



NefroBERENAR

COLECCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Coordinado por:
Dr. Marco Montomoli



SOCIEDAD VALENCIANA DE NEFROLOGÍA
SVN





NefroBERENAR

COLECCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Coordinado por:
Dr. Marco Montomoli



SOCIEDAD VALENCIANA DE NEFROLOGÍA
SVN



NefroBeremar. Colección de casos clínicos

© De los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª – 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

www.esmon.es

ISBN 978-84-19264-20-6

Los datos de esta publicación pueden hacer referencia a productos farmacéuticos o indicaciones, antes de prescribir cualquier medicamento, por favor revise la ficha técnica vigente en su país.

Las opiniones o juicios de valor expresados por los autores no son responsabilidad del editor.

RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS. Esta publicación no puede ser reproducida en parte o totalmente, ni memorizado en sistemas de archivo o transmisión en cualquier forma o medio, electrónico, mecánico, fotocopia o cualquier otro sin previo y expreso permiso por escrito a los autores.

ÍNDICE

PRÓLOGO 7

- 1 INFECCIÓN POR VIRUS BK EN TRASPLANTE RENAL**
Andrea Sofia Alvarez Muñoz, Ana Paz Ventura Galiano,
Gema Moreno Abenza, Judith Pérez Rojas, Isabel Beneyto
Castelló, Julio Hernández Jaras..... 9
- 2 SIADH COMO MANIFESTACIÓN DE BROTE DE PORFIRIA
AGUDA INTERMITENTE TRAS INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**
María Teresa Esteve Algora, Chelo Calvo Gordo, Rosa Asunción
Arlandis Gallego, María Ángeles Fenollosa Segarra..... 20
- 3 ACIDOSIS LÁCTICA POR METFORMINA CON FRACASO RENAL
AGUDO, PUNTOS CLAVES Y REPORTE DE UN CASO**
José Luis García Villa, Mario Lado Fuentes, Paloma Livianos
Arias-Camisón, Juan Rey Valeriano, María Antonia Munar Vila,
Miguel Giovanni Uriol Rivera, Sonia Cleofe Jiménez Mendoza..... 30
- 4 DAÑO RENAL EN PACIENTE PORTADOR DE
TRASPLANTE PULMONAR**
María Peris Fernández, Carmen Ramos Tomás, Pablo González
Calero Borrás, Andrea Sofia Álvarez Muñoz, Ana Peris Domingo,
Enrique Garrigos Almerich, Julio Hernández Jaras..... 37
- 5 CALCIFILAXIS EN LA ENFERMEDAD RENAL AVANZADA:
ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**
Francesc Moncho-Francés, Elisa Pérez-Bernat, María Fernanda
Alvarado, Camila Solano, Elena Giménez-Civera, Irina Sanchis,
Isabel Juan García, Mari Sargsyan, Marco Montomoli, Nayara Panizo,
María Jesús Puchades, José Luis Górriz..... 47
- 6 DIFERENTES FORMAS DE AFECTACIÓN RENAL
EN PACIENTES TRATADOS CON LITIO**
Claudia Díez López, Mercedes Khartabil García..... 58
- 7 DIAGNÓSTICO: FUGADO**
Francisco José Valero Mena, Iris Viejo Boyano,
Amparo Soldevila Orient..... 67
- 8 ENCEFALOPATÍA HIPERAMONÉMICA SIN HEPATOPATÍA.
TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS**
Elena Giménez-Civera, Francesc Moncho, Elisa Pérez-Bernat, Fernanda
Alvarado, Isabel Juan-García, Miguel Ángel Solís, Isidro Torregrosa..... 76

- 9 FIEBRE A ESTUDIO: PENSAR MÁS ALLÁ DE LO EVIDENTE**
Laia Motera Pastor, María Pilar Rodríguez Corredor..... 86
- 10 HEMODIÁLISIS DOMICILIARIA: ¿POR QUÉ NO?**
Emma Calatayud, Mercedes González Moya, Pablo Molina 92
- 11 LA DISLIPEMIA, EL ENEMIGO SILENCIOSO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. NUEVAS GUÍAS, NUEVOS RETOS**
Elisa Pérez Bernat, Aurora Pérez Ys, Elena Giménez Civera, Francesc Moncho Francés, María Jesús Puchades Montesa, José Luis Górriz..... 101
- 12 NEFROPATÍA LÚPICA RESISTENTE A VARIAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO: LA IMPORTANCIA DE MANTENERSE ACTUALIZADO**
Beatriz García Peris, M^a Ángeles Fenollosa Segarra, Consuelo Calvo Gordo, Milagros Vázquez Gómez, M^a Teresa Esteve Algora, Hugo Vergara Pérez, Esther Roselló Sastre, Paul Andrade Cadena113
- 13 SÍNDROME NEFRÓTICO EN EL POSTRASPLANTE RENAL**
Pablo González-Calero Borrás, Ana Ventura Galiano, Leónidas Luis Cruzado Vega 124
- 14 SOS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL: ¿Y AHORA QUÉ?**
Hugo Vergara Pérez, M^a Ángeles Fenollosa Segarra, Asunción Rius Peris, Alejandro Pérez Alba, Teresa Esteve Algora, Carlos Tarongi Vidal, Silvia Alós Guimerá, Marina Villanueva Chulvi..... 134
- 15 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN UN PACIENTE CON TUBERCULOSIS**
María Montesa Marín, Julia Kanter Berga, Sandra Beltrán Catalán, Cristina Castro Alonso, Ana Ávila Bernabeu, July Osma Capera, Eva Gavela Martínez, Alejandro Valero Antón, María Luisa Pérez Ebrí, Asunción Sancho Calabuig..... 146
- 16 VASCULITIS ANCA ASOCIADAS: TERAPIA DE INDUCCIÓN**
Laia Motera Pastor, María Pilar Rodríguez Corredor..... 158
- 17 "DOCTOR, ME AHOGO". DIÁLISIS PERITONEAL, INSUFICIENCIA CARDIACA Y AMILOIDOSIS**
Elisa Pérez Bernat, Aurora Pérez Ys, Elena Giménez Civera, Francesc Moncho Francés, Miguel Ángel González Rico, José Luis Górriz.....170

PRÓLOGO

NEFROBERENAR: APRENDER “MERENDANDO”

Reunión mensual no presencial entre residentes y tutor

Nefroberenar es una palabra creada que nace de la fusión del término “nefrología” con “berenar”, que en valenciano hace referencia al acto de merendar.

El nombre resume plenamente la naturaleza de la iniciativa: una formación continuada dirigida hacia los médicos residentes de nefrología de una forma práctica y académica, pero en un ambiente ameno, que se realiza por la tarde, una vez finalizado el trabajo.

El proyecto se inició en octubre del 2018, coincidiendo con el nombramiento de la junta actual, y está formado por residentes y tutores de los hospitales de la Comunidad Valenciana. Anticipando la revolución digital impuesta por la pandemia de COVID-19, las reuniones se desarrollan de forma no presencial, mediante una de las plataformas audiovisuales de pago presentes en el mercado.

La propuesta está organizada, financiada y avalada por la Sociedad Valenciana de Nefrología, siendo uno de sus fines la divulgación y formación científica de sus socios, así como se refleja en el estatuto.

Cada mes, a lo largo del año académico (septiembre-junio), uno de los hospitales participantes es el anfitrión de la reunión, ejerciendo como ponente.

Se prepara un caso clínico cerrado a elección del ponente, y se remite a los demás participantes con antelación, a partir de ahí se debatirá su contenido. El tema del caso será de interés nefrológico, variando de la nefrología clínica a la hemodiálisis o al trasplante renal.

Para hacer el formato más atractivo, se suele invitar a un moderador que sea experto en el tema que se discute, para que supervise y dirija el debate.

Para incentivar la participación de los residentes, previamente a la sesión, se envían formularios *online* y “lanzamos” preguntas con respuestas durante la reunión. Además, los hospitales que asisten deberán preparar una pregunta, a la cual responderá el ponente durante la discusión.

La iniciativa ha resultado muy exitosa, recientemente se ha finalizado la cuarta edición (con más de 30 reuniones), y ha ampliado sus horizontes tanto que, desde el





año pasado, colabora en el proyecto el Servicio de Nefrología del Hospital Son Espases de Palma Mallorca.

Todas las reuniones son grabadas y, una vez editadas, colgadas en el sitio web y en el canal de YouTube de la sociedad. Su acceso libre y la calidad del contenido hace que Nefroberenar sea muy popular entre aquellos profesionales sanitarios que recurren a las plataformas multimedia para actualizarse, y así se deduce por las miles de visualizaciones que contabilizan unos videos.

Conscientes de la existencia de una brecha digital y de que una parte de nuestros socios se "resisten" a las nuevas tecnologías, consideramos útil y oportuno publicar un libro de casos clínicos en los que se recojan los episodios de Nefroberenar realizados hasta la fecha.

La virtud de los casos clínicos que presentamos es que suelen ser muy didácticos, huyendo de aquellos con alta complejidad o muy rebuscados, centrándonos en la patología más prevalente y con un abordaje que resulte ser útil en el día a día de nuestra actividad asistencial.

Por mi parte, quiero expresar todo mi agradecimiento a los residentes, únicos responsables y protagonistas de esta iniciativa, y guiar a sus tutores en esta misión.

Finalmente, mi cariño a la Dra. M. Ángeles Fenollosa, que me ha acompañado hasta hoy en esta aventura.

Espero que los casos os sean de utilidad.

Marco Montomoli
Coordinador de Nefroberenar



INFECCIÓN POR VIRUS BK EN TRASPLANTE RENAL

**Andrea Sofía Álvarez Muñoz¹, Ana Paz Ventura Galiano¹,
Gema Moreno Abenza², Judith Pérez Rojas²,
Isabel Beneyto Castelló¹, Julio Hernández Jaras¹**

¹Servicio de Nefrología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

²Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Correspondencia:

Andrea Sofía Álvarez Muñoz
angie_asam24@hotmail.com

RESUMEN

El poliomavirus BK es un virus (VBK) de tipo ácido desoxirribonucleico (ADN) que produce una infección que permanece de por vida de forma quiescente y benigna en las células epiteliales renales. Este virus puede reactivarse en inmunosuprimidos, como los portadores de trasplante renal, pudiendo producir replicación asintomática, fracaso renal y hasta la pérdida del injerto. El tratamiento de esta infección se basa en la reducción de la inmunosupresión.

Se presenta un caso de un varón de 72 años que durante el periodo de postrasplante renal temprano presenta una carga viral sanguínea de VBK elevada, en el contexto de niveles elevados persistentes de tacrólimus, a pesar de su progresiva reducción de dosis. Se realiza una vigilancia estrecha de viremia y se continúa con el descenso de inmunosupresión por protocolo, tras lo cual la carga viral BK desciende. Pero a la vez, el paciente presenta fracaso renal agudo, que tras las pruebas complementarias se diagnosticó de rechazo agudo mediado por células T.

Palabras clave:

Virus BK, inmunosupresión, trasplante renal.



