bowman (flecha) y área de hipertrofia podocitaria con formación de pseudosemiluna (\*). PAS x20.**



**Figura 7. Depósitos glomerulares granulares, toscos, focales y segmentarios, de IgM y C3. Inmunofluorescencia directa.**



**Figura 6. Glomérulos globalmente esclerosados (\*). Arteriolas con marcada proliferación miointimal concéntrica con obliteración casi completa de las luces vasculares (flechas).**



**Figura 8. Fusión de pedicelos podocitarios. ME x2.800.**

retiraron el micofenolato y la prednisona. Se transfirió para tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis peritoneal automatizada (DPA).

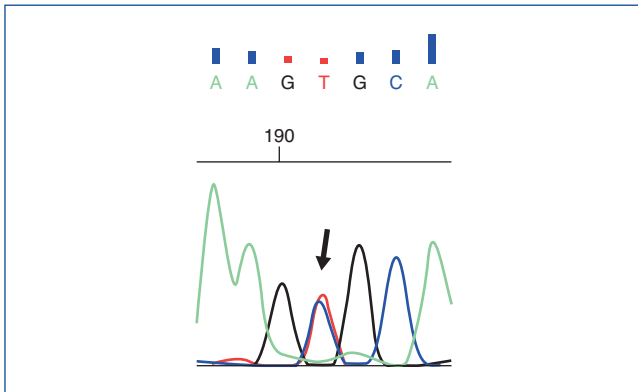
El estudio genético mostró: ausencia de mutaciones en genes del complemento; se objetivaron 3 variantes en heterocigosis, 2 mutaciones en el gen *NPHS2* (R229Q y A284V) (asociadas a

GNFS autosómica recesiva), además de una mutación en el gen *COL4A4* (asociada al síndrome de Alport y hematuria familiar) (figs. 9 a 11).

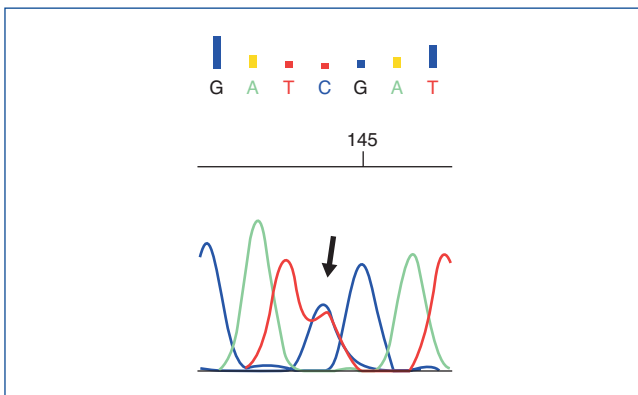
El paciente se incluyó en lista de espera de trasplante renal; se desestimó la donación de vivo emparentado por si pudieran ser portadores de dichas mutaciones. Tras 24 meses en DPA recibió trasplante de donante en asistolia (Maastricht III), con muy buena compatibilidad. Recibió inmunosupresión de inducción con timoglobulina, esteroides, tacrolimus y micofenolato mofetilo, con función renal retrasada y posterior mejoría progresiva de la función del injerto. Al cuarto día postrasplante presentó un hematoma retroperitoneal y, dado que había presentado varios episodios de hemorragia durante los procedimientos invasivos (p. ej., biopsia renal, catéter peritoneal), se realizó estudio de coagulación, que detectó un déficit parcial de factor de von Willebrand. En el momento actual (16 meses postrasplante) presenta una evolución favorable, con función renal estable (Cr, 1,6 mg/dl), con buen estado clínico y adecuado control de la PA.

### DISCUSIÓN

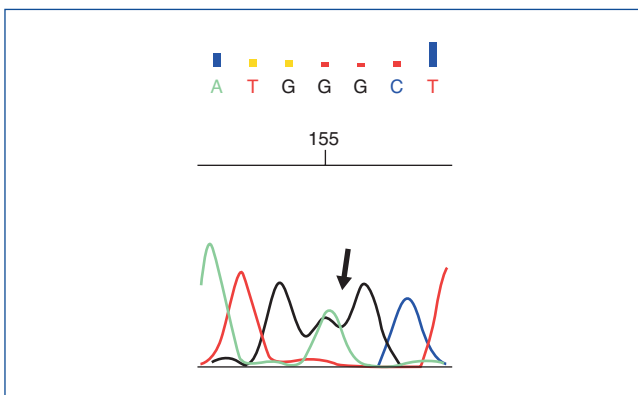
Nos encontramos ante un paciente adolescente que debuta con un síndrome nefrítico, en el que se observó la presencia de una GSFS y que los estudios genéticos permitieron determinar la coexistencia de mutaciones correspondientes a esta entidad junto a hallazgos de un síndrome de Alport. En la aproximación clínica inicial hay que tener en cuenta que la causa más frecuente de síndrome nefrítico tras un cuadro infeccioso en niños o jóvenes es la presencia de una glomerulonefritis aguda, generalmente posinfecciosa. Cabe destacar que nuestro paciente, en el momento del debut, presentaba un daño renal grave que era bien tolerado, y con síntomas posiblemente asociados a la presencia de hipertensión grave, lo que orientaba hacia un posible proceso evolucionado a lo largo de un tiempo prolongado. En este sentido, destacaba que el paciente tenía antecedentes en la infancia de episodios aislados de alteraciones en el sedimento (microhematuria, 5-10 hematíes/campo, y proteinuria ++ en tira reactiva), por lo que se valoró en alguna ocasión sin un seguimiento regular posterior. Esta circunstancia nos hizo plantear la existencia de una posible glomerulonefritis de base y que en el momento actual estábamos ante la evolución final de una ERC. A esta posibilidad se añadían los hallazgos ecográficos, en los que ambos riñones mostraban un patrón con áreas corticales hiperecogénicas. Sin embargo, la sospecha clínica no concordaba con la exploración física, en la que no había estigmas claros de ERC (p. ej., buen estado nutricional, adecuado desarrollo estaturoponderal), lo que hacía probable la presencia de un proceso intercurrente sobreañadido como causa del empeoramiento y precipitación del cuadro (cabe recordar que el paciente debutó en el seno de un síndrome febril y una hipertensión arterial [HTA] grave) y se tratara de un fracaso renal agudo, cuya etiología estaría por determinar. Estas posibilidades diagnósticas y la necesidad de iniciar un tratamiento hicieron imprescindible la realización de una biopsia renal. Como ya se ha descrito, el diagnóstico histológico fue de una GSFS que, de manera más característica, presentaba



**Figura 9. Estudio genético. Cambio c.851C>T encontrado en el gen *NPHS2*.**



**Figura 10. Cambio c.686G>A (C>T en su forma reversa) encontrado en el gen *NPHS2*.**



**Figura 11. Cambio c.2690G>A encontrado en el gen *COL4A4*.**

una afectación arteriolar muy grave. A partir de este hallazgo, el otro posible diagnóstico que era obligado descartar era el de una microangiopatía trombótica asociada a HTA maligna (cifras, 160/110 mmHg, y retinopatía hipertensiva grado III) o bien a un síndrome hemolítico urémico atípico. La ausencia de un patrón hematológico y bioquímico compatible con esta entidad (plaquetas, haptoglobina y LDH normales, Coombs directo negativo, frotis de sangre periférica normal) permitía descartarlos de manera razonable. Por otro lado, los resultados de los marcadores inmunológicos no orientaban a una enfermedad autoinmune como causa del cuadro clínico o de los eventos que lo precipitaron.

