

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIÓN MONOGRÁFICA

- Glomerulopatía C3: ¿qué sabemos de esta entidad?

■ REVISIONES HTA

- Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Control convencional
- Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular: beneficios del control estricto

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Mujer de 24 años con diarrea, anemia, plaquetopenia, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda

■ CASOS CLÍNICOS

- Complicación inusual de síndrome de vena cava superior en hemodiálisis: hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas
- Interacción farmacológica entre ciclosporina y garcinia de cambogia. Riesgos de la fitoterapia
- Hipertensión arterial maligna con microangiopatía trombótica e insuficiencia renal grave. Diagnóstico diferencial con otras microangiopatías trombóticas primarias. A propósito de un caso
 - Síndrome de Gitelman y gestación a término
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva: a propósito de dos casos
- Tratamiento de un aneurisma intrarrenal mediante una embolización con coils: ¿es una buena alternativa para la hipertensión renovascular?

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- La vena ácigos, una alternativa en los problemas de acceso vascular en hemodiálisis

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Precious Bodily Fluids. Musing of a Salt Whisperer

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



FUNDACIÓN **RENAL**

Iñigo Alvarez de Toledo



Descárgate Nefrodiet

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

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



Avalada por:



Más información:

www.friat.es/nefrodiet



FUNDACIÓN **RENAL**

Iñigo Alvarez de Toledo

INSTITUCIÓN SIN ÁNIMO DE LUCRO QUE TRABAJA PARA MEJORAR
LA CALIDAD DE VIDA Y DE FUTURO DEL PACIENTE RENAL

ASISTENCIA MÉDICA

14 CENTROS DE DIÁLISIS
20 MÉDICOS
166 ENFERMEROS Y AUXILIARES

APOYO PERSONAL

PSICÓLOGOS
TRABAJADORES SOCIALES
INTEGRACIÓN LABORAL

INVESTIGACIÓN NEFROLÓGICA

20 UNIDADES ASOCIADAS (I.R.S.I.N.)
PREMIOS DE INVESTIGACIÓN



Centros de Diálisis de la Fundación Renal

COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN

LOS OLMOS

c/ Dr. Velasco 27
40003 Segovia
Tel. 921 460 012

EL CASTAÑAR

c/ Arco del Monte 3
37700 Béjar
(Salamanca)
Tel. 923 408 064

LAS ENCINAS

c/ Escuelas 4-6
37500 Ciudad Rodrigo
(Salamanca)
Tel. 923 498 046

LOS PINOS

c/ Angustias 37
47400
Medina del Campo
(Valladolid)
Tel. 983 811 750

COMUNIDAD DE GALICIA

OS CARBALLOS I

Avda de Ramón Nieto 126
Bajo Interior 36205 Vigo
(Pontevedra)
Tel. 986 265 712

OS CARBALLOS II

Avda Galicia 14
36400 Porriño
(Pontevedra)
Tel. 986 090 008

SANTA MARÍA

c/ Ramón Puga 56
32005 Orense
Tel. 988 240 808

BARCO DE VALDEORRAS

c/ Conde de Fenosa 50
32300 Barco de Valdeorras
(Orense)
Tel. 988 339 065

OS SALGUEIROS

Carretera de Laza s/n
32600 Verín
(Orense)
Tel. 988 599 047

COMUNIDAD DE MADRID

FUNDACIÓN JIMENEZ DÍAZ

Avda. Reyes Católicos 2
Unidad de Diálisis. 3ª Pta.
28040 Madrid
Tel. 915 449 086

SANTA ENGRACIA

c/ Fuencarral 74, Esc. 2. Bajo
28004 Madrid
Tel. 915 329 732

LOS LLANOS

c/ Río Segura 5
28935 Móstoles
(Madrid)
Tel. 916 474 477

HOSPITAL DE VILLALBA

Ctra. Alpedrete a Moralzarzal,
Km 41, 28400 Collado Villalba
(Madrid)
Tel. 910 90 81 02

HOSPITAL REY JUAN CARLOS

c/Gladiolo s/n. 28933
Móstoles
(Madrid)
Tel: 916 171 617

LOS LAUROS

c/ Joaquín Turina 2 Bis
28222 Majadahonda
(Madrid)
Tel. 916 028 888

LOS LAUROS

c/ Joaquín Turina 2 Bis
28222 Majadahonda
(Madrid)
Tel. 916 028 888

HOSPITAL INFANTA ELENA

Avd. Reyes Católicos, 21
Dpto. 27 . 28340
Valdemoro
(Madrid)
Tel: 918 762 571

OFICINAS CENTRALES

c/ José Abascal 42, 1º Izq
28003 Madrid
Tel. 914 487 100
www.friat.es

CENTRO ESPECIAL DE EMPLEO (LAVANDERÍA)

c/ Amistad 14. Local
28025 Madrid
Tel. 913 693 328



© 2016 Sociedad Española de Nefrología (SEN)

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

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

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

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

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

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

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



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

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

ISSN: 2014-1637

www.revistanefrologia.com

email: revistanefrologia@elsevier.com

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

Director: Mariano Rodríguez Portillo

Editor: Roberto Alcázar Arroyo

Editor adjunto: Ramón Saracho Rotaeché

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

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

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

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

COMITÉ EDITORIAL

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

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

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

REVISIÓN MONOGRÁFICA

- 95 • **Glomerulopatía C3: ¿qué sabemos de esta entidad?**
 Teresa Cavero, Manuel Praga

REVISIONES HTA

- 108 • **Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Control convencional**
 Pablo Gómez Fernández
- 113 • **Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular: beneficios del control estricto**
 Julián Segura

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 119 • **Consumo de fruta fresca y enfermedad cardiovascular en China**
 Du H, Li L, Bennett D, Key TJ, Bian Z, Sherliker P, et al; China Kadoorie Biobank Study. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *N Engl J Med.* 2016;374:1332-43.
 Análisis crítico: Verónica Escudero Quesada, Belén Vizcaíno Castillo
- 122 • **Edad y resultados asociados a la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica incidente**
 Kovesdy CP, Alrifai A, Gosmanova EO, Lu JL, Canada RB, Wall BM, et al. Age and Outcomes Associated with BP in Patients with Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:821-31.
 Análisis crítico: Nicolás Roberto Robles
- 125 • **¿El tratamiento inmunosupresor añadido al bloqueo del sistema renina-angiotensina mejora el pronóstico renal en los pacientes con nefropatía IgA?**
 Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225-36.
 Análisis crítico: Carmen Vozmediano, Francisco Rivera
- 129 • **Tratamiento de la anemia con roxadustat (FG-4592) en pacientes con enfermedad renal crónica**
 Provenzano R, Besarab A, Sun CH, Diamond SA, Durham JH, Cangiano JL, et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:982-91.
 Análisis crítico: María Sagrario Soriano Cabrera, María Antonia Álvarez de Lara Sánchez
- 133 • **Roxadustat: ¿corrige la anemia en pacientes incidentes en hemodiálisis?**
 Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-33.
 Análisis crítico: Almudena Vega, Soraya Abad, Juan M. López-Gómez
- 136 • **Predictores clínicos de la permeabilidad funcional de la fístula arteriovenosa en una cohorte europea**
 Masengu A, Maxwell AP, Hanks JB. Investigating clinical predictors of arteriovenous fistula functional patency in a European Cohort. *Clin Kidney J.* 2016;9:142-7.
 Análisis crítico: Laura Fernández-González, Camino García-Monteavaro, Miguel Seras-Mozas, José M. Baltar-Martín
- 140 • **La vacunación contra la gripe estacional está asociada con reducción de la morbimortalidad en los pacientes en diálisis peritoneal**
 Wang IK, Lin CL, Lin PC, Chang SN, Chou CY, Yen TH, et al. Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:269-74.
 Análisis crítico: Begoña Rivas, María-Auxiliadora Bajo
- 142 • **Denervación simpática renal en receptores de injerto renal**
 Schneider S, Promny D, Sinnecker D, Byrne RA, Müller A, Dommasch M, et al. Impact of sympathetic renal denervation: a randomized study in patients after renal transplantation (ISAR-denerve). *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1928-36.
 Análisis crítico: Anna Oliveras, Susana Vázquez, Laia Sans-Atxer, Julio Pascual

CASO CLÍNICO CERRADO

- 146 • **Mujer de 24 años con diarrea, anemia, plaquetopenia, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda**
Francisco Valdés Cañedo, Mercedes Cao Vilariño, Fernanda Arrojo Alonso, Ángel Alonso Hernández

CASOS CLÍNICOS

- 154 • **Complicación inusual de síndrome de vena cava superior en hemodiálisis: hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas**
María José Torres Sánchez, Eduardo Ávila Barranco, Gaspar Balaguer Alberti
- 158 • **Interacción farmacológica entre ciclosporina y garcinia de cambogia. Riesgos de la fitoterapia**
Rafael García-Delgado, Alberto Sánchez-Romero, Inmaculada Lorenzo-González, Rafael García-Molina
- 160 • **Hipertensión arterial maligna con microangiopatía trombótica e insuficiencia renal grave. Diagnóstico diferencial con otras microangiopatías trombóticas primarias. A propósito de un caso**
José María Peña Porta, Alba Martínez Burillo, Manuel Moros García, Amalia Perona Caro, Rafael Álvarez Lipe
- 166 • **Síndrome de Gitelman y gestación a término**
Erika Lozano Rincón, José Luis Merino Rivas, Beatriz Espejo Marchante, Vicente Paraíso Cuevas
- 170 • **Glomerulonefritis rápidamente progresiva: a propósito de dos casos**
Sara Bielsa-Gracia, Ana Garzarán, Celia del Agua, Antonio Gascón, José-Esteban Ruiz, Francisca Berisa
- 179 • **Tratamiento de un aneurisma intrarrenal mediante una embolización con coils: ¿es una buena alternativa para la hipertensión renovascular?**
Bernat López de la Franca Beltran, Pedro Altés Mas, Paulina Pérez Ramírez, Jaume Sampere Moragues, Rosa Lerma Roig, Secundino Llagostera Pujol

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 183 • **La vena ácigos, una alternativa en los problemas de acceso vascular en hemodiálisis**
Belén Moragrega Cardona, Ramón Zaragoza Guillén, Elena Castellón Lavilla, Marta Luzón Alonso, Mercedes García Mena

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 185 • **Precious Bodily Fluids. Musing of a Salt Whisperer**
<http://www.pbfluids.com/>
Rafael Santamaría

Glomerulopatía C3: ¿qué sabemos de esta entidad?

Teresa Cavero, Manuel Praga

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2016;8(2):95-107

RESUMEN

La glomerulopatía C3 es una entidad clinicopatológica definida por la presencia exclusiva o dominante de C3 en la inmunofluorescencia directa. Según el tipo y localización de los depósitos en la microscopia electrónica se distinguen dos subtipos: la glomerulonefritis C3 y la enfermedad por depósitos densos. La base fisiopatogénica de la enfermedad se encuentra en una alteración inmunológica o genética a nivel de las proteínas reguladoras del complemento, que conduce a una hiperactividad de la vía alternativa del complemento. Clínicamente se manifiestan como proteinuria, generalmente nefrótica, microhematuria y un grado variable de insuficiencia renal. El pronóstico renal es malo, alcanzando la insuficiencia renal crónica terminal hasta en un 60 % de los casos a los 10 años del diagnóstico. El tratamiento, aunque todavía no bien caracterizado, deberá ir dirigido a eliminar autoanticuerpos frente a las proteínas reguladoras del complemento, a restablecer dichas proteínas reguladoras deficientes o disfuncionantes o a eliminar proteínas mutantes o híbridas, así como los productos de degradación de C3b. Tras el trasplante, la recidiva de la enfermedad ocurre en el 65-70 % de los casos, con una pérdida de la función del injerto por este motivo en el 50 % después de 30-80 meses del trasplante.

Palabras clave: Glomerulopatía C3. Vía alternativa del complemento. C3 nefritic factor. Glomerulonefritis membranoproliferativa.

DEFINICIÓN

La glomerulopatía C3 (GC3) es una enfermedad renal descrita de forma relativamente reciente y considerada como una patología primaria del sistema del complemento, en la que existe una desregulación de la vía alternativa que resulta en una hiperactivación de esta. Su definición viene dada por la presencia de un depósito mayoritario de C3 en ausencia de depósitos importantes de inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia directa (IFD). En cuanto al patrón histológico en la microscopia óptica, inicialmente la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) fue el patrón histológico aceptado, lo que llevó incluso a una reclasificación de esta entidad. Pero la aparición de casos de glomerulonefritis necrotizantes, mesangiales o glomerulosclerosis segmentaria y focal con depósitos exclusivos de C3 en la inmunofluorescencia y una alteración en la vía alterna del complemento como base fisiopatogénica, hicieron que se modificara también esta parte de la definición.

Actualmente se reconocen dos formas de expresión en la GC3, la enfermedad por depósitos densos (EDD) y las glomerulone-

fritis C3 (GNC3), cuya definición va a ser determinada por los depósitos en la microscopia electrónica.

FISIOPATOGENIA

La patogenia de la GC3 se debe a una activación anormal en la vía alternativa del complemento, fundamentalmente a nivel sérico (fase fluida), que conducirá a una producción excesiva de C3 activa (C3b) y sus productos de degradación (iC3b y C3dg), que se depositarán en el glomérulo.

Esta activación excesiva de la vía alternativa del complemento puede ser debida a dos causas fundamentalmente: a) mutaciones en las proteínas reguladoras de la vía alternativa del complemento o, más frecuentemente, b) presencia de autoanticuerpos frente a estas.

Entre los autoanticuerpos, el más frecuente y más ampliamente descrito en la literatura es el factor nefrítico (C3NeF). C3NeF es un anticuerpo que se une a la C3 convertasa de la vía alternativa (C3bBb) e impide su disociación espontánea, estabilizando su función. Esto es, C3NeF mantiene activa a la C3 convertasa de la vía alternativa, de manera que no deja de escindir C3 en C3a y C3b y, como consecuencia de ello, conduce a un consumo masivo de C3 (C3 sérico estará disminuido), imposibilitando la acción de las proteínas reguladoras sobre dicho complejo enzimático. C3NeF está presente hasta en un 80 % de los casos de EDD y hasta en un 46 % de las

Correspondencia: Teresa Cavero Escribano

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.

tcaveroescribano@gmail.com

GNC3¹⁻³. Otros anticuerpos cuya forma de actuación es similar a C3NeF, dado que impiden la disociación de la C3 convertasa, son los anticuerpos anti-FB y anti-C3b, que reconocerán de forma aislada a estos componentes de la convertasa, Bb o FB y C3b, respectivamente. Son extremadamente raros, descritos únicamente en casos aislados^{4,5} (figura 1). El último de los autoanticuerpos descritos en la GC3, mucho más frecuente en casos de síndrome hemolítico urémico (SHU), es el anticuerpo anti-FH. El factor H (CFH) es la principal proteína reguladora de la vía alternativa del complemento. Su actividad reguladora es ejercida tanto en la fase fluida (actúa como cofactor para inactivar C3b, así como en la disociación de la C3 convertasa) como en la superficie celular, previniendo la activación de la vía y, por tanto, la formación del complejo de ataque de mem-

brana (*membrane attack complex*: MAC, C5b-9). CFH es una proteína soluble formada por 20 dominios (figura 2). En el extremo N-terminal (*short consensus repeat*, SCR 1-4) se encuentra la región que actúa como cofactor para la inactivación de C3b, así como la que promueve la disociación de la C3 convertasa. Sin embargo, el extremo C-terminal (SCR 19-20) es el responsable del reconocimiento de las superficies celulares. Por tanto, no es difícil inferir de esto que los anticuerpos anti-FH que vayan dirigidos frente a la región SCR 19-20 (C-terminal) favorecerán el desarrollo de SHU, mientras que los que se dirijan frente a los dominios SCR 1-4, darán lugar a un defecto en la regulación de C3 en fase fluida y, por tanto, originarán una GC3⁶⁻¹⁰. Esto mismo ocurrirá en caso de tratarse de una mutación en el CFH.

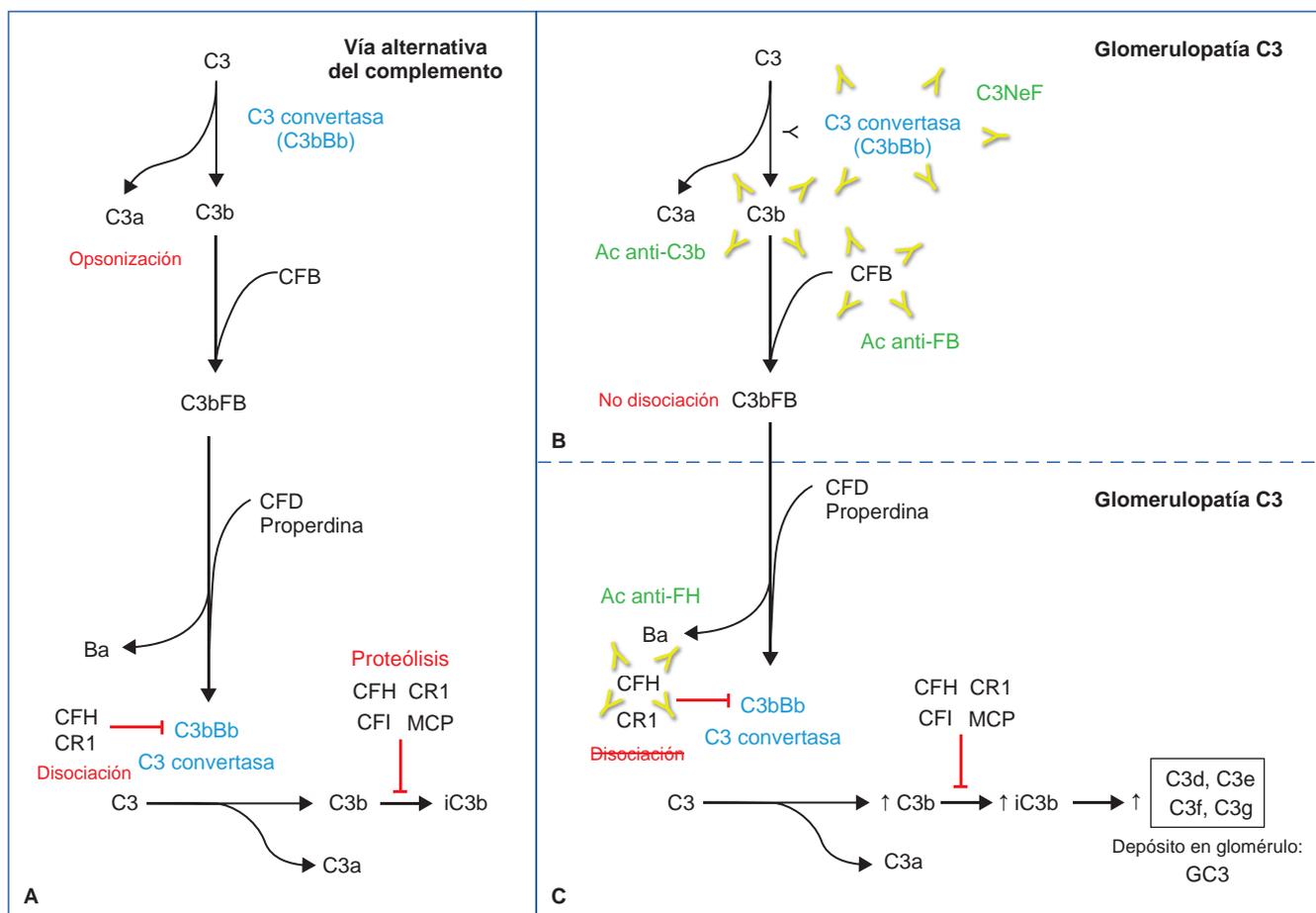


Figura 1. Vía alternativa del complemento.

A) Vía alternativa del complemento. Escisión de C3 en C3a (anafilatoxina) y C3b. C3b se une a la fracción b del factor B (Bb) para dar lugar a la C3 convertasa (amplificación de la vía), que a su vez generará más C3b. La escisión del factor B (FB) en su fracción a (Ba) y su fracción b (Bb) está regulada por el factor D y la properdina. C3b, además de lo descrito, será inactivado por FH y CR1 (iC3b) y degradado a C3c y C3dg. B) Glomerulopatía C3 mediada por anticuerpos (Ac) estabilizadores. Por un lado, C3NeF (factor nefrítico), el más frecuente, es un anticuerpo que estabiliza a la C3 convertasa, de manera que no puede ser inactivada por FH. Dará lugar a una producción descontrolada de C3b. Por otro lado, Ac frente a Bb y C3b, que también estabilizarán las dos moléculas, impidiendo su disociación. De esta manera, la C3 convertasa (C3bBb) no dejará de funcionar, dando de nuevo lugar a una producción descontrolada de C3b. C) Glomerulopatía C3 mediada por Ac anti-FH. Los AC anti-FH inhiben la acción reguladora que FH ejerce inactivando la C3 convertasa, así como su acción de inactivación de C3b, por lo que nuevamente daría lugar a una producción descontrolada de C3b que, además, no es inactivado.

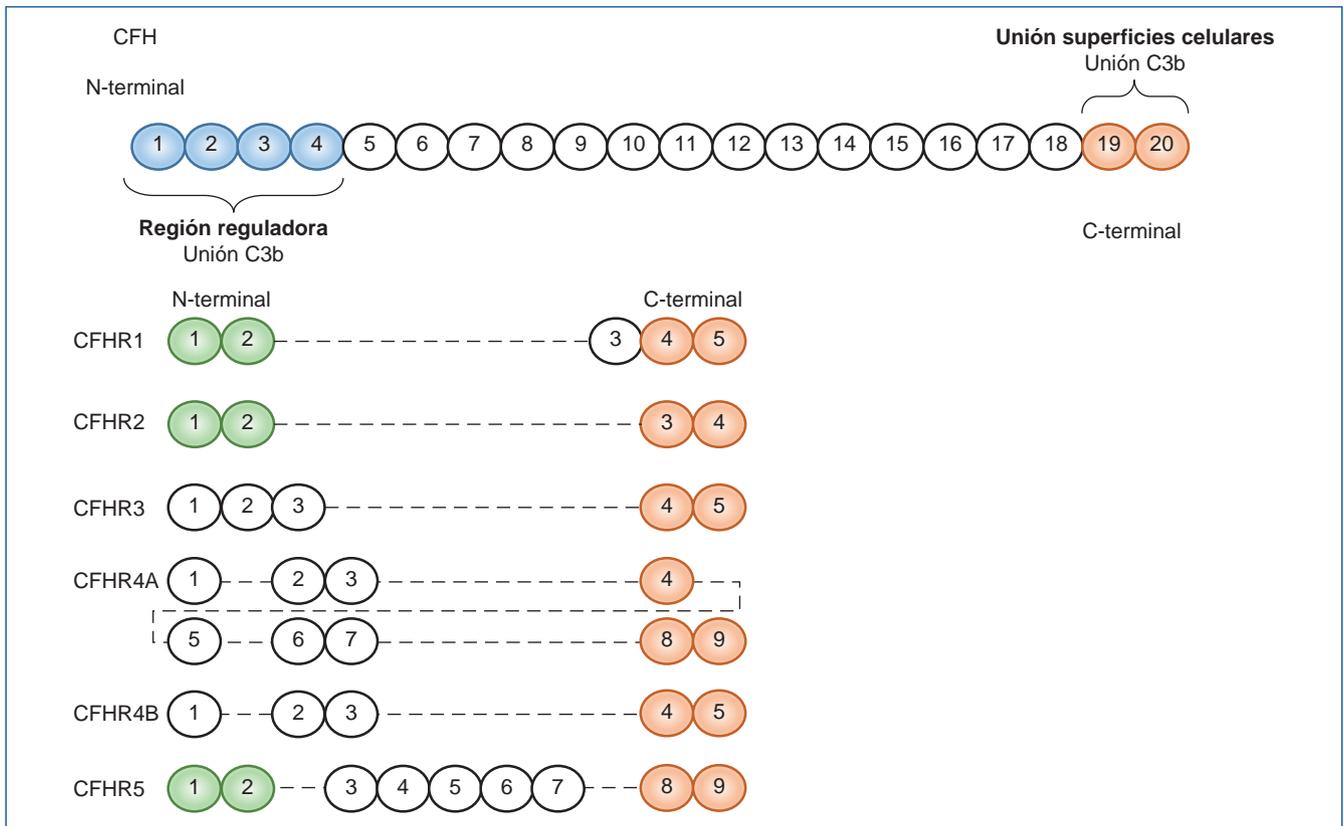


Figura 2. FH y factores relacionados.

El FH está compuesto por 20 dominios (SCR), algunos de los cuales son muy importantes. En el N-terminal se encuentran los dominios 1-4 encargados de la función reguladora de la proteína. Reconocen a C3b a nivel sérico (fase fluida de la vía alternativa del complemento). En el C-terminal se encuentran los dominios 19 y 20, cuya función principal es el reconocimiento de C3b unido en las superficies celulares, de manera que reconocerá si este se encuentra sobre la superficie de una célula huésped o patógena. Los dominios del extremo C-terminal del CFH (en naranja) están muy conservados en todos los CFHR, de manera que estas proteínas relacionadas con CFH mantienen la capacidad de reconocimiento de C3b unido a la superficie celular. Sin embargo, los dominios del extremo N-terminal (en azul) no se encuentran en los CFHR, por lo que no poseen la actividad reguladora de CFH. Los SCR 1-2 (en verde) están muy conservados en CFHR1, CFHR2 y CFHR5, muy importantes en la dimerización.

Por otro lado, mutaciones en los genes que codifican las proteínas reguladoras del complemento también podrán conducir a una activación excesiva de la vía alternativa del complemento en fase fluida, lo que conducirá al desarrollo de una GC3. Como hemos visto anteriormente, mutaciones en la región N-terminal del CFH favorecerán el desarrollo de una GC3^{3,11-13}, aunque también si se localizan fuera de esta región y dan lugar a una deficiencia parcial o completa de la proteína^{3,12,14-18}. Además se han descrito cinco proteínas que muestran una secuencia y estructura homóloga a CFH, llamadas proteínas relacionadas con CFH 1-5 (CFHR 1-5) (figura 2). Su función no es del todo conocida, aunque parece que CFHR1, CFHR2 y CFHR3 participarían inhibiendo la actividad del complemento a nivel de la C3 convertasa y de la C5 convertasa¹⁹⁻²¹, y CFHR5 únicamente bloquearía la actividad de la C3 convertasa²². Los dominios SCR 1-2 están muy conservados en CFHR1, CFHR2 y CFHR5 y son importantes para formar homo o heterodímeros²³. Estos dímeros tendrían una mayor afinidad por C3b, de manera que competirían con CFH en esta unión, e impedirían la acción regula-

dora de este desencadenando un aumento no controlado de C3b y sus productos de degradación, que se depositarían en la membrana basal glomerular (MBG), dando lugar a una GC3²³. Este mecanismo es el que se ha visto asociado a las mutaciones, duplicaciones internas o formación de genes híbridos descritas en los CFHR. Gale et al^{24,25} describieron en 2010 la "nefropatía chipriota", en la que existe una duplicación interna de los dominios SCR 1-2 del CFHR5. Más tarde, en 2014, Medjeral-Thomas et al²⁶ demostraron que otra mutación en heterocigosis en CFHR5 daba lugar a la misma duplicación interna de los dominios SCR 1-2 de dicha proteína, que ya se había observado en la nefropatía chipriota, pero en esta ocasión en una familia sin antecesoros chipriotas, de manera que pasó a llamarse la "nefropatía CFHR5". En 2012, Malik et al²⁷ describen un gen híbrido, *CFHR3-CFHR1*, como consecuencia de una deleción del genoma que compromete a los exones 4-6 de CFHR3 y al exón 1 de CFHR1, de manera que se produce una proteína híbrida en la que los dominios SCR 1 y 2 de CFHR3 se unen a la proteína CFHR1 completa. En 2013, Tortajada et al²⁸ descubren una mu-

tación que provoca la duplicación de los SCR 1-4 de CFHR1, dando lugar a una proteína mutante capaz de formar homo y heterooligómeros con CFHR1, CFHR2 y CFRH5. Otra proteína híbrida descrita en 2014 por Chen et al²⁹ es la proteína CFHR2-CFHR5, generada como consecuencia de una deleción en los exones 4-5 de CFHR2, de modo que se unirían los dominios SCR 1 y 2 de CFHR2 a la proteína CFHR5 completa (figura 3).

Además de las anomalías genéticas en los genes CFH y CFHR, también se han descritos mutaciones en otros genes del complemento que conducirán al desarrollo de una GC3, aunque con una frecuencia muy baja (el 17 y el 20 % en GC3 y EDD, respectivamente)³. Por un lado pueden ser mutaciones que conlleven una hiperactivación de la vía alternativa del complemento como consecuencia de la ganancia de función de CFB y C3³⁰⁻³² o, por el contrario, por pérdida de función de las proteínas reguladoras CFI y MCP³ (como ocurre con las mutaciones de CFH). Por tanto, tras el diagnóstico de una GC3 sería recomendable realizar un estudio completo del complemento, para conocer exactamente la causa fisiopatológica de la enfermedad (tabla 1).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El órgano principalmente afectado en esta entidad, como su propio nombre indica, es el riñón. La forma de presentación es muy variable y puede manifestarse como síndrome nefrótico hasta en el 30-50 % de los casos^{3,33,34}, síndrome nefrítico e incluso anomalías urinarias aisladas en forma de proteinuria no nefrótica o microhematuria. Esta alteración en el sedimento

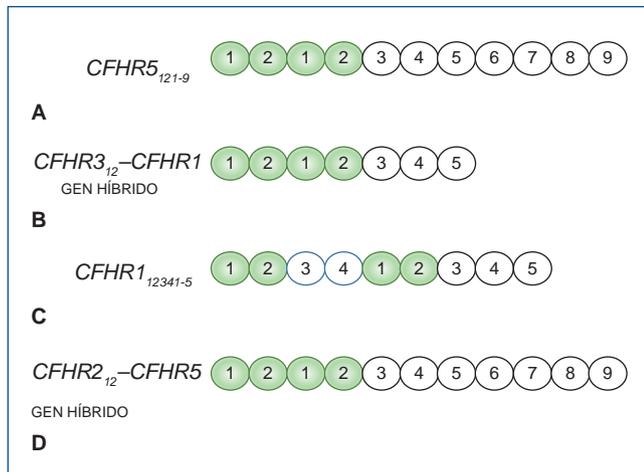


Figura 3. Alteraciones descritas en los factores relacionados con el factor H (CFHR) causantes de glomerulopatía C3.

A) Gen mutante CFHR5 con duplicación de SCR1 y 2, por duplicaciones en los exones 2 y 3 de CFHR5^{24,26}. B) Gen híbrido resultado de la unión de SCR1 y 2 de CFHR3 a CFHR1 completa, como resultado de las deleciones en los exones 4-6 de CFHR3 y el exón 1 de CFHR1²⁷. C) Gen mutante CFHR1 con duplicación de SCR1-4, por mutación en los exones 2-5 de CFHR1²⁸. D) Gen híbrido resultado de la unión de SCR1 y 2 de CFHR2 a CFHR5 completa debido a deleciones en los exones 4 y 5 de CFHR2²⁹.

Tabla 1. Estudio del complemento

Estudio inmunológico
Medidas de proteínas en suero
C3
CFH
CFI
CFB
Autoanticuerpos
C3NeF
Frente a CFH
Frente a CFB
Cuantificación de MCP y expresión de MCP/CD46 en células mononucleares de sangre periférica
Estudio genético
Secuenciación directa de los genes que codifican las proteínas reguladoras del complemento
CFH
CFI
MCP/CD46
CFHR1-5
C3
CFB
Evaluación de CNV en CFH-CFHR*
Medida de marcadores de activación del complemento
C3d
Bb
Complejo de ataque de membrana
Descartar discrasia de células plasmáticas
Electroforesis en sangre y orina
Inmunofijación en sangre y orina
C3NeF: factor C3 nefrítico; CFB: factor B; CFH: factor H; CFHR: factores relacionados con factor H; CFI: factor I; CNV: <i>copy number variation</i> .
*CNV tales como reordenamientos, duplicaciones.

es prácticamente universal en esta entidad. La función renal en el momento del debut tampoco es constante, puesto que pueden presentar desde una función renal normal hasta un fracaso renal agudo grave en el contexto de un síndrome nefrítico. Sin embargo, lo habitual es un deterioro de la función renal leve, con un filtrado glomerular en torno a 65-70 ml/min/1,73 m²^{3,33}. La hipocomplementemia C3 es frecuente, pues está presente en el 45-60 %^{3,33}, pero no es imprescindible para su diagnóstico, por lo que la ausencia de esta no debe descartar la enfermedad. Por el contrario, la presencia de C3 sérico bajo de forma aislada no sucede únicamente en esta patología glomerular, pues también puede estar presente en las GNMP por depósito de inmunocomplejos³, entre otras.

Las manifestaciones extrarrenales de las GC3, aunque poco frecuentes, deben ser conocidas. Todas ellas comparten con la enfermedad renal la base fisiopatogénica, es decir, están estrechamente asociadas a la regulación de las proteínas de la vía alternativa del complemento. La que probablemente es más conocida es el SHU. Esta microangiopatía trombotica puede aparecer antes³⁵ o después^{3,36-40} del debut de la enfermedad glomerular, o incluso hacer su debut después de que el paciente es trasplantado tras alcanzar una insuficiencia renal crónica terminal por la GC3³⁸. Otra afectación extrarrenal de la enfermedad es la degeneración macular asociada a la edad. En esta enfermedad se han descrito factores genéticos relacionados con mutaciones en CFH⁴¹⁻⁴³, aunque la asociación de las dos entidades es infrecuente. Lo que presentan estos pacientes es una pérdida progresiva de visión nocturna, objetivándose una atrofia retiniana con drusas y depósitos con o sin hemorragias⁴³. Y la última de las afectaciones asociadas a las GC3 típicamente, aunque como las anteriores no es frecuente, es la lipodistrofia. La lipodistrofia se caracteriza por la pérdida progresiva y simétrica de grasa subcutánea a nivel facial, cuello, extremidades superiores, tórax y abdomen, en una secuencia cefalocaudal que respeta las extremidades inferiores. Aproximadamente, un 83 % de los pacientes con lipodistrofia tiene hipocomplementemia y positividad de C3NeF, y hasta el 22 % de los casos desarrolla una GNMP tras 8 años de seguimiento⁴⁴.

HISTOLOGÍA

Como ya se ha comentado anteriormente, la histología va a ser crucial para el diagnóstico de la entidad, fundamentalmente la técnica de inmunofluorescencia. El patrón de microscopia óptica más habitual es el de una GNMP. De hecho, la definición de las GC3 condujo a la reclasificación de esta entidad histopatológica, de manera que dejaron de definirse por la distribución de los depósitos en la microscopia electrónica (antiguas GNMP tipo 1, tipo 2 y tipo 3) y pasaron a definirse en función de la inmunofluorescencia (GNMP mediadas por complemento o GC3, y GNMP mediadas por inmunocomplejos)⁴⁵. Sin embargo, tras la aparición de varios casos de patrones histológicos diferentes, como glomerulonefritis necrotizante con semilunas⁴⁶⁻⁴⁹, glomerulosclerosis segmentaria y focal⁵⁰ y glomerulonefritis mesangiales⁴⁹, con un depósito exclusivo de C3 en la IFD y una hiperactividad de la vía alternativa del complemento, la microscopia óptica perdió valor en el diagnóstico.

En cuanto a los depósitos en la IFD, inicialmente solo se incluían dentro de la entidad las glomerulopatías que tuvieran un depósito exclusivo de C3. No obstante, tras ser realizada una revisión de las biopsias de los pacientes con EDD, enfermedad *gold standard* dentro de las GC3, en la Columbia University, se observó que la mitad de los casos quedaba fuera de la definición. Sin embargo, con la definición de un depósito de C3 dominante, de manera que este fuera al menos dos magnitudes de intensidad superior al depósito de las inmunoglobulinas, se incluían casi el 90 % de los casos de EDD⁵¹. Es por este motivo por el que actualmente se acepta el depósito predominante de C3 en presencia de inmunoglobulinas, si el primero es al menos dos magnitudes de intensidad superior a las últimas en la IFD, como definición de la enfermedad. Los depósitos se localizan en el mesangio y/o a lo largo de las paredes capilares glomerulares.

La microscopia electrónica nos va a permitir distinguir entre los dos tipos o clases de GC3: a) por un lado estaría la EDD, en la que los depósitos ocupan completamente la lámina densa de la MBG y son de material muy denso, generalmente lineales y extensos, muy característicos en su visualización ultraestructural, y b) por otro lado se encontraría la GNC3, en la que los depósitos son más pequeños y menos electrón-densos que en la EDD, y pueden localizarse tanto subendoteliales como mesangiales, y menos frecuentemente subepiteliales (figura 4).

PRONÓSTICO

La supervivencia renal en esta enfermedad no es muy esperanzadora. Según las series^{3,52}, entre el 40-60 % de los pacientes se encontraban en terapia renal sustitutiva tras 10 años de seguimiento. Sin embargo, en ninguna de estas series se ha podido demostrar que la GNC3 tuviera una supervivencia diferente de la EDD. Únicamente, en la serie de Servais et al³ se pudo demostrar una peor supervivencia renal a 10 años de la EDD, cuando la enfermedad debutaba a edad adulta. No obstante, en ninguna de estas dos series se diferencia la supervivencia entre los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor específico y los que no lo recibieron. Este aspecto, que sí está evaluado en la serie de Rabasco et al³³, es muy interesante. En la serie española se demostró que la supervivencia renal era mejor en los pacientes tratados con inmunosupresión, especialmente si estaba basada en micofenolato y esteroides, que en los que únicamente recibieron tratamiento antiproteinúrico para la enfermedad (supervivencia a 10 años del 100 frente al 70 %; p = 0,043). Incluso, a pesar de que los pacientes que recibieron inmunosupresión fueron los que debutaron con una mayor gravedad (síndrome nefrítico del 20 y el 67 % en pacientes no tratados frente a pacientes tratados, respectivamente).

Las cohortes de pacientes publicadas en esta entidad no son grandes debido a que se trata de una enfermedad rara y recientemente definida. Sin embargo se han evaluado algunos factores de mal pronóstico de progresión a insuficiencia renal^{3,52}. Parece que el único factor hallado de forma común en el análisis multivariante en ambos trabajos es la edad de presentación. Cuanto mayor es el paciente en el momento del debut, peor es

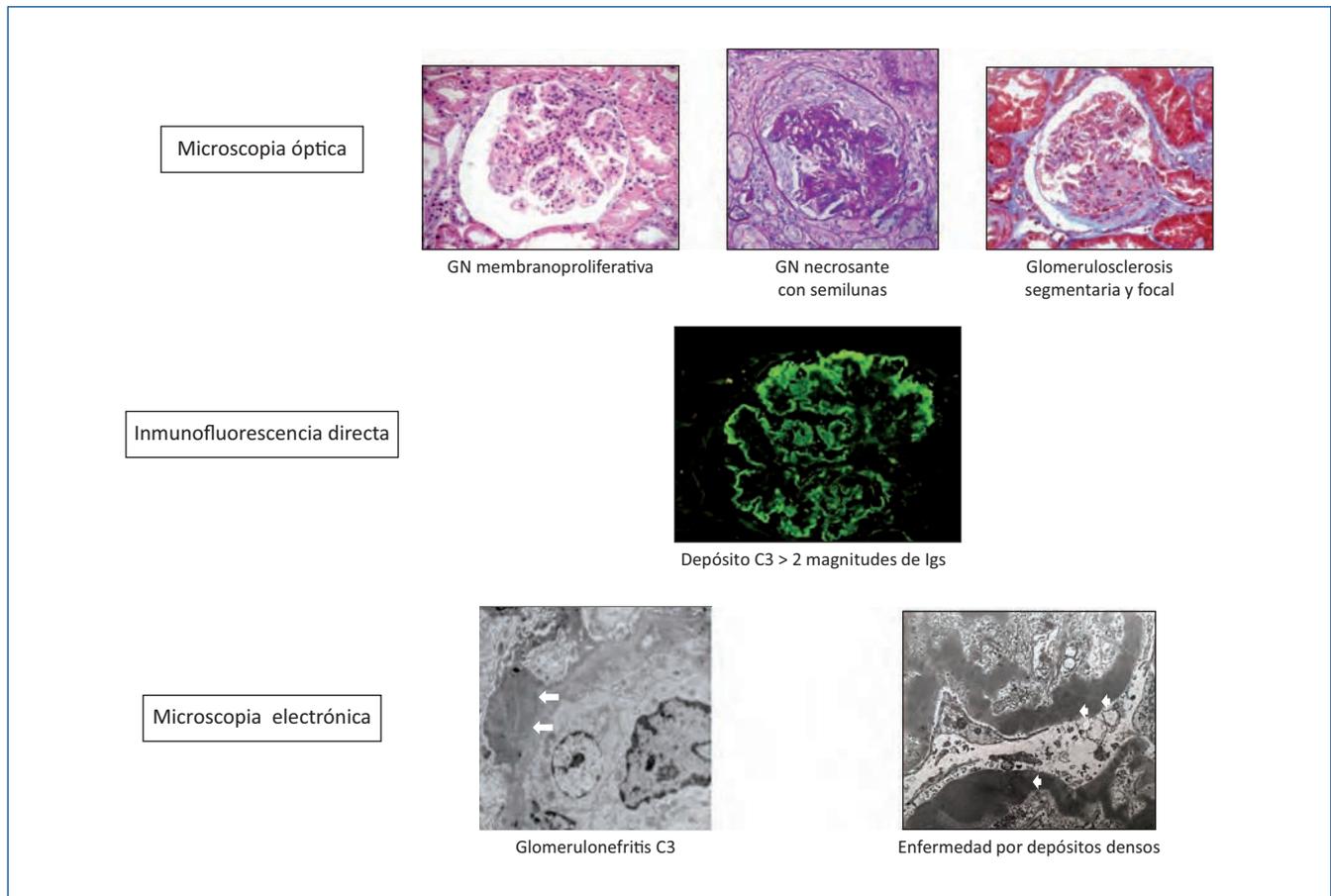


Figura 4. Definición de glomerulopatía C3.

Microscopia óptica: el patrón en la microscopia óptica no tiene valor para el diagnóstico de la enfermedad. No obstante, la glomerulonefritis (GN) membranoproliferativa es el patrón histológico más frecuente. *Inmunofluorescencia directa*: el diagnóstico viene dado por el depósito granular membranoso y/o mesangial aislado o predominante de C3 en la inmunofluorescencia directa. *Microscopia electrónica*: la distinción entre enfermedad por depósitos densos y glomerulonefritis C3 depende de la clase de depósitos en la microscopia electrónica. Depósitos subendoteliales y/o subepiteliales (flechas blancas) y mesangiales en la glomerulonefritis C3. Depósitos electrón-densos intramembranosos, lineales y extensos (puntas de flecha blancas) en la enfermedad por depósitos densos.

el pronóstico. Otros factores encontrados, aunque no confirmados por otros autores, son el diagnóstico de EDD frente a GNC3, la presencia de semilunas y un filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² en el momento del diagnóstico. A pesar de que el grupo de Servais pudo demostrar en el análisis univariante que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se asociaba con mejor pronóstico renal, no fue capaz de demostrar que el tratamiento inmunosupresor también lo era, como parece concluirse en el trabajo de Rabasco et al.

TRATAMIENTO

El uso de IECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II en esta enfermedad se ha extrapolado dada su eficacia en otras enfermedades renales proteinúricas. Sin embargo, no hay una evidencia específica que apoye su uso en esta enfermedad, a excepción de los datos mostrados por la cohorte france-

sa³, en cuyo análisis univariante el uso de estos agentes estaría asociado a mejor pronóstico renal.