INTRODUCCIÓN

España ha sido líder mundial en donación de trasplantes durante los últimos 28 años, y esto implica para la nefrología que la población de trasplantados renales continúe en progresivo crecimiento. A su vez, la vida media del injerto renal ha mejorado significativamente en las últimas cinco décadas gracias a la inmunosupresión, que ha logrado disminuir la tasa de rechazo agudo¹. Sin embargo, la inmunosupresión implica el aumento de riesgo de complicaciones, como la enfermedad cardiovascular, las infecciones y las neoplasias.

Actualmente, a pesar de las estrategias de prevención, las infecciones continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben un trasplante renal.

El VBK es un virus de ADN que produce una infección en las células tubulares y uroepiteliales de la mayoría de la población. Generalmente, dicha infección es benigna y permanece quiescente, pero puede reactivarse en pacientes inmunosuprimidos. En los receptores de trasplante renal, la reactivación es común, frecuentemente puede cursar de forma subclínica, sin embargo, también podría manifestarse como fracaso renal agudo; y constituye un factor de riesgo de pérdida del injerto renal. Cuando existe una reactivación clínicamente significativa, la clave del tratamiento es reducir la inmunosupresión, lo cual implica a su vez un aumento de la probabilidad de rechazo agudo².

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presenta un caso de un paciente varón de 72 años.

Antecedentes:

- Grupo sanguíneo A negativo.
- Hipertensión arterial de 30 años de evolución en tratamiento con amlodipino 5 mg y doxazosina 4 mg diarios.
- Dislipemia en tratamiento con atorvastatina 20 mg diarios.
- Hiperuricemia en tratamiento con alopurinol 100 mg diarios.
- Neoplasia de próstata tratada con braquiterapia en el año 2000, desde entonces en remisión.
- Plaquetopenia leve crónica valorada por hematología.



- Enfermedad renal crónica secundaria atribuida a nefroangioesclerosis en seguimiento por consultas externas de nefrología de un hospital privado. Inició terapia renal sustitutiva: hemodiálisis de forma programada en marzo del 2019 mediante fistula arteriovenosa radiocefálica izquierda en turno miércoles y viernes, Buena adaptación a la técnica e importante diuresis residual (1.600 cc). No biopsiado por severidad de nefropatía.
- Pauta de vacunación para la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) de Moderna con 2 dosis.

Tratamiento adicional:

- Furosemida 40 mg: un comprimido en el desayuno y otro en la comida.
- Ácido acetilsalicílico 100 mg.
- Sevelamer 2,4 g: un sobre en cada comida.

Fue incluido en la lista de espera de trasplante renal tras su estudio correspondiente. Fue llamado en el mes de julio del 2021 como candidato a trasplante renal; se realizó anamnesis, exploración física y pruebas complementarias (analítica sanguínea, radiografía de tórax, electrocardiograma y reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para el COVID-19), sin encontrarse incidencias ni hallazgos patológicos.

Características del donante:

Recibió un injerto renal de un donante cadáver (con muerte cerebral por trauma craneoencefálico por caída) de 71 años, grupo A positivo, sin hipertensión arterial, ni diabetes *mellitus*, ni dislipemia. Diuresis en las últimas 24 horas: 150 mL/hora; creatinina de 0,57 mg/dL; sedimento urinario y ecografía abdominal, sin hallazgos patológicos. Serología viral negativa, citomegalovirus inmunoglobulina (Ig) G+ e IgM-, tipaje de antígeno leucocitario humano (HLA): compatibilidad HLA 1A 1B 1DR 1DQ, no hay anticuerpos anti-HLA donante específicos. Biopsia renal: *score* (puntuación) 1, necrosis tubular aguda. Recibió inducción con basiliximab, tacrólimus, micofenolato y corticoide.

Evolución intrahospitalaria:

La intervención quirúrgica no tuvo complicaciones, se colocó el injerto izquierdo en la fosa ilíaca derecha.

Presentó retraso de la función del injerto, requiriendo cinco sesiones de hemodiálisis. Cabe destacar los niveles sanguíneos de tacrólimus elevados (16 ng/mL), por lo que se redujo la dosis progresivamente; en la ecografía renal de protocolo, se





evidenciaron dos colecciones: seroma y hematoma, además de una dilatación leve de la vía urinaria de grado I, con catéter doble jota normoposicionado, sin requerimiento de intervención urológica ni drenaje.

Se realizó una biopsia renal por el retraso de la función del injerto, se reportó la ausencia de rechazo agudo mediado por células T, ausencia de C4d en capilares peritubulares, signos leves de lesión tubular aguda y engrosamiento intimal con fibrosis vascular moderado. Posteriormente, presentó una mejoría de la función renal sin requerimientos dialíticos, con aumento de diuresis de forma progresiva y, al alta, creatinina de 2,31 mg/dL y niveles de tacrólimus de 9,8 ng/mL.

Evolución en consulta externa:

Continuó el seguimiento semanal. Los dos primeros meses estuvo asintomático, hemodinámicamente estable. Su función renal tenía una mejoría progresiva, con creatinina de 1,7 mg/dL, descenso de dosis de tacrólimus debido a niveles sanguíneos altos y seriación de carga viral sanguínea de VBK negativa.

Al tercer mes estaba hipertenso, asintomático, con creatinina de 1,91 mg/dL, hipofosforemia de 2,2 mg/dL, sedimento de orina inactivo, niveles de tacrólimus de 11,2 ng/dL, VBK sanguíneo de 356.000 UI/mL. Se pautó amlodipino, se bajó la dosis de tacrólimus y se inició la seriación estrecha de la carga viral de BK, con vigilancia de la función renal y proteinuria.

La siguiente semana tenía la tensión arterial controlada, con creatinina de 1,77 mg/dL, sedimento urinario inactivo, niveles de tacrólimus de 11,6 ng/dL, VBK en sangre con 324.000 copias y de citomegalovirus <400 copias. Se redujo la dosis de micofenolato y también la dosis de tacrólimus; se planteó una biopsia condicional.

La semana siguiente estaba asintomático. En la analítica, destaca: creatinina de 2,12 mg/dL, sedimento de orina normal, proteinuria de 24 horas de 0,45 g, carga de VBK de 124.000 copias, niveles de tacrólimus de 7,2 ng/mL. Se le administró la tercera dosis de vacuna frente a coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

Se citó al paciente dos días después, tenía una tensión arterial 170/87 mmHg, estaba asintomático, con diuresis conservada de 3 L/día y un examen físico normal. En la analítica, destaca: creatinina de 4,01 mg/dL, filtrado glomerular de 14 mL/min, urea de 133 mg/dL, sedimento urinario anodino, proteinuria de 0,49 g/24 horas, niveles de tacrólimus: 6,9 ng/mL.



Ingreso hospitalario:

Se solicitó el ingreso a través del servicio de urgencias, donde se realizó una ecografía dúppler renal: ectasia leve pielocalicial ya conocida sin cambios a estudio previo, buena perfusión, índice de resistencia normal. Se solicitó una biopsia renal.

Durante el ingreso, presentó un progresivo deterioro de la función renal hasta una creatinina de 8 mg/dL, con diuresis conservada de 2-3 L, sin embargo, con clínica urémica, por lo que precisó tres sesiones de hemodiálisis.

Se amplió es estudio: serología viral negativa, carga viral de citomegalovirus <400 copias, VBK de 344 UI/mL copias. Se realizó una biopsia renal sin incidencias: rechazo agudo mediado por células T grado IIB: i3, t3, v2 (según la clasificación de Banff de 2019). C4d negativo en capilares peritubulares por inmunohistoquímica (IHQ) e inmunofluorescencia (IF). Leves signos de atrofia tubular, fibrosis intersticial y fibrosis miointimal (Figuras 1, 2, 3, 4). La tinción positiva del virus 40 vacuolado del simio (SV40) por inmunohistoquímica fue negativa.

Se pautó tratamiento: tres bolos de corticoides intravenosos y timoglobulina ajustada por peso, recibió tres dosis, y se suspendió por fiebre y toxicidad hematológica. Se pautó antibiótico empírico y se solicitaron pruebas complementarias: radiografía de tórax normal, sedimento normal, cultivos negativos. La función renal mejoró progresivamente, no precisó más sesiones de hemodiálisis; al alta, con creatinina de 3,5 mg/dL; se retiró el sondaje vesical y se comprobó la ausencia de ectasia posterior mediante ecografía.

En la última consulta externa:

Paciente asintomático, creatinina de 2,71 mg/dL, filtrado glomerular de 25 mL/min, sedimento inactivo, carga de VBK de 340 UI/mL, niveles de tacrólimus de 6 ng/mL.



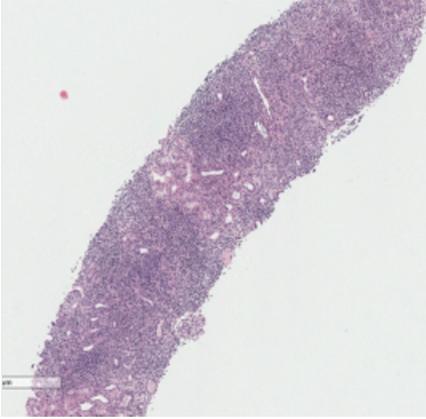


Figura 1. Se visualiza un infiltrado inflamatorio linfocitario extenso, que supone más del 50% del parénquima renal recibido (criterio i3 de la clasificación de Banff).

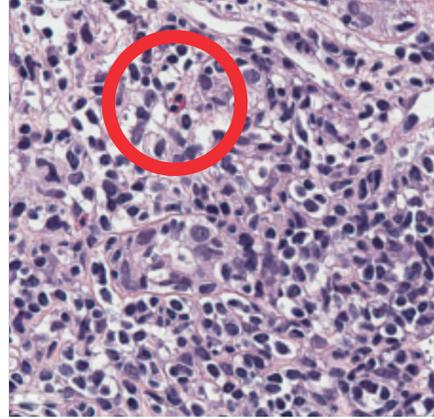


Figura 2. Túbulo renal con marcada tubulitis, con más de cinco células, que está siendo destruido por la inflamación (criterio t3 de la clasificación de Banff).

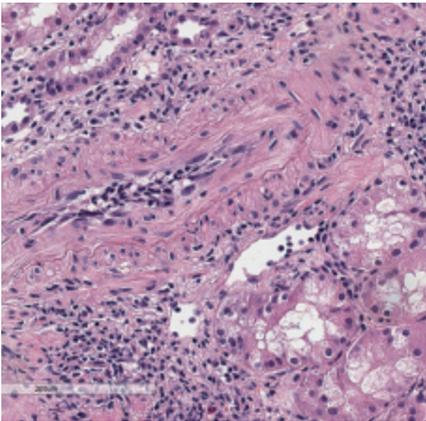


Figura 3. Imágenes de endarteritis severa, con disminución de la luz en más del 25% (criterio v2 de la clasificación de Banff).