Respecto al tratamiento que recibió nuestro paciente, como primera opción previa a la biopsia renal se administraron pulsos de metilprednisolona, además de tratamiento antibiótico de amplio espectro y fármacos antihipertensivos, y se inició hemodiálisis. Una vez se obtuvo el resultado histológico, a la espera de los estudios genéticos, se planteó la posibilidad de tratamiento inmunosupresor; la primera opción fueron los inhibidores de la calcineurina, que se desestimaron dado el importante deterioro de la función renal; lo mismo ocurrió con otras opciones (p. ej., ciclofosfamida), dados la escasa posibilidad de respuesta, los efectos secundarios y la edad del paciente. Como alternativa, a la espera de disponer de todos los resultados, se optó por mantener una pauta de prednisona (1 mg/kg en descenso progresivo) y micofenolato mofetilo (500 mg/12 h), que se suspendieron tras 4 meses debido a la ausencia de respuesta y continuó dependiente de diálisis.

El estudio genético mostró 3 variantes génicas patológicas en heterocigosis, 2 mutaciones en el gen *NPHS2* (R229Q y A284V) (figs. 9 y 10), asociadas a GSFS autosómica recesiva, además de una mutación en el gen *COL4A4* (fig. 11), asociada al síndrome de Alport y hematuria familiar. En relación con estos hallazgos, se ha descrito que la combinación de 2 mutaciones de *NPHS2*, siendo una de ellas la variante R229Q, se relaciona con la GSFS de aparición en la edad pediátrica tardía o adulta (especialmente en Europa occidental)<sup>2</sup>, que corresponde a lo que se encontró en nuestro paciente. A pesar de que el alelo R229Q se ha considerado un polimorfismo poblacional (el 3% de la población europea y en la de Sudamérica con ascendencia hispana), se ha descrito su patogenicidad para desarrollar GSFS. La variante R229Q (en heterocigosis), en combinación con otra mutación patogénica de *NPHS2*, se asocia al síndrome nefrótico cortico-resistente con edad de presentación y desarrollo de ERC terminal de forma más tardía que pacientes con 2 mutaciones patogénicas<sup>3</sup>; este podría ser el motivo por el que nuestro paciente debutara a una edad más tardía siendo portador de mutaciones del gen de la podocina. Además, la mutación A284V en combinación con R229Q (en heterocigosis) se ha descrito frecuentemente en pacientes de Chile y Argentina, y posteriormente en población española<sup>4</sup>.

En relación con la tercera mutación encontrada en el gen *COL4A4*, esta se asocia al síndrome de Alport con herencia de predominio

autosómica recesiva, pero también dominante<sup>5</sup> y asociado a hematuria familiar, principalmente autosómica dominante<sup>6</sup>. Sin embargo, también se han observado mutaciones en genes del colágeno tipo IV en un porcentaje importante de pacientes con GSFS, de hasta un 38% en las formas familiares y en un 3% en las formas esporádicas (en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*)<sup>7</sup>. Por este motivo, en pacientes que presentan GSFS es necesario extender el estudio genético a los genes del colágeno tipo IV. Como dato relevante, se han observado casos de enfermedad glomerular justificados por interacción génica entre distintas mutaciones<sup>8</sup>.

Debemos destacar que la prevalencia de las formas monogénicas de GSFS, especialmente en adultos, está infraestimada, debido a que presentan un fenotipo muy variable. Además, identificar las causas genéticas es complejo dado que en ocasiones no hay evidencia de antecedentes familiares conocidos y que existen mutaciones con penetrancia incompleta. Por este motivo, varios autores recomiendan estudiar un posible origen genético en las GSFS en el adulto que presenta antecedentes familiares de esta, en GSFS primarias resistentes al tratamiento inmunosupresor y en las GSFS secundarias sin causa evidente<sup>9</sup>. Nuestro paciente tenía varios familiares por rama paterna con microhematuria y 3 familiares por rama materna habían tenido GSFS. Dados los hallazgos en el estudio genético del paciente, se les realizó estudio genético a la madre, que mostró que era portadora de la variante génica A284V en heterocigosis, y al padre, que era portador de la variante génica R229Q en homocigosis y de la variante G897E en heterocigosis (fig. 9). Como dato adicional, el paciente presenta un déficit leve del factor de von Willebrand. No hemos encontrado relación entre la GSFS, la enfermedad de Alport y el déficit de factor de von Willebrand.

Por tanto, podemos concluir que la detección de un origen genético de la GSFS es de suma importancia, especialmente para evitar terapias inmunosupresoras ineficaces. Además, el estudio genético tiene implicaciones en el trasplante, pues la tasa de recidiva en la GSFS primaria está en torno al 30%<sup>10</sup>, mientras que en las de origen genético raramente ocurre (2,5%)<sup>11</sup>. Sin embargo, podría tener implicaciones en el trasplante de donante vivo emparentado, dado que sería posible que la enfermedad se desarrollara en el injerto<sup>12</sup> o podría desarrollarla el donante en evolución, por este motivo se descartó esta opción en nuestro paciente. Tras 24 meses en tratamiento con DPA, recibió un injerto de donante fallecido y en la actualidad presenta un buen estado clínico, con una aceptable función renal.

La GSFS continúa siendo un reto para el nefrólogo, no solo en el momento del diagnóstico, sino también al decidir el tratamiento, en el posible riesgo de recidiva en el injerto y en la detección de nuevas mutaciones genéticas asociadas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;33:661-9.
2. Bouchireb K, Boyer O, Gribouval O, Nevo F, Huynh-Cong E, Morinière V, et al. NPHS2 mutations in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A mutation Update and the Associated Phenotypic Spectrum. *Hum Mutat*. 2014;35:178-86.
3. Machuca E, Hummel A, Nevo F, Dantal J, Martínez F, Al-Sabban E, et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. *Kidney Int*. 2009;75:727-35.
4. Santín S, Tazón-Vega B, Silva I, Cobo MA, Giménez I, Ruíz P, et al; FSGS Spanish Study Group. Clinical Value of NPHS2 Analysis in Early- and Adult-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Nephrol*. 2011;6:344-54.
5. Pescucci C, Mari F, Longo I, Vogiatzi P, Caselli R, Scala E, et al. Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. *Kidney Int*. 2004;65:1598-603.
6. Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int*. 2002;61:1947-56.
7. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:961-70.
8. Besada L, García A, Regueiro P, Barcia de la Iglesia A, Sobrino B, Amigo Lechuga J, et al. Utilidad de la secuenciación masiva de genes en el refinamiento diagnóstico de las glomerulopatías con fenotipos familiares variables o incompletos. Resúmenes XLVII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*. 2017;37 Supl 1:6.
9. Lepori N, Zand L, Sethi S, Fernandez-Juarez G, Fervenza FCI. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kid J*. 2018;11:179-90.
10. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation*. 2009;87:1232-1239.
11. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Morinière V, Tête MJ, Legendre C, et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int*. 2004;66:571-9.
12. Conlon PJ, Lynn K, Winn MP, Quarles LD, Bembe ML, Pericak-Vance M, et al. Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 1999;56:1863-71.

## RINCÓN DEL ESTUDIANTE

### Presentación de la sección

Con esta sección, el comité editorial de *NefroPlus* quiere fomentar la participación de los estudiantes de medicina en la difusión de la formación continuada en nefrología. Representa, además, una oportunidad para los estudiantes pregrado para avanzar en la metodología para publicar trabajos en revistas científicas, elemento esencial de la faceta docente e investigadora del profesional médico.

Se publicarán tanto trabajos de investigación, como el que abre esta sección en el número actual, como ca-

sos clínicos o revisiones cortas, siempre que cumplan 2 premisas: autoría por parte de estudiantes de medicina y tratar sobre temas relevantes para la formación continuada en la especialidad. Todos aquellos estudiantes interesados en enviar trabajos a la sección "Rincón del estudiante" pueden hacerlo al correo electrónico [revistanefrologia@senefro.org](mailto:revistanefrologia@senefro.org), siguiendo las normas editoriales de *NefroPlus* para la sección. El trabajo remitido pasará una evaluación por pares antes de decidir la idoneidad de su publicación.