El objetivo de las terapias dirigidas al tratamiento de las GC3 debería ser: a) eliminar autoanticuerpos frente a las proteínas reguladoras del complemento, como C3NeF o anti-FH; b) restablecer proteínas reguladoras deficientes o disfuncionantes^{53,54}, o c) eliminar proteínas mutantes o híbridas, así como los productos de degradación de C3b (iC3b, C3c y C3dg).

El tratamiento inmunosupresor basado en esteroides, micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina u otros antilinfocíticos, así como la plasmaféresis, estaría dirigido frente al primero de los objetivos enumerados, la eliminación de autoanticuerpos. Por tanto, los pacientes que tengan alguna anomalía genética en los genes que expresan las proteínas del complemento, probablemente no obtendrán ninguna respuesta a dicho tratamiento. Debido a esta heterogeneidad en la enfermedad, estos trata-

mientos se han considerado ineficaces^{3,52,56-61}, aunque existe mucha controversia. Hay autores como D'Agati⁵⁵ o el grupo español³³ que sí defienden el uso de esteroides y/o micofenolato en las GC3. En la revisión del grupo de la Columbia University, los 18 pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor presentaban una albúmina sérica significativamente menor que los no tratados, así como un mayor porcentaje de semilunares en la biopsia renal, a pesar de lo cual aparentemente presentaron una mejor evolución, puesto que en el análisis univariante el tratamiento inmunosupresor tenía un efecto protector, aunque no alcanzó la significación estadística ($p = 0,051$), más eficaz si se asociaba a tratamiento antiproteinúrico. Asimismo, Rabasco et al³³ encuentran una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la llegada a insuficiencia renal crónica terminal, objetivo principal del estudio, entre los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor y los que no, a favor de los primeros (el 7 frente al 35 %; $p = 0,012$). Además, dentro del grupo de pacientes tratados con inmunosupresión, los que recibieron micofenolato y esteroides como base del tratamiento presentaron mayor remisión clínica y menor duplicación de la

creatinina sérica que los tratados con otro tipo de inmunosupresión (remisión clínica del 86 frente al 50 %, $p = 0,018$; duplicación de creatinina de 0 frente al 37 %, $p = 0,002$). Sin embargo hay otros autores que rechazan su eficacia, tanto en la EDD^{58,59} como en la GNC3³.

Las terapias que actúan directamente frente al complemento han comenzado a expandirse recientemente, tras el aumento del conocimiento de la base fisiopatogénica de la enfermedad. Actualmente están enfocadas fundamentalmente a la restauración de las proteínas reguladoras deficientes o disfuncionantes, así como dirigidas al bloqueo de la formación del complejo de ataque de membrana, cuya justificación y eficacia, como veremos más adelante, es difícil de explicar. El factor CR1 es una glucoproteína localizada en algunas superficies celulares (eritrocitos, monocitos, neutrófilos, linfocitos B, algunos linfocitos T, células dendríticas, podocitos)⁶²⁻⁶⁵ y modula la cascada del complemento a diferentes niveles (figura 5). Entre sus funciones se encuentra la de inhibir a la C3 convertasa, así como favorecer la inactivación de C3b a iC3b, y ser cofactor para la escisión de

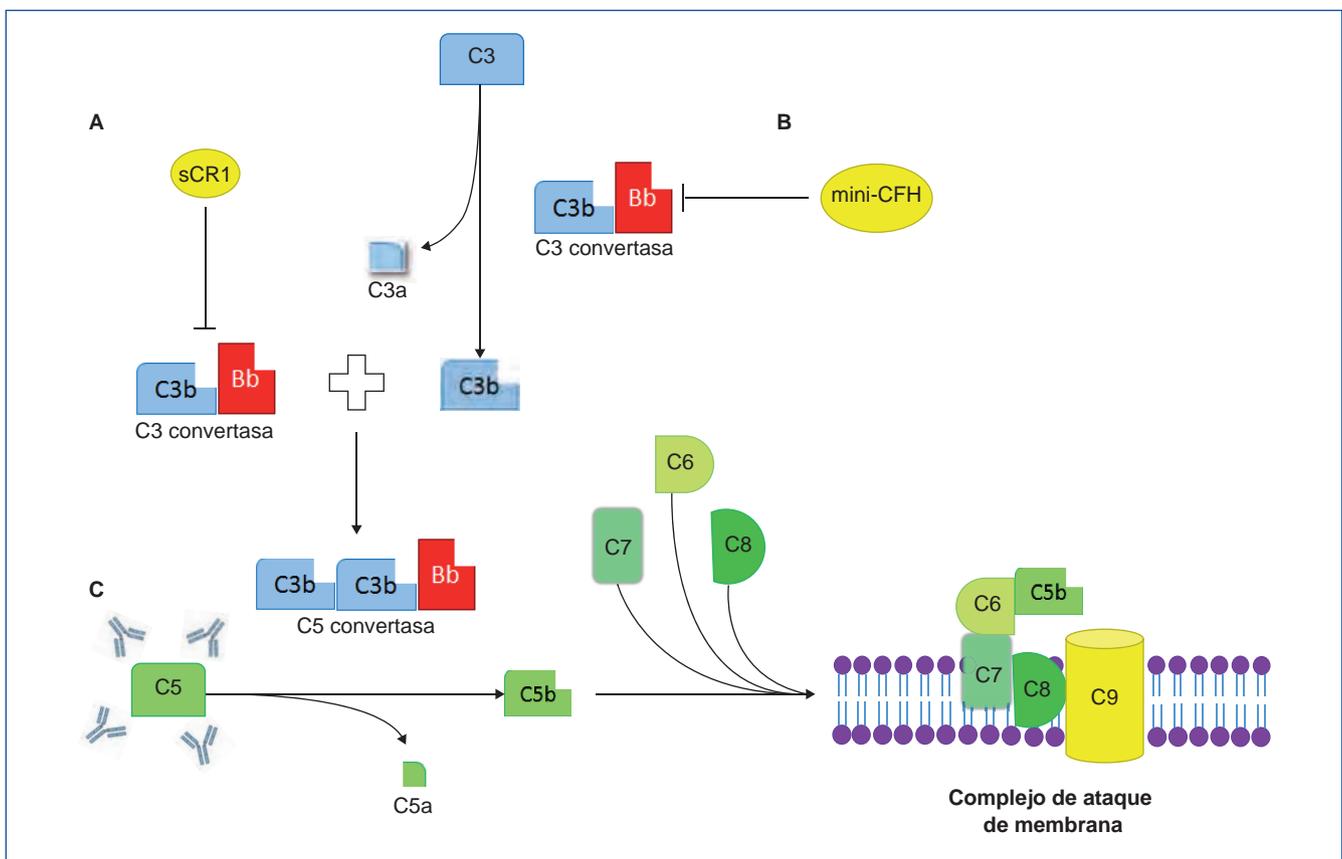


Figura 5. Terapias directas frente al complemento.

A) Factor soluble CR1, cuya eficacia en ratones ya fue probada por Zhang et al⁶⁴. Actualmente ha finalizado un ensayo clínico fase I, pendiente de resultados, tanto en adultos como en niños con glomerulopatía C3 (www.clinicaltrials.gov). B) Miniproteína recombinante del factor H (mini-CFH) que contiene los dominios 1-4 y 18-20, ensayada con éxito en ratones por Nichols et al⁶⁵. C) Eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a C5 impidiendo la acción de la C5 convertasa sobre este y, por tanto, impidiendo la formación del complejo de ataque de membrana.

iC3b a C3c y C3dg. En un modelo animal con ratones *knock-out* para el gen de CFH (*Cfh*^{-/-}, deficiencia completa de esta proteína) que desarrollan una GC3, Zhang et al⁶⁴ infunden por vía intravenosa o intraperitoneal CR1 soluble. Cuarenta y ocho horas tras la infusión repiten la biopsia renal, objetivando un aclaramiento casi completo de los depósitos de C3, así como un marcado aumento de C3 sérico. Después de la obtención de este esperanzador resultado se ha puesto en marcha un ensayo clínico fase I con esta molécula (sCR1, TP10), que ha finalizado, pendiente de resultados (NCT01791686, www.clinicaltrials.gov). Otra terapia, que todavía está en fase de experimentación, es el uso de una minimolécula de CFH. Nichols et al⁶⁵ infunden por vía peritoneal una molécula recombinante de CFH, que únicamente contiene los dominios SCR esenciales de este (1-4 y 18-20), a unos ratones *knock-out* para CFH con GC3. Tras la infusión comprueban que los valores de C3 sérico aumentan y los depósitos de C3 en el glomérulo disminuyen. Estas dos terapias que actúan sobre la vía alternativa del complemento, lo hacen impidiendo o disminuyendo la formación de C3b y sus productos de degradación, moléculas que de no eliminarse irán a depositarse al glomérulo dando lugar a las GC3. Pero, ¿por qué el bloqueo de la formación del complejo de ataque de membrana también es eficaz en algunos casos de GC3? La experiencia de eculizumab en el tratamiento de GC3 se basa en la publicación de casos y series de casos⁶⁶⁻⁷⁷, así como en un ensayo clínico con seis pacientes⁷⁸. De los 24 casos publicados (16 EDD y 8 GNC3), seis son niños y ocho son recidivas en el trasplante renal (tabla 2). Veinte (83 %) presentan respuesta al tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-C5, lo que evitó la diálisis crónica en tres de ellos. No obstante, en el único ensayo clínico que se ha realizado⁷⁸, de los seis pacientes tratados, tres presentan una respuesta favorable, uno se mantiene estable y dos progresan hacia la insuficiencia renal crónica. Parece que todos los autores concluyen que, probablemente, la respuesta favorable a eculizumab tiene lugar en los que se demuestran valores séricos elevados del MAC (C5b-9) o cuando este está depositado en el glomérulo. De esta manera, el tratamiento con eculizumab bloquearía la formación del MAC y, por tanto, el daño que su depósito produce a nivel glomerular. Esto demuestra una vez más que la GC3 es una entidad heterogénea. Los casos en los que existe una elevación del MAC sérico y/o se encuentra depositado en el glomérulo podrían tener una mayor desregulación de la C5 convertasa que de la C3 convertasa, contrario a lo habitual en las GC3⁸⁰ y, consecuentemente, responderían favorablemente al tratamiento con eculizumab.

No obstante, la correlación fisiopatogenia-tratamiento no ha sido explorada como objetivo principal por ningún autor, si bien en la cohorte española ya se señala este hecho. En este trabajo se observa que el 80 % de los pacientes que presentaban C3NeF positivo y fueron tratados con tratamiento inmunosupresor presentaron remisión parcial o completa, mientras que solo tres de los ocho tratados con C3NeF negativo alcanzaron dicho objetivo, llegando a enfermedad renal crónica terminal un 20 frente a un 63 %, respectivamente. A la espera de estudios que exploren esta correlación, nuestro grupo emplea un protocolo de tratamiento según la tabla 3.

TRASPLANTE

El riesgo de recurrencia de la EDD está bien descrito en la bibliografía⁸⁰⁻⁸², mientras que la evidencia en el caso de las GNC3 es mucho menor^{3,34,83}. En la EDD existe un riesgo de recurrencia en torno al 70 %, y hasta un 50 % pierde el injerto por este motivo en los 30 meses siguientes al diagnóstico. Parece que el riesgo de recurrencia de la GNC3 es similar al de la EDD. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes con GNC3 presentan recidiva de la enfermedad a los 28 meses del trasplante, con una pérdida del injerto por este motivo similar a la EDD (50 %), en una mediana de tiempo de 18 meses desde el diagnóstico de la recidiva⁸³. Los factores de riesgo de recidiva no son bien conocidos, aunque algunos autores apuntan que la agresividad de la enfermedad en los riñones nativos podría ser determinante⁸⁰. Otros factores como donantes de vivo frente a fallecido o el tipo de inmunosupresión en la inducción no tienen una clara asociación con el curso de la enfermedad postrasplante. Sin embargo, todos están de acuerdo en extremar la precaución si el donante de vivo está relacionado con el receptor, puesto que, extrapolando la experiencia con el SHU, la nefrectomía podría llevar al desarrollo de la enfermedad en el donante⁸⁴. Otro grupo de mayor riesgo de recidiva, así como de menor tiempo hasta esta, serían los pacientes con una GNC3 en el contexto de una paraproteína monoclonal⁸³.

La forma de presentación es similar a la presentada en los riñones nativos con proteinuria, generalmente nefrótica, y microhematuria con mayor o menor grado de deterioro de la función renal.

No hay ningún estudio que evalúe la asociación entre el tipo de alteración en la vía alternativa del complemento, adquirida o genética, y el riesgo de recidiva. Tampoco se ha estudiado si existe un mayor riesgo de recidiva en los pacientes que presentan positividad de autoanticuerpos frente a las proteínas de la vía alternativa del complemento (anticuerpos anti-FH y C3NeF) en el momento del trasplante, comparados con los que pudieran conseguir negativizarlos pretrasplante.

Lo que sí parece prudente, más aún si el donante va a ser un donante vivo emparentado, es realizar un estudio genético y funcional del complemento, para determinar la causa de la hiperactividad en la vía alternativa del complemento que lleva al desarrollo de la enfermedad (tabla 1). En el caso de la presencia de autoanticuerpos, la intensificación del tratamiento inmunosupresor basado en micofenolato³³ u otro agente frente a linfocitos T y B, como rituximab⁸⁴, podría retrasar o prevenir la recidiva. Sin embargo, en aquellos con alteraciones genéticas estas medidas probablemente sean ineficaces, pudiendo ensayarse otras terapias como la infusión de plasma fresco congelado (que reemplazaría el CFH deficiente)⁸⁵ o el tratamiento con eculizumab u otros nuevos agentes reguladores como CR1 soluble, ya descrito previamente en esta revisión. Por supuesto, si la causa de la GC3 es la presencia de una paraproteína monoclonal, el tratamiento específico de esta podría ser beneficioso. De los pacientes con una GC3 y tratados con eculizumab detallados en la tabla 2, siete son tras-

Tabla 2. Casos de glomerulopatía C3 (GC3) tratados con eculizumab

Referencia	Enfermedad	Nativo/ trasplante	Alteración complemento	Terapia recibida	Respuesta
McCaughan et al, 2012 ⁶⁶	EDD	Trasplante	C3NeF	E + MMF + FK** + PE + RTX	Disminución Cr y proteinuria
Daina et al, 2012 ⁶⁷	EDD	Nativo	C3NeF + 2 PMF en CFH*	E + RTX	Disminución Cr y proteinuria
Vivarelli et al, 2012 ⁶⁸	EDD	Nativo	C3NeF	Ninguna	Disminución proteinuria
Radhakrishnan et al, 2012 ⁶⁹	GNMP (no IFD)	Nativo	C3NeF	E + MMF + PE	Disminución Cr y proteinuria
Bomback et al, 2012 ⁷⁹	EDD	Nativo	Mutación CFH	Ninguna	Disminución Cr y proteinuria
Bomback et al, 2012 ⁷⁹	EDD	Nativo	C3NeF	E	Progresión
Bomback et al, 2012 ⁷⁹	EDD	Trasplante	No alteraciones	E + MMF + FK**	Disminución proteinuria
Bomback et al, 2012 ⁷⁹	GNC3	Nativo	No alteraciones	E + MMF	Progresión
Bomback et al, 2012 ⁷⁹	GNC3	Trasplante	C3NeF	E + MMF + FK**	Disminución proteinuria
Bomback et al, 2012 ⁷⁹	GNC3	Trasplante	C3NeF + mutación en MCP	E + MMF + FK** + RTX	Estabilidad Cr y proteinuria
Gurkan et al, 2013 ⁷⁰	GNC3	Trasplante	C3NeF	RTX	Progresión
Kerns et al, 2013 ⁷¹	GNC3	Nativo	ND	E + MMF + FK	Disminución proteinuria
Rousset-Rouviere et al, 2014 ⁷²	EDD	Nativo	C3NeF	E + MMF + RTX	Disminución Cr y proteinuria
Ozkaya et al, 2014 ⁷³	EDD	Nativo	C3NeF + valores CFH bajos	E + PE	Disminución proteinuria
Sánchez-Moreno et al, 2014 ⁷⁴	EDD	Trasplante	C3NeF	E + MMF + FK** + PE	Disminución Cr y proteinuria
Le Quintrec et al, 2015 ⁷⁵	GNC3	Nativo	ND	Ninguna	Disminución Cr y proteinuria
Le Quintrec et al, 2015 ⁷⁵	EDD	Trasplante	ND	E + PE	Disminución Cr y proteinuria
Le Quintrec et al, 2015 ⁷⁵	GNC3	Nativo	ND	E + MMF	Disminución Cr
Oosterveld et al, 2016 ⁷⁶	EDD	Nativo	No alteración	E + PE	Disminución Cr y proteinuria
Oosterveld et al, 2016 ⁷⁶	EDD	Nativo	C3NeF	E + PE	Disminución Cr y proteinuria
Oosterveld et al, 2016 ⁷⁶	EDD	Nativo	No alteración	Ninguna	Disminución Cr y proteinuria
Oosterveld et al, 2016 ⁷⁶	EDD	Nativo	C3NeF	E + PE	Disminución Cr y proteinuria
Oosterveld et al, 2016 ⁷⁶	EDD	Nativo	C3NeF	Ciclosporina	Disminución Cr y proteinuria
Tran et al, 2016 ⁷⁷	EDD	Nativo	PMF en CFH y C3	E + ciclofosfamida + PE	Disminución Cr y proteinuria

CFB: factor B; CFH: factor H; Cr: creatinina; C3NeF: factor C3 nefrítico; E: esteroides; EDD: enfermedad por depósitos densos; FK: tacrolimus; GNC3: glomerulonefritis C3; IFD: inmunofluorescencia directa; MMF: micofenolato; ND: no datos; PE: plasmaféresis; PMF: polimorfismo; RTX: rituximab.

*Polimorfismos de riesgo en homocigosis: V62 y H402 en factor H.

**E + MMF + FK: tratamiento inmunosupresor por trasplante renal.

Tabla 3. Recomendaciones terapéuticas

Presentación clínica	Tratamiento
<i>Formas leves</i>	
Proteinuria no nefrótica	Antiproteinúricos: bloqueo del SRAA, diuréticos
Función renal normal	Control de presión arterial y perfil lipídico
Alteraciones urinarias aisladas	
<i>Formas graves</i>	
Síndrome nefrótico	Esteroides (1 mg/kg/día y tras 2-4 semanas pauta descendente)
Deterioro de la función renal	Micofenolato mofetil (intentar 2 g/día o su equivalente de ácido micofenólico, si buena tolerancia)
<i>Formas rápidamente progresivas o formas resistentes a micofenolato</i>	
Rápido deterioro de la función renal	Valorar otros inmunosupresores o eculizumab
Presencia de semilunas en biopsia	

plantados, cinco presentan buena respuesta, con disminución de proteinuria y creatinina, otro permanece estable sin progresión durante el año en el que está recibiendo eculizumab y otro progresa a insuficiencia renal crónica terminal. Como ocurre con la enfermedad en los riñones nativos, la respuesta a eculizumab es muy variable y, según los autores, probablemente relacionada con los valores séricos de C5b-9 o con su depósito en el glomérulo. El tratamiento posiblemente debería mantenerse durante un largo período, puesto que en el único ensayo clínico realizado⁷⁹, tras la suspensión del fármaco

después de 12 meses, dos de los cuatro pacientes que respondieron presentaron una nueva recidiva.

Conflictos de interés

M.P. declara haber recibido honorarios de Alexion Pharmaceuticals por dar charlas y participar como consejero.

T.C. declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Conceptos clave

1. La GC3 se define por la inmunofluorescencia, independientemente del patrón histológico descrito en la microscopia óptica. La localización de los depósitos en la microscopia electrónica es importante para distinguir la GNC3 y la EDD.
2. Se manifiesta con microhematuria, distintos grados de insuficiencia renal y proteinuria que puede alcanzar el síndrome nefrótico. La hipocomplementemia C3 no es constante.
3. La base fisiopatogénica de la enfermedad es una hiperactividad de la vía alternativa del complemento, ya sea a nivel genético o a nivel inmunológico. Puesto que esto tiene implicaciones terapéuticas, es recomendable la realización de un estudio del complemento.
4. El tratamiento puede variar desde el uso de antiproteinúricos a tratamiento con inmunosupresores basados en micofenolato y esteroides. En las formas rápidamente progresivas o resistentes a inmunosupresión puede ensayarse el uso de eculizumab. Están en fase de estudio nuevos bloqueantes del complemento.
5. La recidiva en el trasplante renal es muy frecuente, con pérdida de la función del injerto hasta en un 50 % de los casos dentro de los 2-3 años posteriores al diagnóstico de la recidiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz R, Rother U, Anders D, Gretz N, Schärer K, Kirschfink M. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:166-72.
2. Apple GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgaria M, Kirschfink M, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1392-403.
3. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012;82:454-64.
4. Strobel S, Zimmering M, Papp K, Preschl J, Jozsi M. Antifactor B autoantibody in dense deposit disease. *Mol Immunol.* 2010;47:1476-83.
5. Chen Q, Muller D, Rudolph B, Hartmann A, Kuwertz-Broking E, Wu K, et al. Combined C3b and factor B autoantibodies and MPGN type II. *N Engl J Med.* 2011;365:2340-2.
6. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: A unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol.* 1999;163:4590-6.
7. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J, et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1009-17.
8. Lorcy N, Rioux-Leclercq N, Lombard ML, Le Pogamp P, Vigneau C. Three kidneys, two diseases, one antibody? *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3811-3.
9. Goodship TH, Pappworth IY, Toth T, Denton M, Houlberg K, McCormick F, et al. Factor H autoantibodies in membranoproliferative glomerulonephritis. *Mol Immunol.* 2012;52:200-6.
10. Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, Le Quintrec M, Moulin B, Buchler M, et al. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol.* 2015;194:5129-38.
11. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, Beck B, Emmel M, Skerka C, et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int.* 2009;75:1230-4.
12. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:787-95.
13. Licht C, Heinen S, Jozsi M, Loschmann I, Saunders RE, Perkins SJ, et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of Factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int.* 2006;70:42-50.
14. Levy M, Halbwachs-Mecarelli L, Gubler M-C, Kohout G, Bensenouci A, Niaudet R, et al. Factor H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int.* 1986;30:949-56.
15. Lopez-Larrea C, Dieguez M, Enguix A, Dominguez O, Marin B, Gomez E. A familial deficiency of complement factor H. *Biochem Soc Trans.* 1987;15:648-9.
16. Vogt BA, Wyatt RJ, Burke BA, Simonton SC, Kashtan CE. Inherited factor H deficiency and collagen type III glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:11-5.
17. Ault BH, Schmidt BZ, Fowler NL, Kashtan CE, Ahmed AE, Vogt BA, et al. Human factor H deficiency. Mutations in framework cysteine residues and block in H protein secretion and intracellular catabolism. *J Biol Chem.* 1997;272:25168-75.
18. Vernon KA, Ruseva MM, Cook HT, Botto M, Malik TH, Pickering MC. Partial complement factor H deficiency associates with C3 glomerulopathy and thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1334-42.
19. Heinen S, Hartmann A, Lauer N, Wiehl U, Dahse HM, Schirmer S, et al. Factor H-related protein 1 (CFHR-1) inhibits complement C5 convertase activity and terminal complex formation. *Blood.* 2009;114:2439-47.
20. Eberhardt HU, Bulmann D, Hortschansky P, Chen Q, Böhm S, Kemper MJ, et al. Human factor H-related protein 2 (CFHR2) regulates complement activation. *PLoS One.* 2013;8:e78617.
21. Hellwage J, Jokiranta TS, Koistinen V, Vaarala O, Meri S, Zipfel PF. Functional properties of complement factor H-related proteins FHR-3 and FHR-4: binding to the C3d region of C3b and differential regulation by heparin. *FEBS Lett.* 1999;462:345-52.
22. McRae JL, Duthy TG, Griggs KM, Ormsby RJ, Cowan PJ, Cromer BA, et al. Human factor H-related protein 5 has cofactor activity, inhibits C3 convertase activity, binds heparin and C-reactive protein, and associates with lipoprotein. *J Immunol.* 2005;174:6250-6.
23. Goicoechea de Jorge E, Caesar JJ, Malik TH, Patel M, Colledge M, Johnson S, et al. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:4685-90.
24. Gale DP, De Jorge EG, Cook HT, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet.* 2010;376:794-801.
25. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Damianou L, Patsias C, Zavros M, et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1436-46.
26. Medjeral-Thomas N, Malik TH, Patel MP, Toth T, Cook HT, Tomson C, et al. A novel CFHR5 fusion protein causes C3 glomerulopathy in a family without Cypriot ancestry. *Kidney Int.* 2014;85:933-7.
27. Malik TH, Lavin PJ, Goicoechea de Jorge E, Vernon KA, Rose KL, Patel MP, et al. A hybrid CFHR3-1 gene causes familial C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1155-60.
28. Tortajada A, Yébenes H, Abarrategui-Garrido C, Anter J, García-Fernández JM, Martínez-Barricarte R, et al. C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. *J Clin Invest.* 2013;123:2434-46.
29. Chen Q, Wiesener M, Eberhardt HU, Hartmann A, Uzonyi B, Kirschfink M, et al. Complement factor H-related hybrid protein deregulates complement in dense deposit disease. *J Clin Invest.* 2014;124:145-55.
30. Martinez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Canedo F, Vazquez-Martul E, Torreira E, Montes T, et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest.* 2010;120:3702-12.

31. Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, et al. Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:862-4.
32. Chauvet S, Roumenina LT, Bruneau S, Marinozzi MC, Rybkine T, Schramm EC, et al. A Familial C3GN Secondary to Defective C3 Regulation by Complement Receptor 1 and Complement Factor H. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1665-77.
33. Rabasco C, Cavero T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88:1153-60.
34. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment and follow-up. *Kidney Int.* 2012;82:465-73.
35. Boyer O, Noël LH, Balzamo E, Guest G, Biebuyck N, Charbit M, et al. Complement factor H deficiency and posttransplantation glomerulonephritis with isolated deposits. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:671-7.
36. Vaziri-Sani F, Holmberg L, Sjöholm AG, Kristoffersson AC, Manea M, Frémeaux-Bacchi V, et al. Phenotypic expression of factor H mutations in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2006;69:981-8.
37. Lorcy N, Rioux-Leclercq N, Lombard ML, Le Pogamp P, Vigneau C. Three kidneys, two diseases, one antibody? *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3811-3.
38. Brackman D, Sartz L, Leh S, Kristoffersson AC, Bjerre A, Tati R, et al. Thrombotic microangiopathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3399-403.
39. Gnappi E, Allinovi M, Vaglio A, Bresin E, Sorosina A, Pilato FP, et al. Membrano-proliferative glomerulonephritis, atypical hemolytic uremic syndrome, and a new complement factor H mutation: Report of a case. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1995-9.
40. Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, Allegri L, Noris M, Bresin E, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2246-59.
41. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LJ, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:7227-32.
42. Mullins RF, Aptsiauri N, Hageman GS. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. *Eye.* 2001;15:390-5.
43. Savige J, Amos L, Ierino F, Mack HG, Symons RC, Hughes P, et al. Retinal disease in the C3 glomerulopathies and the risk of impaired vision. *Ophthalmic Genet.* 2016;25:1-8.
44. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:18-34.
45. D'Agati VD, Bombback AS. C3 glomerulopathy: what's in a name? *Kidney Int.* 2012;82:379-81.
46. Fervenza FC, Smith RJ, Sethi S. Association of a novel complement factor H mutation with severe crescentic and necrotizing glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:126-32.
47. Inman M, Prater G, Fatima H, Wallace E. Eculizumab-induced reversal of dialysis-dependent kidney failure from C3 glomerulonephritis. *Clin Kidney J.* 2015;8:445-8.
48. Pinho A, Ferreira G, Mota C. Successful management of a patient with a C3 Glomerulonephritis and crescentic pattern: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:792.
49. Viswanathan GK, Nada R, Kumar A, Ramachandran R, Rayat CS, Jha V, et al. Clinico-pathologic spectrum of C3 glomerulopathy-an Indian experience. *Diagn Pathol.* 2015;10:6.
50. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Smith RJ. Secondary focal and segmental glomerulosclerosis associated with single-nucleotide polymorphisms in the genes encoding complement factor H and C3. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:316-21.
51. Hou J, Markowitz GS, Bombback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int.* 2014;85:450-6.
52. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:46-53.
53. Weiss L, Fischer E, Haeffner-Cavaillon N, Jouvin MG, Appay MD, Bariety J, et al. The human C3b receptor CR1. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1989;18:249-69.
54. Kazatchkine MD, Fearon DT. Deficiencies of human C3 complement receptors type 1 (CR1, CD35) and type 2 (CR2, CD21). *Immunodef Rev.* 1990;2:17-41.
55. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:22-32.
56. Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1392-403.
57. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, Botton M, Cassavant TL, Cook HT, et al; Dense Deposit Disease Focus Group. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2447-56.
58. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant.* 2012;12:1046-51.
59. Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med.* 2012;366:1161-3.
60. Tarshish P, Bernsteinn J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone-A report of The International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1992;6:123-30.
61. Donadio JV Jr, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:445-51.
62. Rodgaard A, Christensen LD, Thomsen BS, Wiik A, Bendixen G. Complement receptor type 1 (CR1, CD35) expression on peripheral T lymphocytes: both CD4- and CD8-positive cells express CR1. *Complement Immunol.* 1991;8:303-9.
63. Fang Y, Xu C, Fu YX, Holers VM, Molina H. Expression of complement receptors 1 and 2 on follicular dendritic cells is necessary for the generation of a strong antigen-specific IgG response. *J Immunol.* 1998;160:5273-9.
64. Zhang Y, Nester CM, Holanda DG, Marsh HC, Hammond RA, Thomas LJ, et al. Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1820-9.
65. Nichols EM, Barbour TD, Pappworth IY, Wong EKS, Palmer JM, Sheerin NS, et al. An extended mini-complement factor H molecule ameliorates experimental C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2015;88:1314-22.

66. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant.* 2012;12:1046-51.
67. Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med.* 2012;366:1161-3.
68. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med.* 2012;366:1163-5.
69. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, Thorner P, Hebert D, Langlois V, et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 2012;366:1165-6.
70. Gurkan S, Fyfe B, Weiss L, Xiao X, Zhang Y, Smith RJ. Eculizumab and recurrent C3 glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1975-81.
71. Kerns E, Rozansky D, Troxell ML. Evolution of immunoglobulin deposition in C3-dominant membranoproliferative glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:2227-31.
72. Rousset-Rouvière C, Cailliez M, Garaix F, Bruno D, Laurent D, Tsimaratos M. Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3NeF-related DDD. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1107-11.
73. Ozkaya O, Nalcacioglu H, Tekcan D, Genc G, Meydan BC, Ozdemir BH, et al. Eculizumab therapy in a patient with dense-deposit disease associated with partial lipodystrophy. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1283-7.
74. Sánchez-Moreno A, De la Cerda F, Cabrera R, Fijo J, López-Trascasa M, Bedoya R, et al. Eculizumab in dense-deposit disease after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:2055-9.
75. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, Bourdon F, Gnemmi V, Colombat M, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:484-9.
76. Oosterveld MJ, Garrelfs MR, Hoppe B, Florquin S, Roelofs JJ, Van den Heuvel LP, et al. Eculizumab in pediatric dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1773-82.
77. Tran CL, Sethi S, Murray D, Cramer CH, Sas DJ, Willrich M, et al. Discontinuation of dialysis with eculizumab therapy in a pediatric patient with dense deposit disease. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:683-7.
78. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:748-56.
79. Bomback AS. Eculizumab in the treatment of MPGN. *Nephron Clin Pract.* 2014;128:270-6.
80. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int.* 2006;69:504-11.
81. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2363-72.
82. Angelo JR, Bell CS, Braun MC. Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:291-9.
83. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1110-7.
84. Barbour S, Gill JS. Advances in the understanding of complement mediated glomerular disease: implications for recurrence in the transplant setting. *Am J Transplant.* 2015;15:312-9.
85. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, Beck B, Emmel M, Skerka C, et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int.* 2009;75:1230-4.

Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Control convencional

Pablo Gómez Fernández

Unidad de Gestión de Nefrología. Hospital del SAS. Jerez de la Frontera, Cádiz
Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz

NefroPlus 2016;8(2):108-112

RESUMEN

Estudios epidemiológicos evidencian una relación directa y continua entre valores de presión arterial y episodios cardiovasculares, que son reducidos por la terapia antihipertensiva. En los últimos años, las guías de hipertensión arterial han establecido objetivos de presión arterial $< 130/80$ mmHg en grupos de riesgo vascular elevado. La falta de evidencia sólida y la aparición de resultados clínicos que demostraban ausencia de beneficio, incluso perjuicio, de un control riguroso de presión arterial promovieron la edición de nuevos objetivos de presión arterial ($< 140/90$ mmHg). La publicación de los resultados del estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), en el que un control estricto de la presión arterial (< 120 mmHg) frente a un control estándar (< 140 mmHg) reduce la morbimortalidad cardiovascular, ha reabierto el debate sobre el valor óptimo de presión arterial que se debe alcanzar en sujetos de elevado riesgo vascular.

Mi propuesta es hacer el argumentario en favor de los valores vigentes “convenidos/pactados” por la mayoría de las guías actuales en cuatro grupos de pacientes con elevado riesgo vascular.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Control convencional. Control estricto. Alto riesgo vascular.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El 80-90 % de sujetos con enfermedad renal crónica (ERC) tiene hipertensión arterial (HTA), y son muy frecuentes determinados fenotipos (HTA enmascarada, bata blanca, nocturna y resistente, entre otras) y anomalías del ritmo circadiano^{1,2}.

El objetivo del tratamiento de la HTA en la ERC es doble: reducir la morbimortalidad cardiovascular (CV) aumentada en esta población y evitar/enlentecer el desarrollo de ERC avanzada. Hay controversias sobre el valor al que debe reducirse la presión arterial (PA) en la ERC. En un metaanálisis que incluyó ensayos en los que se han establecido diferentes valores de PA, un control intensivo no produjo beneficios en eventos vasculares ni en mortalidad en sujetos con ERC³. Algunos estudios observacionales han evidenciado una curva en J con aumento de eventos vasculares con una PA sistólica (PAS) < 120 mmHg⁴.

El estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) comparó el efecto de dos valores de PA media (< 92 frente a < 107 mmHg) en la evolución de la función renal medida por I¹²⁵ yodotalamato. No se observaron diferencias, pero sí se objetivó beneficio del control más riguroso de la PA en los sujetos con proteinuria⁵. El MDRD sirvió de base para establecer $< 130/80$ mmHg como objetivo de PA en ERC con proteinuria⁶⁻⁸. Otros estudios observacionales y metaanálisis evidenciaron que la proteinuria es un factor que condiciona el efecto del control de la PA sobre la función renal³.

En el estudio SPRINT se incluyeron 2.646 sujetos con ERC (valor medio de filtrado glomerular [FG], 48 ml/min/1,73, y proteinuria < 1 g/24 h). La reducción del *hazard ratio* (HR) de la variable primera (infarto de miocardio, otros síndromes coronarios agudos, ictus, insuficiencia cardíaca, muerte CV) en los sujetos con ERC asignados al tratamiento intensivo fue inferior a la de los sujetos sin ERC (el 18 % [HR: 0,82; intervalo de confianza —IC— del 95 %, 0,63-1,07] frente al 30 % [HR: 0,70; IC del 95 %, 0,56-0,87]). La reducción del HR de mortalidad total, sin embargo, fue similar. No se observaron diferencias entre el grupo de control intensivo y el estándar en la progresión de la ERC definida por una reducción del FG del 50 % o la necesidad de diálisis/trasplante renal entre los dos grupos de PA. Hay que destacar que, en los sujetos sin ERC, la terapia intensiva condicionó mayor incidencia de daño/fracaso renal agudo (el 3,8 frente al 1,1 %; $p < 0,001$)⁹.

Correspondencia: Pablo Gómez Fernández

Unidad de Gestión de Nefrología.
Hospital General Universitario del SAS.
Ronda de Circunvalación, s/n. 11407 Jerez de la Frontera,
Cádiz.
pgomezf@senefro.org

Ante los hallazgos del SPRINT, y antes de generalizar su aplicación a los enfermos con ERC, se suscitan algunas consideraciones: a) SPRINT incluye pacientes que en el momento de inclusión toman 1,8 fármacos y solo requieren 2,8 fármacos para alcanzar control estricto de la PA; es probable que individuos con este grado de HTA no representen a la población con ERC; b) Dos recientes metaanálisis^{10,11} tampoco sustentan un efecto renoprotector de valores más bajos de PA; c) hay evidencia creciente de que el daño renal agudo puede aumentar el riesgo de ERC¹²; teniendo en cuenta la mayor incidencia de daño renal/fracaso renal agudo en la rama intensiva es necesario ver la evolución de la función renal a largo plazo; d) el grupo de control más estricto de PA tomó más fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA), hecho que puede no solo contribuir a renoprotección a largo plazo, sino también a atenuar posibles efectos nocivos del daño renal agudo.

Con las evidencias hasta ahora disponibles, parece razonable establecer como objetivos de PA en ERC valores < 140/90 mmHg y en casos de proteinuria, < 130/80 mmHg.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN SUJETOS DE EDAD AVANZADA

El envejecimiento vascular inherente a la edad y acelerado, entre otros, por la HTA, condiciona una serie de alteraciones estructurales vasculares con aumento de la rigidez arterial y respuestas anormales de compensación. Por otra parte, la edad se asocia a otras comorbilidades. Todo esto hace que el tratamiento antihipertensivo en los sujetos de edad avanzada haya suscitado un gran debate en cuanto a valores de PA en los que iniciar el tratamiento y valores objetivos de PA. El término anciano usado en las guías es poco preciso y no bien definido. Un metaanálisis demuestra que el beneficio de la terapia antihipertensiva es similar en sujetos hipertensos con edad ≥ 65 y < 65 años¹³. En estudios que han comparado valores de PAS < 140 frente a < 150 mmHg, los resultados son inconsistentes. En uno de ellos, una PA conseguida de 136/76 frente a 149/82 mmHg se asociaba a disminución de episodios CV y mortalidad total¹⁴.

El estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) demostró que en sujetos de edad ≥ 80 años, con una PAS media de 173 mmHg, la reducción de la PA a 147 frente a 158 mmHg producía un descenso importante de episodios CV y de mortalidad global¹⁵. A partir de este estudio, la mayoría de las guías consideran como objetivo en octogenarios valores < 150/90 mmHg. Un estudio observacional en octogenarios ha evidenciado asociación en forma de curva J entre PA y mortalidad, con la menor mortalidad CV en valores de PAS de 140-149 mmHg¹⁶.

Recientemente, la Sociedad Europea de HTA y la de geriatría constituyeron un grupo de trabajo sobre HTA en sujetos de edad ≥ 80 años, edad en la que existe con frecuencia gran comorbilidad, fragilidad y pérdida de autonomía, con elevado riesgo de episodios CV relacionados con HTA y también con hipotensión. Se mantiene la recomendación de iniciar la terapia antihipertensiva con valores de PAS ≥ 160 mmHg, siempre y cuando los pacientes se encuentren en buena situación mental y física, y se recomienda

reducir a valores de PAS < 150 mmHg. El tratamiento debe ser reducido o suspendido si PAS < 130 mmHg, estableciendo valores de 130-150 mmHg como márgenes de seguridad¹⁷.

El estudio SPRINT incluyó 2.635 participantes de edad > 75 años. Los valores medios conseguidos de PAS en el grupo de terapia intensiva y estándar fueron 123,4 y 134,8 mmHg, respectivamente⁹. La terapia intensiva promovió una reducción del HR de la variable primaria del 34 % con reducción significativa de la insuficiencia cardíaca (HR: 0,62; IC del 95 %, 0,40-0,95) y del 33 % de la mortalidad de cualquier causa. Como en el grupo global, la terapia intensiva promovió mayor riesgo de daño renal agudo/fracaso renal (HR: 3,14; IC del 95 %, 1,66-6,37) en los sujetos sin ERC. En los sujetos con ERC, la terapia intensiva indujo un aumento no significativo de las complicaciones renales (HR: 1,68; IC del 95 %, 0,49-6,59). Los resultados del SPRINT sugieren que el beneficio de reducción intensiva de la PA en sujetos de edad avanzada supera los efectos adversos. No obstante, hay que tener en cuenta que, como ocurre en muchos ensayos clínicos, los pacientes reclutados pueden no ser representativos de la población de edad avanzada hipertensa. En el SPRINT, los sujetos > 75 años (edad media 79,9 años) son incluidos con una PAS de 141/71 mmHg y en el grupo intensivo se reduce a 123,4 mmHg. En un estudio prospectivo de una muestra nacional representativa de la población inglesa que incluye a octogenarios con HTA tratados, solo ≈ 50 % tenía valores < 150/90 mmHg¹⁶. Por otra parte, el estudio SPRINT no incluye sujetos de edad avanzada institucionalizados, frecuentemente más frágiles. Hubo diferencias en episodios de insuficiencia cardíaca; es posible que el mayor número de sujetos con diuréticos y bloqueadores del SRA en el grupo intensivo participe en los resultados. Probablemente, la historia del tratamiento de la HTA en sujetos de edad avanzada esté incompleta y se tenga que consolidar los datos aportados por el SPRINT. Entre tanto, parece prudente, en sujetos hipertensos de edad avanzada no frágiles, una aproximación que intente una PAS < 140 mmHg y, si se tolera bien, intentar < 130 mmHg.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La coexistencia diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e HTA, muy frecuente, aumenta el daño micro y macrovascular. Existe controversia sobre el objetivo de PA en los sujetos con DM2. En las recomendaciones iniciales se establecía como objetivo, sin contrastada evidencia, una PA < 130 /80 mmHg^{7,18}.

En el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) se aleatorizaron sujetos con DM2 a terapia antihipertensiva intensiva y a terapia estándar, que consiguieron valores medios de 119/64 y 134/71 mmHg, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el objetivo primario. La tasa de ictus se redujo significativamente en el grupo intensivo, en el que se observó mayor número de efectos adversos (daño renal agudo, hipotensión e hipokaliemia)¹⁹. Estos resultados promovieron una revisión y aumento de los objetivos de PA a un valor < 140/90 mmHg^{8,20}.

En un reciente metaanálisis se observó en DM2 una reducción de episodios CV y de la mortalidad solo cuando la PAS inicial era

>140 mmHg y la conseguida era > 130 mmHg. El ictus seguía reduciéndose con PA < 130 mmHg²¹. Estos datos son similares a los observados en otro metaanálisis que incluyó ensayos en DM2, en el que se demostró que la terapia antihipertensiva reducía episodios CV y mortalidad cuando la PAS basal era > 140 mmHg, con aumento de la mortalidad CV si la PAS era < 140 mmHg. La estratificación por PA conseguida evidenciaba tendencia al aumento de la mortalidad CV cuando la PAS conseguida era < 130 mmHg²².

El estudio SPRINT excluyó a sujetos con DM2. Los objetivos de PA fueron iguales a los del ACCORD. Es posible que la falta de beneficio en el ACCORD pueda deberse a escasa potencia estadística. Sin embargo, los datos expuestos sugieren que pueden existir diferencias en objetivos de PA entre diabéticos y no diabéticos. En la DM2 existen peculiaridades (mayor alteración de autorregulación y más rigidez arterial, entre otros) que pueden hacer al diabético más vulnerable a valores más bajos de PA. Sería necesario hacer más estudios en DM para establecer como seguros valores < 130 mmHg. Entre tanto deben mantenerse los valores convencionales⁹.