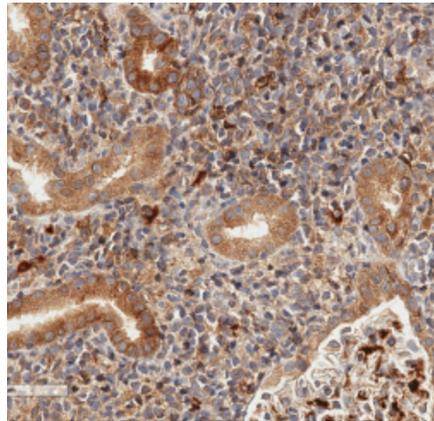


Figura 4. No se observaba tinción lineal de C4d en los capilares intersticiales alrededor de los túbulos, descartándose la existencia de un rechazo humoral.



DISCUSIÓN

¿Existe un protocolo de prevención de VBK?

La forma de prevención es realizar la monitorización de la carga viral. Se recomienda realizarla mensualmente durante los primeros nueve meses postrasplante, y posteriormente, cada tres meses hasta el segundo año postrasplante; desde entonces, de forma anual durante los primeros cinco años postrasplante.

Así mismo se recomienda la monitorización de la viremia por VBK siempre que el injerto presente un deterioro de la función renal o si se realiza una biopsia renal de protocolo o por indicación clínica^{2,3}.

¿Cómo puede realizarse el diagnóstico y seriación del VBK?

Existen diferentes técnicas:

- PCR plasmática cuantitativa: cuantifica el ADN del VBK en plasma por PCR, esta prueba es la preferida para realizar el *screening* (cribado) en la mayoría de centros de trasplante. Es altamente sensible y específica para el diagnóstico de nefropatía por BK, aunque no hay un límite claro establecido del nivel de viremia que pueda predecir su aparición. Además esta técnica se utiliza para monitorizar la respuesta al tratamiento⁴.
- PCR cuantitativa urinaria: algunos centros prefieren realizar el *screening* con esta técnica por su alta sensibilidad y menor invasividad. Cuando se detecta viruria, se decide realizar PCR para su confirmación, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes con viruria positiva no presentan viremia o nefropatía por VBK.
- Citología urinaria: mediante esta técnica, se puede demostrar la presencia de células infectadas por VBK, las cuales muestran cambios citopatológicos característicos y reciben el nombre de *decoy cells* (células señuelo o células trampa). Su presencia es muy sugestiva de infección viral, pero es menos sensible y específica para el diagnóstico de nefropatía comparada con la PCR plasmática⁵.
- Biopsia renal: para un diagnóstico definitivo de nefropatía por VBK, es preciso identificar la presencia del virus en el parénquima renal. La infección viral produce inclusiones basófilas características en las células glomerulares y/o tubulares, e inflamación tubulointerstitial. La tinción positiva SV40 por inmunohistoquímica es altamente reproducible y casi 100% específica para nefropatía viral, sin embargo no hay diferencia entre el VBK y el virus JC (John Cunningham)^{2,6,7}.



¿Qué información adicional puede proporcionar la biopsia renal?

Además de lo descrito sobre la biopsia renal, hay que destacar que existe una clasificación histológica de la nefropatía por VBK creada por el grupo Banff en el 2017, que se basa en dos variables:

- *Score* de carga de replicación del poliomavirus intrarrenal (CRP), que se basa en la extensión de cambios a nivel tubular inducidos por el virus.
- *Score* de fibrosis intersticial (FI).

Según esto, hay tres clases:

- Clase 1: CRP: 1; FI \leq 1.
- Clase 2: CRP: 2; FI \geq 2 o CRP: 2, cualquier *score* de FI o CRP de 3, FI \leq 1.
- Clase 3: PVL: 3; FI \geq 2.

En un estudio retrospectivo, se encontró correlación entre las clases de la escala histológica de nefropatía VBK y la clínica; sin embargo, posteriormente se realizó a nivel multicéntrico la aplicación de esta clasificación, pero no se encontró correspondencia clínica en todos los grupos estudiados⁸.

¿Cuál es el tratamiento del virus BK?

En aquellos pacientes con viremia detectable o nefropatía por VBK en la biopsia renal, el pilar del tratamiento es la reducción de la inmunosupresión, y además se debe realizar una seriación de carga viral estrecha.

Las estrategias de reducción de inmunosupresores varían entre centros hospitalarios, pero no existen ensayos randomizados controlados que comparen los diversos protocolos. Por ejemplo:

- Estrategia 1: reducción del inhibidor de calcineurina entre un 25-50%, seguido de la reducción del antimetabolito un 50% y, en un tercer momento, la suspensión del antimetabolito.
- Estrategia 2: disminución del antimetabolito un 50%, seguido de la reducción del inhibidor de calcineurina entre un 25-50% y, posteriormente, suspensión del antimetabolito.



Se puede considerar el cambio de inhibidor de calcineurina a inhibidores de rapamicina (mTOR), ya que en algunos estudios se ha visto que existe mayor riesgo relativo a infección clínicamente significativa por VBK particularmente con tacrólimus; sin embargo, esta patología se ha documentado en pacientes que han recibido casi todas las combinaciones de inmunosupresores.

Adicionalmente se debe monitorizar la carga viral plasmática por PCR cada 1-2 semanas, hasta que sea indetectable en dos muestras consecutivas obtenidas separadas al menos con una semana. La resolución completa de la viremia puede tardar algunos meses. Además, se debe monitorizar la creatinina semanalmente, si esta aumenta ≥ 25 de su basal, es preciso valorar la posibilidad de rechazo agudo^{2,4,9}.

¿Existen otros tratamientos?

Existen terapias adicionales que han demostrado efecto contra la actividad de VBK *in vitro*, como cidofovir, leflunomida o Ig; pero no se utilizan de forma rutinaria, debido a que su eficacia no está claramente establecida, no se ha demostrado que sean superiores al uso aislado de la reducción de la inmunosupresión y faltan estudios randomizados

Por otro parte, actualmente están en marcha ensayos multicéntricos para estudiar la actividad antiviral, la seguridad y la tolerabilidad de células T específicas contra el VBK en trasplantados hematológicos, así como anticuerpos monoclonales específicos contra el VBK en trasplantados renales con viremia^{2,9}.





CONCLUSIONES

- La terapia inmunosupresora en los pacientes receptores de trasplante renal ha disminuido significativamente la tasa de rechazo agudo; sin embargo, este tratamiento condiciona a la vez un mayor riesgo de infecciones.
 - La reactivación de la infección por VBK en el trasplante renal puede producir patología significativa, incluyendo la pérdida del injerto. Es por eso que se debe realizar una monitorización estrecha de la carga viral, siendo la prueba más sensible y específica la PCR cuantitativa plasmática.
 - El único tratamiento efectivo contra el VBK hasta la actualidad es la disminución de la inmunosupresión; sin embargo, se están estudiando otras posibles terapias inmunes con células T y anticuerpos específicos contra el virus.
-



BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper JE. Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):430-8.
2. López Oliva M, Loeches B. Infecciones en el Trasplante Renal. [Internet]. *Nefrología al día*. [Actualizado 13 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/280>
3. Gabardi S, Pavlakis M, Tan C, Francis J, Cardarelli F, Asch W, et al. New England BK consortium: Regional survey of BK screening and management protocols in comparison to published consensus guidelines. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(6):e12985.
4. Hirsch HH, Randhawa PS; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13528.
5. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347(7):488-96.
6. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transpl Infect Dis*. 2006;8(2):68-75.
7. Costigliolo F, Lombardo K, Arend LJ, Rosenberg AZ, Matoso A, Carter-Monroe N, et al. BK Virus RNA in Renal Allograft Biopsies. *J Histochem Cytochem*. 2020;68(5):319-25.
8. Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E, et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):680-93.
9. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 2010;89(9):1057-70.



SIADH COMO MANIFESTACIÓN DE BROTE DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE TRAS INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

**María Teresa Esteve Algora¹, Chelo Calvo Gordo²,
Rosa Asunción Arlandis Gallego³, María Ángeles Fenollosa Segarra³**

¹MIR de 4º año. Unidad de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana.

²Jefa de Servicio. Unidad de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana.

³Facultativa adjunta. Unidad de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana.

Correspondencia:

María Teresa Esteve Algora
estalgmar@alumnos.uchceu.es

RESUMEN

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica y en ocasiones su orientación diagnóstica es complicada y la etiología atribuible es heterogénea. En el manejo, es de vital importancia conocer los síntomas de alarma de esta alteración, ya que nos guiarán hacia un tratamiento diferente a si el paciente fuera asintomático. La experiencia en la regulación de la velocidad de la hiponatremia es un factor clave. La porfiria es una de las entidades incluida en el abanico de posibilidades causantes de hiponatremia, en concreto de SIADH, que debemos contemplar en estos casos.

Palabras clave:

Hiponatremia, porfiria aguda, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.



INTRODUCCIÓN

Se denomina hiponatremia a la existencia de cifras de sodio plasmático inferiores a 135 mEq/L. La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente no solo en el medio hospitalario, sino también en la comunidad. Se estiman las cifras de incidencia y de prevalencia de hiponatremia en el medio hospitalario en el 1 y el 2,5%, respectivamente, aunque es frecuente que este trastorno esté infradiagnosticado¹.

Las distintas clasificaciones de hiponatremia basadas en las cifras bioquímicas, sintomatología y cronología de instauración del trastorno, están reflejadas en la guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia, creada por la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE), la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM, *European Society of Intensive Care Medicine*) y la Asociación Renal Europea-Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (ERA-EDTA) en el 2015.

El manejo de pacientes con hiponatremia es complejo, el abanico de causas es amplio y concierne de forma cercana a múltiples especialidades. Además, esta entidad se asocia con un aumento en la morbimortalidad de los pacientes y una prolongación de la estancia hospitalaria, por lo que son necesarios protocolos de manejo que ofrezcan una visión integral y guíen un manejo lo más consolidado posible.

Presentamos el caso de una mujer de 43 años con hiponatremia severa y sintomatología grave, fundamentalmente neurológica, debida a síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) secundario a un brote de porfiria aguda intermitente. Se trata de una de las tres porfirias más frecuentes y se presenta en forma de crisis neurovisceralas con presencia de SIADH secundario a afectación hipotalámica, junto a la clínica más frecuente de dolor abdominal y otras manifestaciones neurológicas².

En nuestra paciente, el diagnóstico se realizó mediante la determinación de niveles elevados de porfirinas en las muestras de orina y sangre. Se inició tratamiento precoz con hemina intravenosa, presentando la paciente mejoría de la clínica y de las cifras de natremia.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 43 años sin antecedentes de interés, salvo dos ingresos previos en urología. El primero, 15 días antes del ingreso actual, para la colocación de un catéter doble jota izquierdo, necesario por complicación tras una lasertricia de litiasis izquierda.





Dos días después reingresa por dolor abdominal, recibiendo el alta tras recibir tratamiento sintomático durante seis días. Al cabo de 24 horas, la paciente acude a urgencias por dolor abdominal intenso de una hora de evolución asociado a náuseas y vómitos abundantes. Asocia estreñimiento los 12 días anteriores.

En la exploración abdominal, destaca dolor a la palpación difusa, sin peritonismo, con peristaltismo conservado y puñopercusión renal izquierda dolorosa.