# Hiato aniónico en la enfermedad renal crónica

Álvaro Álvarez-López<sup>1</sup>, Carlos Álvarez-Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

<sup>2</sup> Departamento de Seguridad y Salud Laboral. Ayuntamiento de Córdoba. Córdoba

NefroPlus 2018;10(2):89-98

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

**Objetivos.** Analizar si la enfermedad renal crónica causa acidosis metabólica con hiato aniónico elevado independientemente del estadio de esta.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo transversal en 660 pacientes pertenecientes al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Se excluyó a quienes se encontraban en tratamiento sustitutivo o habían recibido trasplante renal. Como principales variables se analizaron los componentes del hiato aniónico, la creatinina y el filtrado glomerular. Se realizó análisis multivariado mediante regresión logística, se determinaron las *odds ratio* y se obtuvieron curvas operador-receptor (ROC) para estados de acidosis metabólica y hiato aniónico alto.

**Resultados.** El hiato aniónico se encuentra elevado a partir del estadio IV, y se incrementa conforme avanza el estadio de la enfermedad. En pacientes diabéticos, el hiato aniónico se encuentra elevado a partir del estadio III, y se produce un incremento de este de 4,8 mEq/l, significativo frente a los 2,7 mEq/l en no diabéticos. La acidosis metabólica se presentó en el 53,9% de los pacientes. Su prevalencia es mayor en estadios IV y V. El hiato aniónico es mayor en pacientes con acidosis que en los libres de ella. La presencia de diabetes y el nivel de creatinina fueron las variables con mayor asociación significativa al estado de acidosis metabólica (*odds ratio*, 2,08 y 2,06) y hiato aniónico alto (*odds ratio*, 2,02).

**Conclusión.** En estadios finales de la enfermedad renal crónica se produce acidosis metabólica por déficit de producción de bicarbonato, con solo un moderado aumento del hiato aniónico, y se debe pensar en otras causas de acidosis si este presenta un aumento superior a 14 mEq/l.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica. Hiato aniónico. Acidosis metabólica. Creatinina. Tasa de filtrado glomerular.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC), que incluye un conjunto de patologías heterogéneas, se define como la presencia de una anomalía estructural (glomérulo, vasos, túbulo o intersticio renal) o funcional (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, o bien un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sin otros signos de enfermedad renal<sup>1,2</sup>.

La ERC se considera un problema de salud pública<sup>3</sup>. Según el estudio EPIRCE<sup>4</sup>, alcanza una prevalencia global en España del 9,1%, con distinta relevancia de los diferentes estadios (el 2,3% para los estadios I-II, el 6,5% para el estadio III y el 0,3% para los estadios IV y V). La prevalencia de ERC difiere según la edad,

el índice de masa corporal y la hipertensión arterial, y alcanza cifras del 22% en mayores de 64 años y del 40% en mayores de 80 años. Aproximadamente, unos 6.000 pacientes nuevos cada año acaban siendo subsidiarios de tratamiento sustitutivo renal en alguna de sus formas (hemodiálisis, peritoneal o trasplante), lo que implica un gasto del 2,5-3% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud<sup>2</sup>.

El equilibrio ácido-base (EAB) es fundamental para el mantenimiento de los parámetros bioquímicos del organismo, que varían a lo largo de la progresión de la ERC<sup>5,6</sup>. El metabolismo de la dieta diaria normal de un adulto da lugar a 1 mmol de hidrogeniones (H<sup>+</sup>) por kilogramo de peso que los pulmones no pueden eliminar<sup>7</sup>. La homeostasis del EAB se mantiene mediante el sistema de excreción renal de ácidos y la recuperación de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) por el túbulo proximal (80%), la porción gruesa de la rama ascendente de Henle (15%) y el túbulo colector (5%). En la ERC, la producción endógena de H<sup>+</sup> no se encuentra aumentada, por lo que la acidosis metabólica, característica de esta patología, es secundaria a la incapacidad renal para producir amoníaco (NH<sub>3</sub>) y excretar H<sup>+</sup>, asociado a una disminución en la síntesis de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

**Correspondencia:** Álvaro Álvarez-López

Hospital Universitario de Badajoz.

Avda. Elvas, s/n. 06006 Badajoz.

alvarovarez93@gmail.com

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



Abramowitz et al<sup>8</sup> establecieron que en los estadios iniciales de la ERC se produce el aumento del hiato aniónico, que según Berend et al<sup>6</sup> aumenta debido al descenso en la producción de  $\text{HCO}_3^-$ .

En estadios iniciales de la ERC, la presencia de una acidosis metabólica con hiato aniónico normal debido a una hipercloremia y aumento de la excreción fraccionaria de ácidos titulables es característica<sup>9</sup>. Esta fase de la ERC suele asociarse a patologías con daño tubulointersticial<sup>10</sup>. Sin embargo, en fases avanzadas de la ERC (ERCA) se produce una acidosis metabólica con hiato aniónico elevado, con baja concentración de  $\text{HCO}_3^-$  debido a la retención de aniones no medidos como son los ácidos orgánicos, los sulfatos y los fosfatos, entre otros. Esta fase se asocia a patologías con daño glomerular<sup>7</sup>. Según Caravaca et al<sup>11</sup>, la prevalencia y gravedad de la acidosis metabólica en ERCA es inferior en pacientes con diabetes, sobre todo en diabetes mellitus tipo 1, frente al resto.

El hiato aniónico elevado en la acidosis metabólica se puede deber a sobreproducción de ácido (cetoacidosis diabética, alcohólica o por inanición, acidosis láctica hipóxica o no hipóxica), rhabdomiólisis grave, penicilinas, ácido piroglutámico, bajo aclaramiento de lactato en la insuficiencia hepática e insuficiencia renal crónica avanzada. La acidosis metabólica que cursa con hiato aniónico normal es secundaria a la pérdida de bicarbonato (gastrointestinal o renal) y al descenso en la excreción renal de ácido (acidosis tubular renal [ATR] I, ATR IV y acidosis urémica precoz), así como a un conjunto heterogéneo de causas, como la hiperalimentación con lisina, arginina e histidina o la administración de cloruro de amonio, colestiramina o ácido hipúrico<sup>6,12-23</sup>.

Aunque el  $\text{HCO}_3^-$  descienda, es posible que el hiato aniónico no aumente debido al incremento de la reabsorción de cloro proximal secundario al descenso en la reabsorción de bicarbonato.

En el examen para el acceso a las plazas de médico interno residente en el Sistema Nacional de Salud español de 2013 se preguntó cuál era el patrón de gasometría arterial esperado en un paciente con ERC<sup>24</sup>. Tanto la formulación de la pregunta como la respuesta que se consideró como cierta por la administración sanitaria son controvertidas; sobre la base del paradigma actual acerca de la presencia de acidosis metabólica con hiato aniónico, es posible más de una solución cierta.

El objetivo principal del presente estudio fue analizar si la ERC causa acidosis metabólica con hiato aniónico elevado.

Además, como objetivos secundarios, se analizó si la diabetes influye en la variación del hiato aniónico, así como la influencia que pueda tener la toma de bicarbonato o diuréticos en la variación del citado hiato aniónico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal, en una población de pacientes entre 2012 y 2015 en las consultas externas de hipertensión arterial y bajo aclaramiento de la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, perteneciente al Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (HURS).

Si se acepta un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 316 sujetos para detectar una diferencia  $\geq 0,05$ . Se asume que la proporción en el grupo de referencia<sup>25</sup> es de 0,1. Se estima una tasa de pérdida por criterios de exclusión del 10%.

El estudio se realizó con un total de 660 pacientes, el 60%, varones y el 40%, mujeres. El 61,4% pertenecía a la consulta de bajo aclaramiento y el 38,6%, a la de hipertensión arterial.

### Criterios de inclusión

Pacientes registrados durante el período 2012-2015 en las consultas de bajo aclaramiento e hipertensión arterial que tuvieran completos los datos referentes a las variables del estudio.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con datos incompletos.
- Pacientes en tratamiento renal sustitutivo (peritoneal o hemodiálisis).
- Pacientes con trasplante renal.