OBJETIVOS DE PRESIÓN ARTERIAL EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Enfermedad coronaria

Inicialmente, sin evidencia consistente, se establecieron valores de PA < 130/80 mmHg como objetivos en sujetos con cardiopatía isquémica (CI). La ausencia de estudios aleatorizados con diferentes objetivos de PA y la aparición de estudios observacionales, que incluían pacientes con CI sugiriendo la existencia de curva en J para episodios CV²³, favorecieron la propuesta de las guías de elevar los objetivos de PA en tales enfermos a valores < 140/90 mmHg^{8,24}. Hasta ahora, el debate de la presencia de curva en J continúa y es de difícil resolución hasta que no se realicen ensayos clínicos con tres objetivos preespecificados de PA, ya que la PA óptima puede variar entre individuos y con muchas condiciones. Parece claro que la disminución de la PA inducida por fármacos promoverá, en determinados pacientes vulnerables por su comorbilidad, disminución de perfusión de órganos como corazón y riñón, que compromete su función. En un reciente estudio observacional de más de 22.500 sujetos con enfermedad coronaria estable con HTA tratada, tras un seguimiento de 5 años, valores de PA conseguida \geq 140/80 o < 120/70 mmHg se asociaban a aumento del riesgo de episodios CV²⁵.

Un reciente metaanálisis y los resultados del estudio SPRINT parecen argumentar contra la curva en J. Sin embargo, la PA alcanzada en el metaanálisis en el grupo intensivo era 133/76 mmHg¹⁰. Por otra parte, el punto de partida de PA en el SPRINT (139,7/78,2 mmHg), que es más bajo que en la mayoría de ensayos clínicos en pacientes de alto riesgo, favorece que se alcance el bajo valor objetivo de PA. Hay que individualizar los objetivos de PA según el grado de HTA y la magnitud de afectación coronaria, pero parecen prudentes objetivos convencionales de PA en la mayoría de enfermos con CI.

CONSIDERACIONES FINALES

Los objetivos convencionales de PA establecidos por las guías actuales, en situaciones de riesgo vascular elevado en la práctica clínica, parecen más alcanzables y reales para el profesional y para el paciente⁹. La terapia intensiva necesaria para alcanzar objetivos más bajos de PA se asocia a aumento de efectos adversos que promueven abandono de tratamiento²⁶.

Es difícil una comparación rigurosa de los resultados del SPRINT con los de otros ensayos, por la exclusiva metodología de determinación de la PA en el SPRINT. La PA obtenida mediante métodos automatizados en ausencia de observador puede ser hasta 16 mmHg más baja que la obtenida por métodos habituales en la clínica²⁷. Esto es un factor a considerar a la hora de una posible generalización de los resultados del SPRINT. De hecho, las recientes guías de HTA canadienses, en sus nuevas recomendaciones, además de considerar como objetivo < 120 mmHg en seleccionados pacientes de alto riesgo, incluyen la determinación de la PA por métodos automatizados sin interacción con el observador²⁸.

Es posible que el aumento de los valores objetivos de PA recomendados por las guías hayan propiciado cierto grado de relajación de los profesionales y un posible aumento del porcentaje de pacientes hipertensos no controlados. Independientemente del efecto del SPRINT en las recomendaciones de las futuras guías, el "ruido" que ha producido puede reactivar el esfuerzo de todos los implicados en el cuidado de pacientes hipertensos para mejorar el grado de control según "criterios convencionales".

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muntner P, Anderson P, Charleston J; Chronic renal insufficiency cohort(CRIC) Study investigators. Hypertension awareness, treatment and control in adults with CKD:results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:441-51.
2. Parati G, Ochoa JE, Bilo G; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA).

Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-office blood pressure monitoring: Methods, thresholds, and patterns. *Hypertension.* 2016;67:1093-101.

** Amplia revisión sobre frecuencia de diferentes fenotipos de HTA en enfermedad renal crónica y la conveniencia de métodos de control ambulatorio y domiciliario para diagnóstico y control de HTA en estos enfermos.

3. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185:949-57.
 - * Metaanálisis que incluye estudios que han comparado los efectos renales de diferente grado de control de la PA.
4. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, Ma JZ, Canada RB, Streja E, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1442-9.
5. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:877-84.
 - * Primer estudio prospectivo y aleatorizado que analiza el efecto de 2 valores objetivos de PA sobre la función renal.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)*. 2012;2:337-414.
- *** Guías de manejo de HTA en ERC con y sin DM.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
- *** Guías europeas de HTA. Se establece un control riguroso de la PA en situaciones de elevado riesgo vascular.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
- *** Guías europeas de HTA con análisis crítico de evidencias existentes y modificación de objetivos de HTA en alto riesgo vascular.
9. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
- *** Ensayo clínico en el que se analiza el efecto sobre morbimortalidad cardiovascular y mortalidad global de un control estricto (< 120 mmHg) frente a un control estándar (< 140 mmHg) de la PA en pacientes de elevado riesgo vascular.
10. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.
 - ** Metaanálisis que incluye ensayos clínicos con pacientes con HTA tratados con terapia más o menos intensiva o diferentes cambios de PA.
11. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.
 - ** Metaanálisis de múltiples ensayos de antihipertensivos que comparan terapia activa frente a placebo, diferentes objetivos de PA (incluye el SPRINT), diferentes fármacos y comorbilidades.
12. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81:442-8.
 - * Revisión sistemática que identifica el daño renal agudo como factor de riesgo de ERC.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: metaanalysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121-3.
 - * Metaanálisis que confirma el beneficio del control de la PA en la reducción de episodios CV en sujetos menores y mayores de 65 años.
14. Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens*. 2013;15:420-7.
 - * Ensayo clínico en sujetos hipertensos de > 70 años aleatorizados a una PA objetivo de $\leq 140/90$ frente a $\leq 150/90$ mmHg
15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
 - ** Ensayo clínico en sujetos hipertensos de edad ≥ 80 años. Demuestra la eficacia en la disminución de morbimortalidad CV de la reducción de la PA en este grupo etario.
16. Dregan A, Ravindrarajah R, Hazra N, Hamada S, Jackson SH, Gulliford MC. Longitudinal trends in hypertension management and mortality among octogenarians: prospective cohort study. *Hypertension*. 2016;68:97-105.
17. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, et al. An expert opinion from the european society of hypertension-european union geriatric medicine society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-5.
 - ** Documento de consenso para definir estrategias de tratamiento antihipertensivo en octogenarios con y sin fragilidad.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
- *** Guías de HTA. Se establece un control riguroso para situaciones de alto riesgo vascular.
19. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
 - *** Ensayo clínico en DM2 que analiza los efectos sobre morbimortalidad CV de terapia intensiva de HTA frente a terapia estándar.
20. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20.
 - *** Guía de HTA que solo considera evidencia basada en ensayos clínicos aleatorizados.
21. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-15.

- ** Metaanálisis de ensayos de terapia antihipertensiva en DM2 que demuestra la eficacia de la terapia para la reducción de episodios CV y la mortalidad en sujetos con PAS basal \geq 140 mmHg.
22. Brunstrom M, Calberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2016;24:352:i717.
- ** Metaanálisis de ensayos clínicos de terapia antihipertensiva en DM2. Demuestra falta de beneficio con aumento de riesgo de muerte CV si la PA basal es $<$ 140 mmHg.
23. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: Can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93.
24. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1998-2038.
- *** Guías de tratamiento de HTA en enfermedad coronaria.
25. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016; doi: 10.1016/S0140-6736(16)31326-5. [Epub ahead of print].
- * Estudio observacional de pacientes con CI, que evidencia que la terapia antihipertensiva se asocia a fenómeno en J para episodios CV y mortalidad.
26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events - meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1451-63.
- ** Metaanálisis de ensayos clínicos en HTA que aportan datos de efectos adversos y discontinuación de tratamiento. Relaciona intensidad de tratamiento y magnitud de reducción de PA con abandono del tratamiento.
27. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: Implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension*. 2016;67:808-12.
- * Se valora la importancia de la metodología de determinación de la PA y los diferentes métodos en varios ensayos.
28. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al; CHEP Guidelines Task Force. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*. 2016;32:569-88.
- *** Guía canadiense de HTA que, tras los resultados del estudio SPRINT, ya incorpora nuevas recomendaciones.

Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular: beneficios del control estricto

Julián Segura

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Biomédica i+12. Madrid

NefroPlus 2016;8(2):113-117

RESUMEN

La hipertensión arterial participa de forma clara en la fisiopatología de la enfermedad renal crónica y por ello esta relación ha sido motivo de numerosos estudios. Sin embargo, no hay un consenso claro sobre los objetivos de control de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica. Tras varios años en los que se recomendaba un objetivo más estricto en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica, en 2013 la mayoría de las guías redujeron el grado de exigencia de control tensional. Los resultados del estudio SPRINT han vuelto a reabrir el debate sobre la conveniencia de un objetivo de control de la presión arterial más estricto en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Varios estudios sobre el efecto del control intensivo en pacientes con enfermedad renal crónica y diversos metaanálisis han mostrado un beneficio adicional en la reducción del riesgo cardiovascular. El grado de control de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica dista mucho de ser un problema resuelto. La decisión de los objetivos de control debe basarse en un abordaje individualizado que tenga en cuenta las características clínicas de cada paciente, así como los riesgos y beneficios del descenso de la presión arterial en el paciente con enfermedad renal crónica, para optar por la estrategia de control más adecuada.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Control estricto. Riesgo cardiovascular elevado. Estudio SPRINT.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta al 8-16 % de la población mundial¹. La principal causa de mortalidad de estos pacientes es la enfermedad cardiovascular (ECV)². Existe un elevado grado de solapamiento fisiopatológico y clínico entre la ERC y la ECV, con determinantes tan importantes como el aumento del estrés oxidativo, la anemia, la hipertensión o la diabetes.

La hipertensión arterial (HTA) participa de forma clara en la fisiopatología de la ERC, por ello esta relación ha sido motivo de numerosos estudios. Sin embargo, no hay un consenso claro sobre los objetivos de control de la presión arterial (PA) en pacientes con ERC³⁻⁵. Tras varios años en los que se recomendaba un objetivo más estricto en pacientes diabéticos o con ERC, en

2013 la mayoría de las guías para el manejo de la HTA abandonaron el concepto "cuanto más bajo sea el objetivo, mejor para el paciente". De tal forma, las guías de la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology recomiendan un objetivo de control tensional de 140/90 mmHg para pacientes con ERC⁵. Asimismo, el Eighth Joint National Committee publicó en 2014 su recomendación de un objetivo de control de la PA < 150/90 mmHg en pacientes no diabéticos mayores de 60 años, y < 140/90 mmHg en diabéticos o pacientes con ERC⁴. Por su parte, las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomiendan un objetivo < 140/90 mmHg para pacientes con ERC, tanto diabéticos como no diabéticos, y sugieren un objetivo más estricto (< 130/80 mmHg) en pacientes con una excreción urinaria de albúmina > 30 mg/24 h o 30 mg/g³.

En este contexto, los resultados del estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) han vuelto a reabrir el debate sobre la conveniencia de un objetivo de control de la PA más estricto en pacientes con riesgo CV elevado⁶.

CONTROL ESTRICTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Existe una relación entre la elevación de la PA y el grado de ERC. Wang et al evaluaron 1.282 pacientes con ERC y los clasificaron

Correspondencia: Julián Segura

Unidad de Hipertensión Arterial.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Centro de Actividad Ambulatoria, planta 1.ª, bloque A.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.
hta@juliansegura.com

según sus valores de PA ambulatoria diurna y nocturna: 262 (20,4 %) presentaban hipertensión nocturna; 651 (50,8 %) hipertensión diurna y nocturna; 19 (1,5 %) hipertensión solo diurna, y 350 (27,3 %) eran normotensos. La prevalencia de hipertensión diurna y nocturna aumentaba según el grado de ERC desde el 21,45 % en los pacientes con ERC grado 1, a 79,68 % para los que presentaban una ERC grado 5⁷.

En 1994, Klahr et al analizaron por primera vez el efecto del control estricto de la PA sobre la progresión de la ERC⁸. Se incluyeron 840 pacientes y se asignaron a dos pautas de restricción proteica diferentes y a control estricto o estándar de la PA. En los 4 primeros meses de seguimiento se observó una reducción del filtrado glomerular (FG) más marcada en los pacientes incluidos en el grupo de control estricto en comparación con el grupo estándar (3,4 frente a 1,9 ml/min; $p = 0,010$). Sin embargo, desde el cuarto mes de seguimiento hasta los 3 años de seguimiento, esta tendencia se invierte y el FG desciende más lentamente en los pacientes del grupo de control estricto (2,8 frente a 3,9 ml/min; $p = 0,006$). Aunque, en conjunto, las diferencias no fueron significativas en los cambios de la función renal a los 3 años (10,7 frente a 12,3 ml/min), también se observó en los pacientes con una excreción urinaria de proteínas > 1 g/24 h que el ritmo de progresión de la ERC era más lento en comparación con los que tenían una proteinuria < 1 g/24 h.

En 2015 se publicó un análisis sobre la evolución de la enfermedad renal y la morbimortalidad de los pacientes incluidos en el estudio de Klahr et al⁹. Tras un tiempo medio de seguimiento de 19,3 años, los pacientes incluidos en el grupo de control estricto presentaban una disminución del riesgo de mortalidad del 18 %, independientemente de la evolución de su función renal. Más aún, entre los pacientes que habían iniciado algún programa de tratamiento sustitutivo renal, el riesgo de mortalidad era un 28 % menor en los que estuvieron incluidos en el grupo de control estricto. Asimismo, en estos pacientes, la tasa de complicaciones CV como insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad coronaria era significativamente menor (el 5,3 frente al 13,1 %, $p = 0,02$, y el 8,2 frente al 19,0 %, $p = 0,004$, respectivamente). Estos resultados refuerzan la idea de que son necesarios estudios con un período de seguimiento suficientemente prolongado para detectar diferencias significativas en la progresión de la lesión renal como resultado de una estrategia de control más estricto de la PA.

Otro estudio que analizó el efecto de un objetivo intensivo de control tensional en pacientes con ERC fue el AASK (African-American Study of Kidney Disease and Hypertension), que incluyó un total de 1.094 pacientes de raza negra con ERC¹⁰. El estudio se dividió en dos fases: la primera, en la que se distribuyó aleatoriamente a los pacientes en dos grupos, uno con un objetivo intensivo de control tensional ($< 130/80$ mmHg) y otro de control estándar ($< 140/90$ mmHg). Durante esta primera fase, también se distribuyeron los pacientes de forma aleatoria en tres grupos de tratamiento antihipertensivo, basado en ramipril, metoprolol o amlodipino. En la segunda fase se realizó seguimiento en abierto y todos los pacientes recibie-

ron ramipril. La variable principal del estudio fue la progresión de la ERC, definida como una duplicación de la creatinina plasmática, el inicio de tratamiento sustitutivo renal o el fallecimiento. Se realizó un seguimiento de entre 8,8 y 12,2 años. Durante la primera fase, la media de PA fue de 130/78 mmHg en el grupo intensivo y de 141/86 mmHg en el grupo de control estándar; en la segunda fase, los promedios fueron 131/78 y 134/78 mmHg, respectivamente. No se encontraron diferencias en el riesgo de la variable principal (*hazard ratio* [HR]: 0,91; $p = 0,27$). Sin embargo, los efectos del control tensional fueron diferentes en función del nivel de proteinuria al inicio del seguimiento, con un beneficio potencial en pacientes con un cociente proteinuria/creatininuria > 300 mg/g.

Los pacientes incluidos en el grupo de control intensivo mostraron una menor incidencia de la variable principal (HR en el grupo de control intensivo: 0,73; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,58-0,93; $p = 0,01$).

ESTUDIO SPRINT

El estudio SPRINT evaluó el efecto que podría tener sobre el riesgo de enfermedad CV un objetivo de control de PA sistólica (PAS) < 120 mmHg en comparación con un control estándar de PAS < 140 mmHg¹¹. Entre 2010 y 2013 se incluyeron 9.361 sujetos mayores de 50 años con PAS entre 130-180 mmHg y con un riesgo elevado de ECV. Se excluyeron los sujetos con diabetes, historia de enfermedad cerebrovascular y aquellos con un FG < 20 ml/min/1,73 m² o con proteinuria > 1 g/24 h.

En septiembre de 2015 se anunció la finalización anticipada del estudio, ya que se observaba una reducción del riesgo relativo del 30 % de complicaciones CV y del 25 % de la mortalidad en el grupo de pacientes incluidos en el grupo con el objetivo de control de PAS < 120 mmHg, en comparación con el grupo control⁶.

El estudio SPRINT ha mostrado un efecto beneficioso en el grupo de pacientes con el objetivo estricto de PA, tanto en su variable principal como en la mortalidad de cualquier causa, y este efecto se observó también en el análisis por subgrupos, incluyendo la presencia o ausencia de ERC, la edad, el sexo, la raza, la presencia de ECV previa o la PAS basal⁶. Entre los pacientes con ERC al inicio del estudio, no se detectaron diferencias en variables renales como una reducción del 50 % del FG basal o el inicio de tratamiento sustitutivo renal. Entre los pacientes sin enfermedad renal al inicio, el porcentaje de pacientes que vio reducido su FG más de un 30 % o que descendió por debajo de 60 ml/min/1,73m² fue superior en el grupo de tratamiento estricto. Estos datos son concordantes con lo observado en otros estudios sobre función renal, en los que el corto período de seguimiento no favorece detectar diferencias en el pronóstico renal, pero sí se evidencia un descenso más llamativo de la función renal en las etapas tempranas del seguimiento.

Además, el concepto de asignar un único objetivo de control tensional en pacientes con ERC puede constituir una simplifica-

ción excesiva ante un problema terapéutico en pacientes con características muy diferentes¹², tanto en edad como en comorbilidades. El estudio SPRINT se diseñó de forma específica para incluir más de 2.600 sujetos con una edad ≥ 75 años. Aunque su diseño no incluía un análisis de la fragilidad de los pacientes incluidos, se recogieron datos relevantes como tests neuropsicológicos de función cognitiva o la velocidad de la marcha. Recientemente, Pajewski et al¹³ desarrollaron un índice de fragilidad aplicado a los pacientes incluidos en el estudio SPRINT para evaluar su grado de fragilidad y el efecto sobre su actividad diaria. Dicho índice incorpora información sobre la función cognitiva global, el estado de salud, los síntomas de depresión, varios parámetros bioquímicos, las medidas de PA y los antecedentes médicos. También se disponía de la velocidad de la marcha en pacientes mayores de 75 años.

Según dicho índice, se clasificó a 1.747 (18,8 %) como pacientes con buen estado general, 4.999 (53,7 %) con un estado general no tan bueno y 2.560 (27,5 %) como pacientes frágiles. Los pacientes con buen estado general presentaban una edad menor y con más frecuencia eran varones, de raza blanca, con mayor nivel educativo, consumidores de alcohol y con un menor consumo de fármacos antihipertensivos. Tras un período medio de 3 años de seguimiento se aprecia una clara estratificación en función del grado de fragilidad en la aparición de caídas reportadas por el paciente, caídas graves e ingresos hospitalarios. Asimismo, este estudio muestra que el índice de fragilidad de los pacientes del estudio SPRINT de más de 80 años ($n = 1.159$) es muy similar al de los pacientes del estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)¹⁴. El estudio HYVET se caracterizó por incluir pacientes de edad avanzada, pero con buen estado general, lo que podría favorecer una mejor tolerancia a cifras tensionales más bajas. La presencia de un grado similar de fragilidad en el estudio SPRINT puede haber contribuido en sus resultados.

CONTROL ESTRICTO FRENTE A CONTROL ESTÁNDAR DE LA PRESIÓN ARTERIAL

En 2013 se publicó un metaanálisis de todos los estudios aleatorizados que evaluaban el efecto de diferentes objetivos de control tensional en pacientes con ERC sobre la progresión de su enfermedad renal y CV¹⁵. En total se incluyeron datos de 11 estudios, lo que suponía un total de 9.287 pacientes y 1.264 eventos renales, definidos como duplicación de la creatinina plasmática basal, reducción del 50 % del FG o inicio de tratamiento sustitutivo renal. En comparación con los pacientes asignados a un objetivo de control estándar, aquellos con un objetivo de control más estricto mostraban una reducción del riesgo de la variable principal (HR: 0,82; IC del 95 %, 0,68-0,98) y del inicio de tratamiento sustitutivo (HR: 0,79; IC del 95 %, 0,67-0,93). El análisis por subgrupos mostraba diferencias significativas en función de la proteinuria basal. En presencia de proteinuria, los pacientes sometidos a control estricto mostraban una reducción del riesgo de progresión de su ERC (HR: 0,73; IC del 95 %, 0,62-0,86), pero este efecto no se observaba en pacientes sin proteinuria basal (HR: 1,12; IC del 95 %, 0,67-1,87).

Más recientemente, Thomopoulos et al¹⁶ han publicado otro metaanálisis que incluye todos los estudios realizados entre 1966 y 2015, concretamente 16 estudios que comparan un objetivo de control tensional más intensivo frente a otro estándar, con un total de 52.235 pacientes. Entre estos estudios se incluyen los que analizan pacientes con ERC previamente citados, como el estudio MDRD o AASK, y también se incluye el estudio SPRINT y otros similares con pacientes hipertensos de alto riesgo CV¹⁶. En el grupo de control intensivo se observó una reducción significativa del riesgo relativo de ictus (0,71; IC del 95 %, 0,60-0,84), complicaciones coronarias (0,80; IC del 95 %, 0,68-0,95), complicaciones CV mayores (0,75; IC del 95 %, 0,68-0,85) y mortalidad CV (0,79; IC del 95 %, 0,63-0,97), pero no de insuficiencia cardíaca o de mortalidad por cualquier causa. Cuando se estratifica a los pacientes según su riesgo CV, la reducción del riesgo relativo es similar en los diferentes estratos, pero la reducción del riesgo absoluto aumentó de forma directa con el riesgo. Por el contrario, al estratificar según tres diferentes objetivos de control de PAS (< 150 , < 140 y < 130 mmHg), la reducción del riesgo relativo también es similar, pero la reducción del riesgo absoluto de la mayoría de las variables disminuye en los estratos más bajos.

CONCLUSIONES

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología destacan que el control adecuado de la PA constituye la base de la prevención CV, renal y global en el paciente con ERC. En la misma línea que las guías KDIGO³, se recomienda que el objetivo de control sea una PA $< 140/90$ mmHg en pacientes con cociente albúmina/creatinina < 30 mg/g, sean o no diabéticos (GR 1B), y una PA $< 130/80$ mmHg en pacientes con cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g, tanto en no diabéticos como en diabéticos (GR 2D). El objetivo previo de una PA $< 130/80$ mmHg para todos los pacientes con ERC, con independencia del valor de albuminuria o proteinuria, era una recomendación basada sobre todo en datos observacionales¹⁷.

Los resultados del estudio SPRINT han reabierto un debate sobre los efectos beneficiosos de una reducción más estricta de las cifras tensionales, aunque debe recordarse que el estudio SPRINT es un estudio sobre pronóstico CV, pero no sobre progresión de ERC¹⁸. En dicho estudio se comparan los efectos de una estrategia de control tensional basada en un objetivo estándar frente a otro más estricto en pacientes con enfermedad CV previa o alto riesgo de presentarla, incluyendo pacientes de edad avanzada o ERC leve-moderada, pero que excluyó a pacientes con ERC avanzada o con proteinuria > 1 g/24 h.

Por otra parte, es importante resaltar la diferencia que existe entre el objetivo de control tensional planteado en los diferentes estudios y los valores de PA obtenidos al final del seguimiento de dichos estudios. El metaanálisis de Thomopoulos et al, sobre los estudios dirigidos a analizar un objetivo de control estricto frente a otro más conservador, muestra esa diferencia¹⁶. Muchos estudios alcanzan una PA al final del estudio que no llega al objetivo estricto, pero esto no impide que los pacientes incluidos en dicha rama de control se beneficien de un mejor

pronóstico CV. Por el contrario, algunas evidencias recientes sugieren que la aplicación generalizada de objetivos menos exigentes podría aumentar la inercia terapéutica, que se manifiesta en una disminución en la prescripción de terapias combinadas en favor de la monoterapia, lo que puede reducir la tasa de pacientes controlados¹⁹.

El grado de control de la HTA en pacientes con ERC dista mucho de ser un problema resuelto. Según datos del Registro Español de Monitorización Ambulatoria de PA, en pacientes con ERC un 21,7 % muestra cifras de PA clínica < 140/90 mmHg y solo un 8,1 % muestra una PA clínica < 130/80 mmHg²⁰. Por tanto, la decisión de los objetivos de control debe basarse en un abordaje individualizado que tenga en cuenta las características clíni-

cas de cada paciente, así como los riesgos y beneficios del descenso de PA en el paciente con ERC para optar por la estrategia de control más adecuada²¹. Los pacientes con ERC o pacientes de elevado riesgo CV con un grado bajo de fragilidad, similares a los pacientes del SPRINT, pueden beneficiarse de un objetivo de control tensional más estricto. Por el contrario, los pacientes con mayor grado de fragilidad precisarán un abordaje más conservador.

Conflictos de interés

El autor declara que ha recibido honorarios como ponente o asesor de AstraZeneca, Chiesi, Daiichi-Sankyo, Esteve, Medtronic, Menarini, MSD, Pfizer y Servier.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3 Suppl 1):A7-8.
2. Gargiulo R, Suhail F, Lerma EV. Cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Dis Mon.* 2015;61:403-13.
3. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:337-414.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA.* 2014;311:507-20.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.
6. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16.
* Este estudio analiza los beneficios de un control tensional estricto frente a estándar en pacientes de alto riesgo CV, reabriendo de nuevo la controversia.
7. Wang C, Deng WJ, Gong WY, Zhang J, Tang H, Peng H, et al. High prevalence of isolated nocturnal hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002025.
8. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877-84.
* Este estudio mostraba por primera vez los beneficios del control tensional estricto en pacientes con enfermedad renal.
9. Ku E, Glidden DV, Johansen KL, Sarnak M, Tighiouart H, Grimes B, et al. Association between strict blood pressure control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;87:1055-60.
* Este estudio es la prolongación del anterior y muestra los beneficios en protección CV en los pacientes incluidos en la rama de control tensional estricto.
10. Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:918-29.
11. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials.* 2014;11:532-46.
12. Covic A, Aetree M, Goldsmith D, Kanbay M. SPRINT: The study nephrologists might take with a grain of salt. *J Clin Hypertens.* 2016; doi: 10.1111/jch.12866. [Epub ahead of print].
13. Pajewski NM, Williamson JD, Applegate WB, Berlowitz DR, Bolin LP, Chertow GM, et al. Characterizing frailty status in the systolic blood pressure intervention trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:649-55.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.
15. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185:949-57.
16. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:613-22.
* En este metaanálisis se incluyen todos los estudios que comparan control tensional estricto frente a estándar y muestra el beneficio asociado al control estricto.
17. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34:302-16.

18. Chertow GM, Beddhu S, Lewis JB, Toto RD, Cheung AK. Managing hypertension in patients with CKD: A marathon, not a SPRINT. *J Am Soc Nephrol.* 2016;24:40-3.
19. Escobar C, Abad-Cardiel M, Prieto MA, De la Figuera M, Barrios V, Segura J. Changes in therapeutic targets and level of control of arterial hypertension: New evidence. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2016; 33:63-8.
20. Gorostidi M, Sarafidis PA, De la Sierra A, Segura J, De la Cruz JJ, Banegas JR, et al; Spanish ABPM Registry investigators. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693 patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:285-94.
21. Gosmanova EO, Kovesdy CP. Blood pressure targets in CKD: Lesson learned from SPRINT and previous observational studies. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:88.

* Este estudio muestra el porcentaje de pacientes con ERC con cifras tensionales controladas según PA clínica y ambulatoria.

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

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

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

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

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

Consumo de fruta fresca y enfermedad cardiovascular en China

Du H, Li L, Bennett D, Key TJ, Bian Z, Sherliker P, et al; China Kadoorie Biobank Study. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *N Engl J Med.* 2016;374:1332-43.

Análisis crítico: Verónica Escudero Quesada, Belén Vizcaíno Castillo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

NefroPlus 2016;8(2):119-121

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes prospectivo. El seguimiento se realizó durante un período de 3,2 millones de personas-años (7 años de seguimiento).

■ Ámbito



Población de 10 regiones en China (China Kadoorie Biobank Study). Cinco regiones rurales y cinco regiones urbanas.

■ Pacientes



Se incluyeron 512.891 personas sin discapacidad, con edades la mayoría comprendidas entre 35-74 años y residentes en cada región, que respondieron a la invitación de participar en el estudio, entre junio de 2004 y julio de 2008. De este grupo se excluyeron las personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) o tratamiento antihipertensivo, con lo que el estudio constó de 451.665 personas. Periódicamente se recogieron datos del estado vital y hospitalización a través de los registros de enfermedad electrónicos del sistema chino de salud.

■ Evaluaciones

Se recogieron las características sociodemográficas, consumo de tabaco y alcohol, dieta, actividad física y antecedentes médicos. Se midió el peso, talla, perímetro abdominal y presión arterial (PA). Los datos sobre la dieta, recogidos mediante cuestionario, se agruparon en 12 grupos principales de alimentos (arroz, productos de trigo, otros alimentos básicos, carne, aves, pescado, huevos, productos lácteos, vegetales frescos, conservas vegetales, fruta fresca y productos de soja) y se preguntó acerca de la frecuen-

cia de su consumo (diaria, 4 a 6 días por semana, 1 a 3 días por semana, mensual o nunca o casi nunca, esta última siendo la categoría de referencia definida como "no consumo").

Se documentaron los eventos cardiovasculares (CV) como fatales y no fatales de acuerdo a la clasificación internacional ICD-10. Principalmente se estudiaron cuatro eventos: muerte de causa CV, evento coronario mayor (enfermedad isquémica fatal e infarto de miocardio no fatal), ictus hemorrágico e ictus isquémico.

■ Variable de resultado

Se evaluó el riesgo (*hazard ratio* [HR]) de eventos CV con relación al consumo de fruta fresca.

■ Estadística

Análisis descriptivo de las características basales de los pacientes en función de la frecuencia de consumo de fruta fresca. Análisis de supervivencia mediante regresión de Cox para el cálculo del HR e intervalos de confianza (IC) del 95 % del riesgo relativo de eventos CV en relación al consumo de fruta fresca, según su frecuencia de consumo, ajustado para las covariables basales y estratificado de acuerdo a la edad, sexo y región. Para los análisis con más de dos categorías de exposición se usó, además del análisis convencional, un método estadístico (*floating-absolute-risk*), que estima el IC para el HR de cada categoría, facilitando así la comparación entre las categorías, incluso si ninguna de ellas es la categoría de referencia, evitando así la gran dependencia de la precisión del grupo de referencia con el método convencional. Para el cálculo del HR para muerte CV, se comparó el consumo diario de fruta fresca con el consumo no diario.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis descriptivo basal

La edad media de los participantes fue de 50,5 años, el 58,8 % eran mujeres y el 42,5 % provenían de áreas urbanas. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 23,5 y la PA sistólica media de 128,8 mmHg. El 18 % hacía un consumo diario de fruta fresca, un 9,4 % la consumía con una frecuencia de 4-6 días por semana y un 6,3 % no consumía o muy raramente (la categoría definida como "no consumo"). Los participantes con un consumo más frecuente de fruta fresca tenían más probabilidad de ser mujeres y

vivir en zonas urbanas, eran más jóvenes, con un nivel educativo más elevado y mayores ingresos económicos, menos probabilidad de fumar o beber alcohol regularmente y mayor de consumo de productos lácteos y carne. Los participantes con un consumo diario de fruta fresca tenían, en comparación con el no consumo, un mayor IMC, un mayor perímetro abdominal, una menor glucemia y unas PA sistólica y diastólica más bajas.

Análisis de supervivencia

Durante el período de seguimiento se recogieron 5.173 muertes de causa CV, 2.551 eventos coronarios mayores (fatales y no fatales) (más 16.563 de otros eventos isquémicos cardíacos), 14.571 ictus isquémicos y 3.523 ictus hemorrágicos (más 11.054 de otros eventos cerebrovasculares). El HR ajustado, comparando consumo diario con no consumo, fue de 0,60 (IC del 95 %, 0,54-0,67) para muerte CV, 0,66 (IC del 95 %, 0,58-0,75) para eventos coronarios mayores, 0,75 (IC del 95 %, 0,72-0,79) para ictus isquémico y 0,64 (IC del 95 %, 0,56-0,74) para ictus hemorrágico. La comparación con el resto de categorías se puede ver en la tabla 1. Hubo una fuerte relación logarítmica-lineal dosis-respuesta entre la incidencia de cada evento y la cantidad de fruta fresca consumida. Estas asociaciones fueron similares en todas las regiones del estudio y en los diferentes subgrupos de participantes según las características basales. Asimismo, el consumo de verdura fresca, muy típico en esta población, y el resto de tipo de alimentos, no alteró estos resultados.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que el grado de consumo de fruta fresca estuvo inversamente relacionado con la PA y la glucemia en esta población en China. Además, un consumo mayor se asoció a un menor riesgo de eventos CV mayores, independientemente de la PA, la glucemia y los otros factores dietéticos y no dietéticos.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La ECV es la causa más importante de mortalidad a nivel global. La prevención primaria es esencial para intentar combatir dicha mortalidad y son los factores de riesgo modificables, como la dieta, una de las herramientas más útiles para intentar combatirla. Son muchos los estudios que apuntan a los beneficios del consumo de fruta y verdura, así como la dieta mediterránea y las modificaciones en el estilo de vida para la prevención de estas enfermedades. La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en población occidental, de ahí los resultados novedosos de este estudio realizado en una amplia población de China.

Los resultados nos muestran cómo el consumo de fruta fresca reduce de forma muy importante el riesgo de ECV mayores en población sin antecedentes de ECV ni tratamiento antihipertensivo, además con un mayor beneficio al realizar un mayor consumo. El estudio también nos aporta el beneficio que se obtuvo en la PA y la glucemia de esta población. Todos estos resultados independientes y ajustados según muchos factores basales.

Tabla 1. **Hazard ratio (HR) de eventos cardiovasculares (CV) según la frecuencia de consumo de fruta fresca**

Evento	Consumo de fruta fresca				
	Nunca o casi nunca	Mensual	1-3 días/semana	4-6 días/semana	Diario
Muerte CV, HR (IC del 95 % [FAR])	1,00 (0,93-1,08)	0,82 (0,78-0,86)	0,76 (0,72-0,80)	0,64 (0,57-0,72)	0,60 (0,54-0,67)
Eventos coronarios mayores, HR (IC del 95 % [FAR])	1,00 (0,89-1,12)	0,83 (0,77-0,89)	0,77 (0,71-0,83)	0,64 (0,54-0,75)	0,66 (0,58-0,75)
Ictus isquémico, HR (IC del 95 % [FAR])	1,00 (0,95-1,06)	0,90 (0,87-0,93)	0,83 (0,81-0,86)	0,79 (0,74-0,84)	0,75 (0,72-0,79)
Ictus hemorrágico, HR (IC del 95 % [FAR])	1,00 (0,90-1,11)	0,86 (0,82-0,91)	0,81 (0,76-0,86)	0,76 (0,66-0,87)	0,64 (0,56-0,74)

FAR: *floating-absolute-risk*; IC: intervalo de confianza.

Cabe destacar algunos aspectos, como es el hecho de que la población china habitualmente es poco consumidora de fruta, con lo que se refuerzan los hallazgos. Esto, unido a que la mayoría de la fruta que consumen es fresca y no procesada, como puede ser más habitual en países occidentales, hace que la reducción del riesgo tan importante encontrada en esta población pueda no serlo tanto en países occidentales¹. También es destacable el hecho de que la población estudiada tiene un perfil diferente a la de los países occidentales, con IMC medio de 23,5, lo que pone más énfasis en los resultados obtenidos, al no tener presente un factor de riesgo tan prevalente en otras sociedades como es la obesidad. Esto nos recuerda el origen multifactorial de la ECV.

Metodológicamente tiene la principal limitación en que se trata de un estudio observacional, por lo que no podemos sacar conclusiones de causalidad. Los beneficios de la fruta fresca en esta población con un IMC normal podrían venir de ser alimentos ricos en potasio, fibra, ácido fólico, antioxidantes y ser pobres en sodio². Aunque el análisis esté corregido por múltiples factores socioeconómicos, la ingesta de fruta en China está estrechamente ligada al poder socioeconómico, por lo que, a pesar de dichos ajustes, es posible que haya factores de confusión que pasen inadvertidos. A su favor, se trata de un estudio prospectivo con un elevado número de participantes y un seguimiento muy amplio, con un gran número de eventos, con resultados ajustados por múltiples factores basales, lo que refuerza su potencia.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con los autores. Las modificaciones del estilo de vida y una alimentación sana son muy importantes para disminuir la causa más importante de morbimortalidad mundial. Es importante hacer una campaña de concienciación y facilitar el acceso a una dieta rica y variada en la población.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Riesgo cardiovascular

Tema: Nutrición y eventos cardiovasculares

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Estudio de cohortes prospectivo. Riesgo cardiovascular. Eventos cardiovasculares. Fruta. Alimentación. Población general. China

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490.
2. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, Flowers N, Thorogood M, Clarke A, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD009874.

Edad y resultados asociados a la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica incidente

Kovesdy CP, Alrifai A, Gosmanova EO, Lu JL, Canada RB, Wall BM, et al. Age and outcomes associated with BP in patients with incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:821-31.

Análisis crítico: Nicolás Roberto Robles

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz
Cátedra de Riesgo Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca

NefroPlus 2016;8(2):122-124

■ Delimitación del tema en estudio

Se ha demostrado que existe un aumento de morbi-mortalidad cardiovascular cuando se producen reducciones excesivas de la presión arterial (PA) con el tratamiento antihipertensivo. Este fenómeno puede estar relacionado con la presencia de lesiones arterioscleróticas coronarias y, de hecho, parece afectar especialmente a la morbi-mortalidad por cardiopatía isquémica. Los estudios sobre la existencia de este fenómeno en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) son escasos.

■ Diseño del estudio

Estudio de cohortes en pacientes con IRC incidente (IRCI) entre 2004 y 2006. Fueron evaluados 3.582.478 sujetos con filtrado glomerular (FG) > 60 ml/min/1,73 m², se seleccionaron 339.887 pacientes que presentaron durante ese período FG ≤ 60 % en al menos dos ocasiones y un descenso > 25 % del FG basal. La mediana del tiempo de seguimiento fueron 7,6 años. Los pacientes fueron clasificados en cinco categorías dependiendo de su edad basal por décadas desde < 50 años hasta > 80 años. La PA basal se definió como la media de todas las mediciones en consulta durante los primeros 90 días de la inclusión en la cohorte. La PA sistólica (PAS) se categorizó en nueve grupos (desde < 100 hasta ≥ 170 en intervalos de

10 mmHg) y la PA diastólica (PAD) en seis (desde < 50 hasta > 90 mmHg).

■ Objetivos

Mortalidad de cualquier causa, cardiopatía isquémica incidente (infarto agudo de miocardio o revascularización percutánea o quirúrgica), ictus isquémico incidente y enfermedad renal crónica terminal después de la fecha de diagnóstico de IRC.

■ Estudio estadístico

La asociación de la PA con los objetivos se examinó con modelos de Cox crudos y tras ajustar por edad basal, sexo, raza, estado marital, ingreso per cápita, FG estimado, comorbilidades presentes (hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, tumores, hepatopatías, enfermedades reumáticas, neopatas crónicas, demencia, sida, depresión, pérdida de peso o bajo índice de masa corporal [IMC] e índice de comorbilidad de Charlson), número de medicamentos antihipertensivos y valores de PAS y PAD. Se realizaron análisis de sensibilidad en subgrupos divididos por índice de Charlson < 0 ≥ 1 y la presencia de pérdida de peso o bajo IMC. Las interacciones fueron examinadas por inclusión de términos de interacción multiplicativa para PAS/PAD y edad, atendiendo para las asociaciones no lineales.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los pacientes con PAS más elevada eran más frecuentemente diabéticos e hipertensos, mientras que habitualmente presentaban menos enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar crónica. La proporción de pacientes con índice de Charlson > 1, pérdida de peso o IMC bajo era más elevada en el grupo con PAS más baja. La mayoría de los pacientes recibía al menos un fármaco antihipertensivo, incluyendo el 91 % de los que presentaban PAS < 100 mmHg.

Las tasas de mortalidad fueron más altas en los pacientes ancianos en todas las categorías de PAS. Comparado con una PAS entre 130-139 mmHg, una PAS ≥ 140 mmHg se asoció a tasas de mortalidad más elevadas en todos los grupos de edad, pero con atenuación de estas diferencias en los pacientes más ancianos, incluso tras ajuste por el modelo de Cox. Una PAS

< 120 mmHg se asoció con una mortalidad más elevada en todos los grupos de edad. La menor mortalidad se asoció con una PAS entre 120 y 139 mmHg en los pacientes < 80 años y con una presión entre 120 y 159 mmHg en los pacientes ≥ 80 años.

Una PAD más baja se asoció también con una mortalidad mayor en todos los grupos de edad; la mortalidad más baja fue en los pacientes < 50 años, entre 70 y 79 mmHg, y entre 80 y 89 mmHg en los pacientes > 50 años.

La tasa de incidencia de cardiopatía isquémica no se modificó por la edad. Sin embargo, la asociación de la PAS con la tasa de incidencia bruta de cardiopatía isquémica se atenúa significativamente por encima de los 80 años, sin cambios tras ajuste. Por debajo de los 70 años, la incidencia más baja de cardiopatía isquémica se asociaba con una PAS < 110 mmHg, en mayores de 70 años esto ocurría con una PAS < 140 mmHg. La PAS más elevada se asoció con la incidencia de ictus en todos los grupos de edad y el riesgo más bajo se halló con una PAS < 100 mmHg. La relación entre PAS e incidencia de ictus se atenuó con la edad. La PAS más elevada se asoció con una mayor incidencia de IRC terminal (IRCT), pero esta asociación se atenúa en los pacientes más mayores. Tras ajuste, la asociación de la PAS con la IRCT fue progresiva en pacientes < 80 años.

No se halló asociación de la PAD con la incidencia de cardiopatía isquémica, ictus o IRCT. Para todos los objetivos finales estudiados, los resultados eran similares cuando se examinaba la asociación en pacientes sin comorbilidades, pérdida de peso o bajo IMC.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Una PAS entre 130 y 139 mmHg se asocia con una menor mortalidad y menor incidencia de cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad renal crónica terminal en todas las edades, pero la fuerza de esta asociación disminuye en los ancianos. La PAD < 70 mmHg se asocia con una mortalidad más alta, pero no se encontró asociación de la PAD con los eventos cardiovasculares. Las actuales recomendaciones para el tratamiento de la PA en pacientes jóvenes parecen adecuadas. En los pacientes muy ancianos, una estrategia cautelosa en la reducción de la PA parece razonable.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

La curva J de aumento de mortalidad cuando el tratamiento hipotensor produce una reducción excesiva de la PA está bien documentada en numerosos estudios, comenzando por el HOT (Hypertension Optimal Treatment)¹. En el caso de los pacientes renales, esta se ha descrito numerosas veces y, en este sentido, este trabajo debe interpretarse como el tercero de una serie donde el mismo autor ha constatado la existencia de una mayor mortalidad cuando se reduce la PAS o la PAD en exceso. Hay que hacer notar que los dos primeros estudios fueron en pacientes con IRC presente y en este caso son pacientes con IRC^{2,3}. Estos datos parecen contradecir los obtenidos en el estudio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)⁴, pero hay que tener en cuenta que el SPRINT solo muestra un beneficio marginal individual (0,0035) del control estricto de la PAS a costa de numerosos efectos deletéreos a nivel renal y excluía, entre otros, a los pacientes diabéticos, que son la clase más frecuente de enfermos renales. Por otra parte, no se ha demostrado beneficio terapéutico desde el punto de vista de la función renal de las reducciones intensivas de la PA.