En la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, se describe una colección de 25 × 39 mm en el eje axial con urolitiasis en su interior subyacente a la pelvis renal izquierda y adyacente al psoas, compatible con urinoma. Presenta visión borrosa, con fondo de ojo sin hallazgos patológicos.

En la analítica de urgencias, destaca hiponatremia de 123 mmol/L, osmolaridad plasmática de 262 mOsm/kg, hipopotasemia de 3 mmol/L, hipocloremia de 77 mmol/L y alcalosis metabólica con pH de 7,65, bicarbonato de 35 mmol/L, presión parcial de dióxido de carbono venosa de 27 mmHg, sin otras alteraciones analíticas.

Se interpreta que la diselectrolinemia es secundaria a pérdidas digestivas, por lo que ingresa inicialmente en la unidad de corta estancia para la reposición hidroelectrolítica. Se realiza una interconsulta a nefrología por hipertensión arterial e hiponatremia, estando el resto de las alteraciones electrolíticas corregidas 24 horas después de su ingreso. Como dato importante, la paciente presenta debut de cifras elevadas de tensión arterial desde el inicio del cuadro urológico, siendo normotensa previamente.

El mal control del dolor, precisando incluso mórficos, motiva el cambio de servicio de la paciente a urología, interpretándose en ese momento que el dolor estaba vinculado al urinoma, a pesar de que en un nuevo TAC mostraba ausencia de signos de complicación (tamaño 65 × 20 × 10 mm).

Durante su ingreso en urología, la hiponatremia se agrava con una cifra mínima de sodio plasmático de 106 mmol/L, osmolaridad en plasma de 217 mOsm/kg, sodio en orina de 39 mmol/L y osmolaridad urinaria de 252 mOsm/kg, patrón compatible con SIADH (Figuras 1 y 2). Se realiza una restricción hídrica, con administración de salino hipertónico y urea vía oral (30 g/día) hasta alcanzar cifras de sodio plasmático de 125 mmol/L. La paciente precisa valoración por psiquiatría por ansiedad e insomnio, así como por neurología, por alteración del estado mental en forma de confusión y bradipsiquia, alucinaciones y temblores, coincidiendo con el pico máximo de severidad de la hiponatremia.

Tras 20 días de ingreso, los niveles de sodio alcanzan cifras estables en torno a 130 mmol/L, pero la paciente inicia un cuadro de entumecimiento de las cuatro extremidades, con imposibilidad para deambular y levantarse de la cama, los familiares refieren cambios en la voz.



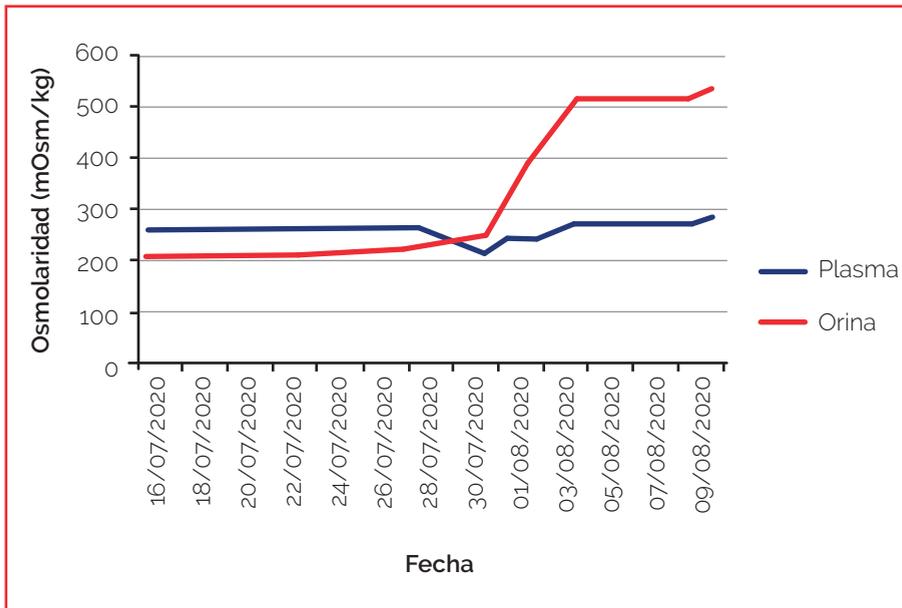


Figura 1. Determinaciones de osmolaridad plasmática y en orina durante el ingreso.

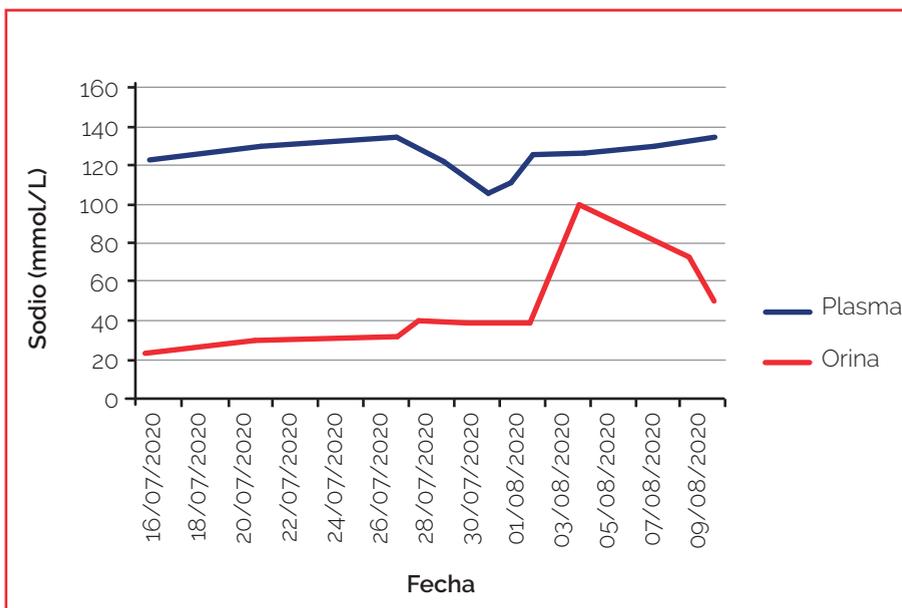


Figura 2. Determinaciones de sodio plasmático y urinario durante el ingreso.





En la exploración, destaca debilidad en la elevación proximal de ambos miembros superiores, de predominio deltoidea, y en la aducción proximal de los dos miembros inferiores, con arreflexia de ambos tendones aquileos, por lo que se solicita un estudio de resonancia magnética nuclear cerebral urgente, sin hallazgos patológicos.

Ante el empeoramiento clínico durante las 24 horas siguientes, la paciente pasa a cargo de medicina intensiva. Se extraen muestras (detección de porfirinas en sangre y orina) para descartar un diagnóstico de sospecha en ese momento de porfiria aguda, al presentar dolor abdominal intenso en forma de crisis, SIADH y clínica neurológica, con posible afectación bulbar y disautonomía con hipertensión arterial, taquicardia y estreñimiento.

Se indaga acerca de los antecedentes familiares en este contexto, recabando información únicamente sobre el aspecto de la enfermedad mental en la familia, siendo la madre de la paciente receptora de tratamiento psiquiátrico por trastorno bipolar, actualmente fallecida por neoplasia hepática. El estudio de electromiografía traduce una afectación de neuropatía sensitiva de fibra fina en relación con porfiria.

Dado el empeoramiento rápido de la paciente, estando a la espera de los resultados de las muestras, se inició tratamiento de forma precoz con hemina vía intravenosa (250 mg/día durante cuatro días). Tras los resultados de orina y sangre, se confirma el diagnóstico, planteándose como probable detonante de la crisis de porfiria la anestesia empleada para la colocación del doble jota. La paciente mejora progresivamente de la clínica descrita, las cifras de sodio al alta son de 135 mmol/L, la tensión arterial está en rango sin medicación, y se controla la frecuencia cardíaca con dosis bajas de betabloqueante.

DISCUSIÓN

La presencia de hiponatremia grave y sintomatología neurológica es una emergencia médica, y precisa una evaluación delicada y minuciosa para agilizar un tratamiento precoz y un diagnóstico acertado que resuelva la causa atribuida.

Ante la presencia de SIADH, como es el caso de nuestra paciente, no podemos olvidar la posible presencia de otros factores no osmóticos estimulantes de la secreción de la hormona antidiurética, como son náuseas, vómitos, ansiedad, dolor y alteraciones hormonales, como el déficit de cortisol o el hipotiroidismo^{3,4}.



¿Es frecuente la presencia de hiponatremia en pacientes con porfiria? ¿A qué se debe?

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común en la porfiria aguda intermitente (PAI), se debe habitualmente a la neurotoxicidad generada por las porfirinas a nivel hipotalámico, desencadenando un cuadro de SIADH^{3,5}.

¿Qué son las porfirias?

Las porfirias son trastornos metabólicos causados por alteraciones en las enzimas implicadas en la biosíntesis del hemo. El defecto enzimático suele ser debido a una mutación hereditaria en el gen de esa enzima. Todas las porfirias se asocian con la acumulación de productos intermedios de la ruta biosintética del hemo y el lugar donde se depositan estos, ya sea el hígado o la médula ósea, y clasifica a las porfirias como porfirias hepáticas o eritropoyéticas.

La PAI es una porfiria neurovisceral aguda producida por un déficit parcial en la enzima porfobilinógeno desaminasa (PBGD), que genera una sobreproducción fundamentalmente hepática de intermediarios de la vía del hemo, cuya concentración se eleva en la circulación. El potencial neurotóxico de estos produce afectación de los sistemas nervioso central, periférico y autónomo.

Además, para que la PAI sea sintomática, precisa inducción de la primera enzima en la ruta biosintética, la del ácido delta-aminolevulínico sintasa 1 (ALAS1). Su inducción repercutirá con el acúmulo de ácido delta-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), ambos intermediarios tóxicos. Este concepto es clave para comprender el tratamiento de esta entidad.

¿Qué implicación pudieron tener los fármacos empleados en anestesia para generar la crisis?

La síntesis de ALAS1 está regulada por un *pool* (grupo) hepático de hemo "libre" que no está implicado en la ruta biosintética de hemoproteínas. Está empleado en la síntesis de enzimas del citocromo P-450, por lo que inductores de este citocromo consumirán este depósito, especialmente los fármacos (barbitúricos, fenitoína, rifampicina), favoreciendo la síntesis de ALA^{1,5}.

Además, el tabaco, el etanol, el ayuno, las hormonas sexuales, especialmente la progesterona⁶, la restricción calórica y el estrés metabólico, contribuirán a ese aumento de ALAS1, y todo ello en conjunto, con la deficiencia parcial de PBGD, darán inicio a la crisis de porfiria. Dar la importancia necesaria a estos factores detonantes y entenderlos es un punto clave a la hora de sospechar antecedentes



en los pacientes que pueden haber liderado el inicio de los ataques. La duración de las crisis puede ser de días a semanas.

Remitiéndonos al caso descrito, la PAI tiene una prevalencia mundial estimada de 50 por millón⁷, incluyendo probablemente casos asintomáticos. En Europa, la prevalencia estimada es de 5,9 casos por millón⁸.