### Variables cuantitativas continuas medidas

- Edad (años).
- Sodio ( $\text{Na}^+$ , mEq/l).
- Potasio ( $\text{K}^+$ , mEq/l).
- Cloro ( $\text{Cl}^-$ , mEq/l).
- Creatinina (mg/dl).

### Variables cualitativas

- Sexo: V (varón); M (mujer).
- Diabetes (sí/no).
- Diuréticos (sí/no).
- Bicarbonato (sí/no).
- Acidosis metabólica (sí/no).

### Variables calculadas

- FG (MDRD [*modification of diet in renal disease*], ml/min/m<sup>2</sup>).
- Hiato aniónico ( $\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ ).
- Estadio de ERC<sup>26</sup>.

Las muestras de sangre para la determinación de analitos se obtuvieron mediante venopunción, y se analizaron siguiendo procedimientos normalizados en bioquímica clínica (autoanalizador).

El consentimiento informado se obtuvo conforme a la legislación vigente. El protocolo de estudio cumple con la Declaración del Helsinki para estudios médicos y fue autorizado por la Comisión de Ética de Investigación de Córdoba del HURS.

### Análisis estadístico

Se han utilizado los paquetes estadísticos-epidemiológicos SPSS (versión 22.0) y EPIDAT (versión 4.2). Las variables cuantitativas

se han presentado con media y desviación estándar y las cualitativas se han mostrado en forma de porcentajes.

Se han calculado las prevalencias y diferencia de proporciones para cada una de las variables cualitativas analizadas. La comparación de porcentajes se realizó mediante el test  $\chi^2$ , aplicando el test exacto de Fisher cuando al menos el 20% de las frecuencias esperadas fue inferior a 5. El contraste de las diferencias entre 2 medias independientes se realizó mediante la prueba de la t de Student o de la U de Mann-Whitney, según estuviera indicado.

El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística, con la determinación de las *odds ratio* (OR) crudas y ajustadas. Se emplearon, para la bondad de ajuste y la evaluación global del modelo, las pruebas de Hosmer-Lemeshow,  $-2 \log \text{like lihood}$ , y los coeficientes de determinación de Cox-Snell y Nagelkerke.

Se han realizado ROC y calculado el área bajo la curva (ABC) para determinar qué variables explicativas predicen mejor la acidosis metabólica y el hiato aniónico alto.

Para contrastar la bondad de ajuste a una distribución normal de los datos provenientes de variables cuantitativas, se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov si  $n > 50$  o la de Shapiro-Wilk si  $n < 50$ .

El nivel de significación estadística se fijó en todos los contrastes para un error alfa  $< 5\%$ , y los intervalos de confianza calculados con una seguridad del 95%.

## RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas por sexo según motivo de consulta y sí según edad ( $p = 0,035$ ).

Se obtuvieron los valores relativos a los iones interesados en el cálculo del hiato aniónico, además del potasio, junto con el FG y la creatinina según el sexo. La media del FG se encuentra en valor del estadio III según clasificación de la ERC y el hiato aniónico ligeramente por encima de la normalidad. Se observaron diferencias significativas en la edad, el sodio y la creatinina según el sexo (tabla 1).

Se calculó el hiato aniónico según estadios de ERC y sexo, según muestra la tabla 2. No se observaron diferencias significativas en las medias de hiato aniónico, sodio, potasio y bicarbonato según estadios y sexo ( $p > 0,05$ ), siendo significativa para el cloro en el estadio II ( $p = 0,03$ ) y la creatinina en todos ellos ( $p < 0,001$ ).

Tanto en población global como por sexos, el hiato aniónico se encuentra elevado,  $\gamma > 12 \text{ mEq/l}$ , a partir del estadio IV. La media del hiato aniónico va aumentando conforme avanza el estadio de ERC; el incremento que se produce entre los grados I, II y III no es significativo, pero sí el que se produce entre los estadios III, IV y V.

Se analizó el comportamiento del hiato aniónico según si los pacientes presentaban diabetes mellitus ( $n = 108$ ) o no ( $n = 552$ ) (tabla 3).

El hiato aniónico se presenta de manera diferente según si los pacientes tienen comorbilidad diabética o no. En pacientes no diabéticos, el hiato aniónico se encuentra elevado a partir del estadio IV, mientras que en diabéticos lo hace a partir del tercero. Los estadios III, IV y V en pacientes con diabetes presentan hiato aniónico superior al grupo de pacientes sin ella, y esta diferencia es significativa en los estadios IV y V.

Las diferencias observadas en las medias de sodio, potasio y bicarbonato según estadios en pacientes con y sin diabetes no

**Tabla 1. Bioquímica, hiato aniónico y filtrado glomerular de los 660 pacientes incluidos en el estudio**

	Global (660)		Varones (396)		Mujeres (264)		p
	$\gamma$	DE	$\gamma$	DE	$\gamma$	DE	
Edad	67,4	15,7	66,4	16	69	15,2	0,04
Sodio	139,7	3,3	140	3,4	139,4	3,1	0,04
Cloro	106,4	4,9	106,7	4,8	106,1	4,9	0,14
Potasio	4,6	0,6	4,6	0,7	4,6	0,6	1
HCO <sub>3</sub>	21,1	4,4	21	4,5	21,2	4,3	0,59
Creatinina	2,7	1,5	2,8	1,6	2,5	1,5	0,001
Hiato aniónico	12,2	3,8	12,3	3,7	12,1	4,1	0,61
FG	38,3	31,6	38,7	31,3	37,8	32,2	0,72

DE: desviación estándar; FG: filtrado glomerular.

**Tabla 2. Hiato aniónico según estadios de enfermedad renal crónica y sexo**

Estadio	I	II	III	IV	V
<b>Global (660)</b>					
n (%)	72 (10,9)	86 (13,0)	97 (14,7)	262 (39,7)	143 (21,7)
Edad	49,3 ± 13,6	63,1 ± 13,9	66,9 ± 15,1	71,0 ± 14,3	72,9 ± 13,3
Hiato aniónico	11,3 ± 2,7	10,3 ± 3,0	11,0 ± 3,4	12,4 ± 3,4	14,4 ± 4,7
Sodio	139,7 ± 2,1	140,1 ± 2,6	139,5 ± 3,8	139,8 ± 3,2	139,7 ± 3,8
Cloro	104,4 ± 2,3	104,9 ± 3,2	106,2 ± 4,7	107,2 ± 5,4	107,0 ± 5,3
Potasio	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,5	4,6 ± 0,6	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,7
Bicarbonato	23,9 ± 3,1	24,8 ± 3,2	22,2 ± 4,0	20,2 ± 4,1	18,3 ± 3,9
Creatinina	0,8 ± 0,1	0,95 ± 0,2	1,7 ± 0,3	3,0 ± 0,6	4,8 ± 1,1
<b>Varones (396)</b>					
n (%)	46 (11,6)	42 (10,6)	69 (17,4)	171 (43,2)	68 (17,2)
Edad	48,9 ± 14,5	60,9 ± 13,4	66,0 ± 15,8	70,7 ± 14,4	71,2 ± 13,2
Hiato aniónico	11,2 ± 2,6	10,5 ± 2,9	11,3 ± 3,3	12,4 ± 3,4	14,8 ± 4,4
Sodio	139,8 ± 2,1	140,5 ± 2,7	139,5 ± 3,6	140,0 ± 3,4	140,1 ± 4,3
Cloro	104,1 ± 2,3	105,7 ± 2,8	106,4 ± 4,2	107,6 ± 5,5	107,0 ± 5,2
Potasio	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,6	4,6 ± 0,7	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,6
Bicarbonato	24,4 ± 3,3	24,4 ± 3,1	21,8 ± 4,4	20,0 ± 4,0	18,3 ± 4,2
Creatinina	0,84 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,8 ± 0,3	3,2 ± 0,5	5,4 ± 1,1
<b>Mujeres (264)</b>					
n (%)	26 (9,9)	44 (16,7)	28 (10,6)	91 (34,5)	75 (28,4)
Edad	50,0 ± 12,1	65,2 ± 14,1	68,9 ± 13,1	71,7 ± 14,1	74,4 ± 13,3
Hiato aniónico	11,4 ± 2,9	10,2 ± 3,1	10,4 ± 3,6	12,3 ± 3,6	14,1 ± 4,9
Sodio	139,4 ± 2,2	139,6 ± 2,4	139,4 ± 4,4	139,4 ± 2,9	139,4 ± 3,3
Cloro	105,0 ± 2,1	104,2 ± 3,4	105,7 ± 5,7	106,6 ± 5,1	107,1 ± 5,5
Potasio	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,6
Bicarbonato	23,0 ± 2,5	25,3 ± 3,4	23,3 ± 2,8	20,5 ± 4,1	18,3 ± 3,6
Creatinina	0,65 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,2	2,5 ± 0,4	4,3 ± 1,0