■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

La reducción de la PA en pacientes con enfermedad renal, sobre todo en pacientes ancianos, se debe realizar de forma cautelosa, para evitar deterioros de función renal e incremento de morbimortalidad cardiovascular.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Tema: Modificación de riesgo por la hipertensión arterial

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Hipertensión arterial. Mortalidad global. Mortalidad cardiovascular. Insuficiencia renal en fase terminal. Cardiopatía isquémica. Ictus

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

La calidad de la evidencia y el grado de recomendación se han realizado según la metodología GRADE [www.gradeworkinggroup.org].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robles NR. ¿Es peligroso reducir excesivamente la presión arterial? La curva J. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:535-7.
2. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, Ma JZ, Sim JJ, Cushman WC, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159:233-42.
3. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, Ma JZ, Canada RB, Streja E, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1442-9.
4. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.

¿El tratamiento inmunosupresor añadido al bloqueo del sistema renina-angiotensina mejora el pronóstico renal en los pacientes con nefropatía IgA?

Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225-36.

Análisis crítico: **Carmen Vozmediano, Francisco Rivera**

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

NefroPlus 2016;8(2):125-128

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, diseño secuencial, con grupos paralelos, que compara el tratamiento de soporte con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) frente al tratamiento inmunosupresor añadido al tratamiento de soporte, con un seguimiento de 3 años en la nefropatía IgA (NIgA) (STOP-IgA ClinicalTrials.gov: NCT00554502).

■ Asignación



Aleatorizado en proporción 1:1, con un procedimiento que tiene en cuenta los factores que pueden influir en el efecto del tratamiento.

■ Enmascaramiento



Diseño abierto.

■ Ámbito



Multicéntrico, realizado en 32 servicios de nefrología de Alemania.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Edad 18-70 años, diagnóstico histológico de NIgA, proteinuria > 0,75 g/día, presión arterial (PA) \geq 140/90 mmHg (o inferior bajo tratamiento antihipertensivo) y filtrado glomerular estimado (FGe) < 90 ml/min/1,73 m².

■ Criterios de exclusión

FGe < 30 ml/min/1,73m², proteinuria > 3,5 g/día, biopsia renal con semilunas y/o curso rápidamente progresivo, formas secundarias, otras enfermedades renales crónicas y tratamiento previo con inmunosupresores.

■ Intervenciones

Se reclutan 379 pacientes y 337 inician un período de preinclusión de 6 meses (*run-in phase*), durante el cual solo reciben fármacos inhibidores del SRAA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II]). Finalmente, 162 pacientes se pueden incluir en el ensayo. Se separan en dos grupos:

- Grupo con tratamiento de soporte (n = 80): fármacos inhibidores del SRAA a dosis que permitan un control de la PA < 125/75 mmHg.
- Grupo tratado con inmunosupresión (n = 82):
 - Si FGe > 60 ml/min/1,73 m² = glucocorticoides en monoterapia durante 6 meses (metilprednisolona 1 g intravenoso durante 3 días de los meses 1, 3 y 5, y prednisolona oral 0,5 mg/kg cada 48 h).
 - Si FGe 30-59 ml/min/1,73 m² = ciclofosfamida 1,5 mg/kg/día durante 3 meses seguido de azatioprina 1,5 mg/kg/día hasta el mes 36, junto con prednisolona 40 mg/día con descenso de 10 mg durante 3 meses, 10 mg/día desde meses 4 a 6 y 7,5 mg/día desde meses 6 a 36.

El tamaño muestral es adecuado en ambos grupos de tratamiento.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Consta de dos objetivos:

- Remisión clínica completa definida por índice urinario proteínas/creatinina < 0,2 g/g y función renal estable con un descenso del FGe < 5 ml/min/1,73 m² respecto al basal.
- Disminución del descenso del FGe > 15 ml/min/1,73 m² respecto al basal.

■ Variables secundarias

Descenso absoluto del FGe, disminución del FGe de al menos 30 ml/min/1,73 m², necesidad de diálisis, cambio medio anual de la inversa de la creatinina, proteinuria a los 12 y 36 meses y desaparición de la microhematuria.

■ Tamaño muestral



Estimado en 148 participantes, 74 por grupo, incluyendo un 10 % de pérdidas, para encontrar una diferencia en la tasa de remisión clínica completa entre ambos grupos del 20 %, con una potencia estadística del 80 % y un error tipo 1 bilateral del 5 %.

■ Promoción

Financiado por el Ministerio Alemán de Educación e Investigación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos, predominio de varones, con medias de: edad 43 años; creatinina 1,5 mg/dl; FGe 61 ml/min/1,73 m², y proteinuria 2,2 g/día. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes aleatorizados, con excepción de un mayor porcentaje de casos con ARA II en el grupo de tratamiento de soporte (el 30 frente al 15 %) y un mayor número de pacientes que reciben la dosis máxima diaria de ARA II en este mismo grupo (el 33 frente al 17 %).

Resultados de variables principales y secundarias

Variable principal	Grupo tratamiento de soporte (n = 80)	Grupo tratamiento inmunosupresor (n = 82)	
Primera variable principal: remisión completa	4 (5 %)	14 (17 %)	
OR (IC del 95 %)	4,82 (1,43-16,30) p = 0,01		
Segunda variable principal: disminución del descenso del FGe > 15 ml/min/1,73 m²	22 (27,5 %)	21 (25,6 %)	
OR (IC del 95 %)	0,89 (0,44-1,81) p = 0,75		
Variables secundarias	Grupo tratamiento de soporte (n = 80)	Grupo tratamiento inmunosupresor (n = 82)	p
Cambio absoluto del FGe (ml/min/1,73 m ²)	-4,7 ± 12,3	-4,2 ± 14,1	0,32
Cambio medio anual de la inversa de la creatinina (mg/dl)	-0,02 ± 0,06	-0,01 ± 0,06	0,60
Descenso del FGe ≥ 30 ml/min/1,73 m ²	7 (9 %)	10 (13 %)	0,49
Enfermedad renal terminal	6 (8 %)	6 (8 %)	0,96
Desaparición de la microhematuria	9 (16 %)	24 (42 %)	0,004

FGe: filtrado glomerular estimado; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Efectos secundarios

Las infecciones, especialmente las respiratorias y gastrointestinales, fueron más frecuentes en el grupo con tratamiento inmunosupresor. Un paciente falleció por sepsis. Asimismo, la aparición de neoplasias, intolerancia a los hidratos de carbono y aumento de peso también fue mayor en este grupo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con NlgA idiopática caracterizada por proteinuria no nefrótica (0,75-3,5 g/día) y enfermedad renal crónica estadio 1-3, la asociación de tratamiento inmunosupresor al tratamiento de soporte intensivo con fármacos inhibidores del SRAA, no mejora de forma significativa el pronóstico renal a los 3 años de seguimiento y además aparecen más efectos secundarios.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La NlgA idiopática es la glomerulonefritis primaria más frecuente en nuestro medio y posiblemente en todo el mundo¹. Aunque inicialmente parecía tener un curso benigno, actualmente se ha comprobado que puede evolucionar hacia la insuficiencia renal crónica, especialmente en pacientes con proteinuria importante, hipertensión e insuficiencia renal en el momento del diagnóstico.

La NlgA no tiene curación y se han propuesto varias estrategias para proteger la función renal. Existe acuerdo unánime acerca de la eficacia y seguridad del bloqueo del SRAA, especialmente por su capacidad para disminuir la proteinuria de forma independiente del control de la PA. No obstante, algunos pacientes no acaban de responder a estas medidas y se ha planteado si el tratamiento añadido con inmunosupresores tiene alguna utilidad. En este sentido surgen las siguientes preguntas: a) ¿están indicados tratamientos inmunosupresores?; b) ¿qué tipo de fármacos: esteroides u otros?, y c) ¿en qué condiciones de proteinuria, función renal y datos histológicos en el momento del diagnóstico? Con ánimo de establecer tratamientos homogéneos con la mayor evidencia científica posible, en 2012 se publican las guías KDIGO de glomerulonefritis, que incluyen un capítulo sobre la NlgA². Estas guías sugieren, pero no recomiendan, utilizar esteroides durante 6 meses en pacientes que no han respondido al bloqueo del SRAA y mantienen proteinurias > 1 g/día y FG > 50 ml/min/1,73 m². Como estas guías KDIGO han quedado algo anticuadas y no tienen suficientes niveles de evidencia, se han hecho varios estudios acerca del tratamiento de la NlgA. Uno de los más recientes e importantes es el ensayo que comentamos (STOP-IgA), cuyo objetivo principal es saber si el tratamiento con inmunosupresores asociado al bloqueo del SRAA es superior al bloqueo aislado del SRAA en cuanto a preservar la función renal. En el grupo tratado con inmunosupresión se administran esteroides y si el FGe está entre 30 y 60 ml/min/1,73 m² se añade ciclofosfamida y azatioprina. El objetivo principal de remisión clínica completa (proteinuria < 0,2 g/g y FGe estable) se alcanza en el 17 % de los pacientes del grupo de inmunosupresión, frente al 5 % del grupo de tratamiento con bloqueo aislado del SRAA. Aunque esta diferencia es significativa, el aumento de remisiones en el grupo tratado con inmunosupresión se explica solo por la disminución de la proteinuria, dado que no hay diferencias en las tasas de descenso del FGe (> 15 ml/min/1,73 m²) entre ambos grupos al cabo de 3 años de seguimiento. Así, los autores concluyen: a) el tratamiento inmunosupresor no ofrece más ventajas que el bloqueo intensivo del SRAA, y b) la remisión de la proteinuria no se asocia con una mejor evolución de la función renal. Por otro lado, el uso de inmunosupresores se asocia con una mayor prevalencia de efectos secundarios. Estos resultados han causado cierta sorpresa y decepción para los defensores de los inmunosupresores en la NlgA, reflejado en tres cartas al director de la revista original³, donde se comentan las limitaciones y debilidades de este ensayo, entre otras: falta de selección de pacientes con mayores posibilidades de progresión, ausencia de marcadores histológicos y serológicos, combinación de varios esquemas de inmunosupresión, uso de bolos de esteroides y un relativamente corto período de seguimiento. En respuesta a estos comentarios, los autores defienden su diseño y resultados y comentan que están analizando sus datos con más detalle y a más largo plazo⁴. Por otro lado, hay que tener en cuenta que en este ensayo se excluyen tres situaciones que, por otro lado, son infrecuentes en la NlgA: proteinuria nefrótica, curso rápidamente progresivo y deterioro inicial importante de la función renal (FGe < 30 ml/min/1,73 m²).

Con todo lo anterior se puede asumir que el ensayo STOP-IgA no es la última palabra acerca de la eficacia del tratamiento inmunosupresor en la NlgA. Desde su publicación, varios trabajos casi simultáneos no llegan a las mismas conclusiones. En un análisis *post hoc* del estudio VALIGA (Validation Study of the Oxford Classification of IgAN), Tesar et al⁵ encuentran que los pacientes tratados con esteroides y bloqueo del SRAA no solo presentan reducción de la proteinuria, sino un menor descenso del FG, incluso en presencia de insuficiencia renal importante. Además, varios metaanálisis vienen a conceder a los inmunosupresores un papel beneficioso en la NlgA. En primer lugar, el grupo del Dr. Pozzi⁶ concluye que la proteinuria (cuantificada en varias determinaciones secuenciales) es un buen predictor de la supervivencia renal y que los esteroides son capaces de su reducción. Asimismo, Inker et al⁷ también encuentran que la reducción de la proteinuria en la NlgA es un excelente marcador para estimar el deterioro renal a largo plazo y, posiblemente, el uso de esteroides se asocia a una mejor evolución. Finalmente, otras dos publicaciones vienen a obtener resultados similares^{8,9}. Con los datos comentados, se puede concluir que los resultados del ensayo STOP-IgA son interesantes, pero no lo suficientemente convincentes como para desestimar el tratamiento inmunosupresor en la NlgA^{10,11}. De hecho, esta controversia ha suscitado la revisión del papel de los inmunosupresores en la NlgA^{12,13} y además ha promovido un interesante debate publicado recientemente en *Nephrol Dial Transpl*¹⁴. En general, la mayoría de los autores coinciden en varios aspectos: importancia de optimizar el tratamiento de soporte (*run-in phase*), necesidad de identificar correctamente a los pacientes con mayor riesgo de progresión (según intensidad de la proteinuria y velocidad de deterioro de filtrado glomerular) e incorporar la evaluación histológica inicial como marcador pronóstico de insuficiencia renal a largo plazo.

En resumen, el tratamiento de la NlgA continúa siendo un reto a los casi 50 años de su primera descripción. Este hecho no es ajeno a la falta de ensayos clínicos de calidad llevados a cabo en el campo de las nefropatías glomerulares^{9,15}. En un futuro, ¿será posible la realización de tratamientos personalizados que tengan en cuenta marcadores más específicos de respuesta y tengan en cuenta perfiles genéticos y mecanismos patogénicos? Mientras tanto tendremos que usar tratamientos inmunosupresores un tanto empíricos, como los utilizados en el ensayo STOP-IgA. Así, queda por determinar el papel de los esteroides en el tratamiento de la NlgA y el valor de la proteinuria como marcador subrogado de progresión de insuficiencia renal.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque este ensayo aporta datos interesantes, no cierra el tema acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con esteroides en la NlgA. Muy posiblemente, un grupo de pacientes bien seleccionado puede beneficiarse de este, si bien actualmente no hay datos definitivos. Por tanto, se necesitan más estudios prospectivos y aleatorizados, con un período de seguimiento prolongado, para

tener un mayor nivel de evidencia de cara a la práctica clínica. Afortunadamente, hay varios estudios en marcha que pueden aclarar este punto.

En nuestra opinión, sin contradecir ni restar mérito a los autores del ensayo STOP-IgA, creemos que los esteroides no se deben descartar en los pacientes con NlgA con sospecha clínica e histológica de evolución desfavorable.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefropatía IgA

Subespecialidad: Nefrología clínica

Palabras clave: Nefropatía IgA. Bloqueo sistema renina-angiotensina. Glucocorticoides. Inmunosupresión

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(Levels of Evidence CEBM - Universidad de Oxford:

http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int.* 2004;66:898-904.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:209-17.
- Floege J, Rauen T, Eitner F. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2016;374:992-3.
- Floege J, Rauen T, Eitner F. Corticosteroid monotherapy versus combined immunosuppression in IgA nephropathy: insights from the STOP-IgA trial. American Society of Nephrology Congress. Chicago, November 15-20. Abstract 2015.
- Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2248-58.
- Sarcina C, Tinelli C, Ferrario F, Pani A, De Silvestri A, Scaini P, et al. Changes in proteinuria and side effects of corticosteroids alone or in combination with azathioprine at different stages of iga nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:973-81.
- Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, et al. Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy: an individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:392-401.
- Tian L, Shao X, Xie Y, Wang L, Wang Q, Che X, et al. The long-term efficacy and safety of immunosuppressive therapy on the progression of IgA nephropathy: a meta-analysis of controlled clinical trials with more than 5-year follow-up. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1137-47.
- Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, Craig JC, Ruospo M, Samuels JA, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD003965.
- Arroyo AH, Bomback AS, Butler B, Radhakrishnan J, Herlitz L, Stokes MB, et al. Predictors of outcome for severe IgA nephropathy in a multi-ethnic U.S. cohort. *Clin Nephrol.* 2015;84:145-55.
- Ponticelli C, Glassock RJ. IgA nephritis with declining renal function: treatment with corticosteroids may be worthwhile. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2071-3.
- Coppo R. Corticosteroids in IgA nephropathy: Lessons from recent studies. *JASN* 2016. Sep 26. pii: ASN.2016060647. [Epub ahead of print].
- Feehally J, Barratt J. Should immunosuppressive therapy be used in slowly progressive IgA nephropathy? *AJKD.* 2016;68:184-6.
- Glassock RJ. Moderator's view: Treatment of IgA nephropathy-getting comfortable with uncertainty. *NDT.* 2016;31:1776-80.
- Leaf DE, Appel GB, Radhakrishnan J. Glomerular disease: why is there a dearth of high quality clinical trials? *Kidney Int.* 2010;78:337-42.

Tratamiento de la anemia con roxadustat (FG-4592) en pacientes con enfermedad renal crónica

Provenzano R, Besarab A, Sun CH, Diamond SA, Durham JH, Cangiano JL, et al. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:982-91.

Análisis crítico: **María Sagrario Soriano Cabrera, María Antonia Álvarez de Lara Sánchez**

UGC de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2016;8(2):129-132

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, abierto y aleatorizado realizado en 36 centros de Estados Unidos, en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-4 (CKD 3-4). El estudio consistió en un período de cribado de 4 semanas, un período de tratamiento de 16 a 24 semanas y un seguimiento de 4 semanas. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT01244763.

■ Asignación



Aleatorización mediante un método por bloques pre-determinado.

■ Enmascaramiento



Abierto.

■ Ámbito



Pacientes reclutados en 36 centros de Estados Unidos.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Pacientes entre 18 y 75 años, con CKD y filtrado glomerular entre 15-59 ml/min/1,73 m², con una hemoglobina (Hb) media basal ≤ 10,5 g/dl, una ferritina basal > 30 ng/ml y una saturación de transferrina (TSAT) ≥ 5.

■ Criterios de exclusión

- Recibir agentes estimulantes de eritropoyesis (ESA), hierro intravenoso o andrógenos 12 semanas previas a la aleatorización.
- Recibir transfusiones sanguíneas durante las 8 semanas previas a la aleatorización.
- Resto de criterios de exclusión considerados habitualmente en los ensayos clínicos.

■ Intervenciones

De un total de 357 pacientes que fueron cribados, 145 fueron aleatorizados. Se dividieron en seis cohortes (cohortes A hasta E con 24 pacientes y la cohorte F con 25 pacientes), que recibieron una dosis de roxadustat

fija o variable, según el peso, y con un régimen de mantenimiento de tres o dos veces por semana.

La dosis de inicio fue titulada en las cohortes A, B y E, según el peso del paciente, entre 60 y 150 mg, tres veces por semana. Una vez alcanzada la respuesta inicial, la frecuencia de administración se mantuvo o se redujo en las diferentes cohortes, para valorar el efecto de la frecuencia de administración en el mantenimiento de la Hb objetivo (tabla 1). En esta fase de mantenimiento, la dosis se modificó para mantener una Hb objetivo entre 11-13 g/dl para las cohortes A, B, E y F, y entre 10,5-12 g/dl para las cohortes C y D. La dosis se disminuyó cuando: el aumento de la Hb fue > 1,5 g/dl dentro de las 3 primeras semanas, ≥ de 2 g/dl durante 2 semanas de tratamiento o valores de Hb ≥ 14 g/dl en cualquier momento.

Se permitió el uso de hierro oral pero no intravenoso.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Valor de Hb. La respuesta se definió como un incremento de la Hb ≥ 1 g/dl y un valor de Hb ≥ 11 g/dl. El principal objetivo del estudio fue la proporción de pacientes de cada cohorte que alcanzó la respuesta de la Hb al final de la semana 16. Se evaluó también el valor de Hb a las 24 semanas de tratamiento, y la Hb media a lo largo de todo el estudio.

■ Variables secundarias

Determinaciones de hepcidina, hierro sérico, transferrina, TSAT y ferritina. Perfil lipídico. Eventos adversos (EA).

■ Estadística

Se incluyeron 24 pacientes por cohorte. La población evaluable consistió en los pacientes que recibieron al menos 2 semanas de tratamiento con medidas de Hb válidas basalmente y postratamiento.

Se realizó un análisis de covarianza para calcular el incremento de la Hb (basal-tras tratamiento). El tiempo estimado de respuesta se calculó por un análisis de

Tabla 1. Dosis de cada cohorte

Cohorte	Tiempo tratamiento (semanas)	Dosis de inicio			Dosis de mantenimiento
		40-60 kg	> 60-90 kg	> 90-140 kg	
A (n = 23)	16	60 mg	100 mg	140 mg	3/semana
B (n = 24)	16	60 mg	100 mg	140 mg	3 a 2/semana*
C (n = 23)	24	50 mg independiente del peso			3/semana
D (n = 24)	24	100 mg independiente del peso			3/semana
E (n = 24)	24	70 mg	100 mg	150 mg	2 a 1/semana*
F (n = 25)	24	70 mg independiente del peso			3 a 2 y a 1/semana*

*Reducción de la frecuencia de la dosis cuando se alcanza la respuesta de la hemoglobina.

Kaplan-Meier. Análisis adicionales incluían ANOVA simple y mixto para medidas repetidas y chi-cuadrado. Se consideró significativo si $p \leq 0,05$ no ajustado para múltiples comparaciones. Los valores de Hb en pacientes que recibieron una transfusión fueron censurados después de esta.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio diseñado por FibroGen, junto con los dos primeros investigadores firmantes del trabajo. FibroGen fue responsable de la recogida y análisis de los datos. Ocho de los autores reconocieron trabajar para FibroGen o tener acciones de la compañía.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Seis grupos homogéneos de pacientes. Edad media de 64,4 años, mujeres 63 %; diabéticos 62,8 % e hipertensos 54,4 %. El valor medio de Hb fue de 9,7 g/dl (rango entre 7-10,7), 77,2 % con ferritina > 100 y 22,8 % con ferritina \leq 100 ng/ml. El 59,3 % con TSAT > 20 % y el 40,7 % con TSAT \leq 20 %. Solo un 52,4 % de los pacientes tenía parámetros adecuados del metabolismo férrico (ferritina > de 100 ng/ml y TSAT > 20 %).

Doce pacientes (8,3 %) no completaron el estudio (cinco por retirada del consentimiento, dos por EA, de los cuales cuatro fueron muertes y uno por no adherencia al tratamiento).

Cuarenta y cinco pacientes de los 145 recibían hierro oral en el momento de la aleatorización y continuaron hasta el final del estudio, ocho pacientes iniciaron hierro oral durante la fase de tratamiento.

Valores de laboratorio

Variable principal

La tasa acumulativa de respuesta de la Hb en toda la cohorte fue del 91 % (tabla 2). El tiempo medio en obtener la respuesta fue menor en las cohortes con una dosis semanal de inicio mayor: 28 días en las cohortes A, B y D frente a 35 en la cohorte E, 49 en la cohorte C y 56 días en la cohorte F.

En la fase de corrección: durante las 4 primeras semanas de tratamiento, la media de la Hb se elevó entre 0,6 y 1,7 g/dl. La elevación fue mayor en las cohortes que recibieron dosis más altas al inicio (A, B y D).

En la fase de mantenimiento: en los grupos A, B y D, los valores de Hb se mantuvieron estables hasta el final del estudio. Las dos cohortes con tratamiento tres veces por semana (A y D) lograron una corrección inicial de la Hb en el 83 y el 100 % de los pacientes. Esta respuesta se mantuvo en el 70 y 96 % de los casos tras 8 semanas de tratamiento.

Tabla 2. Proporción de pacientes que presentan una respuesta de la hemoglobina (Hb)

Cohorte	Respondedores n (%)	Hb, media (\pm SD), g/dl
A (n = 23)	19 (82,6) ^a	+1,71 (\pm 0,21)
B (n = 24)	24 (100) ^a	+1,09 (\pm 0,20)
C (n = 23)	21 (91,3) ^b	+0,57 (\pm 0,21)
D (n = 24)	23 (95,8) ^b	+1,53 (\pm 0,20)
E (n = 24)	23 (95,8) ^b	+0,77 (\pm 0,20)
F (n = 25)	21 (84) ^b	+0,61 (\pm 0,20)

^aA las 16 semanas de tratamiento.

^bA las 24 semanas de tratamiento.

En los grupos D y E, el 96 % de los pacientes alcanzó la corrección inicial con una durabilidad de la respuesta en el 92 y el 75 % de los pacientes, respectivamente.

La corrección de la Hb fue independiente de los valores basales de proteína C reactiva y de los parámetros férricos.

Variables secundarias

- *Metabolismo del hierro*: la hepcidina, la ferritina y la TSAT descendieron significativamente a las 16 semanas de tratamiento y después tendieron a mantenerse estables. La TIBC (capacidad total de fijación de hierro) se incrementó significativamente al inicio y también se estabilizó (tabla 3).
- *Perfil lipídico*: el colesterol descendió a las 8, 16 y 24 semanas de tratamiento, siendo más significativa la reducción en pacientes con valores de colesterol > 200 y similares las reducciones en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Estos cambios fueron independientes del uso de estatinas.
- *EA*:
 - EA graves: cardíacos (3,4 %), gastrointestinales (2,1 %), infecciones (2,1 %), metabólicos (2,1 %) y renales (4,9 %). Cuatro de los EA de origen cardíaco fueron fatales, aunque ninguno se relacionó con el tratamiento.
 - EA leves: gastrointestinales, edemas periféricos, infecciones, neurológicos e hipertensión.

Tabla 3. Parámetros del metabolismo férrico

	Cambios a las 16 semanas	p	Cambios al final	p
Hepcidina (ng/ml)	-27,7	0,004	21,7	0,017
Hierro (μ g/dl)	1,1	ns	14,3	< 0,001
TSAT (%)	-2,7	0,002	4,3	< 0,001
Ferritina (ng/ml)	-85,9	< 0,001	-45	< 0,001
TIBC (μ g/dl)	40,4	< 0,001	5,3	ns
VCM (fl)	1,2	0,001	0,1	ns
CHr (pg)	0,2	ns	1,3	< 0,001
Plaquetas ($\times 10^9/l$)	-12,5	0,008	-26	< 0,001

CHr: concentración de hemoglobina reticulocitaria; ns: no significativo; TIBC: capacidad total de fijación de hierro; TSAT: saturación de transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con roxadustat durante 24 semanas en pacientes con CKD no diálisis corrige la anemia, independientemente de la inflamación y de los parámetros del metabolismo férrico. A diferencia de otros ESA, el mantenimiento de los valores de Hb no precisa terapia con hierro intravenoso. Los valores de hepcidina disminuyen durante el estudio, aumentando la absorción intestinal de hierro y el transporte enzimático. Esta respuesta fue independiente del grado de inflamación basal de los pacientes. La utilización de este fármaco se asoció con un conteo estable en el número de plaquetas y descenso del volumen corpuscular medio. Además, roxadustat redujo significativamente los valores de colesterol total y de cLDL.

El fármaco fue bien tolerado y los EA cardiovasculares fueron reportados antes de alcanzar valores de Hb > 11 g/dl. El riesgo de hipertensión fue inferior al reportado con otros ESA.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El roxadustat es un novedoso fármaco diseñado para la corrección de la anemia en la CKD. Es un inhibidor de la prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia, que promueve la eritropoyesis mediante un incremento en la síntesis de eritropoyetina endógena y de su receptor. Además, incrementa la absorción y el transporte de hierro y desciende los valores de hepcidina, con lo cual mejora la utilización del hierro.

En nuestra opinión, el roxadustat aporta una serie de ventajas sobre otros agentes eritropoyéticos. Por una parte, permite obviar la utilización de hierro intravenoso, con todos los efectos secundarios que conlleva: aumento del estrés oxidativo, mayor riesgo de infecciones y hospitalizaciones y posibilidad de anafilaxia. En segundo lugar, roxadustat es eficaz de forma independiente del grado de inflamación de los pacientes. En estudios previos se ha publicado que los pacientes con CKD que reciben dosis elevadas de ESA, que son los pacientes más inflamados, son los que presentan mayor mortalidad.

Otra ventaja adicional es la ausencia de hipertensión como efecto secundario del tratamiento, a diferencia de otros ESA, disminuyendo el riesgo de eventos cardiovasculares.

Finalmente, su administración por vía oral facilita su utilización en pacientes ambulatorios que no han iniciado diálisis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Anemia

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Anemia. Enfermedad renal crónica. Agentes estimulantes de la eritropoyesis

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-33.
2. Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1665-73.
3. Provenzano R, Besarab A, Wright S, Dua S, Zeig S, Nguyen P, et al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:912-24.

Roxadustat: ¿corrige la anemia en pacientes incidentes en hemodiálisis?

Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-33.

Análisis crítico: **Almudena Vega, Soraya Abad, Juan M. López-Gómez**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2016;8(2):133-135

■ Introducción

El factor inducible por la hipoxia (HIF) está formado por un conjunto de factores de transcripción que regulan la expresión de los genes implicados en la eritropoyesis en respuesta a la presión parcial de oxígeno. En situaciones de normoxia se produce una inactivación del HIF mediante una prolil-hidroxilasa (PH), mientras que en casos de hipoxia tiene lugar una inhibición de la PH, con la consiguiente estabilización del HIF y la estimulación de la eritropoyesis.

En la actualidad se dispone de varios inhibidores farmacológicos de la PH, entre los que está roxadustat, cuyo mecanismo de acción es similar al que se produce fisiológicamente en situaciones de hipoxia y se están publicando los resultados de los ensayos clínicos en fase II.

■ Objetivo

Evaluar las necesidades de hierro oral o intravenoso (i.v.) en pacientes incidentes en diálisis, sin tratamiento previo con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), en los que se inicia tratamiento con roxadustat, y analizar el efecto sobre los valores séricos de hepcidina.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis *post hoc* de un ensayo clínico en fase II, abierto y aleatorizado, con cuatro grupos paralelos distribuidos en función de la modalidad de diálisis en la que inician tratamiento y de la feroterapia que reciben.

■ Fuente de datos o ámbito

Pacientes reclutados de Hong Kong, Rusia y Estados Unidos incidentes en diálisis. De una población de 123 pacientes, cumplieron criterios de inclusión y se enrolaron 60, de los que 53 completaron el tratamiento.

■ Pacientes

- Pacientes anémicos con hemoglobina (Hb) < 10 g/dl, incidentes en diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal), que no han recibido previamente tratamiento con AEE.

■ Criterios de inclusión

Deben cumplir todos los siguientes requisitos:

- Pacientes incidentes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, que hubieran iniciado diálisis entre 2 semanas y 4 meses antes del reclutamiento.
- Niveles de Hb <10 g/dl.
- Sin tratamiento previo con AEE.
- Ferritina sérica entre 50-300 ng/ml.
- Índice de saturación de transferrina (IST) entre el 10 y el 30 %.
- Sin tratamiento con hierro i.v. 4 semanas antes de la aleatorización.
- Función hepática normal.

■ Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión.

■ Intervención realizada

Se aleatoriza a los pacientes en cuatro grupos: tres de ellos en hemodiálisis (sin suplementos de hierro, con hierro oral o con hierro i.v.) y un cuarto grupo en diálisis peritoneal con suplementos de hierro oral.

■ Variables de resultados

Cambios en los valores de Hb durante el estudio, en la cinética del hierro y en los valores séricos de hepcidina, junto con un análisis de seguridad con roxadustat.

■ Tamaño muestral

De los 123 pacientes seleccionados, 60 entraron en el estudio:

- 24 pacientes en hemodiálisis y sin tratamiento con hierro.
- 12 pacientes en hemodiálisis y con suplementos de hierro oral.
- 12 pacientes en hemodiálisis con tratamiento con hierro i.v.
- 12 pacientes en diálisis peritoneal y tratamiento con hierro oral.

■ Estadística realizada

Para evaluar los cambios en las variables se utilizó la t de Student para datos pareados o pruebas no paramétricas similares. Para ver los cambios de Hb durante el

período de estudio y su relación con el resto de parámetros se utilizó un modelo de covarianza dependiente del tiempo. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. No se realizó ajuste para las comparaciones múltiples. Los datos de eficacia y seguridad se realizaron mediante un análisis combinado.

■ Promoción y conflicto de intereses

Se trata de un ensayo clínico promovido y patrocinado por la industria, en el que la gran mayoría de los investigadores firmantes son empleados de FibroGen y son poseedores de acciones de la empresa; el resto de los investigadores firmantes han recibido ayudas económicas del patrocinador.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características de los pacientes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos, en las características demográficas. La Hb media de la población era de $8,3 \pm 1,0$ g/dl.

Dosis de roxadustat

La dosis media semanal total es de 4,3 mg/kg administrados tres veces por semana. Sin diferencias entre los grupos.

- Los pacientes con hierro oral, 4,3 mg/kg.
- Los pacientes con hierro i.v., 4,1 mg/kg.
- Los pacientes sin tratamiento con hierro, 4,5 mg/kg.

La adherencia al tratamiento fue del 99 %.

Cambios en la hemoglobina

La Hb media subió en todos los grupos: en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con hierro subió hasta 10 g/dl, en los grupos restantes la Hb media final fue de 11,2 g/dl, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

Proteína C reactiva y respuesta a roxadustat

No se encontraron diferencias en la respuesta a roxadustat en relación con los valores basales de proteína C reactiva (PCR).

Hepcidina

Al final del tratamiento se observó una reducción de los valores de hepcidina en todos los grupos, siendo esta reducción mayor en los que no recibían aportes de hierro.

Cinética del hierro

El IST y el recuento de reticulocitos aumentaron en los grupos que recibieron tratamiento con hierro, sin cambios en los valores de ferritina.

Seguridad

Roxadustat mostró una buena tolerancia en todos los pacientes. El efecto secundario más frecuente fue la hipertensión arterial en un 10 % de los casos y la disminución del IST en cuatro pacientes (tres de ellos no recibían tratamiento con hierro). La incidencia de efectos adversos fue menor del 5 %. Hubo doce efectos adversos graves en siete pacientes (11,7 %) y dos fallecimientos por insuficiencia cardíaca, que no se relacionaron con el tratamiento con roxadustat.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Roxadustat aumenta los valores de Hb en pacientes incidentes en diálisis sin tratamiento previo con otros AEE. El efecto beneficioso se produce de forma progresiva durante las primeras 7 semanas de tratamiento, independientemente de los valores basales de Hb,

del tratamiento con hierro, del estado inflamatorio y de la modalidad de diálisis empleada. Sin embargo, a las 12 semanas de tratamiento, los pacientes en hemodiálisis sin ferrotterapia oral o i.v. presentan una respuesta claramente inferior.

No se precisa repleción completa de los depósitos de hierro.

El tratamiento con roxadustat reduce los valores de hepcidina, independientemente del tratamiento o no tratamiento con hierro, tanto oral como i.v.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El artículo es complicado de leer dado el diseño del estudio y, al estar basado en un ensayo clínico con roxadustat, los autores dan por conocidos datos en la metodología y en el diseño del estudio, no explicando con claridad ciertos aspectos.

El estudio presenta una serie de limitaciones importantes como son el pequeño tamaño muestral, el corto período de seguimiento, el elevado porcentaje de fracaso de selección y la ausencia de grupo control con otros AEE suficientemente evaluados en el tratamiento de la anemia de pacientes en diálisis.

Sin embargo, el estudio tiene las fortalezas de ser de los primeros publicados con el empleo de inhibidores farmacológicos de la PH (PHI) en pacientes con enfermedad renal crónica y los resultados mostrados son prometedores no solo por la corrección de la anemia en sí, sino por la capacidad que tienen para reducir los valores de hepcidina sin estar asociado al tratamiento con hierro.

Aunque los autores concluyen que los valores de hepcidina disminuyen en todos los grupos, es evidente que la respuesta está influenciada por la ferrotterapia. Los resultados muestran que en el grupo de pacientes en hemodiálisis con hierro i.v., los valores de ferritina no cambian significativamente, pero es necesario tener en cuenta que se trata de un grupo con solo nueve pacientes. Con mayor tamaño muestral, los mismos resultados del estudio tendrían un análisis estadístico diferente.

Roxadustat induce un aumento de los valores de Hb, independientemente de los valores de PCR, lo que abre una ventana muy interesante en el tratamiento de la anemia de pacientes con enfermedad renal crónica asociada a inflamación y con pobre respuesta a otros AEE.

Los autores muestran un buen perfil de seguridad con roxadustat y en la discusión comparan los datos con los resultados de algunas publicaciones con gran número de pacientes tratados con darbepoetina o con epoetina alfa, en los que los efectos adversos graves son más frecuentes. Sin embargo, son necesarios estudios aleatorizados que comparen los efectos adversos de los PHI frente a los encontrados en el tratamiento con eritropoyetina recombinante y sus análogos. Los resultados de los ensayos en fase III con los PHI, actualmente en marcha, pueden dar respuesta a estos interrogantes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Anemia

Subtema: Diálisis

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Anemia. Diálisis. Hepcidina. Hierro. Roxadustat

NIVEL DE EVIDENCIA: Medio

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-33.
2. López-Gómez JM, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de anemia en enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2016;36:232-6.
3. Macchi RL. *Introducción a la Estadística en Ciencias de la Salud.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013.

Predictores clínicos de la permeabilidad funcional de la fístula arteriovenosa en una cohorte europea

Masengu A, Maxwell AP, Hanko JB. Investigating clinical predictors of arteriovenous fistula functional patency in a European Cohort. *Clin Kidney J.* 2016;9:142-7.

Análisis crítico: **Laura Fernández-González¹, Camino García-Monteavaro², Miguel Seras-Mozas², José M. Baltar-Martín²**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Comarcal de Jarrío. Coaña, Asturias

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

NefroPlus 2016;8(2):136-139

■ Objetivo

Determinar los predictores clínicos del fracaso en la maduración (FM) de la fístula arteriovenosa autóloga (FAV) en población europea y evaluar la utilidad del modelo predictivo publicado por Lok en 2006.

■ Tipo de diseño

■ Estudio prospectivo de cohortes en un centro único europeo.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Se evaluaron todas las FAV realizadas entre enero de 2009 y diciembre de 2014 y que permanecían funcionales en marzo de 2015.

■ Enmascaramiento

■ Ninguno.

■ Ámbito

■ Belfast City Hospital, Irlanda del Norte.

■ Fuente de los datos

Los datos se recogieron de la Northern Ireland Vascular Access Database for Chronic Kidney Disease.

■ Variables de resultado

Se recogieron datos sobre la edad, el sexo, la raza, la etiología de la enfermedad renal y el uso de anticoa-

gulación. También se recogieron datos sobre el acceso vascular.

Para la estratificación del riesgo en el FM se utilizó el modelo predictivo de Lok, modelo validado en una cohorte de pacientes canadienses. Se valoró la edad > 65 años, la raza y la presencia de enfermedad cardiovascular o de enfermedad arterial periférica.

■ Estrategia

La estrategia del centro para crear un acceso vascular es empezar distalmente por el brazo no dominante. Desde 2011, la creación del acceso vascular está guiada por el mapeo ecográfico. La práctica del centro es realizar unipunción en las tres primeras sesiones de hemodiálisis. La funcionalidad de la FAV se clasificó en función del número de intentos para conseguir un acceso permeable.

■ Estadística

Se hizo un análisis estadístico univariante empleando el programa estadístico SPSS 22. Posteriormente, mediante regresión logística multivariable se trató de identificar las variables independientes que pudieran contribuir al FM de la FAV y se evaluaron las diferencias entre los tres grupos de riesgo según el modelo de Lok.

Finalmente se empleó el test de chi cuadrado para comparar las variables de la cohorte de Belfast con la cohorte de Toronto.

■ RESULTADOS

Se registraron un total de 525 FAV, de las que el 41 % fracasó en el primer intento. De estas, se intentó una segunda FAV en el 56 % y se logró un acceso funcional permanente en el 71 %. La decisión de intentar crear una nueva FAV estuvo influenciada por la edad, las comorbilidades, el mapeo ecográfico, las alternativas de terapia renal sustitutiva y el criterio del equipo quirúrgico.

Los factores que influyeron significativamente en el FM fueron el sexo femenino (*odds ratio* [OR]: 2,04; $p < 0,001$) y la creación de la FAV distal (antebrazo) con una OR de 4,07 ($p < 0,001$).

Tras estratificar la cohorte de Belfast en grupos de riesgo, según el modelo Lok, se obtuvieron los resultados que se muestran en la figura 1. Se puede observar cómo este modelo no es capaz de predecir el fracaso de maduración de la FAV en la población estudiada.

Por otra parte, la población irlandesa presentó un mayor número de pacientes de raza blanca, ancianos y diabéticos que la población canadiense. Las características más representativas de ambas cohortes se reflejan en la tabla 1.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los factores asociados con el FM de la FAV pueden variar de una población a otra, por eso es importante investigar las tasas de cada región y buscar los factores predictores asociados a la permeabilidad de la FAV que permita una toma correcta de las decisiones en el acceso vascular.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Está bien establecido que, en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, la FAV constituye el acceso vascular de elección debido a su mayor funcionalidad a largo plazo, la menor tasa de complicaciones, la reducción de la morbilidad y del gasto sanitario. Sin embargo, el riesgo de fracaso primario o de FM de esta continúa siendo el principal limitante y la principal preocupación entre los nefrólogos.

Existen estudios que han demostrado múltiples factores implicados en el éxito o en el FM de la FAV, como son: la edad avanzada, el sexo femenino, la diabetes, la enfermedad vascular periférica o la necesidad de catéteres venosos centrales previos, constituyendo fuertes predictores en la tasa de disfunción del acceso vascular. En este sentido, Lok et al desarrollaron un modelo de estratificación de los pacientes, con el objetivo de identificar aquellos en riesgo y poder realizar una estrategia uniforme de actuación en función de este.

En este estudio se pretende identificar los factores asociados al FM de la FAV y valorar la utilidad del modelo de Lok en una población europea.

A pesar de tener un elevado porcentaje de pacientes mayores de 65 años y de pacientes diabéticos, las tasas de FM que se obtienen en la cohorte irlandesa son similares a las publicadas en otros trabajos en la actualidad, próximas al 40 %, y, sorprendentemente, ninguno de estos factores ha resultado predictor. Sin embargo, los autores, analizan exclusivamente las FAV funcionales establecién-

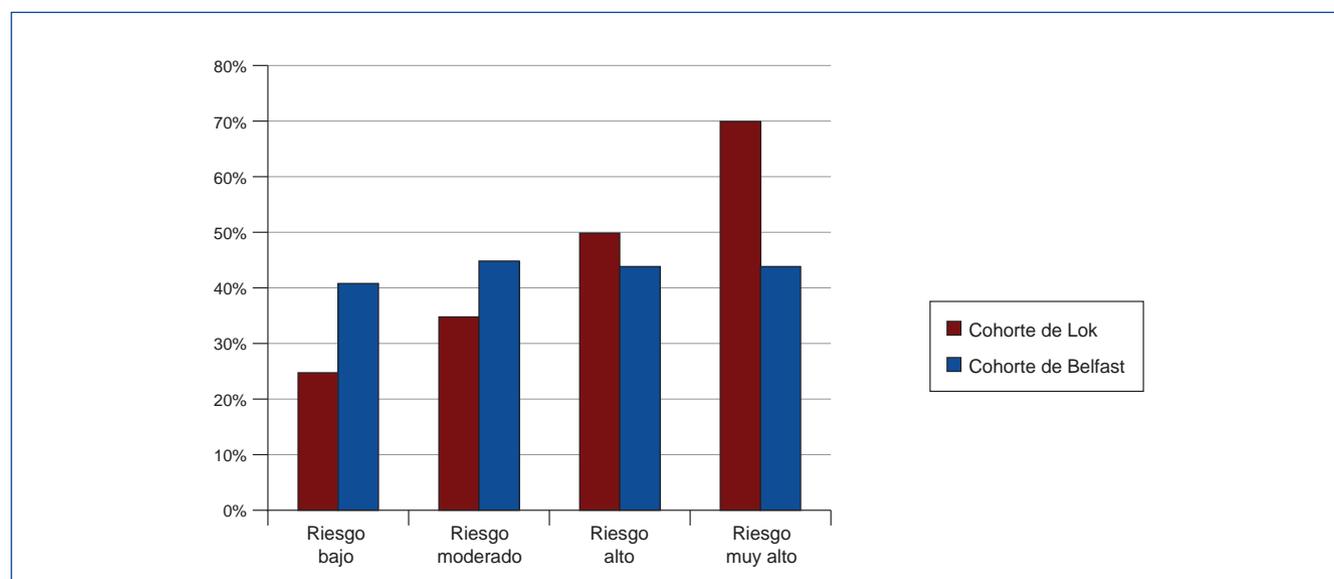


Figura 1. Resultados clínicos observados en el fracaso de la maduración de la fistula arteriovenosa autóloga frente a los resultados esperados según el modelo predictivo de Lok.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas entre cohortes

Características clínicas	Cohorte de Lok (n = 422)	Cohorte de Belfast (n = 525)	p
Edad media (años)	58 ± 17,5	64 ± 15	< 0,001
Edad > 65 años	184 (44 %)	288 (55 %)	< 0,001
Sexo femenino	136 (32 %)	186 (35 %)	0,3
Raza blanca	278 (65,8 %)	517 (98,5 %)	< 0,001
Nefropatía diabética	104 (24,6 %)	137 (26,1 %)	0,653
Nefroangiosclerosis	102 (24,2 %)	41 (7,8 %)	< 0,001
Glomerulonefritis	111 (26,3 %)	85 (16,2 %)	< 0,001
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	120 (28 %)	193 (37 %)	0,007
Enfermedad coronaria	136 (32 %)	155 (30 %)	0,37
Enfermedad arterial periférica	35 (8 %)	57 (11 %)	0,186
Anticoagulación	260 (50 %)	Sin datos	
FAV prediálisis	194 (46 %)	277 (53 %)	0,038
FAV distal	256 (60,7 %)	267 (51 %)	0,001

FAV: fístula arteriovenosa autóloga.

dose cierto sesgo de selección de la muestra al excluir las FAV fracasadas del análisis estadístico, diferencia con el estudio canadiense, y estando, por tanto, ante muestras no comparables. Sería interesante evaluar las características de la población de FAV que se perdieron en ese período.