La herencia es autosómica dominante, por lo que basta que uno de los padres sea portador del defecto para que cada uno de sus hijos tenga un 50% de probabilidades de heredar la afectación. Varones y mujeres tienen la misma probabilidad de heredar la mutación de PBGD, aunque la predominancia de PAI sintomática es mayor en mujeres entre la tercera y cuarta década de vida.

¿Cuáles son los síntomas más frecuentes de una crisis de porfiria y qué nos debe hacer incluir esta entidad en nuestro diagnóstico diferencial cuando estudiemos una hiponatremia?

Los síntomas más frecuentes de la PAI son gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, estreñimiento), elevación de transaminasas, y leve alteración de amilasa y lipasa no acompañados de leucocitosis, o si existe, esta es mínima. También destaca una clínica de neuropatía periférica, como entumecimiento y dolor en extremidades, debilidad muscular de predominio proximal, parestesias, neuropatía motora incluso tetraplejía y parálisis respiratoria.

Por otra parte, hay una afectación de sistema nervioso central y autónomo, consistente en convulsiones, alucinaciones, insomnio, alteración del nivel de consciencia, síntomas psiquiátricos, hipertensión arterial y taquicardia.

La disfunción neuropática vesical durante un ataque puede causar cualquier tipo de clínica miccional. La presencia de orina oscura es un síntoma precoz de porfiria, en ocasiones malinterpretado como hematuria^{5,7}.

En el caso descrito, queda realizada la extrema dificultad para sospechar de este diagnóstico, dado que inicialmente la paciente acude a urgencias con alteraciones hidroelectrolíticas, interpretadas como alteraciones secundarias a pérdidas gastrointestinales y no compatibles con SIADH en ese momento. Dado el gran abanico de síntomas dentro de la PAI, es posible que las determinaciones analíticas estén influidas por ellos, ocultando un SIADH que puede desenmascarse posteriormente durante el seguimiento del paciente.

El diagnóstico de porfiria debería ser considerado tempranamente en la evaluación de un paciente con dolor abdominal inexplicado y/o síntomas neuropsiquiátricos,



incluso cuando la porfiria aguda no sea el diagnóstico más probable y el índice de sospecha no sea elevado.

La paciente del caso presentaba síntomas neuropsiquiátricos relevantes, desde visión borrosa, debilidad muscular con incapacidad para bipedestación, insomnio, agitación y episodios de confusión, para los cuales recibió psicofármacos incrementalmente, que también tuvieron impacto a la hora de abrir una posibilidad etiológica farmacológica del SIADH una vez que ya presentó parámetros compatibles con este.

El diagnóstico incluye determinación en orina de porfirinas y PBG que frecuentemente se encuentran elevados durante los ataques. Si se trata de un paciente sintomático, si el PBG está claramente elevado (>10 mg/g creatinina), no se requieren de más resultados para iniciar el tratamiento. Después, idealmente con muestras tomadas antes de iniciar la terapia, se analizan el ALA, el PBG y las porfirinas en muestras de sangre, orina y heces, para tipificar el tipo concreto de porfiria aguda. El diagnóstico de confirmación radica en analizar los niveles de actividad de la PBGD (que en aproximadamente el 90% de los pacientes con PAI tienen actividad enzimática reducida un 50%) y en realizar un test de ácido desoxirribonucleico (ADN) para mutaciones genéticas de PBGD/HMBS. Más tarde habría que evaluar a los miembros de la familia del paciente afecto.

Las recomendaciones terapéuticas consisten en iniciar tratamiento una vez confirmados los datos de elevación de PBG en orina. Para mejorar la estimación de esta cuantía, es adecuado informar sobre la cantidad de PBG por gramo de creatinina en orina, ya que un valor normal por litro no excluye la posibilidad de una orina diluida con un valor falsamente normal de PBG. No obstante, el tratamiento se inicia en ocasiones basándose en una alta sospecha clínica antes de que se reciban datos consistentes en elevación de PBG.

El tratamiento consiste en hemina intravenosa y glucosa, ambas consideradas terapias específicas que disminuyen la actividad de ALAS1, enzima limitante para la biosíntesis del hemo en el hígado. La actividad de ALAS1 controla la tasa de síntesis de hemo (y de precursores hemo), por lo que su represión produce el descenso en el acúmulo de precursores hemo en pacientes afectados de porfiria, documentado por reducciones drásticas de PBG y ALA en plasma y en orina⁵.

La glucosa se considera una terapia temporal a emplear ante la no disponibilidad de hemina que es la primera elección al tener un efecto más potente con escasos efectos adversos⁹ y teniendo en cuenta también el aspecto de que, durante el tratamiento con glucosa, los ataques pueden progresar y convertirse en más severos.

La dosis recomendada de hemina es de 1-4 mg/kg cada 24 h durante cuatro días. La duración del tratamiento se puede extender si no se observa una respuesta com-





pleta en cuatro días, así como en el caso de pacientes con neuropatía motora avanzada. Se ha de administrar vía central para minimizar el riesgo de flebitis.

También se debe administrar tratamiento de soporte y sintomático, así como evitar factores desencadenantes, incluyendo una posible relación con el ciclo menstrual en el caso de mujeres, y con fármacos potencialmente desencadenantes de los episodios.

Para la profilaxis de los ataques, en noviembre del 2019, en Estados Unidos, se aprobó para pacientes con PAI (y otras porfirias) con más de tres ataques anuales, un nuevo fármaco conformado por ácido ribonucleico pequeño interferente dirigido contra ALAS1 hepática, enzima que contribuye a la acumulación de los intermedios hemo neurotóxicos ALA y PBG¹⁰. Se trata de una inyección subcutánea a dosis de 2,5 mg/kg administrada mensualmente.

En conclusión, dada la severidad de las afectaciones que puede producir la porfiria, y ante la posible implicación del nefrólogo, ya que la hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la porfiria, remarcamos la importancia de conocer y reflexionar sobre esta entidad, para facilitar un diagnóstico y tratamiento precoz.



BIBLIOGRAFÍA

1. Burguera V, Rodríguez Palomares JR, Fernández-Codejón O, Tenorio MT, Del Rey JM, Liaño F. Epidemiología de la hiponatremia. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2(6):13-20.
2. Anderson KE. Porphyrías: an overview. [Internet]. En: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [Actualizado Abr 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/porphyrias-an-overview?source=history>
3. Alcázar R, Albalate M, De Sequera P. Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2(6):75-83.
4. Velasco MV, Runkle I. Aspectos actuales del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(52):22-9.
5. Sood GK, Anderson KE. Acute intermittent porphyria: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. [Internet]. En: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [Actualizado Abr 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-intermittent-porphyria-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?source=history>
6. Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A. A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Arch Intern Med.* 1990;150(7):1469-74.
7. Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemias and the porphyrias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, *et al*, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Vol. 1. 8ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
8. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):849-57.
9. Harper P, Wahlin S. Treatment options in acute porphyria, porphyria cutanea tarda, and erythropoietic protoporphyria. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10(6):444-55.
10. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-72.



ACIDOSIS LÁCTICA POR METFORMINA CON FRACASO RENAL AGUDO, PUNTOS CLAVES Y REPORTE DE UN CASO

José Luis García Villa, Mario Lado Fuentes, Paloma Livianos Arias-Camisón, Juan Rey Valeriano, María Antonia Munar Vila, Miguel Giovanni Uriol Rivera, Sonia Cleofe Jiménez Mendoza

Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca.

Correspondencia:

José Luis García Villa
jgarcivilla@gmail.com

RESUMEN

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que representa un problema importante de salud pública. El uso de metformina es generalizado en estos pacientes debido al beneficio sobre la mortalidad; sin embargo, en situaciones de acidosis láctica asociada a intoxicación por niveles plasmáticos elevados de metformina y fracaso renal agudo, se han relacionado con una elevada mortalidad. Presentamos un caso clínico de nuestro servicio y exponemos una breve revisión de la literatura a cerca de la fisiopatología y el manejo.

Palabras clave:

Metformina, acidosis láctica, intoxicación, diabetes *mellitus*, fracaso renal agudo.



INTRODUCCIÓN

La metformina representa el fármaco de primera línea en el tratamiento de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)¹. Es uno de los medicamentos de mayor uso mundial, por su efecto benéfico al disminuir la mortalidad por causa cardiovascular y su buen perfil de seguridad, con muy bajo riesgo de producir hipoglucemia, ya que tiene un comportamiento más normoglucemiante y antihiperoglucemiante que hipoglucemiante. Ejerce este efecto al suprimir la producción hepática de glucosa y mejorar la sensibilidad periférica a la insulina².

La gran mayoría de sus efectos adversos son de origen gastrointestinal: diarrea, náuseas y vómito sin embargo, puede llevar a acidosis láctica, efecto raro pero potencialmente fatal que obligó a regular su uso bajo ciertas condiciones, entre ellas, la disfunción renal².

Algunos autores han descrito la metformina como un fármaco de acción vascular al especificar los beneficios clínicos, sobre todo en lo que respecta a los efectos antiisquémicos, la mejora de la microcirculación y de la función endotelial³.

La acidosis láctica por metformina se define como la presencia de acidosis hiperlactatémica, con pH menor de 7,35 y lactato mayor de 5 mmol/L, en presencia de exposición a metformina y que no se explica por otras causas. Su incidencia en los pacientes que la reciben es de 7,4 por cada 100.000 por año. En diferentes series, su tasa de mortalidad ha estado entre el 10,8 y el 45%².

CASO CLÍNICO

Un varón de 61 años acude al servicio de urgencias por episodios eméticos diarios de dos días y anuria de 24 horas de evolución. La exploración física presentaba una tensión arterial de 75/40 mmHg, temperatura de 36,1 °C, saturación de oxígeno de 95% aire ambiente, buen estado general y sin anomalías en la exploración por sistemas.

En la analítica sanguínea, obtuvimos: una cifra de leucocitos de 14.000/mm³; neutrófilos: 76%; hemoglobina: 15 g/dL; glucosa 64 mg/dL; urea: 264 mg/dL, creatinina (Cr): 11,83 mg/dL; sodio: 124 mEq/L; potasio: 6,6 mEq/L. Gasometría arterial aire ambiente: pH: 7,25; presión parcial de dióxido de carbono: 22 mmHg; presión parcial de oxígeno: 110 mmHg; lactato: 5,3 mmol/L; exceso de bases: -15; bicarbonato 9,6 mEq/L. En orina, encontramos unas proteínas de 100 mg/dL, no leucocituria ni hematuria.

La ecografía renal fue normal. Obtuvimos unos niveles plasmáticos de metformina de 16 µg/mL.



Realizamos una orientación diagnóstica de fracaso renal agudo anúrico, acidosis metabólica láctica asociada a metformina.