alcanzaron valor significativo ( $p > 0,05$ ), mientras que para el cloro sí lo fueron.

En pacientes diabéticos se produce un incremento del hiato aniónico de 4,8 mEq/l, significativo frente a los 2,7 mEq/l pro-

ducidos en no diabéticos. Esta diferencia resulta de una distinta respuesta del cloro y el bicarbonato, de tal manera que mientras que en no diabéticos estos varían entre el estadio I y V +2,9 y -5,3 mEq/l, respectivamente, en los diabéticos el cloro aumenta +2,4 mEq/l y el bicarbonato baja 9,8 mEq/l.

**Tabla 3. Hiato aniónico según estadios de enfermedad renal crónica y diabetes mellitus (DM)**

Estadio	I	II	III	IV	V	Global
<b>No DM (552)</b>						
n	70	85	83	198	116	552
Edad $\gamma$	49,2 $\pm$ 13,8	62,9 $\pm$ 13,8	65,9 $\pm$ 15,6	70,1 $\pm$ 15,2	72,3 $\pm$ 14,1	66,2 $\pm$ 16,3
Hiato aniónico	11,3 $\pm$ 2,7	10,3 $\pm$ 3,0	10,8 $\pm$ 3,4	12,0 $\pm$ 3,4	14,0 $\pm$ 4,7	11,9 $\pm$ 3,7
Sodio	139,6 $\pm$ 2,2	140,0 $\pm$ 2,6	139,4 $\pm$ 4,0	139,8 $\pm$ 3,3	139,9 $\pm$ 3,8	139,8 $\pm$ 3,3
Cloro	104,5 $\pm$ 2,3	104,9 $\pm$ 3,2	106,6 $\pm$ 4,6	107,8 $\pm$ 5,3	107,4 $\pm$ 4,8	106,7 $\pm$ 4,7
Potasio	4,1 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,7	4,6 $\pm$ 0,6
Bicarbonato	23,8 $\pm$ 3,1	24,8 $\pm$ 3,2	22,0 $\pm$ 3,9	19,9 $\pm$ 3,9	18,5 $\pm$ 3,7	21,2 $\pm$ 4,3
<b>Sí DM (108)</b>						
n	2	1	14	64	27	108
Edad $\gamma$	53 $\pm$ 1,4	78	72,6 $\pm$ 9,6	73,9 $\pm$ 10,5	75,4 $\pm$ 8,8	73,8 $\pm$ 10,2
Hiato aniónico	11,5 $\pm$ 2,1	8	12,3 $\pm$ 3,6	13,4 $\pm$ 3,4	16,3 $\pm$ 4,4	13,9 $\pm$ 3,9
Sodio	141,5 $\pm$ 2,1	142	139,7 $\pm$ 3,1	139,8 $\pm$ 3,0	139,1 $\pm$ 3,7	139,7 $\pm$ 3,2
Cloro	103 $\pm$ 1,4	108	104,1 $\pm$ 4,6	105,4 $\pm$ 5,2	105,4 $\pm$ 7,0	105,2 $\pm$ 5,5
Potasio	4,4 $\pm$ 0,14	3,7	4,3 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,6
Bicarbonato	27 $\pm$ 2,8	26	23,4 $\pm$ 4,7	21,0 $\pm$ 4,4	17,4 $\pm$ 4,5	20,6 $\pm$ 4,9
<b>p (DM sí/no)</b>						
Edad $\gamma$	0,7	0,21	0,04	0,03	0,16	< 0,001
Hiato aniónico	0,91	0,26	0,14	0,004	0,02	< 0,001
Sodio	0,23	0,32	0,79	0,91	0,31	0,79
Cloro	0,34	0,19	0,07	0,001	0,16	0,01
Potasio	0,31	0,18	0,08	0,08	0,88	0,72
Bicarbonato	0,16	1	0,26	0,06	0,18	0,18

Una vez que se observaron las diferencias de medias en hiato aniónico según se presentara diabetes o no, se analizó si también existían al considerar el hiato aniónico como normal o alto en ambas poblaciones. El grupo de pacientes con ERC y diabetes presenta mayor proporción de sujetos con hiato aniónico alto que el libre de diabetes. Esta diferencia se da a nivel global y en los estadios IV y V (tabla 4).

La acidosis metabólica se encontraba presente en el 53,9% de los pacientes. La proporción es diferente según el estadio de ERC. El porcentaje de pacientes con acidosis metabólica es superior al de los no acidóticos, y las diferencias fueron significa-

tivas tanto a nivel global como por estadios de ERC. La prevalencia de acidosis metabólica es mayor en los estadios IV y V. El hiato aniónico es mayor en pacientes con acidosis que en los libres de ella; esta diferencia es significativa tanto a nivel global como por estadios I-IV, pero no se observa en el V. El sodio no presenta diferencias significativas por estadios según grupo con y sin acidosis metabólica, mientras que sí existen en cloro y bicarbonato (tabla 5).

Se valoró si la prevalencia de pacientes con acidosis metabólica en los que presentaban hiato aniónico alto mostraba diferencias significativas respecto a los que lo tenían normal (tabla 6).

**Tabla 4. Diferencia de proporciones hiato aniónico alto según diabetes mellitus (DM)**

Estadio	DM (108)		No DM (552)		Global (660)		Hiato aniónico	
	Normal	Alto	Normal	Alto	P1	P2	Normal	Alto
I						< 0,001	51 (70,8)	21 (29,2)
II	1 (100)	0 (0)	69 (81,2)	16 (18,8)	–	< 0,001	70 (81,4)	16 (18,6)
III					0,98	< 0,001	69 (71,1)	28 (28,9)
IV	21 (32,8)	43 (57,2)	121 (61,1)	77 (38,9)	0,001	0,01	142 (54,2)	120 (45,8)
V	5 (18,5)	22 (81,5)	45 (38,8)	71 (61,2)	0,047	< 0,001	50 (25,0)	93 (75,0)
<b>Global</b>	<b>38 (35,2)</b>	<b>70 (64,8)</b>	<b>344 (62,3)</b>	<b>208 (37,7)</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>382 (57,9)</b>	<b>278 (42,1)</b>

P1: proporciones hiato aniónico alto de DM frente a no DM; P2: proporciones hiato aniónico alto frente a hiato aniónico normal en población global.

Realizada regresión logística para conocer qué variables se encuentran asociadas al estado de acidosis metabólica y al de hiato aniónico alto, respecto a la acidosis metabólica se observó que la edad, el sexo y el FG no presentaron asociación significativa, mientras que el estado de diabetes y la creatinina fueron las variables asociadas con mayor OR (2,08 y 2,06, respectivamente). En relación con el hiato aniónico alto, se observó que las OR mayores (2,02) corresponden al estado de diabetes y de creatinina (tablas 7 y 8; figs. 1 y 2).