La falta de homogeneidad entre los miembros del equipo quirúrgico en la decisión de la localización de la FAV, de la reparación y de la realización del mapeo ecográfico preoperatorio, supone un factor limitante en este estudio, como indican los autores, y puede tener cierta influencia en los resultados finales. Llama la atención que, en este trabajo, las fístulas distales constituyen un factor predictor de FM no demostrado en la muestra de Lok, a pesar de tener un porcentaje significativamente mayor de FAV con localización distal.

Por todos estos datos y por las diferencias poblacionales existentes entre ambas cohortes, fundamentalmente étnicas y de edad, el modelo de Lok no parece aplicable al estudio irlandés, obteniendo una distribución homogénea entre los diferentes grupos de riesgo. Por tanto, la extrapolación de los modelos a otras poblaciones debería realizarse con cautela.

Sin embargo, tenemos que decir que este trabajo nos aporta información sobre factores a tener en cuenta en el FM que pudieran extenderse a otras poblaciones europeas, y consideramos que sería necesario realizar nuevos estudios que trataran de desarrollar modelos predictores en el FM de cara a optimizar la toma de decisiones.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Dadas las diferencias entre la población europea y la americana, no se puede afirmar que el modelo de Lok sea un buen predictor del riesgo de FM.

En la población irlandesa parece que los factores más determinantes en el FM de FAV son el sexo femenino y la localización distal del acceso vascular.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Acceso vascular en hemodiálisis

Subtema: Maduración de fístula arteriovenosa autóloga

Tipo de artículo: Original

Palabras clave: Hemodiálisis. Acceso vascular. Fístula arteriovenosa. Fracaso de maduración

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM, Lok CE, Zhang JC, Garg AX, et al. Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:464-78.
2. Lok CE, Allon M, Moist L, Oliver MJ, Shah H, Zimmerman D. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3204-12.
3. Lok CE, Foley R. Vascular access morbidity and mortality: trends of the last decade. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1213-9.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S176-247.
5. Schon D, Blume SW, Niebauer K, Hollenbeak CS, De Lissovoy G. Increasing the use of arteriovenous fistula in hemodialysis: economic benefits and economic barriers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:268-76.
6. Tordoir JH. Dialysis: vascular access type defines survival in patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:489-90.

La vacunación contra la gripe estacional está asociada con reducción de la morbimortalidad en los pacientes en diálisis peritoneal

Wang IK, Lin CL, Lin PC, Chang SN, Chou CY, Yen TH, et al. Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:269-74.

Análisis crítico: **Begoña Rivas, María-Auxiliadora Bajo**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

NefroPlus 2016;8(2):140-141

■ Objetivo

Evaluar la eficacia de la vacunación contra la gripe estacional en la reducción de la morbimortalidad de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (ERCT) en tratamiento renal sustitutivo con diálisis peritoneal (DP).

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo a partir de una base de datos administrativa de Taiwán. El seguimiento se inició desde la fecha de la vacunación en la cohorte vacunada, y en la cohorte de no vacunados se inició en la misma fecha del paciente vacunado con el que se había emparejado. Se realizó un período de seguimiento durante 1 año o hasta la aparición de episodios clínicos, fallecimiento del paciente, finalización de su seguro de salud o finalización del año 2011.

■ Ámbito



Sistema de salud de Taiwán.

■ Pacientes



Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de novo de ERCT en programa de DP durante un período ≥ 3 meses. Los pacientes que recibieron la vacuna contra la gripe estacional entre 1998 y 2010 fueron seleccionados como cohorte vacunada (2.089 pacientes). La cohorte no vacunada incluyó 2.089 pacientes que no habían recibido dicha vacuna durante ese período y fueron emparejados con los pacientes vacunados según índice de propensión, para evitar sesgos de selección. El índice de propensión se calculó mediante una regresión logística basada en variables basales de los pacientes, que incluían edad, sexo, año del diagnóstico de la ERCT, año de vacunación contra la gripe, comorbilidades como enfermedad coronaria crónica, insuficiencia cardíaca crónica, hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular, cáncer, enfer-

medad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hepatopatía crónica y uso de icodextrina.

Se excluyeron pacientes que habían recibido tratamiento con hemodiálisis, trasplante renal, vacunación para el neumococo, fallecidos en un período < 3 meses del inicio de DP o aquellos de los que no se disponía de datos sobre sexo y/o edad.

El diagnóstico de las enfermedades se realizó según el Código Internacional de Enfermedades (CIE-9).

■ Evaluación

Para evaluar la eficacia de la vacuna se estudiaron distintas variables: ratio de hospitalización por cualquier causa, aparición de insuficiencia respiratoria, hospitalización por neumonía o gripe, cardiopatía, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), ictus, desarrollo de peritonitis y fallecimiento.

Las comorbilidades diagnosticadas previamente se consideraron covariantes, e incluían: enfermedad coronaria crónica, insuficiencia cardíaca crónica, fibrilación auricular, hiperlipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, ictus y EPOC.

■ Estudios estadísticos

Se realizó un análisis inicial con χ^2 y test de la t de Student para evidenciar las similitudes entre ambas cohortes.

Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier para analizar la probabilidad de estar libre de eventos de hospitalización total, hospitalización por sepsis/bacteriemia/viremia, insuficiencia cardíaca y peritonitis, y para evaluar la supervivencia del paciente.

El análisis de regresión Cox se utilizó para calcular el *hazard ratio* (HR) de las morbilidades (gripe/neumonía, sepsis, bacteriemia, viremia, insuficiencia respiratoria, ictus y cardiopatía), hospitalización, ingreso en UCI y mortalidad asociada a la vacunación contra la gripe. Una probabilidad $< 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

■ RESULTADOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes de pacientes en cuanto a sexo, edad, comorbilidades y uso de icodextrina.

La cohorte de pacientes vacunados presentó una mayor probabilidad de estar libre de eventos: ratio de hospitalización por cualquier causa, aparición de insuficiencia respiratoria, hospitalización por neumonía o gripe, cardiopatía, ingreso en UCI, ictus, desarrollo de peritonitis y fallecimiento.

La incidencia de hospitalizaciones en la cohorte de pacientes vacunados fue un 15 % menor que en la cohorte no vacunada, con un HR ajustado de 0,85 tras ajustar por edad, sexo y comorbilidades.

Asimismo, la cohorte de pacientes vacunados presentó un HR inferior para hospitalización por sepsis, hospitalización por cardiopatía, peritonitis y necesidad de ingreso en UCI.

La mortalidad fue un 35 % inferior en la cohorte de pacientes vacunados comparada con la cohorte de pacientes no vacunados.

■ COMENTARIOS DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la vacunación contra la gripe estacional en pacientes en DP es eficaz y disminuye las morbilidades incluyendo la hospitalización por cualquier causa: desarrollo de sepsis, bacteriemias, viremias, cardiopatía, peritonitis e ingreso en UCI. La vacunación contra la gripe presentó un efecto protector añadido, significativo desde el punto de vista estadístico, cuando la vacunación se repetía anualmente. La vacunación contra la gripe estacional se asoció con una disminución del 72 % en la mortalidad por cualquier causa.

El estudio tenía algunas limitaciones, pues no se incluyeron datos sobre el estado nutricional, índice de masa corporal, hábito tabáquico, adecuación a la técnica de diálisis, diuresis residual ni estatus socioeconómico.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La vacunación contra la gripe estacional está recomendada en pacientes de riesgo: mujeres embarazadas, pacientes con patologías crónicas y ancianos.

Las limitaciones que reflejaron los autores, probablemente puedan influir en los resultados. Como indica Krediet¹, pacientes con períodos prolongados en programa de DP con escasa función renal residual, presentan altos valores de IL-6 que condicionan un estado proinflamatorio, que son más proclives a la aparición de episodios infecciosos no relacionados con la técnica de diálisis. Asimismo, si los pacientes no vacunados tuvieran escasa o nula función renal residual podrían estar expuestos a mayor probabilidad de desarrollo de insuficiencia cardíaca y/o episodios cardíacos. Al no disponer de los datos sobre la función renal residual ni de la adecuación a la técnica de diálisis, no podemos asegurar que estos no influyan sobre los resultados obtenidos en el estudio.

Por otro lado, tampoco conocemos el estado nutricional de los pacientes que podría influir en el desarrollo de procesos infecciosos.

Por lo tanto, concluimos que serían necesarios estudios prospectivos aleatorizados para objetivar la eficacia de la vacunación contra la gripe estacional en pacientes en programa de DP.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Vacunación contra la gripe estacional

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Vacuna. Gripe. Diálisis peritoneal. Infecciones

NIVEL DE EVIDENCIA: Medio

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krediet RT. Similar clinical results of influenza vaccination in peritoneal dialysis and haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:175-6.

Denervación simpática renal en receptores de injerto renal

Schneider S, Promny D, Sinnecker D, Byrne RA, Müller A, Dommasch M, et al. **Impact of sympathetic renal denervation: a randomized study in patients after renal transplantation (ISAR-denerve). Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1928-36.**

Análisis crítico: **Anna Oliveras, Susana Vázquez, Laia Sans-Atxer, Julio Pascual**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari del Mar. Barcelona. IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute). Spanish Research Network REDINREN (RD12/0021/0024)

NefroPlus 2016;8(2):142-145

■ Objetivo

Evaluar la viabilidad y eficacia de la denervación simpática renal (DSR) en receptores de trasplante renal con hipertensión arterial (HTA) mal controlada.

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, unicéntrico, con evaluación a los 6 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT01899456.

■ Asignación

■ Aleatorizada (a razón 1:1), de acuerdo con secuencia generada por computadora.

■ Enmascaramiento

■ Abierto. Los analizadores de datos no estaban enmascarados respecto a la asignación de grupos de tratamiento; la evaluación por médicos independientes fue ciega.

■ Ámbito

■ Pacientes remitidos desde los centros referidores a la consulta especializada.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Receptores de trasplante renal al menos de 6 meses de evolución, de edad comprendida entre los 18 y los 85 años, con diagnóstico de HTA persistente (presión arterial [PA] sistólica [PAS] clínica ≥ 140 mmHg, a pesar de tratamiento con ≥ 3 fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético), sin cambios en la medicación al menos las 2 semanas previas.

■ Criterios de exclusión

Filtrado glomerular estimado ≤ 30 ml/min/1,73m².

■ Intervenciones

De 109 pacientes evaluados, finalmente nueve fueron aleatorizados a DSR de los riñones nativos añadida al tratamiento médico, y otros nueve a tratamiento médico exclusivamente. La DSR se llevó a cabo mediante el catéter Flex de Medtronic®, aplicando seis denervaciones de 8 W a cada arteria renal de los riñones nativos, por espacio de 2 min, con independencia del diámetro de la arteria.

La PA se evaluó en la clínica, como el promedio de tres medidas, y a nivel ambulatorio, mediante dispositivo oscilométrico Spacelabs 90207-32. La sensibilidad barorrefleja cardíaca se evaluó mediante fotopletimógrafo digital (Finapres®) con medida de PA y registro electrocardiográfico. El tratamiento farmacológico no se modificó en los 6 meses, salvo requerimiento clínico.

■ Variables de resultado

■ Variable principal de eficacia

Cambio en la PAS clínica y en el promedio de PAS-24 h ambulatoria a los 6 meses.

■ Variables secundarias

Efectos sobre la actividad simpática evaluada por barorreflejos a los 6 meses; cambios a los 6 meses en la PA ambulatoria diurna y nocturna, así como diferencias de dichos cambios entre los dos grupos; cambios en la función renal (principal variable de seguridad) medida por cambios en el filtrado glomerular, creatinina y albuminuria a los 30 días, o complicaciones renovasculares evaluadas por eco-Doppler tras la DSR antes del alta.

■ Tamaño muestral

Se planeó un tamaño de muestra con 20 pacientes en cada grupo, para que tuviera al menos un 80 % de potencia estadística para mostrar un beneficio de la DSR asumiendo una diferencia entre grupos ≥ 18 mmHg y una desviación estándar de 20 mmHg del cambio en la PAS clínica a los 6 meses. Tras la publicación de los resultados del estudio SYMPPLICITY HTN-3 se interrumpió el ensayo abierto y se procedió a realizar análisis prematuros.

■ Estadística

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para todos los análisis estadísticos. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la t de Student para dos muestras para las variables continuas, y mediante el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se utilizó el t-test para datos pareados para analizar los pares de datos intragrupo. Se utilizó el nivel de significación bilateral α de 0,05 para todos los análisis de superioridad.

■ Promoción y conflicto de intereses

El soporte fue independiente de la industria, proporcionado por la I. Medizinische Klinik und Poliklinik,

Department of Cardiology, Klinikum rechts der Isar, Munich. Ningún autor declaró tener conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basales de los grupos

La población a estudio tenía globalmente las mismas características en ambos grupos. Sin embargo, el grupo aleatorizado a DSR presentaba de forma significativa una mayor prevalencia de diabetes mellitus, recibía en mayor proporción agentes simpatomolíticos de acción central y, rozando la significación estadística, tenía una clara tendencia a ser más tratado con inhibidores de la calcineurina y con ácido micofenólico.

Datos de intervención

Los pacientes tratados mediante DSR recibieron un promedio de $12,6 \pm 6,2$ ablaciones. El diámetro promedio de las arterias renales fue de $3,92 \pm 1,36$ mm.

Variable principal de eficacia

A los 6 meses (tabla 1) hubo una reducción significativa de la PA clínica en el grupo de DSR (PAS: $23 \pm 14,5$ mmHg, $p = 0,003$; PAD diastólica [PAD]: $9 \pm 8,7$ mmHg, $p = 0,02$), sin cambios significativos en el grupo control (PAS: 1 ± 13 mmHg, $p = 0,77$; PAD: $-1 \pm 10,1$ mmHg, $p = 0,77$). La diferencia en la PA clínica entre los dos grupos fue de 24 mmHg (PAS) y de 11 mmHg (PAD) ($p < 0,001$ y $p = 0,09$, respectivamente).

No hubo diferencias en la covariable principal de eficacia, el cambio en la PA promedio de 24 h (en el grupo de DSR, cambios en la PAS-24 h: $-2,88 \pm 11,1$ mmHg, $p = 0,49$; PAD-24 h: $-1,38 \pm 6$ mmHg, $p = 0,53$; en el grupo control, PAS: $-5,0 \pm 11,1$ mmHg, $p = 0,21$; PAD: $-4,67 \pm 9,6$ mmHg, $p = 0,18$).

Variables secundarias

Tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las variables secundarias de eficacia.

Tabla 1. Cambios en la presión arterial clínica y ambulatoria a los 6 meses

Variable	Grupo DSR (n = 8)		Grupo control (n = 9)		Diferencias entre grupos	
	Δ a los 6 meses	p	Δ a los 6 meses	p		p
PAS clínica (mmHg)	$-23 \pm 14,5$	0,003	-1 ± 13	0,77	24	< 0,001
PAD clínica (mmHg)	$-9 \pm 8,7$	0,02	$-1 \pm 10,1$	0,77	11	0,09
PAS 24 h (mmHg)	$-2,88 \pm 11,1$	0,49	$-5,0 \pm 11,1$	0,21		
PAD 24 h (mmHg)	$-1,38 \pm 6$	0,53	$-4,67 \pm 9,6$	0,18		
PAS diurna (mmHg)	$1,5 \pm 13,4$	0,76	$-5,18 \pm 12,6$	0,25		
PAD diurna (mmHg)	$-0,25 \pm 7,7$	0,93	$-5,1 \pm 9,7$	0,15		
PAS nocturna (mmHg)	$-10,38 \pm 12,8$	0,06	$1,97 \pm 12,2$	0,64	12,35	0,18
PAD nocturna (mmHg)	$-8,3 \pm 12,2$	0,09	$-0,9 \pm 9,9$	0,8	7,4	0,19

DSR: denervación simpática renal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; Δ : variación.

En el análisis de otra variable secundaria, los cambios en la sensibilidad barorrefleja de forma individual muestran una mejoría en seis de los siete pacientes del grupo de DSR, mientras en el grupo de control se observa mejoría en tres de los pacientes y empeoramiento en los seis restantes. El resultado global de estos cambios se muestra en la tabla 2.

No hubo diferencias en los análisis de seguridad entre los dos grupos (tabla 3).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La DSR es viable y segura en los receptores de trasplante renal con HTA persistente. La DSR redujo de forma significativa la PAS, pero no la PA ambulatoria de 24 h en comparación con los tratados únicamente con tratamiento médico, aunque esto se puede interpretar, en parte, debido a la falta de un grupo control *sham*. Estos hallazgos deberían ser confirmados en estudios con cohortes más grandes e idealmente con controles *sham*.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La DSR, desarrollada en los últimos años como una potencial herramienta terapéutica válida para el tratamiento de la HTA resistente, mostró inicialmente unos resultados prometedores, con descenso de la PAS clínica de 25-30 mmHg a los 6 meses^{1,2}, que luego no se confirmaron en el mejor ensayo clínico hasta ahora publicado al respecto, el SYMPLICITY HTN-3³. La hipótesis de los autores al plantear un ensayo clínico de estas características en receptores de trasplante renal, con la suposición de que estos pueden tener un incremento de actividad simpática originada en los riñones propios, es desde el punto de vista fisiopatológico razonable. Los autores no consiguen demostrar la hipótesis inicial consistente en que el tratamiento mediante DSR lograría reducir de forma significativa la PA respecto al grupo control mantenido en el tratamiento farmacológico. Se observa una reducción significativa únicamente en la PAS clínica, pero no en la PA ambulatoria de 24 h, medida de PA de mayor valor predictivo. Diversos autores han sugerido que la DSR puede abolir el efecto de HTA aislada en la clínica o reacción de alerta, muy frecuente en individuos con HTA resistente, y esto podría justificar la reducción de la PA clínica, pero no la ambulatoria, como sucede también en este ensayo. También en esta línea podría explicarse los resultados observados en cuanto a los cambios en la PA nocturna, que aun sin alcanzar la significación estadística tienden a ser mayores en el grupo sometido a DSR. Esta aparentemente mayor reducción en los parámetros relativos a la PA nocturna se observa también en el mismo SYMPLICITY HTN-3 y en otro ensayo clínico donde se comparó DSR frente a espironolactona como tratamiento añadido al basal en población con HTA resistente⁴.

El presente ensayo se interrumpió prematuramente a la luz de los resultados publicados del SYMPLICITY HTN-3³, y los mismos autores señalan como limitación la carencia de suficiente potencia estadística debida a este hecho. Existen otras limitaciones del ensayo clínico, no señaladas por los autores:

- La PA ambulatoria y no la PA clínica debería ser el criterio de inclusión, para valorar de forma adecuada la supuesta falta de control de la HTA.
- Los parámetros de utilización y valoración de la monitorización de PA de 24 h no se ajustan a los establecidos por las guías vigentes⁵, pues se recomienda lecturas de PA cada 15-30 min de día y de noche y, entre otras cosas, un mínimo de siete lecturas nocturnas (difícil si la programación es de una lectura cada 60 min).
- Como se ha señalado, los grupos no son totalmente homogéneos en sus características basales. Dejando aparte la relevancia o no de estas diferencias, sí deberían ser señaladas por los autores, en lugar de remarcar que son comparables en su totalidad.
- En la comparación entre grupos de los cambios de PA a los 6 meses, no parece que se haya realizado el ajuste respecto a los valores basales, análisis del todo relevante.
- La presentación en el texto de los resultados respecto a la evaluación de los cambios en la sensibilidad barorrefleja se presta a confusión, dando a entender su lectura que la DSR ejerce un efecto positivo sobre esta en comparación con el grupo control. Sin

Tabla 2. Cambios en la sensibilidad barorrefleja a los 6 meses

Variable	Basal global	Grupo DSR (n = 8) Δ a los 6 meses	Grupo control (n = 9) Δ a los 6 meses
BRS ms/mmHg*	1,1 (0,50-3,32)	0,52 (0,07-1,60)	-0,50 (-2,2 a 0,29)

BRS: *baroreflex sensitivity*; DSR: denervación simpática renal; Δ: variación.

*Resultados expresados como mediana [rango intercuartílico].

Tabla 3. Puntos finales de seguridad: cambios en los parámetros renales a los 6 meses

Variable	Grupo DSR		Grupo control		Diferencia de las Δ promedio (IC del 95 %)	p
	Basal	Δ promedio	Basal	Δ promedio		
FGe, ml/min/1,73 m²	39,9 (10,5)	-2,15 (2,8)	42,0 (9,9)	-1,37 (2,8)	3,52 (-5,1 a 12,14)	0,39
Cr sérica, mg/dl	1,8 (0,4)	-0,1 (0,6)	1,9 (0,5)	-0,07 (0,6)	-0,04 (-0,19 a 0,12)	0,62
Proteinuria, mg/dl	133,4 (226,9)	-94,6 (153,7)	73,5 (85,8)	-32,5 (62,9)	-62,1 (-180,5 a 56,4)	0,31

Cr: creatinina; DSR: denervación simpática renal; FGe: filtrado glomerular estimado (según fórmula Modification of Diet in Renal Disease Study); IC: intervalo de confianza; Δ : variación.

Datos dados como media (desviación estándar), cambio desde el valor basal a 6 meses y diferencia en el cambio en el FGe, la concentración media de Cr y la albuminuria para los grupos de DSR y control.

embargo, no se muestra la significación estadística, no parece tampoco que la evaluación de estos cambios se haya ajustado respecto a los valores basales y tampoco se muestra el resultado de la comparación entre grupos de los cambios.

En cualquier caso, la aseveración de los autores de que la hipótesis debería ser evaluada en una muestra de tamaño adecuada, con grupo *sham* comparador, parece apropiada para determinar la utilidad de la DSR en la población receptora de un trasplante renal. Además es posible, aunque esté por confirmar, que la utilización de catéteres de más reciente diseño, con posibilidad de disparo múltiple con varias ablaciones simultáneas, logre una mayor efectividad de la técnica y tal vez unos resultados distintos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las conclusiones generales de los autores. Sin embargo, algunas afirmaciones en la presentación de los resultados no son deducibles de estos (por carecer de significación estadística o por inadecuación de los análisis estadísticos realizados).

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Denervación simpática renal

Subespecialidad: Trasplante renal. Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Trasplante renal. Denervación simpática renal. Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-81.
2. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9.
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-401.
4. Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pacual J, et al. Espironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34:1863-71.
5. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.

Mujer de 24 años con diarrea, anemia, plaquetopenia, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda

Francisco Valdés Cañedo¹, Mercedes Cao Vilariño¹, Fernanda Arrojo Alonso², Ángel Alonso Hernández¹

¹ Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

² Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol. A Coruña

NefroPlus 2016;8(2):146-153

El caso fue presentado en la Web de Nefrología (www.revistanefrologia.com), y durante 15 días se realizaron distintos comentarios, todos ellos de gran interés, a los que puede accederse en la Web de Nefrología, en el apartado correspondiente al número 2, volumen 8, 2016 de NefroPlus.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 24 años de edad, de profesión militar, sin antecedentes personales de interés excepto un primer embarazo sin complicaciones, que finalizó con un parto normal 15 meses antes de su ingreso. Su madre, de 55 años, fue diagnosticada a los 52 de enfermedad de Churg-Strauss sin afectación renal y su abuela materna falleció en hemodiálisis crónica por enfermedad renal terminal no filiada. No fuma ni consume alcohol o drogas. Desde hace 11 meses recibe anticonceptivos orales.

Siete días antes de su ingreso, después de un ejercicio físico intenso, presenta astenia, anorexia, náuseas y, 3 días más tarde, diarrea sin fiebre con cuatro deposiciones al día, líquidas y sin sangre, de 48 h de duración. A pesar del cese de la diarrea, su estado general no mejora, por lo que acude a su hospital de referencia donde se le objetiva oliguria e insuficiencia renal grave, hipertensión arterial, anemia y plaquetopenia. Fue tratada con fluidoterapia intravenosa (i.v.), trasfundida con una unidad de concentrado de hematíes y remitida a nuestro servicio.

Al ingreso, la paciente estaba consciente y orientada, pálida, sin disnea y toleraba el decúbito. La presión arterial fue de 170/110 mmHg, la temperatura de 36,5 °C, la frecuencia respiratoria de 12 resp/min y la frecuencia del pulso de 70 lat/min. La exploración neurológica fue normal y el fondo de ojo no mostró alteraciones. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal fueron normales. Había edemas pretibiales

ligeros. No se observaron adenopatías ni tampoco alteraciones en la piel ni en los pulsos periféricos.

Los datos analíticos iniciales más relevantes para el caso se recogen en la tabla 1. Posteriormente se comprobó que los ANA (anticuerpos antinucleares), ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) y la serología para VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C) y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) eran negativos. El urocultivo fue negativo y el coprocultivo en medio enriquecido con sorbitol, tomado 5 días después del cese de la diarrea, mostró flora saprofitica normal. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal sin alteraciones. La ecografía renal evidenció unos riñones con ecoestructura y tamaño normales (12,3 cm el derecho y 12,5 cm el izquierdo). El resto de estudios de imagen (radiografía de tórax, ecografía abdominal y tomografía computarizada cerebral) fueron normales.

Fue tratada con plasmaféresis e infusión de plasma diarias, hemodiálisis en días alternos, amlodipino (10 mg/día), enalapril (40 mg/día) y doxazosina (8 mg/día). Después de 7 días de tratamiento, la situación de la paciente no mejoró. Mantuvo la plaquetopenia y necesitó de la administración de cinco unidades de concentrado de hematíes para controlar la anemia, continuó precisando diálisis y permaneció hipertensa. La tolerancia a la plasmaterapia no fue buena. En todas las sesiones se produjeron reacciones adversas en forma de exantema cutáneo y taquipnea, a pesar de la premedicación con esteroides y antihistamínicos. Finalmente, fue preciso suspender la sexta sesión por aparición de exantema cutáneo y broncoespasmo con la infusión de una pequeña cantidad de plasma. Por todo ello, al séptimo día del ingreso se decidió suspender la plasmaterapia, realizar un procedimiento diagnóstico e iniciar un nuevo tratamiento.

El procedimiento diagnóstico fue una biopsia renal que mostró hallazgos característicos de microangiopatía trombótica

Correspondencia: Francisco Valdés Cañedo

Hospital Universitario de A Coruña.

As Xubias, 84. 15006 A Coruña.

franvalc@gmail.com

Tabla 1. Datos de laboratorio

Variable	Rangos de referencia	Valores al ingreso
Hematíes (10 ⁶ por µl)	3,7-5,1	2,6
Hematocrito (%)	36-45	23
Hemoglobina (g/dl)	12-16	7,7
Esquistocitos (%)	< 0,5 %	1,4 %
Leucocitos (por µl)	4.300-11.000	3.750
Plaquetas (por µl)	130.000-450.000	54.000
TP (segundo)	0,85-1,2	0,92
TPTA (segundo)	0,96-1,3	1,21
ADAMTS13 (% actividad)	> 50	91
Test de Coombs		Negativo
C3 (mg/dl)	79-152	89,2
C4 (mg/dl)	16-43	17,8
Bilirrubina total (mg/dl)	0,3-1,2	0,77
LDH (U/l)	225-450	2.950
Haptoglobina (mg/dl)	36-195	5,8
Urea (mg/dl)	10-50	233
Creatinina (mg/dl)	0,61-1,2	9,8
Calcio (mg/dl)	8,5-10,5	8,8
Fósforo (mg/dl)	2,4-4,4	6,7
Fosfatasa alcalina (U/l)	70-270	113
Sodio (mEq/l)	134-145	130
Potasio (mEq/l)	3,5-5,2	4,7
Cloro (mEq/l)	101-110	109
pH	7,35-7,45	7,30
PCO ₂ (mmHg)	35-42	30,8
Bicarbonato (mEq/l)	24-30	16
Orina		
pH	4,5-8	5
Proteínas (mg/dl)	0-13,5	150
Hematíes (por µl)	0-15	24.141
Leucocitos (por µl)	0-20	437

ADAMTS13: *A Disintegrin and Metalloproteninasa with ThromboSpondin type 1 motif, member 13*; LDH: lactatodeshidrogenasa; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; TP: tiempo de protrombina; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada.

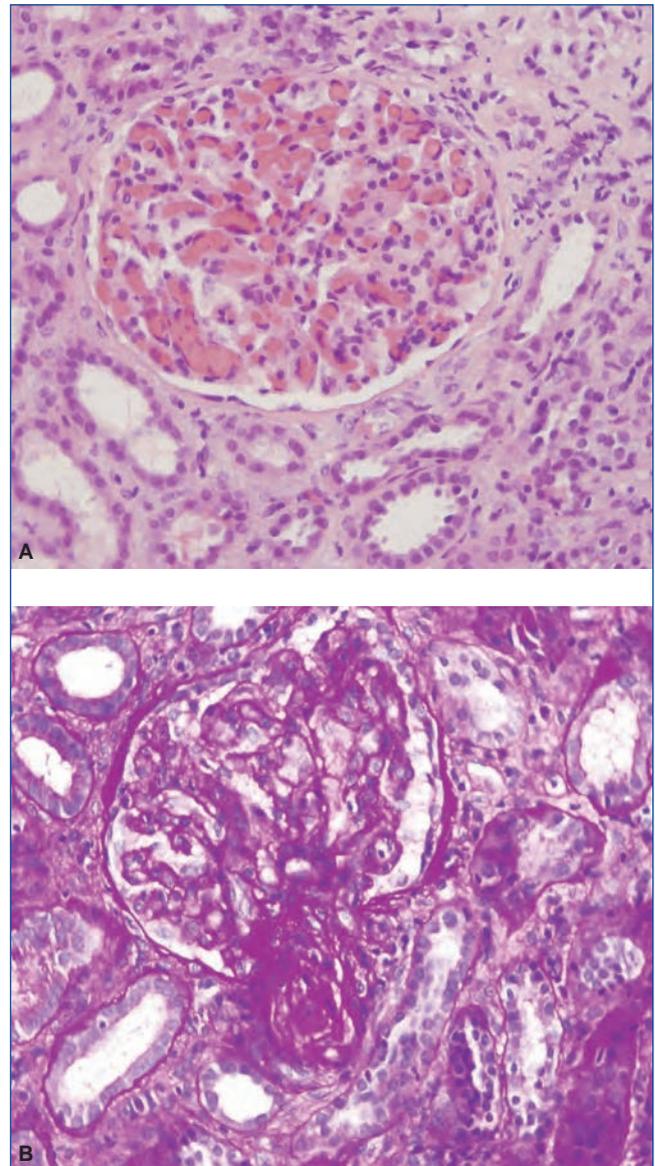


Figura 1. Biopsia renal.

A) Hematoxilina-eosina. Glomérulo con incremento moderado de la celularidad y marcada congestión capilar. B) PAS. Ensanchamiento mesangial con flexuosidad isquémica y reduplicación de membranas basales. La arteriola muestra una marcada reducción de la luz, engrosamiento subintimal y trombosis.

—MAT— (figura 1). El nuevo tratamiento con eculizumab 900 mg i.v. los días 7, 11, 16 y 23 del ingreso normalizó la lactatodeshidrogenasa (LDH) y la haptoglobina con la primera dosis, y las plaquetas y la hemoglobina después de la segunda (figura 2). La presión arterial se controló con la segunda dosis y la medicación antihipertensiva se suspendió al alta tras 24 días de ingreso. La función renal mejoró progresivamente, se pudo suspender la diálisis a partir de la segunda dosis y la creatinina plasmática y el aclaramiento de creatinina se normalizaron después de recibir otras seis dosis bisemanales de 1.200 mg i.v. de eculizumab en régimen ambulatorio (figura 3).

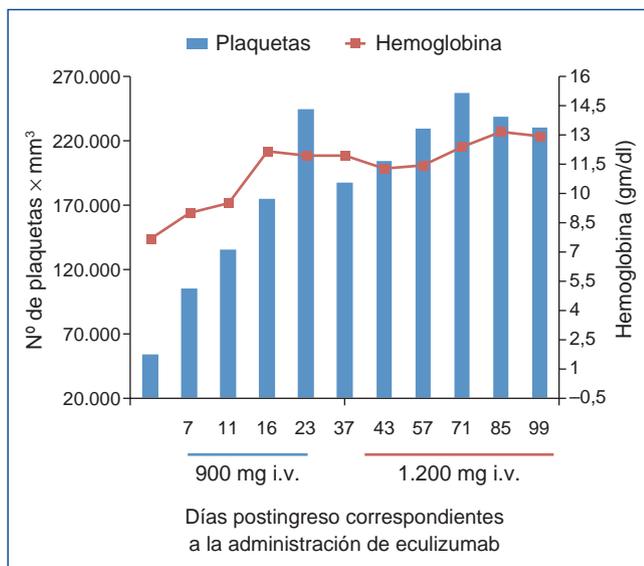


Figura 2. Evolución del recuento plaquetario y de la concentración de hemoglobina después de la administración de eculizumab.

El estudio genético y funcional de la paciente reveló una mutación (c.286+2T>G) en el gen de MCP (gen de MCP cofactor proteína, *CD46*), con disminución del 55 % de la expresión de la proteína en la superficie de los leucocitos, un cambio previamente descrito de significado incierto (c.1534+5G>T) en CFI y un haplotipo de riesgo en heterocigosis en CFH (tabla 2). El estudio en su madre mostró los mismos cambios en MCP y CFI que en la paciente.

El diagnóstico definitivo fue de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) mediado por el complemento, con componente familiar y asociado al uso de anticonceptivos orales.

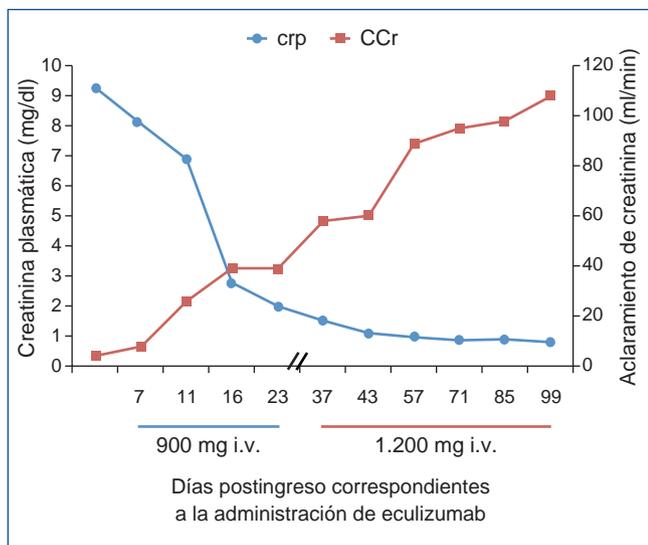


Figura 3. Evolución de la creatinina plasmática y del aclaramiento de creatinina después de la administración de eculizumab.

DISCUSIÓN

Definición

El SHUa mediado por el complemento se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática (AHM), trombocitopenia y daño renal agudo, que aparecen, cuando hay un factor desencadenante, en sujetos con alteraciones genéticas o adquiridas en el sistema del complemento¹⁻⁴. Estos trastornos permiten la actividad incontrolada de C3 convertasa (C3bBb) de la vía alternativa del complemento en la superficie endotelial y la generación de C5a y C5-9b, que al inducir inflamación, daño en la membrana celular y activación de la vía de la coagulación causan una MAT^{4,5}.

Patogenia

El 60 % de los pacientes con SHUa son portadores de una o más anomalías genéticas o adquiridas del complemento^{1,3,6-8}. Las mutaciones genéticas se traducen en pérdida de función de proteínas plasmáticas (CFH, CFI)^{9,10} o de membrana (MCP, THMD)^{11,12}, que interactúan para disociar a C3bBb o degradar a C3b en la superficie celular, o en ganancia de función de proteínas constituyentes de C3bBb (C3, CFB)^{13,14}.

Las mutaciones más frecuentes son las que ocurren en la región C terminal de CFH (20-30 %), las de MCP con disminución de función o de expresión de proteína (10-15 %) y las de CFI (4-10 %), mientras que las mutaciones de C3 (2-10 %), THBD (3-4 %) y CFB (1-4 %) son más raras^{7,15}. Algunos pacientes con SHUa son portadores de genes híbridos entre el de CFH y los de proteínas relacionadas con el complemento (CFHR1-5)^{16,17}. Los anticuerpos anti-CFH son más frecuente en niños (25-50 %) que en adultos (5-10 %)¹⁸⁻²⁰ y pueden asociarse a deleciones homocigóticas en el gen de CFHR1, CFHR-3 y CFHR4, aunque también se han descrito con mutaciones en CFH, CFI, MCP, CFB o C3²¹⁻²³.

La penetrancia, que se estima del 50 % entre sujetos portadores de anomalías del complemento, se incrementa si coexisten más de una mutación, si se combinan mutaciones y autoanticuerpos o en presencia de algunos polimorfismos de un único nucleótido o de haplotipos completos de CFH y MCP⁶.

El complemento podría estar implicado en algunos casos de SHU por *Escherichia coli* productora de toxina shiga (STEC), porque se ha observado que la toxina puede fijarse a CFH, interfiriendo con su función reguladora²⁴. Se desconoce si el complemento puede jugar un papel en el SHUa asociado a mutaciones en diacilglicerol cinasa (DGKE)^{25,26}. Estos pacientes presentan daño endotelial con expresión de ICAM-1 y factor tisular mediado por p36 MAPK²⁷, pero se han encontrado casos en los que coexisten mutaciones en DGKE y en C3 o trombomodulina²⁸ y, recientemente, se ha descrito en una familia consanguínea una mutación en DGKE asociada al consumo de C3²⁹. Tampoco se conoce el alcance que puede tener el hallazgo de un estudio en el que la mitad de los pacientes con SHUa compartía mutacio-

Tabla 2. Resultados del estudio molecular y genético de componentes del complemento y factores reguladores de la actividad de la vía alternativa

Variable	Rango de referencia	Valores paciente
C3 (mg/dl)	79-152	89,2
C4 (mg/dl)	16-38	17,8
Factor H (mg/dl)	12-56	11
Factor I (% control de referencia)	71-115	95
Expresión de MCP en PBLs* (%)	91-109	55
Autoanticuerpos antifactor H		Negativos
Gen de factor H		Haplotipo de riesgo en heterocigosis
Gen de factor MCP		Mutación patogénica (c.286+2T>G)**
Gen de factor I		Cambio de significado incierto (c.1534+5G>T)***

*Leucocitos en sangre periférica.

**Sustitución en la secuencia de ADN codificante de timina por guanina en el segundo nucleótido del intrón situado entre los nucleótidos 286 y 287.

***Sustitución en la secuencia de ADN codificante de guanina por timina en el quinto nucleótido del intrón situado entre los nucleótidos 1534 y 1535.

nes en el complemento y en genes del sistema de coagulación, principalmente de plasminógeno³⁰.

Manifestaciones clínicas y evolución

El SHUa es una enfermedad muy rara. En Europa se estima una incidencia y una prevalencia de 0,11 y de 3,3 por millón de habitantes, respectivamente³¹. Afecta preferentemente a niños y adultos jóvenes, aunque puede manifestarse en cualquier edad, y hacerlo en forma esporádica o familiar^{7,15}.

Suele presentarse abruptamente, como evento único o como recidiva, después de un episodio desencadenante como infección, embarazo o exposición a drogas y se manifiesta con AHM, trombocitopenia y daño renal agudo, frecuentemente con hipertensión arterial por sobrecarga de volumen o afectación vascular. Otras veces, los pacientes evolucionan con anemia y trombocitopenia con función renal conservada, o con proteinuria, hipertensión y deterioro progresivo de la función renal^{2,32,33}.

Las manifestaciones extrarrenales dependen del territorio vascular afectado. Son frecuentes las neurológicas, que incluyen irritabilidad, confusión, trastornos motores, convulsiones y coma. También son frecuentes las náuseas, los vómitos y la diarrea, y se han descrito casos con hepatitis, pancreatitis y hemorragia intestinal². Las manifestaciones cardíacas consisten en enfermedad coronaria con infarto, muerte súbita, cardiomiopatía dilatada y estenosis y trombosis de vasos de mediano calibre

en fases tardías de la evolución^{34,35}. También se han descrito casos con afectación pulmonar³² o cutánea³⁶.

Los datos de laboratorio muestran valores de hemoglobina habitualmente inferiores a 10 gm/dl, elevación de LDH y descenso de haptoglobina, en ocasiones hasta valores indetectables. El test de Coombs será negativo, excepto en los casos de infección por neumococo, y en el examen del frotis en sangre periférica se pueden encontrar esquistocitos en cantidades superiores al 1 %, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. La trombocitopenia, cuando se produce, es con frecuencia inferior a 150.000 plaquetas y los estudios de coagulación son normales. El daño renal se objetiva por incremento en los valores de creatinina y por descenso de la tasa de filtrado glomerular o por la presencia de proteinuria y hematuria microscópica. En algunos pacientes pueden encontrarse valores bajos de C3 o C4, aunque su normalidad o la de CFH, CFI, CFB no excluyen la enfermedad.

El análisis genético y funcional del sistema del complemento permite confirmar el diagnóstico y valorar la evolución y el pronóstico. El estudio es imprescindible en los familiares candidatos a donantes vivos para trasplante.

El pronóstico de los pacientes depende del componente del complemento afectado^{7,32,37} y ha mejorado con el uso de plasmaterapia³⁸ y, sobre todo, de eculizumab. Previamente al uso de eculizumab se producía insuficiencia renal terminal o muerte en el 50-70 % de los casos con mutaciones en CFH, en el 60 % de

los que las presentaban en C3, en el 50 % de los pacientes con mutaciones en CFI, CFB y trombomodulina, en el 30-40 % de los portadores de anticuerpos antifactor H y en menos del 10 % en los pacientes con mutaciones en MCP^{1,39,40}.

La recidiva en el trasplante ocurre en más de la mitad de los pacientes con alteraciones de los componentes plasmáticos y es menos frecuente (15-20 %) en los pacientes con alteraciones en MCP, porque la proteína se expresa con normalidad en las células del injerto^{6,41}. La recidiva ensombrece el pronóstico del trasplante, ya que causa pérdida del injerto en el 92 % de los casos⁶. La mayor edad en la presentación de la enfermedad, un intervalo pequeño entre la entrada en diálisis y el trasplante, el uso de donantes vivos relacionados genéticamente y de anticalcineurínicos se han considerado como factores de riesgo de recidiva en el trasplante⁴².

Diagnóstico diferencial

El documento de consenso elaborado por el grupo español para el estudio del SHUa ofrece una excelente estrategia para el diagnóstico diferencial de las MAT en pacientes pediátricos y adultos³¹. En los adultos es esencial confirmar la AHMA, con o sin trombocitopenia, y evaluar el contexto clínico subyacente incluyendo la gravedad y la evolución del daño renal.