El estudio inmunológico fue negativo. Por persistencia de anuria e hiperpotasemia moderada, se inició la hemodiálisis a través de un catéter temporal. Recibió seis sesiones, con mejoría progresiva de la diuresis, además de los niveles de metformina (Figura 1) y lactato. Cuando se le dio el alta, tenía una Cr de 4 mg/dL, además de un correcto volumen de diuresis. Actualmente, el paciente está en seguimiento en consultas de nefrología con Cr sérica de 1,4 mg/dL. Se retiró la metformina de su tratamiento ambulatorio y se inició tratamiento con linagliptina en monoterapia, con buenos controles glucémicos.

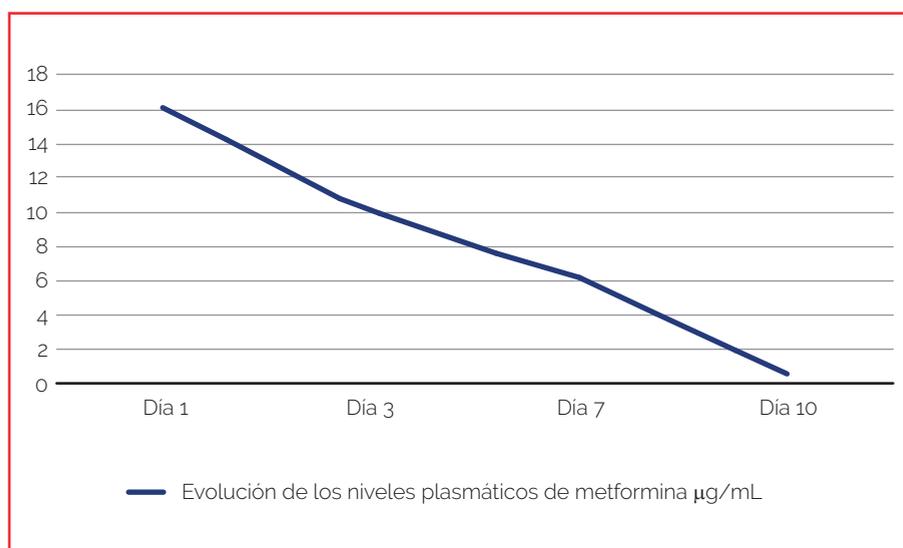


Figura 1. Evolución de los niveles plasmáticos de metformina µg/mL (V.R 0,0-2,0).

Fisiopatología y correlación clínica

La metformina suprime la gluconeogénesis al inhibir una isoforma de glicerofosfato deshidrogenasa específica de la mitocondria. Esto, a su vez, desacelera la lanzadera de dihidroxiacetona fosfato (DHAP)-glicerofosfato (el glicerofosfato también se llama glicerol 3-fosfato [G3P]). Como resultado, las proporciones de G3P a DHAP, nicotinamida adenina dinucleótido a su forma reducida y lactato a piruvato, aumentan en el citoplasma⁴. Además, disminuye la gluconeogénesis y, por lo tanto, se reduce la secreción de glucosa por parte de los hepatocitos y se liberan al plasma niveles excesivos de glicerol y lactato⁵.



En la práctica, se pueden distinguir tres situaciones con un pronóstico diferente: en el primer escenario, la metformina es responsable de la acidosis láctica, debido a una sobredosis voluntaria o accidental; en el segundo, la asociación entre el fármaco y la acidosis láctica es casualidad, y el paciente, por lo general, presenta otras etiologías directamente causales (cardiopatía isquémica, *shock* de cualquier etiología, insuficiencia cardíaca o hepática); en la tercera situación, existe una acidosis láctica, a causa de una disfunción renal, por lo general aguda, en un paciente que previamente consumía el fármaco de manera estándar, y el evento estresante hace que este se acumule al no poder excretarse³.

En cuanto a la prescripción de la metformina de acuerdo al filtrado glomerular, se recomienda monitorizar la función renal antes de iniciar el tratamiento y vigilarlo periódicamente tras su instauración. Se han establecido las siguientes directrices⁶:

- No iniciarla si el filtrado es ≤ 45 mL/min.
- Si el paciente ya la tomaba previamente, reducir la dosis cuando el filtrado glomerular esté entre 30 y 45 mL/min.
- Se debe suspender su uso cuando sea inferior a 30 mL/min.

Es preciso suspender temporalmente la metformina ante circunstancias que pongan en riesgo la función renal (vómitos, diarrea, contrastes yodados, cirugía mayor).

En algunos trabajos, se ha observado que las intoxicaciones autoinfligidas tienen mejor pronóstico que quienes presentan intoxicación accidental (100% frente al 48.3% de mortalidad). El lactato sérico y la concentración de metformina en plasma no se correlacionaron con el riesgo de mortalidad, y el estado basal de los pacientes fue un factor determinante en los desenlaces⁷.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO

La acidosis láctica asociada a metformina como entidad potencialmente fatal no escapa de la escasez de consenso entre diferentes centros y guías de práctica clínica. Podemos sin embargo exponer algunos planteamientos:

- Los fundamentos del tratamiento son el manejo de soporte y la adecuada reanimación, pues no existen antidotos para controlar los efectos tóxicos del medicamento.
- El uso de bicarbonato es discutible, por el riesgo de ocasionar acidosis intracelular; en la mayoría de los casos se opta por las terapias de reemplazo renal, estrategia cuyo uso ha aumentado en los últimos años⁸.



- La metformina es una molécula parcialmente dializable que circula sin unirse a proteínas y con un volumen de distribución de 200 L.
- La escasa unión de la metformina a las proteínas plasmáticas permite emplear las técnicas de hemodiálisis en el tratamiento de su sobredosificación; no obstante, los beneficios de la hemodiálisis radican en corregir la acidosis metabólica mucho más que en la eliminación de la metformina⁸.

La hemodiálisis convencional es de elección si la hemodinámica es adecuada¹, por ello, si el paciente está hemodinámicamente inestable, se debe considerar la terapia continua, como la hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC). En recientes revisiones, se determinó que el aclaramiento del fármaco por dicha hemodiafiltración fue menor que el que generalmente ocurre con la hemodiálisis convencional. Por lo tanto, la HDFVVC solo debe considerarse en pacientes que son demasiado inestables hemodinámicamente para tolerar la hemodiálisis¹. La depuración biológica de la sustancia por los riñones es de: 500 mL/min en riñones sanos, 200 mL/min con hemodiálisis intermitente y 50 mL/min con terapias continuas².

Si bien se debe individualizar cada caso, podemos establecer algunos criterios donde las terapias extracorpóreas son recomendadas⁹ (Tabla 1).

Tabla 1. Indicaciones de uso de terapias extracorpóreas.

- Concentración de lactato elevado (>20 mmol/L)
- Acidosis metabólica severa con pH menor de 7
- Falta de respuesta (pH, lactato y clínica) tras fluidoterapia y bicarbonato en un plazo de 2 a 4 horas
- Paciente en oligoanuria

Se establece que la terapia de depuración extracorpórea se debe mantener hasta que el lactato sérico se encuentre <3 mmol/L y que además estemos ante un paciente sin anuria ni oliguria, no influyendo en esta decisión los niveles séricos de metformina⁹.



CONCLUSIONES

La metformina es una biguanida utilizada como fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2. La acidosis láctica asociada a su empleo se caracteriza por una baja frecuencia, pero una alta mortalidad. Dicha acidosis se produce generalmente por la acumulación de metformina en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda, mientras que la intoxicación voluntaria es menos frecuente.

Deseamos destacar una vez más en este artículo la importancia de la metformina como fármaco con grandes beneficios a nivel de la macrovasculatura y la microvasculatura, eficaz en la reducción del riesgo cardiovascular, el control del peso corporal y, a su vez, su bajo costo en comparación con la gran mayoría de antidiabéticos orales.

Además, hay que mencionar que, dada la alta prevalencia de DM2 en nuestra población, se requiere de una interrogación dirigida en la anamnesis de cada paciente. La alta mortalidad de este tipo de acidosis láctica y la existencia de un tratamiento específico y efectivo son factores que nos obligan a tener una alta sospecha clínica.

Conflicto de intereses

Los autores no declaramos ningún conflicto de interés en el presente trabajo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, *et al.* Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol.* 2014;52(2):129-35.
2. Nieto-Ríos JF, Montoya-Roldán D, Serna-Higueta LM, Ocampo-Kohn C, Aristizábal-Alzate A, Zuluaga-Valencia GA. Acidosis láctica por metformina. Reporte de dos casos. *latreia.* 2018;31(2):191-6.
3. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2010;33(9):727-40.
4. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, *et al.* Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014;510(7506):542-6.
5. Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1547-8.
6. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, *et al.* Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(10):611-24.
7. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2191-6.
8. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia.* 1998;53(7):698-701.
9. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, *et al.* Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1716-30.



DAÑO RENAL EN UN PACIENTE PORTADOR DE TRASPLANTE PULMONAR

**María Peris Fernández, Carmen Ramos Tomás,
Pablo González Calero Borrás, Andrea Sofía Álvarez Muñoz,
Ana Peris Domingo, Enrique Garrigos Almerich, Julio Hernández Jaras**

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Correspondencia:

María Peris Fernández
peris_marferc@gva.es

RESUMEN

Se describe el diagnóstico diferencial de un paciente portador de trasplante pulmonar y se incide en el diagnóstico y el tratamiento de la microangiopatía asociada al trasplante y a los anticalcineurínicos (ACN), con atención especial al uso de eculizumab.

Palabras clave:

Trasplante pulmonar, lesión renal aguda, anticalcineurínicos, síndrome hemolítico urémico atípico, eculizumab.



INTRODUCCIÓN

En 2019, la actividad de donación y trasplantes creció un 2,5% más que en 2018, y un 40% respecto a los últimos seis años. España ha sido líder mundial en donación y trasplantes durante 28 años consecutivos.

Pero aparte de, lógicamente, en el trasplante renal, ¿en qué nos afecta esto a los nefrólogos? Nos atañe porque la enfermedad renal se está incrementando en la población trasplantada de cualquier órgano, pese a que ha habido grandes avances en inmunosupresión y en el manejo perioperatorio. Esto se debe, posiblemente, a que los trasplantes se realizan en pacientes cada vez más pluripatológicos y de edad más avanzada. A su vez, el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) conlleva una elevada morbimortalidad en estos pacientes, al igual que en la población general.

La incidencia acumulada en ERC (que en este caso viene determinada por un filtrado glomerular menor de 30 mL/min) en trasplantados de cualquier órgano sólido en diez años está entre el 15-25%. Por tanto, es un tema de relevancia para la especialidad de nefrología.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos un varón de 68 años, natural de Kenia, pero de ascendencia anglosajona, de profesión bombero, que ha ingresado en la unidad de trasplante pulmonar del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, directamente desde las consultas externas de esta misma unidad, por febrícula (37,6 °C), disnea y deterioro de la función renal, motivo por el cual realizan una interconsulta al servicio de nefrología.

Se trata de un deterioro de la función renal de categoría 1 en la clasificación de la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN-1), teniendo el paciente una creatinina basal en torno a 2,3 mg/dL, que habían pasado a 3,2 mg/dL en el momento de la interconsulta. Hasta este momento, nunca había sido valorado por ningún nefrólogo, y su ERC había sido atribuida a toxicidad por ACN.