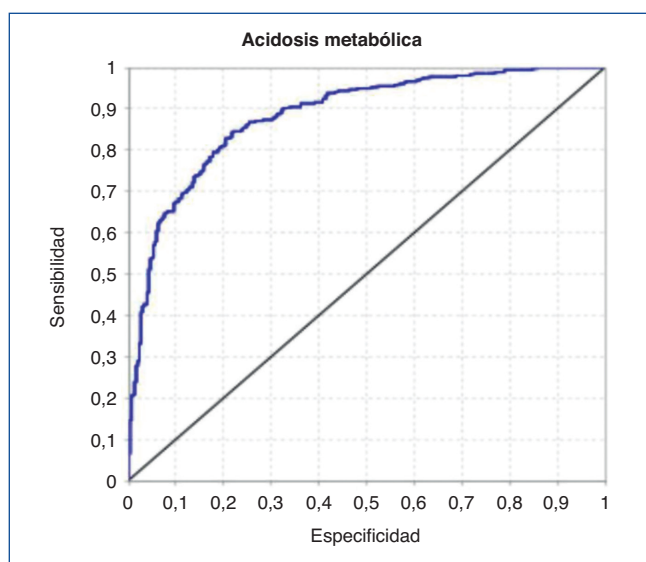
**DISCUSIÓN**

Los resultados del presente estudio muestran que en los estadios finales de la ERC (IV y V) se produce acidosis metabólica debido al déficit de producción de bicarbonato. Esta acidosis

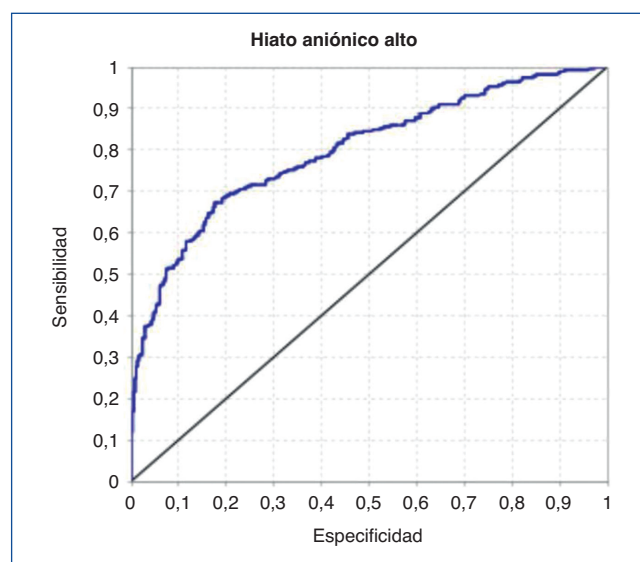
solo explica un aumento del hiato aniónico hasta 14 mEq/l en pacientes no diabéticos o 16 mEq/l en pacientes diabéticos que concurren en estadio V de la ERC.

Los pacientes incluidos en el presente estudio difieren en la gravedad de la ERC (creatinina y FG) respecto a otros trabajos que han analizado la relación entre el hiato aniónico y la acidosis metabólica<sup>10,11</sup> y es similar al de Hakim et al<sup>9</sup>, por lo que puede darse que las diferencias en los resultados estén influidas por ello.

En la población estudiada, salvo las diferencias observadas en creatinina, que se justifican por las diferencias en masa muscular, el resto de las variables analíticas muestran homogeneidad entre varones y mujeres, lo que indica la estabilidad de la homeostasis del EAB con independencia del sexo.



**Figura 1. Curva ROC. Acidosis metabólica.**



**Figura 2. Curva ROC. Hiato aniónico alto.**

**Tabla 5. Medias de iones y hiato aniónico según acidosis metabólica (AM)<sup>a</sup>**

Estadio	I	II	III	IV	V	Global
<b>AM (no)</b>						
n	59	72	59	90	24	304
Edad	50,1 ± 13,7	63,5 ± 13,7	66,5 ± 14,1	74,8 ± 13,0	76,8 ± 12,7	65,8 ± 16,2
Hiato aniónico	10,8 ± 2,3	9,7 ± 2,4	10,0 ± 3,2	11,8 ± 2,9	13,7 ± 4,3	10,9 ± 3,1
Sodio	139,9 ± 2,1	140,2 ± 2,7	140,1 ± 4,2	139,6 ± 3,1	140,6 ± 4,0	140,0 ± 3,2
Cloro	104,1 ± 2,0	104,6 ± 3,0	105,5 ± 4,8	103,4 ± 5,0	103,1 ± 4,0	104,2 ± 4,1
Potasio	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,6	4,6 ± 0,7	4,4 ± 0,6
Bicarbonato	25,0 ± 1,9	25,8 ± 2,3	24,6 ± 2,7	24,4 ± 2,5	23,8 ± 2,7	24,9 ± 2,5
<b>AM (sí)</b>						
n	13	14	38	172	119	356
Edad	45,6 ± 13,2	61,2 ± 15,3	67,4 ± 16,6	69,1 ± 14,6	72,1 ± 13,4	68,7 ± 15,2
Hiato aniónico	13,5 ± 3,3	13,3 ± 3,6	12,6 ± 3,2	12,7 ± 3,7	14,5 ± 4,8	13,3 ± 4,1
Sodio	138,6 ± 2,4	139,6 ± 1,7	138,6 ± 3,1	139,9 ± 3,3	139,6 ± 3,8	139,6 ± 3,4
Cloro	106,2 ± 2,8	106,8 ± 3,6	107,3 ± 4,2	109,2 ± 4,4	107,8 ± 5,2	108,3 ± 4,7
Potasio	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,5	4,8 ± 0,6	4,9 ± 0,6	4,9 ± 0,7	4,8 ± 0,6
Bicarbonato	18,9 ± 2,5	19,5 ± 1,8	18,6 ± 3,0	18,0 ± 2,7	17,2 ± 3,1	17,9 ± 2,9
<b>p (AM no/AM sí)</b>						
n	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Hiato aniónico	< 0,001	0,006	0,001	0,003	0,86	< 0,001

<sup>a</sup>Acidosis metabólica:  $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/l}$ .

La elevación del hiato aniónico que se observa a partir del estadio IV de ERC es coincidente con lo publicado por Berend et al<sup>6</sup>, Abramowitz et al<sup>8</sup> y Wallia et al<sup>10</sup>.

El presente estudio encuentra que la diabetes conlleva una elevación del hiato aniónico en un estadio anterior al de los no diabéticos, lo que no coincide con lo publicado por Caravaca et al<sup>11</sup>, que encuentran una media de bicarbonato superior en pacientes diabéticos frente a los no diabéticos, con un hiato aniónico medio inferior en pacientes con diabetes. Las diferencias pueden deberse a que los enfermos estaban tratados de forma distinta (diuréticos y/o bicarbonato) y a diferencias en el grado de insuficiencia renal.

La acidosis metabólica se encontró asociada a los pacientes con ERC en estadios IV y V, coincidiendo con Alcázar-Arroyo<sup>27</sup>. En los pacientes sin acidosis metabólica no se observa un incremen-

to en la reabsorción de cloro, que sí aparece en los que cursan con acidosis metabólica desde el estadio I, y se produce una fase hiperclorémica que modera la subida del hiato aniónico hasta el estadio IV, de acuerdo con lo publicado por Hakim et al<sup>9</sup> y Wallia et al<sup>10</sup>.

El tratamiento con diuréticos dio lugar a diferencias en el hiato aniónico en el conjunto de la población estudiada, que no se encontró en pacientes con diabetes, lo que no coincide con lo expuesto por Taylor et al<sup>28</sup>, quienes ven poco probable que el uso de diuréticos confunda la relación observada entre el anión gap sérico y la presión arterial.