Siempre hay que descartar las enfermedades autoinmunes, la hipertensión maligna, la preeclampsia/HELLP, las infecciones, las neoplasias, los trasplantes de órganos sólidos o hematopoyéticos y el uso de fármacos que puedan inducir daño renal por mecanismos inmunes o por toxicidad dependiente de dosis. Para ello son imprescindibles la historia clínica exhaustiva, el examen físico completo y el uso de las pruebas diagnósticas más sensibles para descartar esos procesos.

Si el daño renal es mínimo o ausente, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es la primera opción. Cuando es grave y agudo hay que diferenciar entre PTT y SHU-STEPC. Una actividad de ADAMTS13 > 10 % descarta la PTT, mientras que el SHU-STEPC se excluye por la ausencia de afectación gastrointestinal y por la negatividad de los cultivos en medio de MacConkey para O157:H7, del serotipado específico o de las técnicas de PCR para genes de toxina shiga. La publicación de un caso de SHUa del adulto por déficit de cianocobalamina obliga a considerar este diagnóstico cuando se han descartado el resto de opciones⁴³.

La biopsia renal rara vez es útil para diferenciar las MAT primarias o secundarias, pero puede utilizarse en casos de evolución atípica o para valorar la indicación de tratamiento continuado con plasmaterapia o eculizumab en pacientes con evolución prolongada, sin afectación hematológica y con deterioro grave de la función renal.

TRATAMIENTO

El tratamiento convencional consiste en medidas de soporte y en plasmaterapia (plasmaféresis/infusión de plasma) comple-

mentada con inmunosupresión en los pacientes con anticuerpos anti-CFH. Las medidas de soporte incluyen las transfusiones de hematíes cuando la anemia es grave, y de plaquetas si hay riesgo de hemorragia o se realiza alguna intervención, el mantenimiento del volumen intravascular y del soporte nutricional, el control de la hipertensión y el uso de diálisis en caso necesario.

La plasmaterapia aplicada precozmente de forma intensiva y prolongada ha logrado disminuir la mortalidad y alcanzar tasas de remisión hematológica entre 25-88 % según la anomalía presente, pero su eficacia respecto a la función renal es más limitada, porque solo la mitad de los pacientes responden con recuperación o mejoría de la función renal^{15,38}. Además, es ineficaz en los pacientes con alteraciones en MCP, por ser una proteína de membrana, y conlleva complicaciones como la necesidad de un catéter de uso prolongado, la depleción de factores de coagulación o las reacciones anafilácticas, que dificultan su uso continuado.

Para los pacientes con mutaciones en proteínas plasmáticas, como CFH, se han propuesto como soluciones definitivas el trasplante hepático, o el combinado hepático y renal para los que, además, presentan insuficiencia renal terminal. Del análisis de la veintena de casos reportados hasta la fecha se deduce que es imprescindible el uso de plasmaterapia o eculizumab en las fases iniciales del trasplante hasta que la función hepática sea operativa y, en cualquier caso, este tipo de trasplante debe realizarse en centros con experiencia acreditada, después de un cuidadoso balance individualizado de riesgos y beneficios del procedimiento y frente a la alternativa de tratamiento continuado con eculizumab⁴⁴⁻⁴⁷.

El tratamiento del SHUa ha cambiado con el uso de eculizumab, un anticuerpo IgG4/2 kappa monoclonal humanizado con alta afinidad por C5⁴⁸. En adultos, a dosis de 900 mg i.v. semanales durante 4 semanas y de 1.200 mg i.v. cada 2 semanas, posteriormente, bloquea la producción de C5a y de C5-C9^{48,49}. Fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) en 2011, sobre la base de los resultados obtenidos a las 26 semanas de seguimiento en dos estudios observacionales, prospectivos y abiertos, uno con pacientes con SHUa en evolución y refractarios a plasmaterapia, y otro con pacientes de larga evolución, con daño renal crónico y dependientes de plasmaterapia. Los resultados obtenidos con eculizumab en cuanto a abandono de plasmaterapia, normalización hematológica y mejoría de la función renal, sobre todo con su administración precoz, han sido confirmados en esos estudios a más largo plazo^{50,51}, corroborados en otras series, en casos aislados, en una revisión sistemática^{49,52} y, muy recientemente, en un estudio prospectivo pediátrico⁵³. La eficacia de eculizumab también ha sido demostrada en la profilaxis⁵⁴⁻⁵⁷ y en el rescate de las recidivas en el trasplante renal^{55,58-60}. Sin embargo, la respuesta a eculizumab puede estar limitada en pacientes portadores de mutaciones en C5⁶¹.

El bloqueo de la vía terminal del complemento favorece la infección por gérmenes encapsulados. Por eso, es preceptiva la

vacunación frente a *Neisseria meningitidis* complementada con profilaxis antibiótica durante el efecto ventana o ininterrumpidamente mientras dure el tratamiento^{47,62}. Por otra parte, el tratamiento continuado con eculizumab es muy costoso en términos monetarios⁴⁹ y, de momento, se desconocen los criterios y el tipo de monitorización necesarios para su discontinuación individualizada. Las sociedades científicas y los grupos de expertos han elaborado excelentes guías para la optimización de su uso^{49,31,47}. Sin embargo, es preciso continuar investigando para

conseguir una metodología sensible y validada para monitorizar la actividad del complemento⁶³⁻⁶⁵ y la discontinuación de eculizumab^{66,67}, ya que los estudios en estas áreas son escasos y los resultados no son definitivos.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-87.
- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:1-30.
- Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología*. 2011;2:58-65.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:1847-8.
- Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwegs-Mecarelli L, Sautes-Fridman C, Fremeaux-Bacchi V. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods*. 2011;365:8-26.
- Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sánchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Rodríguez de Córdoba S, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:475-86.
- Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:554-62.
- Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Carreras Berges L, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet*. 2005;14:703-12.
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998;53:836-44.
- Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2004;41:e84.
- Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet*. 2003;362:1542-7.
- Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:345-57.
- Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2008;112:4948-52.
- Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:240-5.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-59.
- Venables JP, Strain L, Routledge D, Bourn D, Powell HM, Warwicker P, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med*. 2006;3:e431.
- Valoti E, Alberti M, Tortajada A, García-Fernández J, Gastoldi S, Besso L, et al. A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:209-19.
- Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:555-63.
- Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-7.
- Nozal P, López-Trascasa M. Autoanticuerpos frente a proteínas de la vía alternativa del complemento en enfermedad renal. *Nefrología*. 2016;36:489-95.
- Jozsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood*. 2008;111:1512-4.
- Abarrategui-Garrido C, Martínez-Barricarte R, López-Trascasa M, De Córdoba SR, Sánchez-Corral P. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;114:4261-71.
- Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2010;115:379-87.
- Poolpol K, Orth-Holler D, Speth C, Zipfel PF, Skerka C, De Córdoba SR, et al. Interaction of Shiga toxin 2 with complement regulators of the factor H protein family. *Mol Immunol*. 2014;58:77-84.
- Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An SW, Soylemezoglu O, Gonul II, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:377-84.
- Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013;45:531-6.

27. Bruneau S, Neel M, Roumenina LT, Frimat M, Laurent L, Fremeaux-Bacchi V, et al. Loss of DGKEpsilon induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. *Blood*. 2015;125:1038-46.
28. Sánchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, López L, Justa Roldán ML, et al. Complement mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1611-9.
29. Westland R, Bodria M, Carrea A, Lata S, Scolari F, Fremeaux-Bacchi V, et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1408-14.
30. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:55-64.
31. 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.
32. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-400.
33. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2014;36:399-420.
34. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:174-80.
35. Fuertes J, González AE, Oliver JM, Sobrino JA, Sánchez Sicilia L, Torre A. Miocardiopatía dilatada y síndrome hemolítico urémico. *Nefrología*. 1998;18:498-502.
36. Ardissino G, Tel F, Testa S, Marzano AV, Lazzari R, Salardi S, et al. Skin involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:652-5.
37. 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.
38. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325:398-403.
39. 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.
40. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:88-99.
41. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:23-35.
42. Ducloux D, Rebibou JM, Semhoun-Ducloux S, Jamali M, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. Recurrence of hemolytic-uremic syndrome in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Transplantation*. 1998;65:1405-7.
43. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist JF, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:119-23.
44. Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:940-9.
45. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol*. 2014;29:329-32.
46. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL, Amore A, Brunati A, Romagnoli R, et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol*. 2016;31:759-68.
47. 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.
48. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:2559-65.
49. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-57.
50. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2169-81.
51. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87:1061-73.
52. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*. 2013;3:e003573.
53. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016;89:701-11.
54. Pelicano MB, De Córdoba SR, Diekmann F, Saiz M, Herrero S, Oppenheimer F, et al. Anti-C5 as prophylactic therapy in atypical hemolytic uremic syndrome in living-related kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96:e26-9.
55. 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.
56. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Wurzner R, Jungraithmayr TC, et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2010;362:1746-8.
57. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1488-94.
58. Chatelet V, Lobbedez T, Fremeaux-Bacchi V, Ficheux M, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant Proc*. 2010;42:4353-5.
59. Durán CE, Blasco M, Maduell F, Campistol JM. Rescue therapy with eculizumab in a transplant recipient with atypical haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J*. 2012;5:28-30.

60. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, Gharaybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:613-9.
61. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014;370:632-9.
62. Bouts A, Monnens L, Davin JC, Struijk G, Spanjaard L. Insufficient protection by *Neisseria meningitidis* vaccination alone during eculizumab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1919-20.
63. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E, et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood.* 2014;124:1715-26.
64. Volokhina EB, Van de Kar NC, Bergseth G, Van der Velden TJ, Westra D, Wetzels JF, et al. Sensitive, reliable and easy-performed laboratory monitoring of eculizumab therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Immunol.* 2015;160:237-43.
65. Bu F, Meyer NC, Zhang Y, Borsa NG, Thomas C, Nester C, et al. Soluble c5b-9 as a biomarker for complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:968-9.
66. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:633-7.
67. Wetzels JF, Van de Kar NC. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:342.

Complicación inusual de síndrome de vena cava superior en hemodiálisis: hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas

María José Torres Sánchez, Eduardo Ávila Barranco, Gaspar Balaguer Alberti

Hemodiálisis. Nefrología. Centro de Hemodiálisis Nevada. Granada

NefroPlus 2016;8(2):154-157

RESUMEN

El síndrome de vena cava superior es una entidad clínica cada vez más frecuente secundaria a la colocación de catéteres intravasculares, cuyo uso en pacientes en hemodiálisis es actualmente más habitual. La clínica engloba desde la aparición de disnea, edema facial o tos hasta complicaciones menos usuales como hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas. Se describe el caso de un paciente que tras portar durante 1 año un catéter yugular derecho, presentó al tiempo un cuadro clínico secundario al síndrome de vena cava superior, con una complicación inusual consistente en hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas. Durante la evolución clínica se realizaron en el paciente varias embolizaciones selectivas de ramas de la vena ácigos responsables de las varices esofágicas que sangraban. Además se realizó angioplastia de la vena cava superior, lo que ayudó a que se redujeran las varices y el paciente no volviera a presentar cuadros de anemización. El síndrome de vena cava superior puede provocar manifestaciones clínicas atípicas, a tener en cuenta en pacientes que han portado en algún momento dispositivos intravasculares.

Palabras clave: Síndrome de vena cava superior. Varices esofágicas. Hemorragia digestiva alta. Hemodiálisis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de vena cava superior (SVCS) es una entidad clínica conocida desde hace años, que se produce por una obstrucción total o parcial del flujo sanguíneo de la vena cava superior (VCS) en su recorrido hacia la aurícula derecha y cuya etiología ha ido evolucionando en las últimas décadas. Aunque la causa maligna sigue siendo la más frecuente (principalmente por tumores pulmonares no microcíticos), la benigna está aumentando en los últimos años por la utilización de dispositivos intravasculares, entre ellos los catéteres centrales¹⁻³.

En los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis es frecuente la utilización de catéteres permanentes o transitorios, cuyo uso está aumentando, ya sea por la edad o por comorbilidad de los pacientes. Por ello, el SVCS está en alza, sobre todo cuanto más tiempo se mantienen los accesos intravasculares; sin embargo, la prevalencia de SVCS en pacientes con problemas de acceso vascular no es del todo conocida⁴.

Los síntomas principales aparecen en la zona de cuello y cabeza, y se refieren como sensación de plenitud en la cabeza, disnea o tos. Los hallazgos clínicos se basan en la existencia de hinchazón en cara y cuello, tronco, extremidad superior, enrojecimiento de cara, cianosis, estridor, dificultad respiratoria e incluso síntomas neurológicos^{1,2,5}. La gravedad del cuadro depende de la velocidad de su instauración y hará que sea más o menos evidente la existencia de colateralidad venosa en tórax¹. Además de estos signos y síntomas habituales en el SVCS, existen otras presentaciones clínicas menos comunes como son la hemorragia digestiva alta (HDA) por varices esofágicas secundarias a la obstrucción de VCS. Se expone el caso de un paciente que presentó este inusual cuadro clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 27 años, con enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía por reflujo, que inicia hemodiálisis a los 11 años por fístula arteriovenosa (FAV) radiocefálica izquierda. Trasplante renal de los 12 a los 22 años, con nefropatía crónica del injerto que posteriormente requiere de trasplantectomía. Tórpida historia de accesos vasculares en hemodiálisis, reinicia hemodiálisis por FAV humerocefálica izquierda que se tromba, y se le coloca catéter permanente yugular derecho, que incluso precisa de recambio, durante 1 año. Posteriormente, FAV humerocefálica derecha con trombosis parcial, por lo que se realiza FAV

Correspondencia: María José Torres Sánchez

Centro de Hemodiálisis Nevada.

Periodista Francisco Javier Cobos, 7. 18014 Granada.

mjtosan@gmail.com

mediante interposición de prótesis de politetrafluoroetileno desde humeral a cefálica de brazo izquierdo, acceso que es el que actualmente se está utilizando. La FAV derecha se trombo-sa de forma total al mes.

Coincidiendo con la trombosis parcial de la FAV derecha y la realización de la FAV protésica izquierda, presenta un cuadro de HDA que precisa de politransfusión sanguínea por anemia grave. En la endoscopia digestiva alta (EDA) se aprecian 4 cordones varicosos medianos que no desaparecen con la insuflación, uno de ellos con puntos rojos en la porción proximal. Fue dado de alta estable sin signos de hemorragia. Un año antes se había realizado EDA de control por protocolo pretrasplante renal, con aparición de 3 cordones varicosos en tercio distal de tamaño medio y se había descartado hepatopatía, trombosis e hipertensión portal por ecografía.

Un año después de la EDA se realiza angio-TC (tomografía computarizada) de tórax donde se aprecia trombo en VCS antes de la entrada en aurícula derecha que oblitera la luz y que es origen de colateralidad; en ese momento se revisan TC previas y se aprecia la existencia de dicha patología (no informada) desde 1 año antes. Un año tras la primera HDA se realiza nueva EDA con la presencia de cordones esofágicos hacia el tercio medio del esófago y se colocan 5 bandas esofágicas.

Al mes de esta última EDA se produce nueva HDA con anemia menos importante y en EDA se aprecia aumento leve de las varices. A los 2 meses, nuevo episodio de HDA y tras la EDA se decide colocar bandas de ligadura por mayor dilatación varicosa. En ese tiempo se realiza una flebografía selectiva de la ácigos, identificando variz esofágica y se emboliza selectivamente usando *coils* y polidocanol el origen de la vena de drenaje esofágico sin afectar a colaterales.

Dos meses más tarde, una nueva EDA observa cordones varicosos en tercio medio, estables. En ese tiempo se realiza flebografía, observando oclusión de la VCS con colateralidad a través del sistema ácigos (figura 1).

Tres meses más tarde, la EDA de control aprecia aumento de las varices, que se extienden por todo el esófago, motivo por el cual se realiza nueva embolización selectiva de venas de drenaje esofágico. Dos meses más tarde, la EDA describe mejoría en el tamaño de los cordones varicosos.

Al mes se realizó angioplastia de VCS y se consiguió dilatar hasta 12 mm con buen resultado y sin necesidad de *stent* (figura 2), y a los 2 meses una nueva EDA de control observa mejoría del calibre de las varices.

Al mes y 2 meses de la angioplastia de VCS se realizan nuevas flebografías de control, donde se aprecia estabilidad de la estenosis previamente dilatada.

Tras la tercera HDA, los cuadros de anemia fueron menos importantes y tras la angioplastia de VCS y mejoría de las varices esofágicas, el paciente permaneció estable. Tras 1 año de la



Figura 1. Cavografía con oclusión de la vena cava superior y colateralidad a través fundamentalmente del sistema ácigos.

última EDA se realiza nuevo control sin cambios. El paciente se encuentra actualmente asintomático.

DISCUSIÓN

El SVCS se produce por dificultad de paso sanguíneo a través de la VCS, lo que provoca síntomas más o menos graves dependiendo de la rapidez de instauración¹. Históricamente se ha relacionado con procesos malignos hasta en un 80 % de los casos, pero hoy día es cada vez más frecuente que esta entidad



Figura 2. Resultado tras angioplastia de vena cava superior.

clínica sea secundaria a procesos benignos relacionados con la inserción de catéteres venosos que provocan estenosis o trombosis por lesión intrínseca de la pared del vaso; esta etiología se describe hasta en un 40 % de los portadores de dispositivos intravasculares^{1,2,6}. La utilización de catéteres en hemodiálisis es habitual, ya sea de forma transitoria o definitiva, si no se consigue otro tipo de acceso vascular, y ello contribuye al aumento de la incidencia de SVCS y otras complicaciones asociadas^{7,8}. Se han descrito factores de riesgo asociados a la aparición de SVCS como son el tipo de catéter utilizado, la ubicación de este, el tipo de material o la duración de la inserción^{6,9}. A este respecto se ha publicado la existencia de estenosis en el 41 % de los pacientes en hemodiálisis que mantenían catéter central durante más de 14 meses y, además, aunque clásicamente se ha asociado más estenosis a la inserción subclavia, a pesar de utilizar con menos frecuencia esta vía, sigue siendo común la aparición de SVCS^{4,6}.

Nuestro paciente portó, 3 años antes de la aparición de la clínica, un catéter venoso en yugular derecha durante 1 año, lo que indica la evolución lenta de la lesión vascular provocada con anterioridad¹⁰.

La aparición de HDA es una presentación clínica inusual en este cuadro clínico, aunque en la bibliografía se han descrito casos parecidos al de nuestro paciente, en los cuales la existencia de trombosis en VCS provocaba varices esofágicas¹¹⁻¹⁷. En algunas series se ha descrito aparición de varices esofágicas hasta en un 30 % de los pacientes que presentan obstrucción de la VCS¹¹.

En este paciente, las varices esofágicas se hicieron sintomáticas tras la realización de FAV protésica en el brazo; esta coincidencia puede tener que ver con la alteración de las presiones venosas, influida tanto por el SVCS como por la propia FAV¹⁷.

Las varices esofágicas, que clásicamente se deben a hipertensión portal, son el resultado del aumento de flujo de sangre hepatofugo y dan lugar a las llamadas varices ascendentes o "cuesta arriba", que se visualizan en porciones más distales del esófago. Sin embargo, las varices denominadas "downhill" ("cuesta abajo" o descendentes) se aprecian en el tercio superior del esófago y se han descrito de forma esporádica; princi-

palmente se atribuyen a la obstrucción de la VCS, que provoca inversión en la dirección del flujo normal de la sangre en el plexo esofágico superior. En estos casos, la angiografía realizada describe una oclusión proximal de la VCS con un sistema ácidos y hemiácidos desarrollado, formando colaterales para mejorar el flujo de la propia VCS¹⁴. Que la aparición de las varices sea a nivel superior del esófago o implique la totalidad de este depende del nivel de obstrucción de la VCS, ya sea por encima o por debajo del sistema ácidos^{11,16}. Las varices descendentes son de menor calibre y esto explica, en parte, el menor sangrado de las mismas comparado con las ascendentes¹¹.

En el caso presentado, la EDA visualizó varices en el tercio medio o distal esofágico, lo que diferencia a nuestro paciente de otros casos publicados en la bibliografía¹¹⁻¹⁷.

Cuando se presenta hemorragia de varices esofágicas, el tratamiento de elección es la técnica de ligadura con bandas, técnica que se prefiere a la esclerosis^{12,18}. Nuestro paciente precisó colocación de bandas en dos ocasiones.

Para intentar disminuir el riesgo de hemorragia, también se realizó embolización selectiva de ramas de la ácidos que alimentaban las varices esofágicas; esta técnica de embolización aplicada a los vasos que nutren las varices también se ha utilizado en otros casos¹⁹.

Sin embargo, en nuestro paciente la clínica, tanto de hemorragia digestiva como de edema facial y colateralidad en tórax, mejoró tras intervenir sobre la VCS. La realización de angioplastia es una técnica útil para repermeabilizar la VCS y ampliamente descrita; en ocasiones es necesaria la colocación de *stent* para mejorar los resultados de la técnica^{15-17,20}. En el caso descrito, la dilatación con balón de la zona de obstrucción fue suficiente para mejorar el flujo sanguíneo en VCS y, por el momento, el paciente se encuentra estable después de 1 año de evolución.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pinto Marín A, González Barón M. Superior vena cava syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:195-9.
- Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:37-42.
- Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev*. 2009;17:16-23.
- MacRae JM, Ahmed A, Johnson N, Levin A, Kiai M. Central vein stenosis: a common problem in patients on hemodialysis. *ASAIO J*. 2005;51:77-81.
- Nunnelee JD. Superior vena cava syndrome. *J Vasc Nurs*. 2007;25:2-5.
- Quinn KL, Smith CA. Nonmalignant superior vena cava syndrome. *J Gen Intern Med*. 2013;28:970-1.
- Madan AK, Allmon JC, Harding M, Cheng SS, Slakey DP. Dialysis access-induced superior vena cava syndrome. *Am Surg*. 2002;68:904-6.
- Di Iorio BR, Mondillo F, Bortone S, Nargi P, Capozzi M, Spagnuolo T, et al. Fourteen years of hemodialysis with a central venous catheter: mechanical long-term complications. *J Vasc Access*. 2006;7:60-5.
- Akoglu H, Yilmaz R, Peynircioglu B, Arici M, Kirkpantur A, Cil A, et al. A rare complication of hemodialysis catheters: superior vena cava syndrome. *Hemodial Int*. 2007;11:385-91.

10. Molhem A, Sabry A, Bawadekji H, Al Saran K. Superior vena cava syndrome in hemodialysis patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:381-6.
11. Siegel Y, Schallert E, Kuker R. Downhill esophageal varices: a prevalent complication of superior vena cava obstruction from benign and malignant causes. *J Comput Assist Tomogr.* 2015;39:149-52.
12. Tavakkoli H, Asadi M, Haghighi M, Esmaeili A. Therapeutic approach to "downhill" esophageal varices bleeding due to superior vena cava syndrome in Behcet's disease: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:43.
13. Kokubo M, Sasaki H, Sakai S, Murakawa S, Mori Y, Hirose H. Downhill esophageal varices due to superior vena cava syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1991;29:854-7.
14. Pop A, Cutler AF. Bleeding downhill esophageal varices: a complication of upper extremity hemodialysis access. *Gastrointest Endosc.* 1998;47:299-303.
15. Hussein FA, Mawla N, Befeler AS, Martin KJ, Lentine KL. Formation of downhill esophageal varices as a rare but serious complication of hemodialysis access: a case report and comprehensive literature review. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12:407-15.
16. Nayudu SK, Dev A, Kanneganti K. "Downhill" Esophageal Varices due to Dialysis Catheter-Induced Superior Vena Caval Occlusion: A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013;2013:830796.
17. Greenwell MW, Basye SL, Dhawan SS, Parks FD, Acchiardo SR. Dialysis catheter-induced superior vena cava syndrome and downhill esophageal varices. *Clin Nephrol.* 2007;67:325-30.
18. Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2534-41.
19. Ibis M, Ucar E, Ertugrul I, Boyvat F, Basar O, Ataseven H. et al. Inferior thyroid artery embolization for downhill varices caused by a goiter. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:543-5.
20. Tonak J, Fetscher S, Barkhausen J, Goltz JP. Endovascular recanalization of a port catheter-associated superior vena cava syndrome. *J Vasc Access.* 2015;16:434-6.

Interacción farmacológica entre ciclosporina y garcinia de cambogia. Riesgos de la fitoterapia

Rafael García-Delgado¹, Alberto Sánchez-Romero¹, Inmaculada Lorenzo-González², Rafael García-Molina³

¹ Servicio de Farmacología Clínica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

² Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

³ Laboratorio de Actividad Física y Función Muscular de Toledo. Universidad de Castilla-La Mancha

NefroPlus 2016;8(2):158-159

RESUMEN

Garcinia de cambogia en asociación con ciclosporina A puede producir incremento de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina A. Esta interacción se considera grave con riesgo de toxicidad por ciclosporina A y refuerza la necesidad de preguntar a los pacientes trasplantados por la toma de productos de fitoterapia o medicina alternativa.

Palabras clave: Monitorización ciclosporina A. *Garcinia cambogia*. Interacción farmacológica. Trasplante de riñón.

INTRODUCCIÓN

Se presenta un caso en el que la adición de un preparado de herboristería, garcinia de cambogia (GC), al tratamiento con ciclosporina A (CsA) se asoció con un aumento en las concentraciones sanguíneas de CsA. Dichas concentraciones disminuyeron tras la suspensión del preparado, lo que sugiere una interacción entre estos dos fármacos.

CASO CLÍNICO

Paciente de 45 años de edad, con trasplante renal desde hace 19 años en tratamiento con CsA, prednisona, micofenolato mofetilo, amlodipino y ranitidina. En los últimos 5 años se realizan controles analíticos semestrales con función renal conservada (creatinina entre 1,3 y 1,5 mg/dl) y valores sanguíneos de CsA estables; en el control analítico de junio de 2015, el valor se triplicó, pero no se hizo ajuste de dosis y al mes siguiente se repitió, bajando a 128 ng/ml (tabla 1).

Tras una nueva entrevista realizada antes de la extracción de la muestra del 10 de julio, el paciente reconoció que desde 10 días antes del control de junio venía tomando con finalidad adelgazante el preparado de Naturhouse cápsulas de GC 499 mg, a

una dosis de una cápsula/12 h. Tras el resultado analítico anómalo, el paciente no volvió a tomar dicho preparado.

Las muestras de sangre fueron extraídas por la mañana, 12 h tras la última toma de CsA. La técnica analítica utilizada fue inmunoanálisis de polarización fluorescente (Architect, Abbott).

DISCUSIÓN

La obesidad es un problema frecuente. Un tercio de la población de Estados Unidos se considera obesa (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30) y otro tercio se considera con sobrepeso (IMC ≥ 25). Se estima que un 15 % de esa misma población utiliza suplementos dietéticos para adelgazar. GC es el más vendido, con aproximadamente un millón de unidades/año¹. En España, según el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (ENRICA), la prevalencia de sobrepeso es del 39 %².

Tabla 1. Evolución temporal de los valores sanguíneos de ciclosporina A

Fecha	Dosis (mg/día)	Valor valle (ng/ml)
13-1-2015	175	89
1-6-2015	175	316
10-7-2015	175	128
23-10-2015	175	139

Correspondencia: Rafael García-Delgado

Servicio de Farmacología Clínica.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
Seminario, 4. 02006 Albacete.
rfcog@sescam.jccm.es

Existe la creencia de que la fitoterapia, como es el uso de “productos naturales”, está libre de riesgo y se suele ocultar a los profesionales, por lo que es más difícil detectar sus efectos adversos; además, al no considerarlos medicamentos se tienden a ocultar los eventos adversos, por pensar que no pueden ser debidos a estos productos. Todo esto deriva en una infraestimación de eventos³.

Sin embargo, la realidad es que deben tenerse las mismas precauciones que con cualquier otro producto y asegurar que cumplan las suficientes garantías sanitarias. Muchas de estas plantas carecen de estudios preclínicos de seguridad y pueden dar lugar a reacciones adversas e interacciones⁴. Se han descrito casos de fallo hepático agudo atribuidos a GC^{5,6}.

GC tiene una acción de inhibición enzimática y liberación de serotonina en el cerebro, que se traduce en disminución del apetito. Su principio activo es el ácido hidroxicitrico (HCA). El preparado concreto fue Naturhouse *Garcinia Cambogia*, que se presenta en cápsulas de 499 mg con un 50 % de contenido en HCA; la dosis recomendada es de dos cápsulas media hora antes de las comidas principales.

En ensayos clínicos para demostrar la eficacia de GC no se observaron diferencias ni de peso ni de masa corporal entre los grupos de tratamiento y placebo⁷.

La CsA es un fármaco inmunosupresor de uso frecuente en el tratamiento antirrechazo del trasplante renal. Se han descrito numerosas interacciones farmacocinéticas⁸. También se han comunicado interacciones con hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*, que provoca descenso de los valores sanguíneos y riesgo de rechazo⁹, y con hierba del clavo, *Geum chiloense*, que aumenta los valores con riesgo de toxicidad¹⁰. Los autores recomiendan incorporar en la anamnesis el interrogatorio sobre el uso de medicina alternativa, especialmente el empleo de hierbas.

La interacción entre CsA y GC no está descrita en las bases de datos. El signo de alerta de esta posible interacción fue la triplicación de la concentración sanguínea de CsA. No apareció clínica de toxicidad, probablemente porque esta concentración se detectó precozmente y el paciente suspendió la toma del producto para adelgazar.

La secuencia o curso temporal del acontecimiento es compatible con la interacción. A los 10 días del inicio de la toma de GC, el valor sanguíneo de CsA se triplicó y, tras la suspensión, volvió a bajar hasta estabilizarse en los siguientes controles en valores similares a los previos al acontecimiento descrito.

Es improbable la influencia de otros fármacos en la interacción; es cierto que existen casos descritos con elevación del valor de CsA en asociación con amlodipino¹¹, pero el paciente venía tomándolo con anterioridad al acontecimiento y siguió con posterioridad sin que se modificara su dosis.

El análisis de este caso, según la DIPS (escala de probabilidad de interacciones entre fármacos), mostró una puntuación alta (5) correspondiente a interacción probable¹².

La interacción puede considerarse grave: triplicó la concentración de CsA, con riesgo de toxicidad; en este caso no se produjo probablemente por la detección precoz y suspensión de GC.

La publicación de este caso de interacción entre CsA y GC grave con riesgo de toxicidad por CsA, refuerza la necesidad de preguntar a los pacientes trasplantados por la toma de productos de fitoterapia o medicina alternativa.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lobb A. Hepatotoxicity associated with weight-loss supplements: A case for better post-marketing surveillance. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1786-7.
2. Rodríguez Artalejo F. Epidemiología de la obesidad en España: estudio ENRICA. *Revista Española de Obesidad*. 2011;9:65.
3. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systemic review. *Obes Rev*. 2005;6:93-111.
4. De Villar NGP, Loria V, Monereo S. Tratamientos “alternativos” de la obesidad: mito y realidad. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:500-10.
5. Corey R, Tuesday Werner K, Singer A, Moss A, Smith M, Noelting J, et al. Acute liver failure associated with *Garcinia cambogia* use. *Ann Hepatol*. 2016;15:123-6.
6. Stevens T, Qadri A, Zein NN. Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement hydroxycitric acid. *Ann Int Med*. 2005;142:477-8.
7. Heymsfield SB, Allison DB, Vasselli JR, Pietrobello A, Greenfield D, Nunez C. *Garcinia cambogia* (hydroxycitric acid) as a potential anti-obesity agent. *JAMA*. 1998;280:1596-600.
8. Sabaté Salvía I, González Alba JM, Ferré Masferrer M. Interacciones farmacológicas con la ciclosporina A. Recomendaciones para la interpretación de los resultados. *Química Clínica*. 2001;20:235-49.
9. Ruschitzka F, Meier P, Turina M, Lüscher T, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*. 2000;355:548-9.
10. Duclos J, Goecke H. “Hierba de clavo” (*Geum chiloense*) interfiere niveles de ciclosporina: potencial riesgo para trasplantados. *Rev Med Chile*. 2001;129:789-90.
11. Pesavento TE, Jones PA, Julian BA, Curtis JJ. Amlodipine increases cyclosporine levels in hypertensive renal transplant patients: results of a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:831-5.
12. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41:674-80.

Hipertensión arterial maligna con microangiopatía trombótica e insuficiencia renal grave. Diagnóstico diferencial con otras microangiopatías trombóticas primarias. A propósito de un caso

José María Peña Porta¹, Alba Martínez Burillo¹, Manuel Moros García², Amalia Perona Caro¹, Rafael Álvarez Lipe¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

NefroPlus 2016;8(2):160-165

RESUMEN

La hipertensión arterial maligna puede presentarse en forma de insuficiencia renal grave, en ocasiones acompañada de microangiopatía trombótica, que se manifiesta en forma de anemia hemolítica no inmune y trombocitopenia. En estos casos, inicialmente puede resultar difícil diferenciarla de otros procesos con características similares de presentación, fundamentalmente la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome hemolítico urémico atípico. El manejo de estos tres cuadros difiere sustancialmente, por lo que es fundamental disponer de algunas claves clínicas precoces para realizar el diagnóstico diferencial. Presentamos el caso de un paciente que debutó con hipertensión arterial maligna, microangiopatía trombótica e insuficiencia renal grave. Realizamos una revisión sobre todos los aspectos mencionados.

Palabras clave: Hipertensión arterial maligna. Microangiopatía trombótica. Anemia hemolítica microangiopática. Púrpura trombótica trombocitopénica. Síndrome hemolítico urémico atípico. Hemodiálisis.

CASO CLÍNICO

Paciente de 40 años, pakistaní. Temporero en la agricultura. Fumador de larga evolución. Sin revisiones ni medicación habitual.

Un mes antes del ingreso acudió al centro de salud por cefalea y malestar general, detectándose hipertensión arterial (HTA) grado III (220/115 mmHg), y se inició un hipotensor. El cumplimiento no fue estricto. Posteriormente, 10 días antes del ingreso inicia cuadro de epigastralgia, náuseas y disminución de la ingesta. No refería cefalea, ni otra sintomatología. Ante la persistencia de la epigastralgia consultó en urgencias de nuestro hospital.

Exploración física: presión arterial (PA) 243/132 mmHg; auscultación cardíaca, tonos rítmicos con soplo sistólico aórtico; auscultación pulmonar, normoventilación; abdomen blando, de-presible, doloroso en epigastrio, signo del rebote negativo, peristaltismo conservado; extremidades inferiores, no edemas ni signos de trombosis venosa; no signos de focalidad neurológica; en el fondo de ojo presentaba retinopatía hipertensiva grado IV en ambos ojos, con hemorragias y exudados en 360° de retina, edema perivascular, hemorragias peripapilares, papiledema y estrella macular (figura 1); electrocardiograma con signos de hipertrofia ventricular con sobrecarga sistólica; radiografía de tórax, cardiomegalia sin signos de descompensación.

Análisis de urgencias: destacaba una insuficiencia renal grave (creatinina sérica 7,9 mg/dl). Otros parámetros: Na 135 mEq/l; K 3,99 mEq/l; Cl 92,2 mEq/l; pH 7,47; pCO₂ 35 mmHg; HCO₃Na 23,3 mmol/l. En el hemograma destacaba una anemia y plaquetopenia con: hemoglobina 9,9 g/dl; leucocitos 6.500/μl; plaquetas 70.000/μl. La hemostasia era normal. En el frotis de sangre periférica no se detectaban esquistocitos. Sedimento urinario 1-5 hematíes/campo; proteinuria +++ en tira reactiva. Ecografía: riñones de tamaño normal, simétricos, con aumento de la ecogenicidad sin apreciar dilatación del sistema colector.

Correspondencia: José María Peña Porta

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Avenida San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

jpenaporta@gmail.com

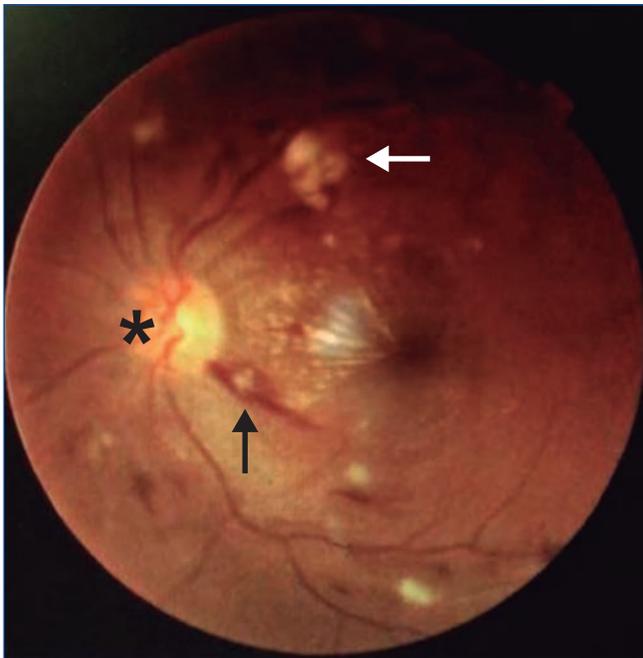


Figura 1. Fondo de ojo realizado al ingreso que muestra hemorragias (flecha negra), exudados algodonosos (flecha blanca) y edema de papila (asterisco).

Se trató con perfusión de solinitrina intravenosa durante 12 h, con mejoría parcial de las cifras tensionales, y posteriormente se iniciaron hipotensores orales (diurético del asa, antagonista del calcio, antagonista de los receptores de la angiotensina II, bloqueador alfa), con progresiva mejoría tensional.

El tercer día, la creatinina sérica alcanzó el pico de 9,3 mg/dl, a pesar de diuresis adecuada. Por ello se inició hemodiálisis y, no pudiendo descartar una enfermedad glomerular primaria, se administraron tres bolos de 500 mg de metilprednisolona en días sucesivos, con pauta oral posterior a dosis de 80 mg. No se indicó realizar una biopsia renal ante el imperfecto control tensional y la persistencia de la trombopenia.

Un segundo frotis realizado el cuarto día del ingreso detectó esquistocitos en sangre periférica, junto con test de Coombs directo negativo, lactatodeshidrogenasa (LDH) 497 U/l (valores normales [vn]: 135-225 U/l) y haptoglobina < 7,44 mg/dl (vn: 50-150), todo ello sugestivo de anemia hemolítica de origen microangiopático. Se realizó extracción para la determinación de ADAMTS13 (*A Disintegrin and Metalloproteinas with ThromboSpondin type 1 motif, member 13*), que se envió a un laboratorio externo.

Otros parámetros analíticos séricos fueron: proteínas totales 6,7 g/dl; albúmina 3,55 g/dl; colesterol 164 mg/dl; calcio 8,94 mg/dl; fósforo 8,19 mg/dl; GOT 18 U/l; GPT 21 U/l; FA 89 U/l; GGT 19 U/l; bilirrubina 0,43 mg/dl; PTH 453 pg/ml (vn: 14-72); vitamina D 11,75 ng/ml (vn: 30-150); TSH 0,74 μU/ml (vn: 0,55-4,78); cortisol basal 18,8 μg/dl; vitamina B₁₂ 139 pg/ml (vn: 160-450); ácido fólico 7,05 ng/ml (vn: 3,1-19,9). B-2-mi-

croglobulina 20,5 μg/ml (vn: 1,09-2,53). Serologías de VHB, VHC y VIH negativas. En orina la proteinuria era 1,32 g/24 h. La inmunofijación no detectó paraproteínas monoclonales.

El estudio de autoinmunidad fue: IgG 1.160 mg/dl (vn: 768-1.632); IgM 80,2 mg/dl (vn: 60-263); IgA 275 mg/dl (vn: 68-378); IgE 607 mg/dl (vn: 0-180); C 3 86,7 mg/dl (vn: 79-152); C 4 23,8 mg/dl (vn: 10-40); factor B 31,4 mg/dl (vn: 10-40); proteína C reactiva 0,38 mg/dl (vn: 0,02-0,61); ASO 34,8 UI/ml (vn: 0-330); DNASA B < 50 UI/ml (vn: 0-200); anticuerpos frente a membrana basal negativo; C-ancas negativo; P-ancas negativo; ANA negativo; anti-ADN bicatenario negativo; factor reumatoide < 20 UI/ml (vn: 0-20); anticuerpos anticardiolipina negativos; anticuerpos antitiroideos normales.

Se inició estudio de HTA secundaria. La determinación de tóxicos incluyendo cocaína fue negativa. Las catecolaminas y metanefrinas en orina eran normales. Los valores de renina y aldosterona no estaban alterados. Una arteriografía renal resultó normal, descartando la HTA vascularrenal. En el ecocardiograma presentaba patrón de hipertrofia concéntrica ventricular izquierda, con llenado restrictivo y con grosor del septo y la pared posterior de 15 mm.

El tratamiento hipotensor consiguió controlar óptimamente la PA. De modo paralelo se normalizó la cifra de plaquetas y desaparecieron los signos de hemólisis. Tras ello se practicó una biopsia renal percutánea, que evidenció como signo más llamativo una afectación difusa y grave de las arteriolas renales, mostrando lesiones de endarteritis proliferativa (figura 2) y estrecha-

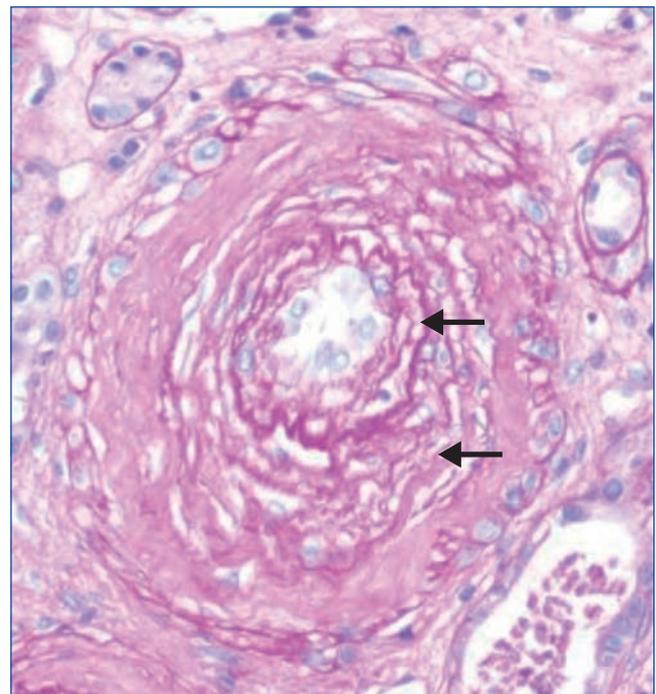


Figura 2. Fibrosis subintimal de la pared arteriolar con desdoblamiento de las fibras elásticas (flechas). Tinción de PAS (magnificación ×10).

miento de las luces junto con lesiones de necrosis fibrinoide en la pared (figura 3). Los glomérulos presentaban cambios isquémicos sin presencia de trombos en la luz de los capilares. Se detectaban signos de discreta nefritis tubulointersticial. La inmunofluorescencia era negativa.

Se recibió el resultado del ADAMTS13, que fue normal, descartándose la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Respecto al síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), no se solicitó un estudio genético ante la normalidad de los valores séricos del complemento y las características clínicas y evolutivas del cuadro, que nos llevaron a descartar esta etiología por exclusión.

En la evolución posterior suspendimos los corticoides y ante la ausencia de recuperación de la función renal el paciente fue incluido definitivamente en programa de hemodiálisis. Un segundo fondo de ojo realizado mes y medio después del primero mostró la completa reversibilidad de las lesiones de retinopatía hipertensiva.

Los diagnósticos finales fueron los de HTA de origen esencial malignizada, que cursó con microangiopatía trombótica (MAT) e insuficiencia renal terminal secundaria a la grave afectación vascular intrarrenal.