Como otros antecedentes relevantes, presenta un trasplante bipulmonar en noviembre de 2017 por enfisema, extabaquismo de 44 años/paquete desde 2015, y tiene una fibrilación auricular revertida que no precisa anticoagulación.

En el historial farmacoterapéutico y el programa de prescripción hospitalaria, destaca la siguiente medicación: tacrólimus 3 mg/12 h, micofenolato mofetilo 360 mg cada 12 h, prednisona 20 mg al día, linezolid 600 mg cada 12 horas i.v., valganciclovir 450 mg cada 12 h oral, 1 comprimido de cotrimoxazol en días alternos, anfotericina B 25 mg cada 24 h, colistina 1 millón de UI cada 12 h nebulizado.



Refiere diarrea con deposiciones líquidas en número de 5-6 al día, de meses de evolución, pese a lo cual ha mantenido una adecuada ingesta hídrica de aproximadamente 2 L al día. No ha presentado vómitos acompañantes. Además, manifiesta disuria y tenesmo en los últimos días y el incremento de la disnea de base que ya conocíamos. No comenta hematuria ni orinas espumosas. No declara lesiones cutáneas de reciente aparición. Niega la ingesta de nefrotóxicos. No manifiesta dificultades para iniciar la micción ni para mantener el chorro.

En la exploración, presenta buen estado general, está eupneico, afebril, consciente y orientado. Destaca una evidente sequedad mucocutánea. Por otro lado, presenta una tensión arterial de 154/84 mmHg, frecuencia cardíaca de 65 lpm y saturación de oxígeno del 93% (aire ambiente). La auscultación cardiopulmonar es normal y no presenta edema en zonas declives.

Destacan las siguientes pruebas complementarias: el hemograma: hemoglobina: 8,9 g/dL; leucocitos: $3,23 \times 10^3$; plaquetas 55.000; la bioquímica: creatinina: 3,92 mg/dL; ácido úrico: 8,5 mg/dL; fósforo 5,9 mg/dL con el resto de iones en rango; elementos anormales en la orina y sedimento: sin proteinuria ni hematuria; radiografía de tórax, sin alteraciones; niveles de tacrólimus: 9,8 ng/mL.

En ese momento, se realiza el siguiente diagnóstico diferencial. Se trata de un fracaso renal agudo AKIN-1 sobre ERC en estadio 3B-4, como posibles causas figuran las siguientes:

- Prerenal: posible, teniendo en cuenta la diarrea de larga evolución y la sequedad mucocutánea.
- Parenquimatoso: como opción principal a la microangiopatía trombótica (trasplante bipulmonar + pancitopenia + deterioro de la función renal), infección del tracto urinario.
- Obstructivo: poco probable. Sin dificultades para iniciar la micción ni para mantener el chorro.

Se solicita una analítica ordinaria de perfil glomerular + parámetros de hemólisis, sedimento de orina, cultivo y ecografía renal. Se inicia tratamiento con suero salino al 0,9% a 63 mL/h con un control de diuresis estricto. Las pruebas solicitadas arrojan los siguientes resultados:

- Analítica ordinaria: destaca la LDH de 393 U/L, la haptoglobina consumida <10 mg/dL y el estudio de autoinmunidad negativo con cadenas ligeras normales.
- Sedimento de orina: anodino. Proteinuria en orina de 24 h: 0,27 g/día.
- Ecografía renal: sin hallazgos.



Se observa, además, una progresión de la disfunción renal, la anemia y la plaquetopenia. Con estos hallazgos, se diagnostica al paciente de síndrome hemolítico urémico (SHU) atípico asociado al trasplante y al uso de ACN el día 11 de marzo de 2020, y se decide la retirada de tacrólimus.

Dado que seis días después la paciente continúa con deterioro de la función renal, anemia y plaquetopenia, pese a haber controlado los niveles de los fármacos inmunosupresores y haber descartado infecciones concomitantes, se decide el inicio de tratamiento con eculizumab el día 20 de marzo de 2020.

Un mes después del inicio de tratamiento con el fármaco, se observa un aumento de hemoglobina hasta 11,4 g/dL y de las plaquetas hasta 139.000/mcL, y un descenso de la creatinina hasta 2,21 mg/dL.

La evolución tras la retirada de tacrólimus y el inicio de eculizumab se detalla en las Figuras 1-3.

El paciente recibió seis dosis de eculizumab, retirándose de forma posterior por estabilización del cuadro de hemólisis y una infección activa por nocardia.

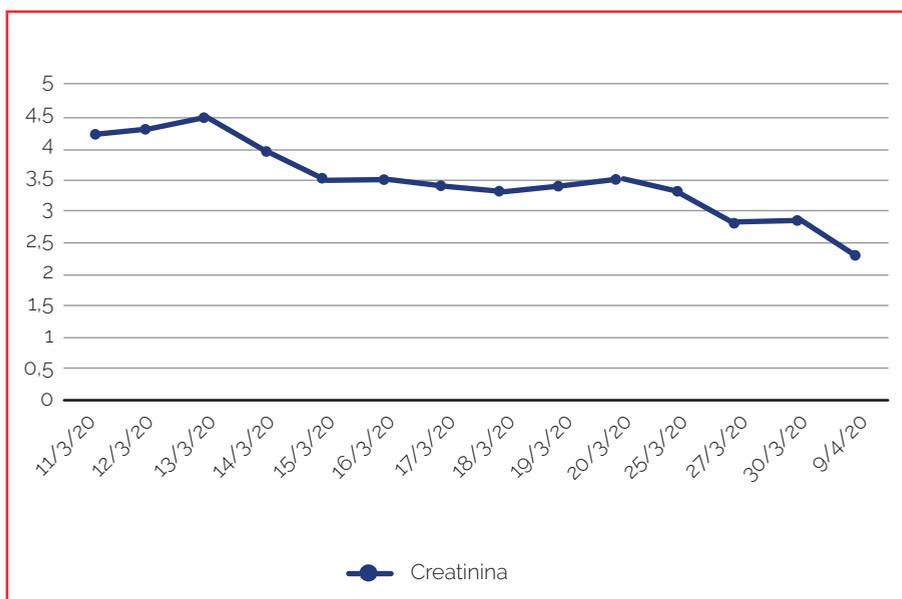


Figura 1. Evolución de la creatinina.



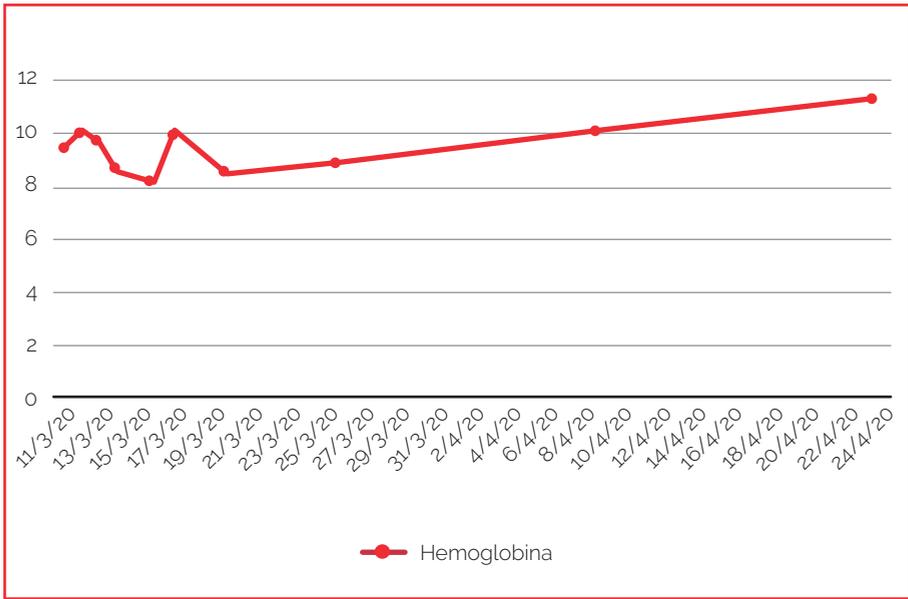


Figura 2. Evolución de la hemoglobina.

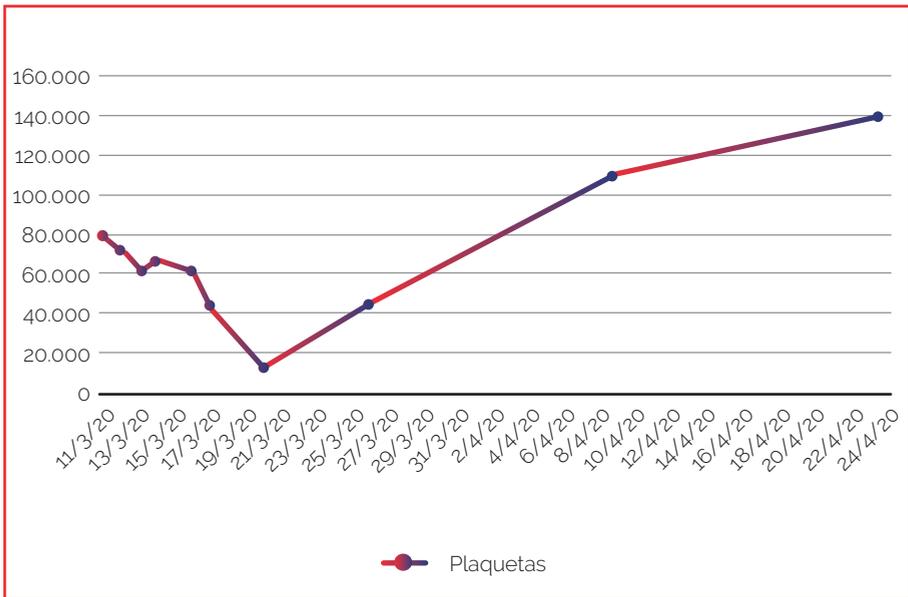


Figura 3. Evolución de las plaquetas.



DISCUSIÓN

¿Cuál es la frecuencia de la ERC en los pacientes trasplantados de pulmón y sus causas?

La ERC es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes trasplantados de pulmón. A los cinco años postrasplante, el 14% de los pacientes tienen niveles de creatinina $>2,5$ mg/dL, un 2,4% requieren hemodiálisis de mantenimiento y un 0,9% han requerido trasplante renal¹.

Se considera que la causa principal de esta elevada incidencia es el uso de ACN, aunque también es muy importante el nivel previo de la función renal. Otros factores que empeoran el pronóstico renal son la edad, el sexo femenino, el daño renal postquirúrgico (relacionado con factores hemodinámicos), la hipertensión y la diabetes previas².

El manejo de la ERC en pacientes trasplantados de órganos no renales podría incluir: la introducción retrasada de ACN después del injerto, la minimización de los ACN a largo plazo, la elección apropiada de métodos de terapia renal sustitutiva y la introducción de medidas de soporte, como el tratamiento de la anemia, la hiperfosfatemia y la modificación dietética. Comparando con la hemodiálisis de mantenimiento, el trasplante renal reduce la mortalidad a largo plazo entre un 60-70% en estos pacientes³.