La diabetes y el grado de insuficiencia renal resultaron ser las variables con mayor asociación con el estado de hiato aniónico alto y acidosis metabólica, y no se han encontrado estudios que analizaran dicha asociación en los últimos 10 años, salvo el de

**Tabla 6. Diferencias medias de hiato aniónico según diabetes mellitus (DM) y tratamiento con bicarbonato o diuréticos en estadios IV y V**

DM sí			DM no			Global		
Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
<b>Estadio IV (262)</b>								
<b>Tratamiento con bicarbonato</b>								
13,0 ± 3,5	13,8 ± 3,3	0,35	12,3 ± 3,3	11,8 ± 3,4	0,3	12,5 ± 3,4	12,3 ± 3,5	0,6
-30	-34		-88	-110		-118	-144	
<b>Tratamiento con diurético</b>								
13,8 ± 3,2	12,7 ± 3,7	0,23	-	12 ± 3,4	-	13,8 ± 3,2	12,1 ± 3,4	0,003
-43	-21		0	-198		-43	-219	
<b>Estadio V (143)</b>								
<b>Tratamiento con bicarbonato</b>								
17 ± 4,6	15,1 ± 3,8	0,06	13,5 ± 4,9	14,8 ± 4,0	0,18	14,1 ± 5,0	14,9 ± 4,0	0,4
-17	-10		-74	-42		-91	-52	
<b>Tratamiento con diurético</b>								
16 ± 3,8	17,5 ± 6,2	0,47	-	14 ± 4,7	-	16,0 ± 3,8	14,1 ± 4,8	0,1
-21	-6		0	-116		-21	-122	

**Tabla 7. Regresión logística. Acidosis metabólica (AM)**

Variable	AM				
	Coficiente	EE	p	OR	IC del 95%
Sodio	-0,29	0,04	< 0,001	0,75	0,69-0,81
Cloro	0,35	0,04	< 0,001	1,42	1,32-1,52
Potasio	0,51	0,19	0,006	1,67	1,16-2,41
Creatinina	0,72	0,08	< 0,001	2,06	1,76-2,41
DM	0,73	0,29	0,012	2,08	1,18-3,66
<b>Área bajo la curva</b>	<b>EE</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>Hosmer y Lemeshow</b>		
0,88	0,013	0,858-0,910	0,633		

DM: diabetes mellitus; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Caravaca et al<sup>11</sup>, que señala la edad, la nefropatía diabética y el aclaramiento de creatinina y urea como las variables que entraron en la mejor ecuación para predecir los niveles de bicarbonato.

Como conclusión, asumimos que en estadios finales de la ERC (IV y V) se produce acidosis metabólica debido al déficit de producción de bicarbonato a consecuencia de la destruc-

**Tabla 8. Regresión logística. Hiato aniónico**

Hiato aniónico					
Variable	Coficiente	EE	p	OR	IC del 95%
Sodio	0,294	0,038	< 0,001	1,34	1,25-1,45
Cloro	-0,234	0,027	< 0,001	0,79	0,75-0,83
Creatinina	0,704	0,077	< 0,001	2,02	1,74-2,35
DM	0,708	0,254	0,005	2,02	1,23-3,34
Área bajo la curva	EE	IC del 95%	Hosmer y Lemeshow		
0,80	0,02	0,763-0,834	0,332		

DM: diabetes mellitus; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

ción de nefronas. Pero dicha acidosis produce un moderado aumento del hiato aniónico de hasta 14 mEq/l en pacientes no diabéticos y de 16 mEq/l en pacientes diabéticos que concurren en estadio V de la ERC. Por tanto, en pacientes renales el hiato aniónico es normal o moderadamente elevado; si hay un aumento significativo del hiato aniónico (> 14) habrá que pensar en otras causas de acidosis en las que exista un aumento de ácido en sangre de causas endógena o exógena.

### Limitaciones

Dado que la muestra se ha obtenido de consultas hospitalarias, las prevalencias de los estadios de la ERC del estudio no concuerdan con las que se han publicado en la población general<sup>4</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
- American Society of Nephrology Presidential Address 2006: chronic kidney disease as a public health threat--new strategy for a growing problem. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1038-45.
- Otero A, De Francisco AL, Gayoso P, García F; EPIRCE StudyGroup. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología.* 2010;30:78-86.
- Palmer BF. Approach to fluid and electrolyte disorders and acid-base problems. *Prim Care.* 2008;35:195-213.
- Berend K, De Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med.* 2014;371:1434-45.
- Havlin J, Matoušovic K, Vaňková S, Schüch O. Metabolic acidosis in chronic kidney disease. *Vnitr Lek.* 2016;62 Suppl 6:30-9.
- Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality. *Kidney Int.* 2012;82:701-9.
- Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical Parameters in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 1988;11:238-47.
- Wallia R, Greenberg A, Piraino B, Mitro R, Puschett JB. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1986;8:98-104.
- Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Espárrago JF. Metabolic acidosis in advanced renal failure: differences between diabetic and non diabetic patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:892-8.
- Hunter RW, Lawson C, Galitsiou E, Gifford F, Neary JJ. Pyroglutamic acidosis in association with therapeutic paracetamol use. *Clin Med (Lond).* 2016;16:524-9.
- Nazir S, Melnick S, Ansari S, Kanneh HT. Mind the gap: a case of severe methanol intoxication. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2015214272.
- Hsiao PJ, Chang CF, Chiu CC, Chan JS, Chiang WF, Wu CC, et al. High Anion Gap Metabolic Acidosis after a Suicide Attempt with Cyanide: The Rebirth of Cyanide Poisoning. *Intern Med.* 2015;54:1901-4.
- St. Clair JW, Wong ML. Ileal neobladder: an important cause of non-anion gap metabolic acidosis. *J Emerg Med.* 2017;52:e179-82.
- Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet.* 2008;372:892.
- Watanabe T. Normal anion gap metabolic acidosis in salicylate overdose. *Am J Emerg Med.* 2016;34:2457-8.
- Hulley SL, Perring J, Manning N, Olpin S, Yap S. Transient 5-oxoprolinuria: unusually high anion gap acidosis in an infant. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1685-8.



19. Van Gerwen M, Scheper H, Touw DJ, Van Nieuwkoop C. Life-threatening acute lung injury after gamma butyrolactone ingestion. *Neth J Med.* 2015;73:133-5.
20. Gil HW, Hong JR, Song HY, Hong SY. A case of methanol intoxication caused by methomyl pesticide ingestion. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31:1299-302.
21. Gigante A, Sardo L, Gasperini ML, Molinaro A, Riggio O, Laviano A, et al. D-lactic acidosis 25 years after bariatric surgery due to *Salmonella enteritidis*. *Nutrition.* 2012;28:108-11.
22. Weissbach A, Tirosh I, Scheuerman O, Hoffer V, Garty BZ. Respiratory alkalosis and metabolic acidosis in a child treated with sulthiame. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26:752-3.
23. Iragavarapu C, Gupta T, Chugh SS, Aronow WS, Frishman WH. Type B Lactic Acidosis Associated With Venlafaxine Overdose. *Am J Ther.* 2016;23:e1082-4.
24. Pruebas selectivas para formación sanitaria especializada MIR. 2013. Cuaderno de examen [consultado 21-4-2017]. Disponible en: <https://fse.mscbs.gob.es/fseweb/view/index.xhtml>
25. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30:78-86.
26. Lorenzo V. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López-Gómez JM, editores. *Nefrología Digital*. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
27. Alcázar-Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2008;28 Suppl 3:87-93.
28. Taylor EN, Forman JP, Farwell WR. Serum anion gap and blood pressure in the national health and nutrition examination survey. *Hypertension.* 2007;50:320-4.