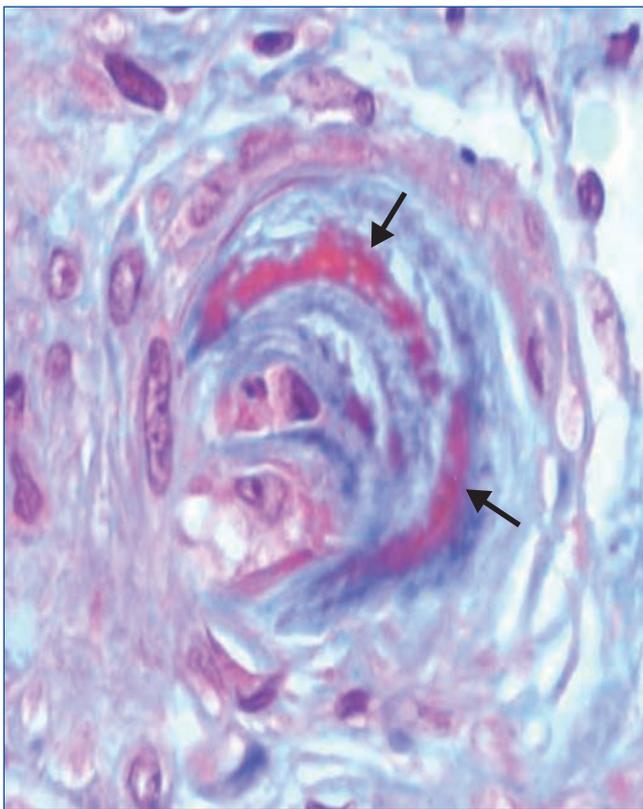


Figura 3. Arteriola renal con lesiones de necrosis fibrinoide en la pared (flechas). Tinción de tricrómico de Masson (magnificación ×20).

DISCUSIÓN

El caso aquí presentado ilustra la dificultad inicial para diferenciar los casos que se presentan con HTA maligna que cursa con MAT —circunstancia que fue descrita por primera vez en 1954¹ y que según la bibliografía se produce en un 20-40 % de los casos²⁻⁴— de las MAT primarias, entre las que destacan por su trascendencia el SHUa secundario a alteraciones en los componentes del complemento y la PTT⁵⁻⁷. A destacar que se ha descrito que estas dos enfermedades pueden presentarse con HTA maligna⁸⁻¹¹. Para diferenciar las tres entidades se debe recurrir a datos clínicos o analíticos, pero algunos de estos pueden demorarse en su resultado, como el ADAMTS13, necesario para descartar una PTT, que en la mayoría de centros como el nuestro debe remitirse a un laboratorio externo y esperar varios días para conocer el resultado. En el caso del SHUa, los resultados de los estudios genéticos se pueden demorar mucho más, por lo que en la práctica el diagnóstico inicial suele ser de exclusión. No obstante hay que mencionar que se ha descrito que en algunas series hasta un 14 % de casos catalogados inicialmente como HTA maligna presentaban una alteración hereditaria del complemento¹². Cabe preguntarse si este bajo porcentaje justifica la realización del estudio genético en todos los casos, como el aquí presentado.

Las implicaciones prácticas son importantes. Si se sospecha una PTT está indicado el inicio de sesiones de plasmaféresis, procedimiento que no es inocuo¹³. En caso de sospechar un SHUa estaría indicado iniciar tratamiento con eculizimab, fármaco que posiblemente haya que mantener de por vida, cuyos protocolos de administración todavía no están bien definidos y que hoy por hoy es una terapia muy onerosa¹⁴. Si finalmente el diagnóstico se decanta por una HTA maligna, cuyo origen obviamente habría que dilucidar, el tratamiento indicado es el del control de las cifras tensionales. Trabajos previos han mostrado cómo de modo paralelo al control tensional se normalizan los signos de MAT³, hecho que se produjo también en nuestro caso. En una publicación reciente se muestra cómo el grado de incertidumbre inicial llevó a los clínicos a indicar plasmaféresis hasta en un tercio de los casos de pacientes que finalmente eran portadores de una HTA maligna con MAT, pero en los que de inicio no se podía descartar fehacientemente una PTT⁴. En este trabajo se analiza una serie de 19 casos bien documentados. Los síntomas más frecuentes de presentación fueron neurológicos o gastrointestinales como náuseas/vómitos (42 %) o dolor abdominal. Todos los pacientes presentaban datos de insuficiencia renal grave (creatinina media 5,2 mg/dl). No obstante, la trombopenia era relativamente modesta (media de recuento plaquetario 60.000/ μ l). Tras alcanzar el control de la HTA, la mayoría mostró una mejoría de la sintomatología de presentación (100 %) y de la cifra de plaquetas (84 %). No obstante, solo en el 58 % de los casos se objetivó una mejoría significativa de la función renal. Más de la mitad de los pacientes (53 %) precisaron hemodiálisis⁴. Este perfil de pacientes descrito coincide con el de nuestro caso, en el que llama la atención que el motivo de consulta fue únicamente una epigastralgia.

Para orientarnos en el diagnóstico diferencial, algunos autores han descrito una serie de datos clínicos y analíticos que pueden

ayudar a diferenciar estas entidades^{4,15,16} (tabla 1). Cabe destacar la importancia de la realización precoz de un fondo de ojo^{17,18}. No obstante, ya se ha comentado que se han descrito algunos casos esporádicos de SHUa y PTT que debutaron con HTA maligna acompañante⁸⁻¹¹. En nuestro paciente existía una barrera idiomática que dificultaba de modo notorio la anamnesis. Por ello, entre las primeras pruebas realizadas, el fondo de ojo y el ECG cobraron especial importancia a la hora de atribuir a la HTA la presumible etiología de la MAT.

En nuestro caso, dada la incertidumbre diagnóstica inicial, se instauró tratamiento con esteroides ante la posibilidad de una enfermedad glomerular primaria. Entre ellas se ha descrito la nefropatía IgA que debuta con HTA maligna¹⁹. Con los resultados de la biopsia se suspendieron los esteroides.

En las series clásicas sobre HTA maligna, la HTA esencial no era la principal etiología. En la revisión de Kincaid-Smith de 1991 representaba el 20 % de los casos²⁰. No obstante, en series más contemporáneas, como la del grupo español del Hospital 12 de Octubre, la HTA esencial representa sin duda la primera causa, y abarca hasta el 75 % de los pacientes¹⁷. Por lo tanto, aunque en casos como el nuestro está indicado descartar causas de HTA secundaria²¹, no debe resultar extraño que los resultados sean negativos. Diversos autores señalan que el principal factor de-

sencadenante de la malignización de la HTA esencial es el mal cumplimiento o el abandono del tratamiento^{17,22}.

En nuestro paciente, los hallazgos histológicos de la biopsia renal eran los previamente descritos en casos similares²²⁻²⁵. Mostraron lesiones vasculares graves secundarias a la HTA como responsables del daño renal. En el riñón, las lesiones más características son la necrosis fibrinoide y la endarteritis proliferativa. La necrosis fibrinoide es posiblemente el resultado de la lesión endotelial por la propia hipertensión, con el depósito de proteínas plasmáticas (fibrina) en el subendotelio. Esta lesión se reconoce como eosinofílica con detritus de células musculares necróticas y restos proteicos en la pared arteriolar. La endarteritis proliferativa (hiperplasia o proliferación miointimal) se caracteriza por un engrosamiento de la íntima constituido por células musculares lisas, restos de membrana basal y mucopolisacáridos, que conlleva un importante estrechamiento de la luz vascular con el consiguiente aumento de la resistencia al flujo de sangre e isquemia parenquimatosa²⁶. En algunos casos puede observarse proliferación en capas de cebolla. En el modelo animal, la lesión más característica es la necrosis fibrinoide, mientras que en el hombre esta lesión se observa raramente, quizá debido a que la presencia de sintomatología condiciona la instauración de tratamiento antes de desarrollarse la necrosis de la pared vascular. La lesión que con más frecuencia se observa en el riñón humano es una arteriosclerosis hiperplásica y una esclerosis glomerular isquémica. Algunos autores han reportado la presencia adicional de microtrombos de fibrina intraglomerulares, que en nuestro caso, al igual que en otras series²⁷, no se detectaron.

Respecto a la fisiopatología de la HTA maligna, puede decirse que la suma de factores genéticos²⁸ y ambientales conduce a un grado crítico de HTA, sobre el que inciden factores locales y sistémicos, reflejo de un desequilibrio entre los mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores, y un incremento de la actividad simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona en íntima asociación con la disfunción endotelial¹⁷. Todos estos mecanismos dan lugar a una lesión de la pared vascular que permite el paso al endotelio de factores plasmáticos (necrosis fibrinoide) que causan un estrechamiento y una obliteración de la pared vascular. El cuadro clínico se caracteriza por una afectación multiorgánica y sus manifestaciones dependen, entre otras, de su repercusión cardíaca, cerebral y renal. No está claro por qué unos pacientes cursan con MAT y otros no. A este respecto se ha sugerido la participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En un estudio, al comparar 2 grupos de pacientes, unos con HTA grave y otros con HTA maligna, estos últimos presentaban mayores valores de actividad de renina plasmática (ARP) y de aldosterona. Además existía una asociación lineal positiva entre ARP y valores de LDH, marcador de hemólisis. Lo mismo sucedía con la creatinina²⁹. Por ello, este y otros autores justifican el empleo de hipotensores del grupo de los IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina)/ARA II (antagonistas del receptor de la angiotensina II) en estos pacientes con el objeto de contrarrestar esta activación^{17,29}. El hecho de que en nuestro paciente ya se hubiera iniciado tratamiento con ARA II cuando se tomó la muestra de renina y aldosterona, qui-

Tabla 1. Posible diagnóstico diferencial entre hipertensión arterial (HTA) maligna frente a púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)/síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) en pacientes con HTA grave y microangiopatía trombótica (MAT)

A favor de HTA maligna

-
- Cifras de PA extremas (PAD > 130 mm Hg)
-
- Antecedentes de HTA no controlada
-
- Signos de cardiopatía hipertensiva o retinopatía grado III-IV
-
- Mayor actividad de ADAMTS13
-
- Normalidad de los componentes del complemento
-

A favor de PTT/SHUa

-
- Trombopenia muy grave (plaquetas < 20.000)
-
- Presencia de HTA pero sin retinopatía
-
- Historia de MAT y/o trombopenia sin HTA
-
- Ausencia de recuperación de la trombopenia y la hemólisis a pesar del control tensional y sin plasmaféresis
-

ADAMTS13: *A Disintegrin and Metalloproteninasa with ThromboSpondin type 1 motif, member 13*; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica.

zá influyó en que los resultados de estos parámetros no estuvieran elevados. En la serie de Akimoto et al³, 7 de 16 pacientes presentaban MAT. La etiología fue HTA esencial en el 56 %. Estos autores señalan que sus observaciones les llevan a considerar que la vasculatura de los pacientes con MAT puede ser más vulnerable que la de los pacientes sin MAT respecto al efecto de la HTA incontrolada. La vasculatura puede estar afectada por el daño endotelial inducido por la aldosterona elevada. Las diferentes etiologías de la HTA pueden determinar también la susceptibilidad endotelial al incremento de la PA. En otro estudio que revisó 97 casos de HTA maligna, 26 de ellos presentaban anemia hemolítica microangiopática (AHMA). Los autores señalan que la presencia de AHMA en pacientes con HTA maligna es un importante factor predictor, tanto de la insuficiencia renal como de su recuperación².

Respecto al pronóstico de la HTA maligna, existe una serie de factores descritos que influyen en la supervivencia renal, pues hoy en día, contrariamente a lo que sucedía antaño, con el advenimiento de los modernos tratamientos hipotensores la

supervivencia del paciente no suele estar comprometida. Estos factores, entre los que cabe mencionar el grado de insuficiencia renal y el grado de control de la PA, pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o a lo largo de la evolución¹⁶. A destacar la importancia pronóstica de la proteinuria, puesta de relieve por el grupo español del Hospital 12 de Octubre³⁰.

En resumen, presentamos un caso que ejemplifica la dificultad para diferenciar inicialmente la HTA maligna asociada a MAT de las otras MAT primarias como la PTT y el SHUa, con presentación clínica similar. Para el diagnóstico diferencial y la toma de decisiones terapéuticas precoces existen una serie de datos clínicos y analíticos (tabla 1), que pueden ayudar a los especialistas encargados de estos pacientes a orientar los casos desde el punto de vista práctico.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foerster J. Red cell fragmentation syndromes. En: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Rodgers G, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. p. 1305-28.
2. Van den Born BJ, Honnevier UPF, Koopmans RP, Van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*. 2005;45:246-51.
3. Akimoto T, Muto S, Ito C, Takahashi H, Takeda S, Ando Y, et al. Clinical features of malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33:77-83.
4. Khanal N, Dahal S, Upadhyay S, Bhatt VR, Bierman PJ. Differentiating malignant hypertension induced thrombotic microangiopathy from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Adv Hematol*. 2015;6:97-102.
5. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654-66.
6. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2013;33:27-45.
7. 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.
8. Monnens L, Draver J, De Jong M. Malignant hypertension in a child with hemolytic-uremic syndrome treated with captopril. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:583-5.
9. Totina A, Iorember F, El-Dhar SS, Yosypiv IV. Atypical hemolytic-uremic syndrome in a child presenting with malignant hypertension. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52:183-6.
10. Rafiq A, Tariq H, Abbas N, Shenoy R. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2015;16:109-14.
11. Vuylsteke P, Knockaert DC, Blockmans D, Arnout J, Vanderschueren S. Abdominal pain, hypertension, and thrombocytopenia. *Lancet*. 2003;362:1720.
12. Noris M, Caprioli J, Bresina E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-59.
13. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010;116:4060-9.
14. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2169-81.
15. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? *Hypertens Res*. 2005;28:89-95.
16. Khanna A, McCullough PA. Malignant hypertension presenting as hemolysis, thrombocytopenia, and renal failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:255-9.
17. Morales E, González R, Gutiérrez E, Gutiérrez-Solís E, Segura J, Praga M. Hipertensión arterial maligna. Una visión actualizada. *NefroPlus*. 2011;4:34-43.
18. Abdalla H, Alfishawy M, Babigumira M, Bashir T. Malignant hypertension and thrombotic thrombocytopenic purpura: false friends. *Am J Case Rep*. 2015;16:374-6.
19. Sevillano AM, Cabrera J, Gutiérrez E, Morales E, Mérida E, Huerta A, et al. Hipertensión arterial maligna: una forma de presentación de la nefropatía IgA con mal pronóstico. *Nefrología*. 2015;35:42-9.
20. Kincaid-Smith P. Malignant hypertension. *J Hypertens*. 1991;9:893-9.
21. Santamaría R, Gorostidi M. Hipertensión arterial maligna: cuándo y cómo debe investigarse. *NefroPlus*. 2015;7:11-21.

22. Shavit L, Reinus C, Slotki I. Severe renal failure and microangiopathic hemolysis induced by malignant hypertension – case series and review of literature. *Clin Nephrol.* 2010;73:147-52.
23. Nzerue C, Oluwole K, Adejorin D, Paueksakon P, Fremont R, Akatue R, et al. Malignant hypertension with thrombotic microangiopathy and persistent acute kidney injury (AKI). *Clin Kidney J.* 2014;7: 586-9.
24. Beutler JJ, Koomans HA. Malignant hypertension: still a challenge. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:2019-23.
25. Soler MJ, Parrilla J, Vázquez S, Orfila A, Lloveras J. Hipertensión arterial maligna en un adulto joven. *Nefrología.* 2004;24: 81-4.
26. Botey Puig A, Poch López de Briñas E. Hipertensión maligna. *Hipertension.* 2000;17:198-207.
27. Zhang B, Xing CH, Yu X, Sun B, Zhao X, Qian J. Renal thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension. *Hypertens Res.* 2008;31:479- 83.
28. Van den Born BJ, Van Montfransa GA, Uitterlindenb AG, Zwidermanc AH, Koopmansd RP. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene is associated with the risk of malignant hypertension in white patients. *J Hypertens.* 2007;25:2227-33.
29. Van den Born BJ, Koopmans RP, Van Montfrans GA. The renin-angiotensin system in malignant hypertension revisited: plasma renin activity, microangiopathic hemolysis, and renal failure in malignant hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20:900-6.
30. González R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3266-72.

Síndrome de Gitelman y gestación a término

Erika Lozano Rincón¹, José Luis Merino Rivas², Beatriz Espejo Marchante²,
Vicente Paraíso Cuevas²

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario del Henares. Coslada, Madrid

² Sección de Nefrología. Hospital Universitario del Henares. Coslada, Madrid

NefroPlus 2016;8(2):166-169

RESUMEN

El síndrome de Gitelman es una tubulopatía infrecuente que habitualmente cursa con hipopotasemia e hipomagnesemia. El embarazo, fisiológicamente, implica cambios que incluyen una mayor necesidad de aportes iónicos. La asociación de síndrome de Gitelman y embarazo está descrita en muy pocos casos y su manejo excepcional requiere un control exhaustivo. Se presenta dicha situación en una mujer de 41 años, y se describen las dificultades terapéuticas y su control durante la gestación.

Palabras clave: Gitelman. Embarazo. Hipopotasemia. Hipomagnesemia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gitelman (SG) es un trastorno tubular que afecta a la actividad del cotransportador cloro-sodio (CTCN) sensible a tiazidas y a los canales de magnesio localizados en el túbulo contorneado distal (TCD); se caracteriza por hipokaliemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica, hipocalciuria e hiperaldosteronismo hiperreninémico sin hipertensión arterial, debido a una mutación del gen *SLC12A3* localizado en el cromosoma 16q13, que muestra una transmisión autosómica recesiva^{1,2}.

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes presentan síntomas leves neuromusculares, de inicio en la infancia tardía o en la juventud. Los episodios intercurrentes suelen empeorar las alteraciones electrolíticas, con manifestaciones clínicas variables. Se presenta el curso clínico, el enfoque terapéutico planteado y la evolución de un paciente de 41 años diagnosticada de SG que desarrolla una gestación a término.

CASO CLÍNICO

Mujer de 41 años, diagnosticada de SG hacía 5 años debido a las mutaciones *p.Ser350Leu* y *p.Leu859Pr*. En situación clínica estable, en tratamiento oral con cloruro potásico, hidróxido de magnesio y espironolactona, expresó su deseo de ser madre

mediante fecundación in vitro. En ese momento, basándonos en las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA) de uso de fármacos en el embarazo, se estimó conveniente la conversión a amiloride (categoría B) en sustitución de espironolactona (categoría C)^{3,4}. Las cifras de K y de Mg se mantuvieron en torno a 3,4 mmol/l y 1,8 mg/dl, respectivamente. La dosificación oral estaba condicionada por una intolerancia digestiva a dosis elevadas de Mg.

Una vez realizado el procedimiento, con la gestación en curso, se establecieron controles analíticos cada 2-3 semanas. Se ajustaron los aportes orales sobre la base de las cifras iónicas, con incremento de la dosis de amiloride de 5 a 10 mg/día. Se estableció de forma consensuada que si los valores de K eran < 3 mmol/l o los de Mg eran < 1 mg/dl o, independientemente de los valores, se acompañaba de sintomatología, se recurriría a suplementación intravenosa. Durante el embarazo, los valores séricos de K y Mg se monitorizaron estrechamente, y oscilaron entre 2,7 y 3,6 mmol/l y 0,5 y 1,9 mg/dl, respectivamente (figura 1).

Durante el embarazo presentó dos ingresos, el primero en la semana 13 de gestación debido a hipomagnesemia de 0,8 mg/dl e hipopotasemia de 2,9 mmol/l, ambas asintomáticas y sin repercusión fetal, que se resolvieron mediante la administración intravenosa de sulfato magnésico y cloruro potásico durante 2 semanas, presentando al alta hospitalaria una magnesemia de 1,7 mg/dl y una kaliemia de 3 mmol/l, por lo que se intensificó el tratamiento oral, hasta alcanzar dosis de 8,4 g/día de hidróxido de magnesio y 12.000 mg/día de cloruro potásico. Los controles posteriores mostraron cifras de magnesemia > 1 mg/dl y kaliemia > 3 mEq/l, y dichos límites se establecieron como los de seguridad para mantener un tratamiento oral ex-

Correspondencia: José Luis Merino Rivas

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario del Henares.

Av. de Marie Curie, 2. 28822 Coslada, Madrid.

jluis.merino@salud.madrid.org

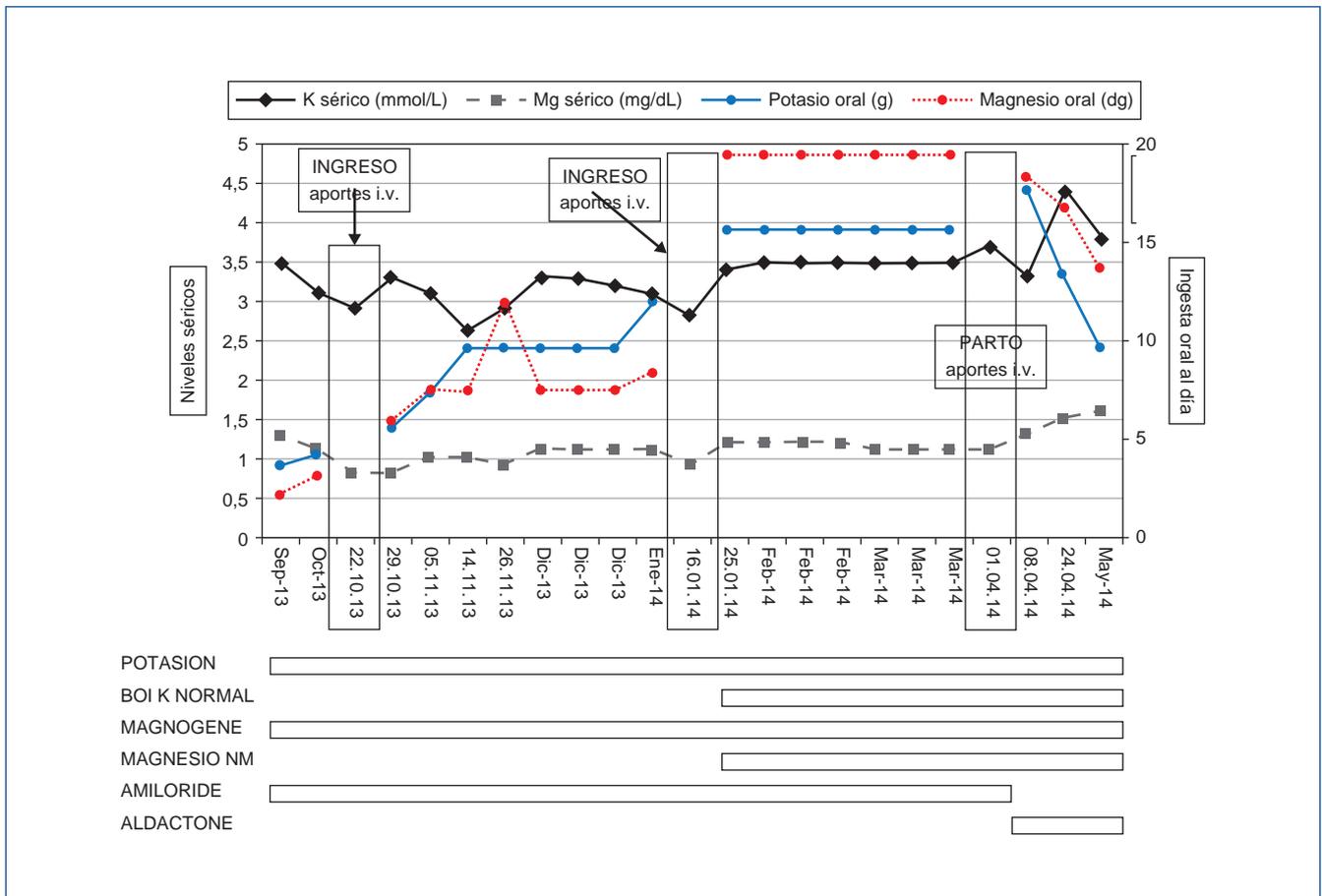


Figura 1. Evolución de los valores de K y Mg séricos y las dosis orales durante el seguimiento.

Fechas de ingreso: 22-10-2013 y 16-1-2014. Fecha ingreso por parto: 1-4-2014. Potasio cápsulas: 600 mg; Boi K normal comprimidos: 1.000 mg; Magnogene: 53 mg, y Magnesio NM: 200 mg. Amiloride: 10 mg. Aldactone: 50 mg. i.v.: intravenosos.

clusivo. A los 6 meses de gestación fue necesario un segundo ingreso de 1 semana de duración por hipomagnesemia de 0,9 mg/dl e hipopotasemia de 2,8 mmol/l. Pese a ello, el embarazo transcurrió sin complicaciones y la paciente permaneció asintomática durante este. Finalmente, a las 39+3 semanas de gestación, en situación de estabilidad electrolítica, ingresó para la realización de cesárea electiva. Los valores de K y Mg séricos al ingreso fueron de 3,6 mmol/l y 1,7 mg/dl, respectivamente. Se realizó el procedimiento quirúrgico sin complicaciones. Los aportes intravenosos de sulfato de magnesio y cloruro potásico se mantuvieron durante el perioperatorio.

El recién nacido no presentó complicaciones, tenía un peso de 3.010 g y un test de Apgar de 8/9. La paciente fue dada de alta 5 días después de la intervención, con valores de K y Mg séricos de 3,3 mmol/l y 1,3 mg/dl, respectivamente, con una buena situación clínica. Posteriormente se reinstauró la pauta de suplementación oral de hidróxido de magnesio y de cloruro potásico. A su vez se reinició el tratamiento con espironolactona (50 mg/día) durante el período de lactancia, dada su mínima eliminación en la leche materna y su mayor eficacia para el control iónico, suspendiéndose el tratamiento con amiloride.

DISCUSIÓN

El SG es un trastorno tubular hereditario que se transmite mediante herencia autosómica recesiva. Afecta a la actividad del CTCN sensible a tiazidas localizado en el TCD y se debe a una mutación en el gen *SLC12A3*, la cual inactiva este cotransportador. Se han podido identificar más de 140 mutaciones diferentes a lo largo de toda la proteína que codifica dicho gen e incluso, en una minoría de pacientes, se han identificado mutaciones en el gen *CLCNKB*, que codifica para el canal de cloro, y se considera una variante del síndrome de Bartter. La prevalencia del SG es de aproximadamente 1:40.000, mientras que la prevalencia de sujetos heterocigotos es aproximadamente de un 1 %, por lo que es una de las enfermedades tubulares renales hereditarias más frecuentes. Su presentación clínica se caracteriza por hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipocalciuria y, aunque cursa con hiperaldosteronismo hiperrreninémico, generalmente la hipertensión está ausente.

Hasta el momento hay pocos casos descritos en la bibliografía de embarazo en mujeres diagnosticadas de SG, por lo que su

impacto a nivel de viabilidad fetal es poco conocido. Con el caso presentado por Mathen et al en 2013 se han contabilizado 25 embarazos en 19 mujeres con SG⁵⁻⁸. Nuestra paciente presenta la particularidad de ser la gestante de mayor edad con SG de todos los casos descritos hasta la fecha que logra una gestación a término.

En el caso que se presenta, aunque la paciente debutó con una marcada hipomagnesemia, esta no siempre se objetiva y en la mayoría de los SG es de carácter leve. La mayor parte de los pacientes con SG están asintomáticos, por lo que se diagnostican de forma tardía, en comparación con otras tubulopatías, y la forma clínica más grave, que se manifiesta por tetania y/o parálisis muscular, se describe en pocos casos. El valor sérico de Mg depende del balance entre la absorción intestinal y la excreción renal de este, ambas reguladas por la expresión del canal TRPM6 localizado en la membrana apical de las células intestinales y del TCD. El 15-20 % del Mg filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y, entre un 50 y 70 %, en la porción gruesa de la rama ascendente de Henle, vía paracelular por difusión pasiva. Finalmente, entre un 5 y un 10 % se reabsorbe en el TCD vía transcelular a través del canal TRPM6, el cual ejerce un papel clave en la regulación de la excreción renal de Mg. En el SG, la disminución de la expresión del canal TRPM6 ocasionada por mutaciones de genes que codifican este canal provoca una disminución de la reabsorción de Mg con la consiguiente hipermagnesuria e hipomagnesemia. Por otro lado, el descenso de actividad CTCN sensible a tiazidas del TCD provoca la pérdida de cloruro sódico y, a su vez, la contracción del volumen intravascular, con la consiguiente activación del eje renina-angiotensina-aldosterona¹. El incremento sérico de aldosterona provoca un aumento de la reabsorción de Na a nivel del túbulo colector cortical y la secreción de K e hidrogeniones, dando lugar a hipopotasemia y alcalosis metabólica, alteraciones todas ellas presentes en el SG.

Además de las alteraciones iónicas asociadas a la propia tubulopatía, el embarazo puede disminuir los valores de Mg debido a la expansión del espacio extracelular y al aumento de su excreción renal. El control de los valores séricos de Mg y K en el embarazo es difícil, como se puede objetivar en el caso clínico que se muestra. Sin embargo, a pesar de esto, las complicaciones maternas y fetales son infrecuentes^{9,10}. En los casos clínicos que se han publicado hasta el momento, solo se ha descrito un caso de muerte fetal¹¹. La hipomagnesemia durante el embarazo se asocia a una mayor tasa de abortos, de hemorragia periventricular, de alteraciones en el crecimiento intrauterino y de riesgo de oligohidroamnios. Además, la morbimortalidad materna puede aumentar de manera significativa debido a las complicaciones asociadas al desequilibrio electrolítico^{2,7}. Habitualmente es preciso aumentar la suplementación de Mg y K para reponer el déficit corporal total de estos iones. En nuestro

caso, la paciente recibió suplementos orales de cloruro potásico y Mg durante todo el embarazo, precisando el incremento de estos, con aportes intravenosos en dos ocasiones.

En la mitad de los casos descritos en la bibliografía se necesitan aportes intravenosos a lo largo del embarazo, debido a la presencia o exacerbación de los síntomas y/o a alteraciones continuas o persistentes en los valores plasmáticos de Mg y K⁷⁻¹⁰. En el momento del parto, las mujeres con SG precisan un mayor control, ya que pueden presentar mayor riesgo de complicaciones asociadas a la anestesia y al trabajo del parto, como espasmo laríngeo, arritmias ventriculares, parestesias, tetania, convulsiones e incluso coma. En nuestro caso transcurrió sin incidencias, mediante cesárea con administración intravenosa y ajuste de iones de forma controlada.

Las mujeres con diagnóstico de SG que se quedan o desean quedarse embarazadas deberían ser atendidas por un equipo médico multidisciplinar, con seguimiento estrecho previo del embarazo, con el objeto de optimizar los valores de los electrolitos durante la gestación y disminuir la incidencia de efectos secundarios a la exacerbación de la hipomagnesemia e hipopotasemia. En algunos casos complejos pueden precisar el uso de diuréticos ahorradores de K. Aunque algunos autores ponen en duda el riesgo del uso de espironolactona en el embarazo, en nuestro caso se decidió sustituir el tratamiento de base con espironolactona por amiloride, basándonos en las recomendaciones de la FDA sobre riesgos de uso de fármacos en el embarazo (categoría C frente a B) y los posibles efectos antiandrogénicos asociados a la espironolactona durante la gestación^{12,13}. En este sentido, en el futuro puede jugar un papel el uso de la eplerenona^{14,15}. La tolerancia al amiloride fue excelente, sin hipotensión destacable, como en otros trabajos ya descritos^{16,17}.

Finalmente, una vez acontecido el parto se reinició el tratamiento con espironolactona y se suspendió el amiloride, dado su baja eliminación por la leche materna y su mejor control iónico. Aunque no existen estudios reglados sobre su administración en lactantes, no parece presentar efectos secundarios, con la precaución de no provocar una diuresis intensa que podría condicionar el cese de la lactancia¹⁸. En resumen, el SG es una situación de riesgo durante el embarazo, que requiere una aproximación multidisciplinaria y, aunque solo están descritos casos aislados, dichas experiencias pueden aportar información relevante para futuras situaciones.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Graziani G, Fedeli C, Moroni L, Cosmai L, Badalamenti S, Ponticelli C. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. *QJM*. 2010;103:741-8.
- Moustakakis MN, Bockorny M. Gitelman syndrome and pregnancy. *Clin Kidney J*. 2012;5:552-5.
- Aldactone®, ficha técnica. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/012151s062lbl.pdf
- Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for: application number NDA 18-200/S-024, NDA 18-201/S-037. Final printed labelling. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/18-200S024 Midamor Prntlbl.pdf
- Mathen S, Venning M, Gillham J. Outpatient management of Gitelman's syndrome in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii: bcr2012007927.
- Talaulikar GS, Falk MC. Outcome of pregnancy in a patient with Gitelman syndrome: a case report. *Nephron Physiol*. 2005;101:35-8.
- McCarthy FP, Magee CN, Plant WD, Kenny LC. Gitelman's syndrome in pregnancy: case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1338-40.
- Jones JM, Dorrell S. Outcome of two pregnancies in a patient with Gitelman's syndrome-a case report. *J Matern Fetal Investig*. 1998; 8:147-8.
- Calò LA, Caielli P. Gitelman's syndrome and pregnancy: new potential pathophysiological influencing factors, therapeutic approach and materno-fetal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:1511-3.
- De Arriba G, Sánchez-Heras M, Basterrechea MA. Gitelman syndrome during pregnancy: a therapeutic challenge. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:807-9.
- Lakhi N, Jones J, Govind A. Fetal demise despite normalisation of serum potassium in Gitelman syndrome. Case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50:301-2.
- Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1655-6.
- Rigó J Jr, Gláz E, Papp Z. Low or high doses of spironolactone for treatment of maternal Bartter's syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:297.
- Morton A, Panitz B, Bush A. Eplerenone for Gitelman syndrome in pregnancy. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16:349.
- Cabassi A, Rocco R, Berretta R, Regolisti G, Bacchi-Modena A. Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy. *Hypertension*. 2012;59:e18-9.
- Caretto A, Primerano L, Novara F, Zuffardi O, Genovese S, Rondinelli M. A therapeutic challenge: Liddle's syndrome managed with amiloride during pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:156250.
- Deruelle P, Dufour P, Magnenant E, Courouble N, Puech F. Maternal Bartter's syndrome in pregnancy treated by amiloride. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115:106-7.
- Phelps DL, Karim A. Spironolactone: relationship between concentrations of dethioacetylated metabolite in human serum and milk. *J Pharm Sci*. 1977;66:1203.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva: a propósito de dos casos

Sara Bielsa-Gracia¹, Ana Garzarán², Celia del Agua³, Antonio Gascón¹, José-Esteban Ruiz¹, Francisca Berisa¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco. Teruel

³ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

NefroPlus 2016;8(2):170-178

RESUMEN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva constituye un síndrome clínico que se manifiesta con signos de daño glomerular a nivel urinario junto con un deterioro progresivo de la función renal más o menos rápido. Se clasifica en cinco tipos atendiendo a su base etiopatogénica. Se presentan dos casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva llamativos por su forma de presentación y evolución. Se detallan los aspectos que motivaron nuestro manejo diagnóstico y terapéutico, así como algunos relativos al tratamiento integral de esta entidad nosológica.

Palabras clave: Glomerulonefritis. Lupus eritematoso sistémico. Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos.

INTRODUCCIÓN

Según el registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), la disfunción renal aguda es la tercera causa de biopsia renal hasta el año 2012. Histológicamente, el lupus eritematoso sistémico (LES) representa la principal entidad asociada a afectación multisistémica en la edad adulta (15-65 años).

A continuación se exponen dos casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva con afectación multisistémica, que debutaron con cuadros clínicos similares, pero con etiopatogenia y evolución muy diferentes.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de 20 años, hispana, sin antecedentes de interés, atendida en urgencias tras cuadro diarreico de 3 días de evolución (tres deposiciones/día) y epigastralgia. A la exploración física, la paciente presentaba: presión arterial de 153/92 mmHg; fre-

cuencia cardíaca de 112 lat/min; temperatura de 37,9 °C; SO₂ del 95 %; sin signos de deshidratación ni otras alteraciones. Analíticamente se identificó anemia normocítica y elevación de la creatinina sérica habitual (de 0,6 a 1,9 mg/dl). Las pruebas de imagen demostraban un derrame pleural leve bilateral, aumento de la ecogenicidad renal bilateral y líquido libre peritoneal en escasa cuantía, sin otros hallazgos.

A las 24 h del ingreso, la hemoglobina era de 7,9 g/dl, sin evidencia de hemorragia y asociada a un descenso plaquetario. La extensión sanguínea objetivó un 3 % de esquistocitos, con Coombs directo positivo. Las cifras de creatinina aumentaron hasta 2,5 g/dl. Otros datos relevantes del estudio fueron la presencia de títulos bajos de C3 y C4, actividad ADAMTS13 (*A Disintegrin-like And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif, member 13*) normal, anticuerpos antinucleares, anti-ADN, antihistonas y antinucleosomas positivos, con anticuerpos antifosfolípido negativos (tabla 1). Los resultados de hemocultivos, urocultivos (incluidos parásitos) y coprocultivos (incluidos parásitos y cepas de *Escherichia coli* enteroinvasivas) fueron negativos.

A las 72 h del ingreso se llevó a cabo una biopsia renal y se instauró tratamiento con pulsos intravenosos de 1.000 mg de metilprednisolona, continuado de prednisona a 0,5 mg/kg/día. El estudio anatomopatológico (55 glomérulos) mostró signos de nefropatía lúpica tipo IV-G (A), con un índice de actividad 15/24 y un índice de cronicidad 0/12 (figura 1). Teniendo presentes la gravedad de la nefropatía y la raza de la paciente se decidió instaurar tratamiento de primera línea con ciclofosfamida intravenosa a dosis altas (750 mg/m²).

Correspondencia: Sara Bielsa-Gracia

Servicio de Nefrología.

Hospital Obispo Polanco.

Avda. Ruiz Jarabo, s/n. 44002 Teruel.

bielsagracia@hotmail.com

Tabla 1. Evolución de las principales pruebas de laboratorio en caso 1

	Inicial	Primer mes	Tercer mes	Sexto mes	Séptimo mes
Hemoglobina (g/dl)	7,9	10,3	11,3	11,2	12,1
Esquistocitos (%)	3				
Coombs directo	Positivo				
Coombs indirecto	Negativo				
Leucocitos (10 ³ /μl)	4,6	10,8	3,2	6	4,4
Neutrófilos (%)	61,1	88,4	63,7	68,6	67,5
Monocitos (%)	18,1	11,2	24	14,6	13,6
Linfocitos (%)	20,2	2,2	11,4	14,7	17,4
Eosinófilos (%)	0,4	0	0,6	0,8	0,7
Linfocitos CD19+ (%)				0	
Plaquetas (10 ³ /μl)	125	40	132	297	288
VSG (mm/1.ª h)	26			12	13
PCR (mg/l)	51,1	33,9	9,6		
Coagulación	Normal				
Protrombina (%)	79				
Ratio TTPA	0,94				
Glucosa (mg/dl)	96	86	91	92	97
Urea (mg/dl)	67	175,7	47	24	22
Creatinina (mg/dl)	1,92	5,8	0,93	0,95	0,59
Albúmina (g/dl)	1,7	2,1	2,9	3,7	3,8
Colesterol (mg/dl)	117			140	154
Triglicéridos (mg/dl)	215			91	106
Haptoglobina (mg/dl)	122				
LDH (IU/l)	171	174	231	277	265
Anticuerpos antinucleares	1/640	1/160	1/80	Negativo	Negativo
Anticuerpos anti-ADNn	1/320	1/20	Negativo	Negativo	Negativo
Anticuerpos antinucleosomas	Positivos				
Anticuerpos anti-Ro (SS-A)	Negativos				
Anticuerpos anti-La (SS-B)	Negativos				
Anticuerpos anti-RNP	Negativos				
PR3-ANCA	0,56 (0-3,5)				
MPO-ANCA	1,15 (0-9)				
ADAMTS13 (%)	62,5				
ASTO	Negativos				

(continúa)

Tabla 1 (cont.)

	Inicial	Primer mes	Tercer mes	Sexto mes	Séptimo mes
Inmunoglobulinas					
IgG	1.400				
IgA	192				
IgM	77				
Complemento					
C3 (90-180)	24,3	39,7	75,6	97	101
C4 (12-36)	< 1,67	7,66	17,3	22	20
Anticoagulante lúpico	Negativo				
Anticuerpo anti-B2GPI	2,84 (0-20)				
Anticuerpo anticardiolipina					
IgG	5,98 (2-20)				
IgM	2,55 (2-10)				
25(OH)D3 (ng/ml)			7,1		23,53
PTHi	121,4		43,54		
Proteinuria 24 h	2,3	7,29	2,99	0,59	1,21
Sedimento urinario					
Leucocitos (/ μ l)	779	46,6	0	7,3	40,2
Hematíes (/ μ l)	680	4.211	40,2	122	74,5
Cilindros	Granulosos				
	Celulares				

ADAMTS13: *A Desintegrin and Metalloproteninasa with ThromboSpondin type 1 motif, member 13*; ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; ASTO: anticuerpos antiestreptolisina O; LDH: lactatodeshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; PTHi: hormona paratiroidea intacta; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; VSG: velocidad de sedimentación globular.

La evolución en las semanas posteriores fue desfavorable, con progresión de la disfunción renal hacia oliguria e hiperpotasemia, por lo que se inició tratamiento hemodialítico. Desde el punto de vista hematológico mantuvo una tendencia a la anemización y la trombopenia; precisó la transfusión de hasta seis concentrados de hematíes y alcanzó títulos de 40.000/ μ l plaquetas. El complemento tampoco aumentó. Todo ello habiendo aumentado la dosis de esteroides a 1 mg/kg/24 h. Sin más dilación, transcurridas 4 semanas de la administración de la primera dosis de ciclofosfamida, se hizo una conversión del tratamiento inmunosupresor a micofenolato (MMF: 2,5 g/24 h) asociado a rituximab (375 mg/m²/semana, cuatro dosis).

Posteriormente, la evolución mejoró notablemente, con recuperación de la función renal hasta aclaramiento de creatinina de 158,83 ml/min, disminución de la proteinuria de 7,29 a

1,21 g/24 h y de la hematuria de > 2.000/ μ l a 74,5 hematíes/ μ l. Desde el punto de vista hematológico se corrigieron la trombopenia y la anemia. Los títulos de ANA y Anti-ADNn se negativizaron y los valores de complemento se normalizaron. Por tanto, se obtuvo una remisión parcial y la paciente mantuvo unos valores de CD19+ indetectables a los 6 meses del tratamiento con rituximab.

Añadir que desde el inicio del tratamiento se tomaron medidas profilácticas frente a posibles complicaciones derivadas de las terapias instauradas (cotrimoxazol, carbonato de calcio, vitamina D y las vacunaciones pertinentes según programa de inmunización recibido previamente por la paciente y necesidades atribuibles al tratamiento inmunosupresor). Un control densitométrico (DEXA) a los 4 meses objetivaba signos de osteopenia, por lo que se inició tratamiento con teriparatida.

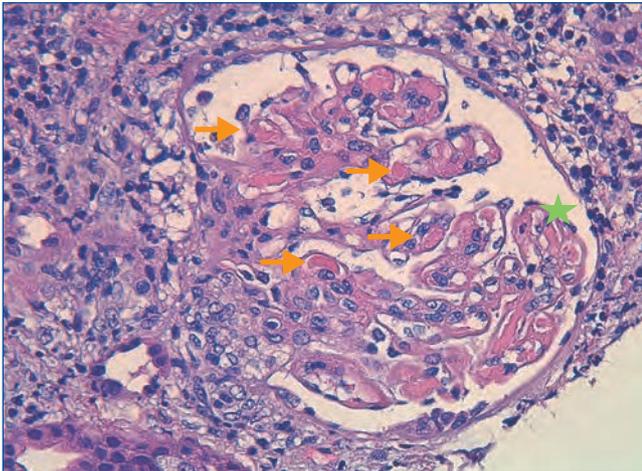


Figura 1. Histología renal caso 1 (tinción hematoxilina-eosina).