# Calculadoras *online* del riesgo de progresión de poliquistosis renal

<https://www.mayo.edu/research/centers-programs/translational-polycystic-kidney-disease-pkd-center/research-tools>

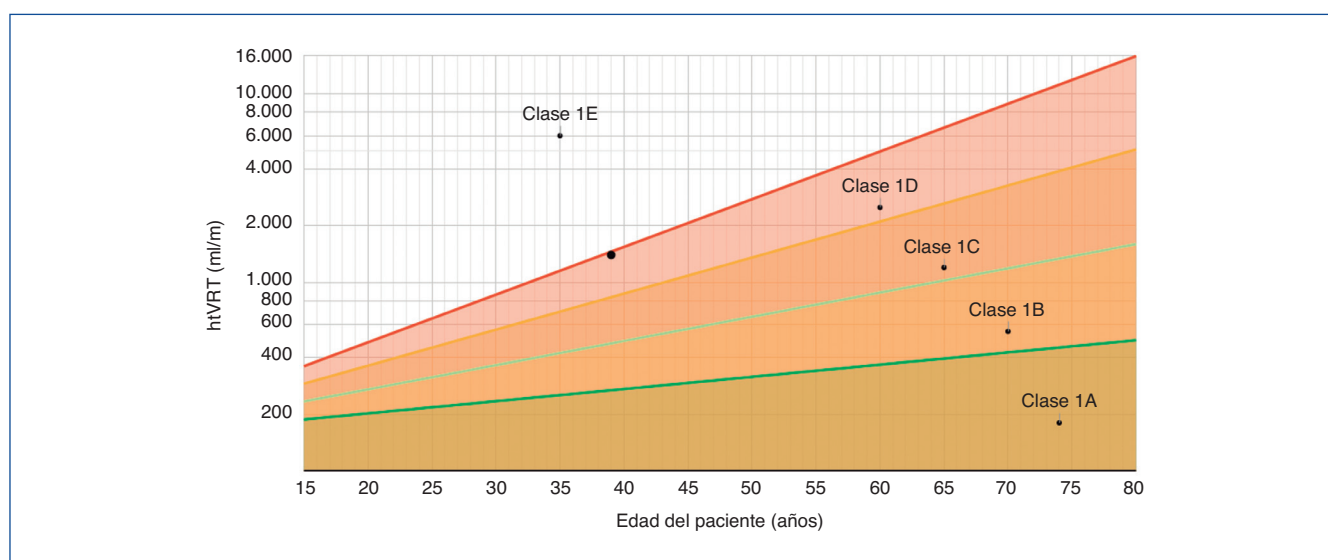
[https://qxmd.com/calculate/calculator\\_437/propkd-score](https://qxmd.com/calculate/calculator_437/propkd-score)

Edoardo Melilli

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

NefroPlus 2018;10(2):99-100

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.



**Figura 1**

htVRT: volumen renal total ajustado por altura.

Desde la autorización del uso del tolvaptán para el tratamiento de la poliquistosis hepatorenal (ADPKD), el papel del nefrólogo ha cambiado drásticamente. Se pasa de una actitud conservadora destinada a tratar las complicaciones y mejorar el control sintomático (incluida la presión arterial) a una estrategia activa para retrasar de manera eficaz la progresión hacia la insuficiencia renal terminal. En este sentido, el tolvaptán es, actualmente,

el único tratamiento autorizado, aunque no es ajeno a efectos secundarios (poliuria, nicturia, sensación de sed), que pueden llevar a un porcentaje no despreciable de discontinuación. Por estas razones, la selección del paciente que realmente se beneficiaría del tolvaptán es crucial. Entre los criterios de indicación para el tolvaptán están la progresión rápida de reducción del filtrado glomerular, el porcentaje de variación de volumen total renal y/o la clase de riesgo según calculadoras basadas en modelos predictivos.

**Correspondencia: Edoardo Melilli**

Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Bellvitge.  
Carrer de la Feixa Llarga, s/n.  
08907 L'Hospitalet de Llobregat.  
emelilli@bellvitgehospital.cat

Actualmente hay 2 calculadoras de riesgo de progresión para paciente con ADPKD. La primera ha sido elaborada por la Clínica Mayo en Rochester, Estados Unidos. En el siguiente *link* se encuentra la página de enlace:

<https://www.mayo.edu/research/centers-programs/translational-polycystic-kidney-disease-pkd-center/research-tools>

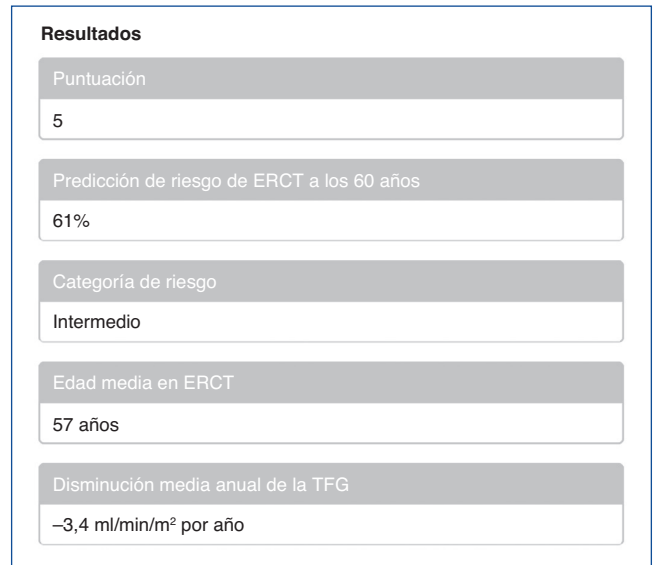
Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Una vez aceptado el contrato de licencia de usuario, se abrirá la página *web* que nos mostrará 5 pasos que se deben seguir para determinar la clase de riesgo. Los primeros 2 pasos sirven para calcular el volumen renal utilizando la prueba de imagen que se haya efectuado (resonancia magnética [RM] o tomografía computarizada [TC]). Si se dispone ya del volumen total renal se puede pasar directamente al paso 3. Se añaden los datos antropométricos, de la función renal y la edad del paciente, y el modelo calcula la clase de riesgo del paciente, que se visualiza en el nomograma de riesgo (fig. 1), y la reducción de filtrado esperable con el paso del tiempo. Los pacientes dentro de las clases 1C, 1D y 1E estarían autorizados al uso de tolvaptán.

Este modelo predictivo es muy sencillo de utilizar, pero presenta la limitación de que no se puede utilizar en pacientes con ADPKD con presentación atípica. Además, en el caso de bajo riesgo de progresión se debería tener en cuenta que 1 de cada 5 pacientes podrán pasar a clases de riesgo superiores (necesitarán una nueva estimación).

A partir de un estudio multicéntrico francés se ha elaborado otro modelo predictivo, que genera otra calculadora que está incluida dentro de la *web* de QxMD a través del siguiente link: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_437/propkd-score](https://qxmd.com/calculate/calculator_437/propkd-score).

Después de introducir algunas variables clínicas del paciente y la mutación genética, la calculadora genera un *score* de riesgo (puntos) y un informe bastante preciso acerca de la edad de inicio del tratamiento sustitutivo renal (fig. 2). Pacientes con una puntuación por lo menos de 7 serían candidatos al tolvaptán. El principal problema para el uso de esta calculadora es que hay que disponer del estudio genético, cosa que suele estar disponible solo para casos seleccionados. Otra limitación es que solo se puede consultar a través del *link web*, puesto que no está disponible en formato app.



**Figura 2**

ERCT: enfermedad renal crónica terminal; TFG: tasa de filtrado glomerular.

La elección de cuándo y cómo usar el tolvaptán en la ADPKD va más allá de estas calculadoras, pero es más que evidente que los nefrólogos tenemos que familiarizarnos con ellas. Estas tendrán un papel siempre más relevante a nivel clínicoasistencial que a nivel experimental, siendo de gran ayuda en la selección de pacientes tributarios de tolvaptán o de otros tratamientos que, se espera, vayan apareciendo en un futuro no tan lejano.

**Conflicto de intereses**

Ninguno.