Glomérulo con engrosamiento de las paredes capilares (estrella) y presencia de trombos hialinos intracapilares característicos de la microangiopatía trombótica (flechas).

Caso 2

Paciente de 34 años de edad, hispana, con antecedentes personales de anemia ferropénica, bocio nodular adenomatoide con hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo, que ingresa en el servicio de medicina interna por cuadro de tendinitis aquilea bilateral de 15 días de evolución, sucedida de un cuadro de faringoamigdalitis, con fiebre y adenopatías cervicales. Se instauró tratamiento con amoxicilina-clavulánico, antiinflamatorios, hierro y vitamina B₁-B₆-B₁₂. Posteriormente aparecieron signos de artritis en antepiés, anemia (Coombs directo positivo), hematuria y elevación de las cifras de creatinina sérica (de 0,89 a 2,5 mg/dl). Con tratamiento esteroideo a dosis bajas (prednisona 10 mg/24 h) desaparecieron los signos artríticos, pero no el dolor en extremidades inferiores. Un electromiograma posterior demostró la presencia de una neuropatía axonal sensitiva de extremidades inferiores.

En este contexto se amplió el estudio para descartar la presencia de una patología autoinmune sistémica, y se identificó normocomplementemia, títulos de MPO-ANCA elevados (tabla 2) y biopsia renal (ocho glomérulos) compatible con glomerulonefritis rápidamente progresiva pauciinmune (figuras 2 y 3). Así pues, el estudio se concluyó con el diagnóstico de poliangeítis microscópica (PAM) generalizada (BVAS 3.0: 21; VDI: 3) y se inició un tratamiento de inducción de la remisión con ciclofosfamida intravenosa (15 mg/kg administrados cada 4 semanas, durante 6 meses), junto a tres dosis de 1.000 mg de metilprednisolona intravenosa, sucedidas de prednisona oral (1 mg/kg/día).

La evolución posterior fue favorable, con una recuperación rápida de la función renal, normalización del sedimento urinario, corrección de la anemia y desaparición lentamente progresiva de los síntomas secundarios a la neuropatía periférica. En el momento actual, la paciente se encuentra en remisión comple-

ta y se ha iniciado tratamiento de mantenimiento con azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día, junto a dosis descendentes de prednisona. Igualmente se tomaron medidas profilácticas (mesna, cotrimoxazol, carbonato de calcio y vitamina D, leuprolrelina, calendario de vacunaciones). Ante la presencia de osteopenia en DEXA, también se inició teriparatida.

DISCUSIÓN

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome clínico que se manifiesta por signos de daño glomerular a nivel urinario, junto con un deterioro progresivo de la función renal, en un período que puede comprender desde días hasta semanas o meses.

Histológicamente se caracteriza por el desarrollo de semilunas epiteliales glomerulares. Fisiopatológicamente, el daño glomerular se origina en las paredes de los capilares glomerulares, lo cual induce una respuesta inflamatoria a nivel del espacio de Bowman y finalmente conducirá al desarrollo de semilunas fibroepiteliales y fibrosas. Estas últimas constituyen un estadio avanzado de lesión glomerular, con pocas posibilidades de regresión¹.

Atendiendo a los mecanismos etiopatogénicos se clasifican como:

- Tipo 1: por presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular (enfermedad de Goodpasture).
- Tipo 2: por depósito de inmunocomplejos circulantes en el seno de patologías como la nefropatía IgA, nefropatía membranosa, glomerulonefritis postinfecciosa, nefropatía lúpica o crioglobulinemia mixta esencial.
- Tipo 3 o pauciinmune: no hay presencia de depósitos inmunes bajo el estudio de inmunofluorescencia o de microscopía electrónica. La mayoría de los pacientes presentan títulos de ANCA elevados.
- Tipo 4: por presencia de anticuerpos doblemente positivos (características asociadas de los tipos 1 y 3).
- Idiopática: es un término aplicado en dos contextos, el tipo 2 que no encaja con ninguna de las categorías identificadas y el tipo 3, ANCA-negativo.

Clínicamente puede ponerse de manifiesto de forma multisistémica o existir una afectación limitada al riñón. Los dos casos presentados corresponden a dos mujeres jóvenes, que debutaron con un cuadro de disfunción renal subaguda asociada a manifestaciones sistémicas.

El caso 1, con un cuadro grave de anemia hemolítica, trombopenia y afectación renal precedido por un episodio de diarreas, por lo que se realizó un estudio basado en las recomendaciones para el diagnóstico de la microangiopatía trombótica del documento de consenso de la S.E.N.². Los estudios complementarios revelaron, en primer lugar, una actividad ADAMTS13 normal, lo cual descartaba la presencia de una púrpura trombótica trombocitopénica, con coprocultivo para bacterias enteropatógenas negativo (cribado de síndrome hemolítico urémico típico) y hallazgo analítico de títulos elevados de anticuerpos

Tabla 2. Evolución de las principales pruebas de laboratorio en caso 2

	Inicial	Segundo mes	Tercer mes	Sexto mes	Séptimo mes
Hemoglobina (g/dl)	10,2	11,9	13,6	12,7	12,9
Esquistocitos (%)	0				
Coombs directo	Negativo				
Coombs indirecto	Positivo				
Leucocitos (10 ³ /μl)	8,1	10,5	8,8	6,7	5,6
Neutrófilos (%)	77,6	66,6	67,6	62,7	60,6
Eosinófilos (%)	0,7	0,2	0,7	1,6	1,6
Plaquetas (10 ³ /μl)	509	269	259	269	305
VSG (mm/1.ª h)	68	8	6	2	2
PCR (mg/l)	92,6	0,7		2,7	
Coagulación					
Protrombina (%)	75				
Ratio TTPA	0,99				
Glucosa (mg/dl)	91	75	73	80	75
Urea (mg/dl)	41	41	41	38	37
Creatinina (mg/dl)	2,5	1,35	0,98	1,17	0,72
Ca corregido (mg/dl)	9,37		10,09	9,83	9,66
Albúmina (g/dl)			4,2		
Colesterol (mg/dl)	211		279	235	216
Triglicéridos (mg/dl)	196		201	163	132
Haptoglobina (mg/dl)	340				
LDH	113	222		198	186
TSH (μUI/ml)	7,49				0,93
T4 libre	1,32				1,29
Anticuerpos antitiroglobulina (0-115 U/ml)	85,11				
Anticuerpos antiperoxidasa (0-34 U/ml)	254				
Anticuerpos antinucleares	1/1.280				
Anticuerpos anti-ADNn	Negativo				
Anticuerpos antinucleosomas	Negativo				
Anticuerpos anti-Ro52 (SSA)	Positivo				
Anticuerpos anti-La (SSB)	Negativo				
Anticuerpos anti-RNP	Negativo				
PR3-ANCA (0-3,5) U/ml	Negativo				0,35
MPO-ANCA (0-9) U/ml	> 100				10,67

(continúa)

Tabla 2 (cont.)

	Inicial	Segundo mes	Tercer mes	Sexto mes	Séptimo mes
ASTO (0-200 UI/ml)	1,9				
Crioglobulinas	Negativas				
Serologías virales: anti-VHC, anti-HBs, anti-HBc, antígeno Australia, anti-VIH I + II	Negativas				
Inmunoglobulinas					
IgG (723-1.685 mg/dl)	1.510				
IgA (69-382 mg/dl)	295				
IgM (63-277 mg/dl)	139				
IgE (0-100 UI/ml)	322				
Proteinograma					
Albúmina (55,8-65 %)	40,23				
Alfa 1-globulina (2,2-4,6 %)	7,2				
Alfa 2-globulina (8,2-12,5 %)	13,95				
Betaglobulina (7,2-14,5 %)	16,77				
Gammaglobulina (11,5-18,6 %)	21,84				
Complemento					
C3 (90-180)	167	90			
C4 (12-36)	45,1	22,6			
Anticoagulante lúpico	Negativo				
Anticuerpo anticardiolipina					
IgG e IgM	Negativos				
Proteinuria 24 h	0,69	0,6		Negativa	Negativa
Microalbuminuria (mg/l)					60,3
Sedimento urinario					
Leucocitos (/µl)	51,5	4,2		3	3,6
Hematies (/µl)	2.506	46,3		6,2	10,5
Urocultivo y hemocultivos	Negativos				
Actividad tiopurina-metiltransferasa				19,5	

ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; ASTO: anticuerpos antiestreptolisina O; HBc: hepatitis B crónica; HBs: antígeno de superficie de la hepatitis B; LDH: lactatodeshidrogenasa; TSH: hormona tiroestimulante; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida; VSG: velocidad de sedimentación globular.

anti-ADNn, entre otros. El resultado histológico de la biopsia renal, finalmente, confirmó el diagnóstico de nefropatía lúpica tipo IV-G (A) y la paciente fue diagnosticada de LES, con microangiopatía trombótica secundaria. En cuanto al tratamiento, se inició con ciclofosfamida, pues existe una recomendación

más fuerte que para MMF en los pacientes con afectación renal grave. Entre los esquemas de tratamiento con ciclofosfamida, aunque más seguro, descartamos el de dosis bajas (Euro-Lupus Nephritis Trial), por no estar demostrada su eficacia en pacientes con afectación renal grave o latinoamericanos^{3,4}.

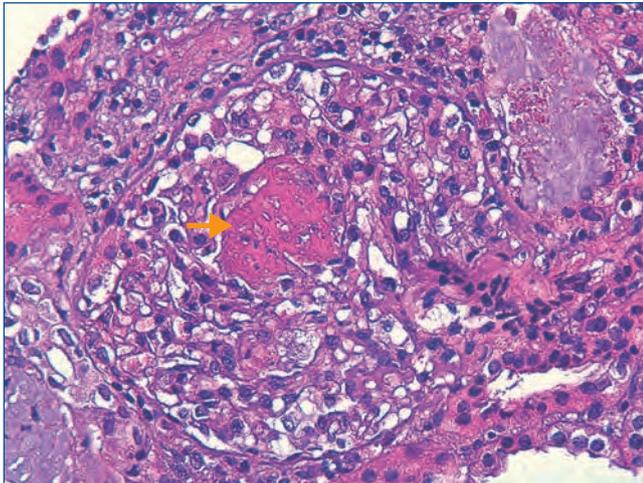


Figura 2. Histología renal caso 2 (tinción hematoxilina-eosina).

Necrosis fibrinoide del penacho glomerular (flecha) característica de la glomerulitis asociada a las vasculitis de pequeño vaso.

El caso 2 resulta llamativo, ya que las vasculitis ANCA-positivo tienen su pico de incidencia situado entre los 65-74 años y es más frecuente en la raza caucásica (98 % de los casos)⁵. Nuestra orientación diagnóstica inicial, habiendo descartado signos de endocarditis, fue de LES. Sin embargo, los títulos normales de complemento no eran compatibles con este y, posteriormente, la positividad de los anticuerpos MPO-ANCA, junto con los hallazgos histológicos, fue determinante para el diagnóstico de un proceso vasculítico de pequeño vaso. Sobre la base del algoritmo diagnóstico de las vasculitis ANCA-positivo y la PAN de Watts et al⁶ le diagnosticamos PAM (afectación renal y extrarrenal, hallazgos histológicos de vasculitis de pequeño vaso, títulos elevados de p-ANCA y sin clínica sugestiva de enfermedad de Churg-Strauss o marcadores subrogados de granulomatosis

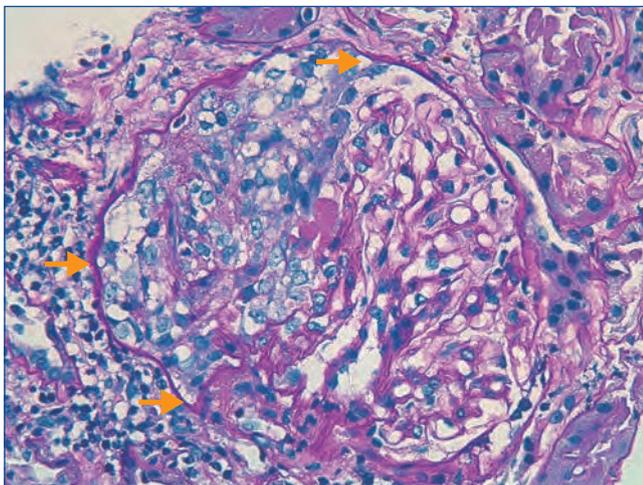


Figura 3. Histología renal caso 2 (tinción con ácido periódico de Schiff).

Semiluna celular (flechas) característica de las glomerulonefritis rápidamente progresivas en una fase activa y aguda.

con poliangeítis). La paciente cumplía los criterios de la European League Against Rheumatism⁷ de afectación generalizada con scores de actividad y daño derivado de la enfermedad significativos⁸, por lo que optamos por una estrategia inmunosupresora potente (ciclofosfamida), la cual se administró de forma intravenosa por estar asociada a una tasa inferior de efectos secundarios (estudio CYCLOPS)⁹.

La evolución tras el tratamiento fue diferente en ambos casos. El caso 1 evolucionó de forma desfavorable, continuando el proceso de anemia, la trombopenia y la progresión del daño renal. Por este motivo, bajo las recomendaciones de las guías^{3,4}, se optó por conversión a inmunosupresión con MMF, pero dada la gravedad de la nefropatía se decidió intensificarla con rituximab. Afortunadamente, en pocas semanas, la paciente obtuvo una remisión parcial, que ha ido mejorando progresivamente, aunque sin ser completa. En el caso 2, sin embargo, la paciente, también de raza hispana, obtuvo una remisión completa con ciclofosfamida intravenosa (BVAS 3.0: 6; VDI: 1, tras 6 meses).

Tanto el LES como la PAM son enfermedades sistémicas de base autoinmune. Disponemos de un arsenal terapéutico similar para el abordaje de ambas entidades, fundamentalmente ciclofosfamida, MMF, azatioprina y rituximab. Sin embargo, responden de forma diferente frente a este. Así, en el LES, MMF es un tratamiento de primera línea, tanto en la inducción como en el mantenimiento, aunque todavía no está aclarada su eficacia en casos con creatinemia > 3 mg/dl o hallazgos histológicos de necrosis fibrinoide o semilunas. Por el contrario, en la PAM son necesarios más estudios que justifiquen su empleo como terapia de inducción, y en terapia de mantenimiento sería un fármaco de segunda o tercera línea, por detrás de azatioprina (primera línea de mantenimiento) y posiblemente de metotrexato¹⁰⁻¹².

Rituximab, en el LES no ha demostrado utilidad en la inducción (ensayos EXPLORER y LUNAR). Su indicación actual es para pacientes con múltiples recaídas o no respondedores (nivel de evidencia 2B), y su combinación con MMF es beneficiosa, sin exceso de toxicidad. Nuestra experiencia en el caso 1 nos motiva a replantear su utilidad combinado con MMF en pacientes con afectación renal grave, incluidos los de raza afroamericana. En cambio, en las vasculitis se considera un fármaco de primera línea en inducción, sin inferioridad a la ciclofosfamida (ensayos RAVE y RITUXVAS)^{12,13}.

Por otra parte, queremos referirnos al estudio de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) previa al tratamiento con tiopurinas (azatioprina), que llevamos a cabo en el caso 2. La TPMT es una enzima encargada de metabolizar las tiopurinas, dando lugar a metabolitos derivados de la tioguanina, cuyo acúmulo se relaciona tanto con el riesgo de mielotoxicidad como con el control de la enfermedad. La actividad de la TPMT está regulada por polimorfismos genéticos, y se ha identificado un 11 % de individuos heterocigotos para un alelo de baja actividad (implica una actividad intermedia y en 1 de cada 300 individuos una ausencia total de actividad). El British National Formulary y la Federal Drug Administration recomiendan el estudio de su fenotipo y/o genotipo previo al inicio de tratamientos con tiopurinas, y hay estudios que

demuestran que es una medida coste-eficiente^{14,15}. Hasta la fecha, el estudio de TPMT ha sido implementado sobre todo en dermatología, reumatología y gastroenterología. En las vasculitis, tan solo un estudio retrospectivo evaluó la utilidad de la determinación del genotipo y fenotipo, sin concluir en su eficacia¹⁶. No obstante, dados los resultados obtenidos en otras entidades nosológicas, consideramos que son necesarios estudios que aporten mayor nivel de evidencia sobre esta cuestión. En cualquier caso, el estudio de TPMT no excluye la necesidad de llevar a cabo una monitorización del hemograma.

Finalmente, hacer referencia a la idoneidad de instaurar otras medidas profilácticas frente a los posibles efectos secundarios derivados del uso de inmunosupresores. Con ciclofosfamida: cotrimoxazol para la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jiroveci*; MESNA para disminuir el riesgo de toxicidad vesical; leuprorelina para prevenir la amenorrea en mujeres con edad superior a 35 años o previsión de dosis acumuladas > 10 g. En pacientes que van a recibir tratamiento con dosis de prednisona > 5-7,5 mg/24 h por más de 3 meses, medidas de protección ósea: carbonato de calcio y vitamina D, junto a una monitorización densitométrica ósea; en pacientes de riesgo o con desarrollo de osteopenia-osteoporosis está indicado el uso de bifosfonatos (alendronato, risendronato o ácido zoledrónico) o teriparatida¹⁷. Otras medidas son la protección gástrica (pacientes con uso concomitante de esteroides y AINE [antiinflamato-

rios no esteroideos]) y el control de los factores de riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

La glomerulonefritis rápidamente progresiva puede tener múltiples etiologías. Clínicamente puede existir un solapamiento importante entre las distintas etiologías, por lo que es fundamental completar su estudio con datos de laboratorio e histológicos. Pese a disponer de similares estrategias terapéuticas, existen diferencias en cada una de estas patologías a tener en consideración. Además, todavía existen cuestiones al respecto pendientes de resolver. Así, en pacientes con LES y nefropatía grave, de raza hispana, ¿podría tener un papel en la inducción el tratamiento combinado de rituximab y MMF frente a ciclofosfamida?

Otro aspecto importante, en cuanto al manejo de estos tratamientos, es la prevención de complicaciones derivadas de estos. En este sentido, la utilidad de estrategias como la determinación de la actividad de TPMT aunque prometedora, debe ser mejor estudiada.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63:1164-77.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2013;33:27-45.
- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al; Spanish Society of Internal Medicine (SEMI); Spanish Society of Nephrology (SEN). Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia.* 2012;32 Suppl 1:1-35.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-82.
- Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century--a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:495-501.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-7.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-7.
- Flossmann O, Bacon P, De Groot K, Jayne D, Rasmussen N, Seo P, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:283-92.
- Rihová Z, Jancová E, Merta M, Zabka J, Rysavá R, Bartůnková J, et al. Daily oral versus pulse intravenous cyclophosphamide in the therapy of ANCA-associated vasculitis--preliminary single center experience. *Prague Med Rep.* 2004;105:64-8.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De Groot K, Harper L, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:2381-8.
- Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol.* 2010;11:12.
- Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, et al; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:542-57.

14. Jabin D, Kumar S, Gow PJ. Outcome of patients on azathioprine: a need for a better pre-treatment assessment and dosing guideline. *N Z Med J.* 2010;123:67-73.
15. Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77:704-14.
16. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Thiopurinemethyltransferase (TPMT) genotype and TPMT activity in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: relation to azathioprine maintenance treatment and adverse effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:758-9.
17. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, et al; Committee for Osteoporosis and Bone Metabolic Disorders of the Brazilian Society of Rheumatology; Brazilian Medical Association; Brazilian Association of Physical Medicine and Rehabilitation. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:580-93.

Tratamiento de un aneurisma intrarrenal mediante una embolización con *coils*: ¿es una buena alternativa para la hipertensión renovascular?

Bernat López de la Franca Beltran¹, Pedro Altés Mas¹, Paulina Pérez Ramírez¹,
Jaume Sampere Moragues², Rosa Lerma Roig², Secundino Llagostera Pujol²

¹ Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

² Servicio de Angioradiología Intervencionista. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

NefroPlus 2016;8(2):179-182

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente con aneurisma de una rama de la arteria renal derecha tratado de forma endovascular. Varón de 61 años, con hipertensión renovascular y múltiples episodios de cólico nefrítico, por los que se solicita ecografía abdominal y urinaria, en la que se objetiva aneurisma densamente calcificado de una rama del riñón derecho. Se realiza arteriografía, que confirma aneurisma sacular en la rama de la arteria renal derecha con importante calcificación. Se cateteriza el aneurisma y se emboliza mediante *coils* de liberación controlada GDS. La angiografía de comprobación muestra una correcta oclusión del aneurisma y permeabilidad del vaso. El paciente es dado de alta a las 24 h sin presentar complicaciones y en el control al año no se observa repermeabilización. Los aneurismas de la arteria renal son lesiones raras localizadas en la arteria renal principal o en una de sus ramas. Su incidencia es muy baja y no existe consenso claro de manejo. El creciente aumento en su diagnóstico se debe a la utilización más frecuente de pruebas de imagen como la angiografía o la tomografía computarizada. Actualmente, el manejo de estos aneurismas va a depender de la experiencia del centro. El tratamiento endovascular es una buena opción, porque ofrece una menor morbilidad respecto a la cirugía abierta. El tratamiento quirúrgico de los aneurismas de arteria renal en pacientes adecuadamente seleccionados proporciona excelentes resultados clínicos a largo plazo y con frecuencia se asocia con una disminución de la presión arterial.

Palabras clave: Aneurisma intrarrenal. Tratamiento endovascular. Embolización. *Coils* de liberación controlada. Hipertensión renovascular refractaria.

INTRODUCCIÓN

Los aneurismas de la arteria renal (AAR) son entidades poco frecuentes y constituyen el 1 % de todos los aneurismas (incidencia del 0,09 al 0,3 %)¹; su incidencia es mayor en mujeres jóvenes e hipertensas. Aproximadamente, el 55-75 % de estos aneurismas se asocian a hipertensión arterial (HTA) secundaria a estenosis segmentaria de la arteria renal o a la compresión

extrínseca del aneurisma¹. Aunque algunos de ellos pueden cursar con hematuria o dolor en flanco, la gran mayoría son asintomáticos. Los aneurismas sintomáticos son más frecuentes en la población de mayor edad. Los aneurismas son de importancia por el potencial riesgo de rotura, la trombosis, la embolia y la hipertensión renovascular (HRV).

Presentamos un caso clínico de un paciente con aneurisma de la rama anterior de la arteria renal derecha.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 61 años, fumador con antecedentes patológicos de HRV; controlado por nefrología y en tratamiento con tres antihipertensivos cada 24 h (enalapril 20 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg y atenolol 50 mg). Hepatopatía crónica por eno-

Correspondencia: Bernat López de la Franca Beltran

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Pau Casals, 16 Esc 2, 9.º-1.ª. 08340 Badalona, Barcelona.

lopezdelafrencabeltran@gmail.com; ibolivara@hotmail.com

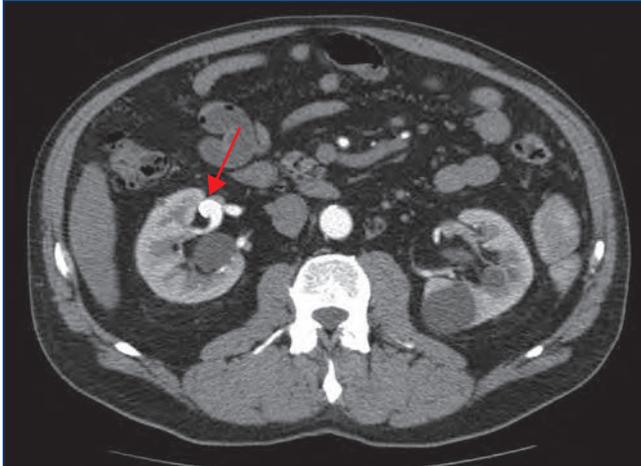


Figura 1. Aneurisma calcificado de la rama anterior del riñón derecho.

lismo y múltiples episodios de cólico nefrítico, por los que se solicita ecografía abdominal y del sistema urinario, en la que se objetiva aneurisma densamente calcificado de 9,8 mm de rama anterior del riñón derecho que posteriormente es confirmado mediante tomografía computarizada —TC— (figura 1).

Procedimientos diagnósticos

Se realiza arteriografía con sustracción digital intraarterial, que confirma el aneurisma en la rama inferior de la bifurcación posterior de la arteria renal derecha de 11,4 × 15,8 mm de diámetro (figura 2).

Tratamiento

Mediante microcateterismo superselectivo de la rama eferente, se cateteriza el aneurisma y se emboliza mediante *coils* GDC de liberación controlada (figuras 3 y 4).

La angiografía de comprobación muestra una correcta oclusión del aneurisma.



Figura 2. Arteriografía que confirma el aneurisma en la rama inferior de la bifurcación posterior de la arteria renal derecha.

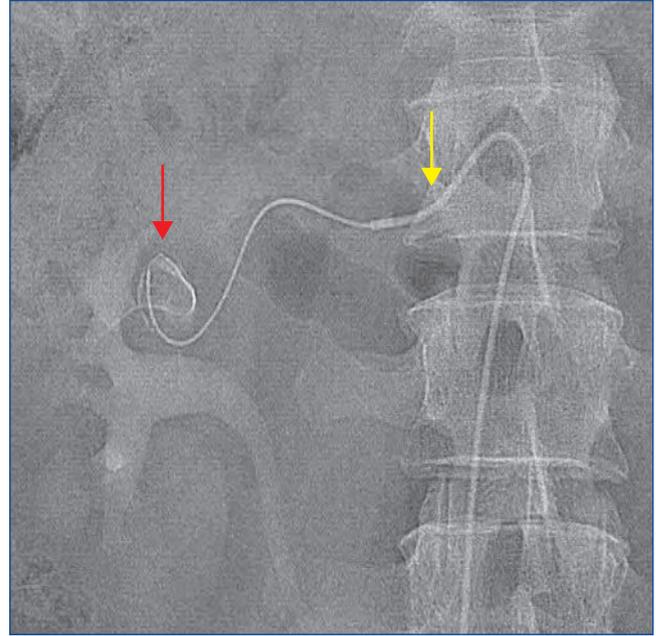


Figura 3. Microcateterismo superselectivo de la rama eferente del aneurisma.

Evolución

El paciente fue dado de alta a las 24 h de su hospitalización sin presentar complicaciones.

Un año después de la realización del procedimiento, el paciente presenta correcta permeabilidad de la arteria renal, sin objeti-



Figura 4. Embolización mediante *coils* GDC de liberación controlada.

vase nuevo crecimiento del saco aneurismático y un mejor control de la presión arterial (< 130/90 mmHg) con solo un fármaco antihipertensivo (enalapril 5 mg), manteniendo la función renal normal.

DISCUSIÓN

Los AAR son lesiones raras, que se localizan en la arteria renal principal o en una de sus ramas. Su incidencia es muy baja y no existe protocolo claro para su manejo.

Los AAR saculares son los más comunes, constituyen entre el 60-90 %. Se diagnostican con una edad media de alrededor de los 50 años (20-75). En un 20 % de los casos son bilaterales, con estenosis por ateromatosis de la arteria renal asociada. Se encuentran mayoritariamente en la bifurcación de la arteria renal².

El 35 % se descubre durante el estudio de una HTA y el 26 % de forma accidental. La mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos, con un elevado riesgo de rotura o trombosis (la coexistencia de HTA favorece la rotura en el 90 % de los casos). La rotura de un AAR es un evento potencialmente catastrófico; a veces se presenta con colapso vascular y *shock* hemorrágico. Para controlar la hemorragia en estos casos es necesaria una nefrectomía urgente³.

El creciente aumento en su diagnóstico se debe a la utilización más frecuente de las pruebas de imagen, como la angiografía y la TC⁴.

Una radiografía simple de abdomen puede revelar una calcificación anular intra o extrarrenal (30-50 %), los urogramas pueden ser normales o mostrar atrofia renal. El Doppler color renal constituye una exploración de indicación creciente en el estudio de la enfermedad del hilio renal.

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico no han variado en los últimos años⁵⁻¹⁴: HRV, disección del aneurisma, presentar síntomas locales como dolor subcostal o hematuria, mujeres en edad fértil, estenosis significativa de la arteria renal, objetivar signos radiológicos de expansión o aneurismas comprendidos entre 15-20 mm de diámetro sin tener en cuenta la presencia o no de calcificación. La indicación debe ser valorada siempre junto con las condiciones generales que presenta el paciente.

Las opciones incluyen^{5,6}:

- Embolización (vía endovascular).
- Resección del aneurisma y anastomosis directa.
- Resección y reparación con parche de Dacron.
- Autotrasplante tras resección del aneurisma.
- Reconstrucción ex vivo para realizar anastomosis múltiples.
- Nefrectomía parcial.
- Nefrectomía.

La decisión de intervenir a este paciente fue motivada por el diámetro del aneurisma, la HRV y la clínica recidivante de cólicos nefríticos¹⁴.

Con los avances de las técnicas endovasculares, la embolización del AAR es una técnica cada vez más utilizada, porque ofrece una menor morbilidad respecto a la cirugía abierta⁷⁻⁹.

La reciente introducción de los *coils* de liberación controlada ha permitido aumentar la seguridad, garantizando la correcta colocación del *coil* en el aneurisma¹⁰⁻¹³.

El control periódico es necesario, con el objetivo de detectar endofugas, variaciones en el diámetro del aneurisma, migración del material de embolización, a pesar de que actualmente no existe una prueba de imagen de elección inocua para el paciente⁴.

CONCLUSIONES

Muchos aspectos con referencia al AAR no están claros: tasa de incidencia anual, curso natural y protocolos de tratamiento, entre otros, por lo que es necesaria una mayor investigación al respecto.

Nuestra experiencia con este paciente sugiere que el tratamiento quirúrgico endovascular del AAR en pacientes adecuadamente seleccionados proporciona excelentes resultados clínicos a largo plazo y, con referencia a la mejora de la hipertensión postoperatoria, se sugiere que la HRV intratable es tributaria de indicación quirúrgica, porque ofrece una menor morbilidad respecto a la cirugía abierta.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vigil J, Hernández P, Gilda E. Aneurisma de la arteria renal. A propósito de un caso. Acta Médica del Centro. 2010;4.
2. Henke PK, Cardneau JD, Wellin TH. Renal artery aneurysms: A 35 year clinical experience with 252 aneurysms in 168 patients. Ann Surg. 2001;234:454-63.
3. Guasch Aragay B, Torguet Escuder P, García Méndez I, Calabia Martínez J, Maté Benitez G, Vallès Prats M. Hipertensión refractaria y aneurisma de arteria renal. Hipertens Riesgo Vasc. 2010;27:218-20.
4. Mundo C, Motta G. Aprendizaje radiológico basado en problema clínico específico: Evaluación del aneurisma de la arteria renal. Anales de Radiología México. 2009;3:265-71.
5. Mc Carron JP Jr, Marshall VF, Whitsell JC 2nd. Indications for surgery on renal artery aneurysms. J Urol. 1975;114:177-80.
6. Dzinich C, Gloviczki P, Mckusik MA, Pairolo PC, Bower TC, Hallett JW Jr, et al. Surgical management of renal artery aneurysm. Cardiovasc Surg. 1993;1(3):243-7.

7. Sedat J, Chau Y, Baque J. Endovascular treatment of renal aneurysms: A series of 18 cases. *Eur J Radiol.* 2012;81:3973-8.
8. Abdel-Kerim A, Cassagnes L, Alfidja A, Gageanu C, Favrolt G, Dumousset E, et al. Endovascular treatment of eight renal artery aneurysms. *Acta Radiol.* 2012;53:430-4.
9. Chisci E, Setacci F, De Donato G, Cappelli A, Palasciano G, Setacci C. Renal aneurysms: surgical versus endovascular treatment. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2012;52:345-52.
10. Soga Y, Sakai K, Nobuyoshi M. Renal artery aneurysm treatment with coil embolization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:697-700.
11. Wang C, Mao Q, Tan F, Shen B. Superselective renal artery embolization in the treatment of renal hemorrhage. *Ir J Med Sci.* 2014; 183:59-63.
12. Kohei N, Kawanishi H, Sasaki M, Okada T, Ono H, Miyamoto S. [Superselective endovascular treatment of renal artery aneurysms with detachable microcoils]. *Hinyokika Kyo.* 2003;49: 43-6.14.
13. Xiong J, Guo W, Liu X, Yin T, Jia X, Zhang M. Renal artery aneurysm treatment with stent plus coil embolization. *Ann Vasc Surg.* 2010;24:695.e1-3.
14. Morita K, Seki T, Iwami D, Sasaki H, Fukuzawa N, Nonomura K. Long-term outcome of single institutional experience with conservative and surgical management for renal artery aneurysm. *Transplant Proc.* 2012;44:1795-9.

La vena ácigos, una alternativa en los problemas de acceso vascular en hemodiálisis

Belén Moragrega Cardona¹, Ramón Zaragoza Guillén², Elena Castellón Lavilla¹, Marta Luzón Alonso¹, Mercedes García Mena¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital San Juan de Dios. Zaragoza

² Servicio de Radiología Intervencionista. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

NefroPlus 2016;8(2):183-184

La utilización de localizaciones poco habituales para la colocación de los catéteres de diálisis es cada vez más frecuente, y a veces la única opción en los pacientes que han agotado la posibilidad de realización de fístula arteriovenosa interna (FAVI) y en los que no es posible la utilización de localizaciones clásicas, generalmente por trombosis de estas por el uso prolongado de catéteres durante largos períodos. La vena ácigos o ácigos mayor es un tronco venoso que se ubica en la parte derecha del tórax. Se origina al nivel de L1 o L2, de la unión de la vena *lumbar ascendente derecha* y la *vena subcostal derecha*. Penetra en el tórax a través del *orificio aórtico* en el diafragma y culmina en la vena cava superior; se encuentra en el mediastino posterior y es retroperitoneal. Forma una circulación colateral



Figura 1.



Figura 2.

entre la vena cava superior y la inferior, lo que es especialmente interesante, ya que proporciona una ruta alternativa de acceso de sangre a la aurícula derecha en caso de que cualquiera de las cavas esté bloqueada.

Presentamos el caso de una paciente en hemodiálisis, que había agotado todas las posibilidades de realización de FAVI y que se dializaba a través de catéter yugular tunelizado colocado en yugular interna derecha. Anteriormente había sido portadora de varios catéteres en vena yugular derecha e izquierda y en ambas femorales, habiendo desarrollado trombosis de estas como complicación asociada. Por malfuncionamiento del catéter yugular derecho se realiza cavografía, que muestra trombosis oclusiva de toda la vena cava superior con gran hipertrofia de la vena ácigos (figura 1). Se intenta abordaje por vía yugular derecha, que es imposible debido a su trombosis, por lo que se realiza abordaje subclavio derecho y se consigue implantar el catéter dejando el extremo distal próximo al cayado de la ácigos (figura 2). La paciente se dializó a través de este catéter sin incidencias, con flujos de 300-350 ml/min consiguiéndose un KTV

Correspondencia: Belén Moragrega Cardona

Servicio de Nefrología.

Hospital San Juan de Dios.

Paseo Colón, 14. 50006 Zaragoza.

mbmoragrega@salud.aragon.es

medio de 1,64 durante 4 meses, momento en que fue sometida a un trasplante renal de donante cadáver. La colocación de catéteres en la vena ácigos está descrita en numerosas ocasiones como complicación del procedimiento en el abordaje de accesos vasculares subclavios o yugulares. Sin embargo, con nuestro caso mostramos que la vena ácigos puede ser una alternativa válida como acceso venoso central funcionante, con buenos

flujos y buena calidad de diálisis en pacientes con trombosis en los territorios venosos habituales.

Conflictos de interés

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

Precious Bodily Fluids. Musing of a Salt Whisperer

<http://www.pbfluids.com/>

Rafael Santamaría

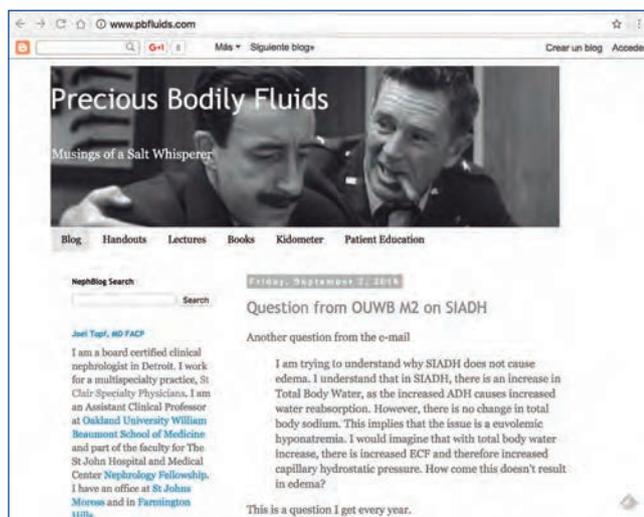
Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2016;8(2):185-186

Web en la que se ofrece información relacionada con el equilibrio ácido-base y trastornos hidroelectrolíticos, que favorece la interacción con los lectores.

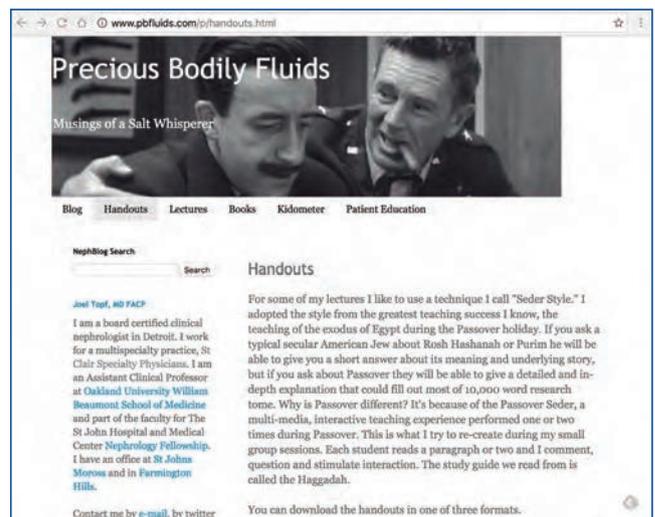
Joel Topf (@kidney_boy) es el responsable del mantenimiento de la web. Entre sus contenidos destacan los siguientes apartados:

- **Blog.** En este apartado, el responsable del *blog* da respuesta de manera razonada a preguntas formuladas por los lectores relacionadas con alteraciones hidroelectrolíticas y el equilibrio ácido-base. Asimismo ofrece *links* a recursos de interés.

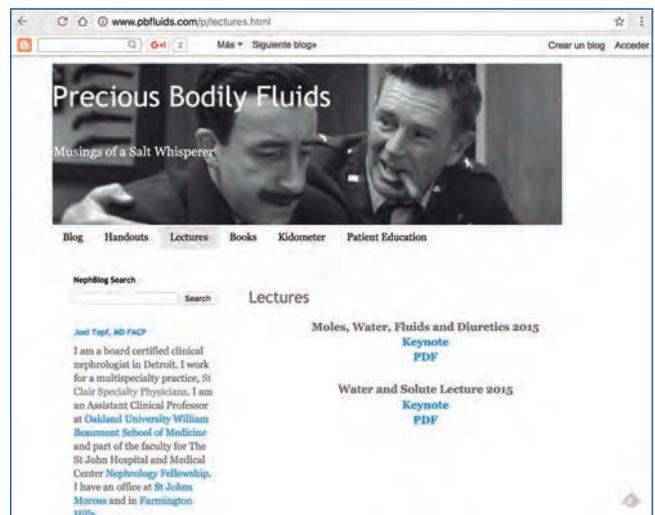


- **Handouts.** Material elaborado por el autor de la *web*, en el que de manera resumida se recogen fundamentos fisiopatológicos para entender los desórdenes electrolíticos, así como casos clínicos discutidos. Se incluye información relacionada con el equilibrio ácido-base, el fracaso renal agudo y las alteraciones del sodio, el potasio y el calcio, entre otros. Ofrece

la posibilidad de modificar el material e interactuar con el autor.



- **Lectures.** Presentaciones relacionadas con el equilibrio ácido-base y trastornos hidroelectrolíticos, para descarga libre en formato powerpoint, pdf o keynote. También accesibles en formato screencast a través de Vimeo. En ellas se plantean casos clínicos cerrados que se discuten durante la presentación.



Correspondencia: Rafael Santamaría

UGC de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.

Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14005 Córdoba.

rsantamario@gmail.com

Además se ofrece información sobre bibliografía, en la que el responsable de la *web* ha participado como autor, *link* a una aplicación que ofrece información de ayuda sobre valores de referencia en población pediátrica e información para pacientes.

En definitiva, se trata de un recurso *web*, mantenido por un nefrólogo, en el que se puede encontrar información de interés sobre alteraciones hidroelectrolíticas y el equilibrio ácido-base, entre otros aspectos.

Premios IÑIGO ÁLVAREZ DE TOLEDO 28 años fomentando la Investigación en Nefrología



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^a. 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^a. Fuensanta Moreno

AÑO 1997

INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Juan Saus
EX-AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Eliécer Coto
· Dr. D. José M^a 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^a. Anna Meseguer
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Manuel Praga

AÑO 2001

INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Santiago Lamas
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dra. D^a. Kátia 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^a. 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^a. Marta Saura Redondo
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Xavier Fulladosa Oliveras
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· D^a. 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^a. Antonia Alfaro Cuenca

AÑO 2006

INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Pedro Esbrit Argüelles
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Víctor Lorenzo Sellares
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· D^a. M. Pilar Peña Amaro

AÑO 2007

EX-AEQUO INVESTIGACIÓN BÁSICA

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

AÑO 2008

INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Santiago Rodríguez de Córdoba
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Manuel Praga
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· D^a. Dolores Andreu Pérez

AÑO 2009

INVESTIGACIÓN BÁSICA

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

AÑO 2010

INVESTIGACIÓN BÁSICA

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

AÑO 2011

INVESTIGACIÓN BÁSICA

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

AÑO 2012

INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dr. D. Enrique Pérez Payá
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dra. D^a. 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^a. Ana Isabel Aguilera Florez
· D^a. M^a. Arantzazu Arrausi (Accésit)

AÑO 2014

INVESTIGACIÓN BÁSICA

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

AÑO 2015

INVESTIGACIÓN BÁSICA

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

AÑO 2016

INVESTIGACIÓN BÁSICA

· Dra. D^a M^a Ángela Nieto Toledano
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Enrique Morales Ruíz
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· D^{ña}. Rocío Seijo Bestilleiro

Acción Social



La Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo considera la Acción Social como una parte imprescindible de la atención integral al paciente renal y como un elemento diferenciador de su modelo de actuación. Esto implica conocer muy bien a nuestros pacientes y situar a la persona en el centro de atención de todos los profesionales de la Fundación, con un enfoque de trabajo multidisciplinar.

El Grupo de Apoyo al Paciente, formado por psicólogos y trabajadores sociales, es un elemento clave de este enfoque, prestando una atención personalizada a los pacientes y a su entorno familiar. Se persigue: facilitar su adaptación al tratamiento; valorar las condi-

ciones psicosociales en las que se encuentra a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad; prestar asistencia especializada y favorecer su participación en actividades formativas y sociales. Despertar una actitud positiva es crucial para afrontar la enfermedad, superar sus limitaciones y disfrutar de una mejor calidad de vida.

El objetivo de la inserción laboral de pacientes renales se lleva a cabo desde nuestro Centro Especial de Empleo, con actividad de lavandería industrial desde 1997, y a través de un servicio de asesoramiento laboral.