¿Cuáles son algunas de las causas de fracaso renal agudo más frecuentes en un paciente trasplantado de pulmón?

Algunos factores relacionados con el fracaso renal agudo en el periodo inmediato tras el trasplante pulmonar incluyen la disminución del flujo sanguíneo mediada por hipercapnia/hipoxemia, la inestabilidad hemodinámica tras el trasplante y el uso de oxigenación de membrana extracorpórea o *bypass* cardiopulmonar durante la cirugía⁴. La lesión renal aguda (AKI, *acute kidney injury*), en la primera semana postrasplante, se relacionó con las concentraciones supratrapéuticas de tacrólimus, el uso de fármacos nefrotóxicos y la fibrosis quística.

Un mes después del trasplante, un 39% de los pacientes habían desarrollado AKI. En este periodo, los factores de riesgo más importantes fueron: la anemia, un número elevado de transfusiones de concentrados de hematies durante la cirugía o la infusión intravenosa de colistina⁵.

A más largo plazo, en el estudio publicado por Sikma *et al.* en 2017, se estudiaron de forma retrospectiva 186 pacientes trasplantados de pulmón en el Hospital Universitario de Utrecht entre el año 2001 y 2011. El 46% de los pacientes presentaban



AKI y un 73% de los mismos tenían concentraciones supratrapéuticas de los fármacos ACN⁶.

¿Cómo influye el daño renal agudo y la ERC en la morbimortalidad de los pacientes trasplantados renales?

Desde que se realizó el primer trasplante de pulmón en 1963, se han llevado a cabo casi 55.000 trasplantes de pulmón a nivel mundial y, en este momento, se efectúan casi 4.600 trasplantes de pulmón al año. Hasta un 68% de los pacientes desarrollan AKI, situación que se asocia a un incremento de la mortalidad a un año, la duración de la estancia hospitalaria y un aumento de utilización de los recursos y del gasto sanitario⁷.

Además, la presencia de ERC se relacionó con un riesgo de mortalidad cuatro veces mayor que el de los trasplantados pulmonares que no presentaban esta comorbilidad⁶.

¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico del SHU secundario?

El SHU secundario se ve iniciado por una patología previa. Las condiciones asociadas más frecuentes incluyen infecciones, especialmente las causadas por el *Streptococcus pneumoniae* y el virus de la influenza. Además de por infecciones, el SHU secundario puede verse causado por un trasplante, enfermedades autoinmunes, cáncer, embarazo o el uso de algunos fármacos citotóxicos.

El mecanismo común es que todas estas situaciones pueden dañar la célula de forma directa, promoviendo la activación del sistema del complemento en general o aumentando la activación del complemento en células propias. Al igual que en el SHU primario y el atípico, en muchos pacientes con SHU secundario, se han identificado mutaciones o autoanticuerpos relacionados con una regulación disfuncionante del complemento⁸.

Es importante recalcar que, pese a retirar el desencadenante de la enfermedad en muchos casos, el cuadro no remite de forma completa. Aunque todas las explicaciones que se han dado a este fenómeno son incompletas, se piensa que el ataque del complemento a las células propias durante el cuadro agudo puede acabar produciendo una amplificación de una o más vías produciendo una activación a largo plazo del sistema del complemento, pese a la retirada del desencadenante primario⁹.



¿Está indicado el uso de eculizumab en un caso de SHU secundario?

Aunque existen datos limitados, sí que tenemos varios estudios que evalúan esta posibilidad.

Contamos un metaanálisis que evalúa el uso de eculizumab en microangiopatía trombótica asociada a trasplantes empleando los datos de 12 artículos. En este caso, se observó un resultado favorable en el 94% de los pacientes trasplantados de órgano sólido. Sin embargo, es muy importante remarcar que los artículos incluidos en este metaanálisis eran de escasa calidad (incluyendo series de casos, por ejemplo) y que el tiempo de seguimiento fue escaso en la mayoría de los casos¹⁰.

Asimismo, contamos con un estudio español publicado en 2017, en el cual se evaluaron 29 pacientes que presentaban datos de microangiopatía trombótica y deterioro de la función renal grave (14 de ellos requirieron hemodiálisis). Con respecto a la etiología del cuadro, en 15 de ellos se estableció como relacionado con fármacos, 8 con enfermedades sistémicas, 2 con situación de puerperio, 2 relacionados con neoplasias, 1 con rechazo humoral agudo y 1 con linfangiectasias intestinales. Tras el inicio de eculizumab, se observó una rápida resolución de la microangiopatía trombótica en 20 de los pacientes (68%), y 15 de ellos mostraron una reducción de la creatinina mayor al 50% en el último control¹¹.

En todo caso, el primer escalón terapéutico en el caso de los pacientes con SHU atípico secundario debe ser la retirada del agente que ha causado el daño.



CONCLUSIONES

- La carga de inmunosupresión más elevada en el trasplante pulmonar condiciona una toxicidad por ACN más importante que en otros órganos, especialmente si se asocia al uso de nefrotóxicos, fibrosis quística o infección en la semana tras el trasplante.
- La carga de inmunosupresión más elevada también condiciona una incidencia más importante de SHU atípico secundario. Hasta un 10-15% de los casos de esta patología son secundarios a trasplante de órgano no renal.
- En pacientes trasplantados de cualquier órgano, debemos recordar que el desarrollo de la ERC se verá afectada por los mismos factores de riesgo que en la población general (hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, elevada edad...) y también por factores condicionados por la cirugía del trasplante.
- Aunque existen datos limitados, varios estudios han mostrado un efecto favorable del bloqueo del complemento con eculizumab en los SHU atípicos secundarios que no responden al tratamiento de la causa original (por ejemplo, la retirada del fármaco desencadenante o el tratamiento de una posible infección).



BIBLIOGRAFÍA

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, *et al*. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1244-54.
2. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, *et al*. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931-40.
3. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol*. 2007;27(4):498-507.
4. Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, O'Corragain OA, Srivali N, Bathini T, *et al*. Acute Kidney Injury after Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10):1713.
5. Kim NE, Kim CY, Kim SY, Kim HE, Lee JG, Paik HC, *et al*. Risk factors and mortality of acute kidney injury within 1 month after lung transplantation. *Sci Rep*. 2021;11(1):17399.
6. Sikma MA, Hunault CC, Van de Graaf EA, Verhaar MC, Kesecioglu J, De Lange DW, *et al*. High tacrolimus blood concentrations early after lung transplantation and the risk of kidney injury. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(5):573-80.
7. Nguyen AP, Gabriel RA, Golts E, Kistler EB, Schmidt U. Severity of Acute Kidney Injury in the Post-Lung Transplant Patient Is Associated With Higher Healthcare Resources and Cost. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1361-9.
8. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129(21):2847-56.
9. Wehling C, Amon O, Bommer M, Hoppe B, Kentouche K, Schalk G, *et al*. Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(2):304-15.
10. Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Eculizumab in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(2):175-80.
11. Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, *et al*. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):466-74.



CALCIFILAXIS EN LA ENFERMEDAD RENAL AVANZADA: ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

**Francesc Moncho-Francés¹, Elisa Pérez-Bernat¹,
María Fernanda Alvarado², Camila Solano¹, Elena Giménez-Civera¹,
Irina Sanchis¹, Isabel Juan García¹, Mari Sargsyan¹, Marco Montomoli¹,
Nayara Panizo¹, María Jesús Puchades^{1,2}, José Luis Górriz^{1,2}**

¹Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA). Valencia.

²Facultat de Medicina. Universitat de València. Valencia.

Correspondencia:

Francesc Moncho Francés
francescmoncho@gmail.com

RESUMEN

La calcifilaxis es una complicación grave de los pacientes con ERC con elevada morbilidad y mortalidad. La identificación de los factores de riesgo, el diagnóstico y el tratamiento precoz son básicos en el manejo de los enfermos, aunque la evidencia científica en la literatura es escasa. Presentamos el caso clínico de un paciente con calcifilaxis con buena evolución tras la implementación de múltiples medidas terapéuticas, realizando una revisión completa de esta patología.

Palabras clave:

Calcifilaxis, inflamación, factores de riesgo, terapia renal sustitutiva.



INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis es un síndrome clínico caracterizado por la oclusión de pequeños vasos subcutáneos y del tejido adiposo que generan lesiones necróticas isquémicas muy dolorosas. Se produce principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) de larga evolución y su incidencia estimada es baja¹.

El pronóstico de los pacientes que presentan calcifilaxis es malo, con una mortalidad al año del diagnóstico en torno a un 50%. El diagnóstico de seguridad se realiza mediante la anatomía patológica típica con calcificación de la túnica media de las arteriolas subcutáneas o de la grasa, no obstante, existen ciertos casos donde la biopsia no es necesaria para el diagnóstico².

El tratamiento se basa en tres pilares: el manejo de las heridas cutáneas, la modificación de los factores precipitantes y la inhibición de la calcificación vascular³.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 76 años con nefropatía diabética de larga evolución, que está en un programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria desde octubre de 2020.

Como antecedentes personales, destacan: hipertensión arterial de larga evolución, diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 con regular control metabólico, obesidad y dislipemia. Debido a la hipertensión arterial crónica, presentaba una miocardiopatía dilatada con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo severamente deprimida, que había precisado la colocación de un desfibrilador automático implantable en prevención primaria. Además, presentaba una fibrilación auricular, por lo que el paciente estaba en régimen de anticoagulación con acenocumarol.

Debido a la obesidad, sufría un síndrome de apnea obstructiva del sueño, con necesidad de soporte nocturno. En sus controles analíticos, se evidenciaba un hiperparatiroidismo, con cifras de hormona paratiroides en torno a 300 pg/mL, por el que se había realizado un estudio de hiperparatiroidismo primario, siendo este negativo.

En enero de 2021, consulta por la aparición de úlceras de aspecto necrótico en los miembros inferiores. Se trató inicialmente mediante curas y, ante la ausencia de mejoría, se decide la realización de biopsia cutánea en abril de 2021 (Figura 1).

Asimismo, destaca dificultad por obtener una ultrafiltración adecuada mediante la diálisis peritoneal continua ambulatoria, a pesar del ajuste de la pauta en el paciente con transporte peritoneal alto con KT/V total en torno al 2,2 (donde K representa la



depuración de urea del proceso de diálisis; T, el tiempo de diálisis; y V, el volumen de distribución de la urea).

En mayo de 2021, ingresa en nefrología por un cuadro de insuficiencia cardíaca y sepsis de probable origen cutáneo en relación con una sobreinfección de las úlceras de los miembros inferiores por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

En este momento, se recibió el resultado de la anatomía patológica, que informaba de calciflaxis. Se procedió a su ingreso para un manejo íntegro: se realizó la transferencia a hemodiálisis (HD) para incrementar la eficacia dialítica, el manejo del metabolismo fosfocálcico y optimizar la ultrafiltración, se inició tratamiento con tiosulfato intradiálisis, se sustituyó el acenocumarol por heparina, se trató la sobreinfección con antibioterapia dirigida y, finalmente, se procedió al desbridamiento quirúrgico de las úlceras.

Tras esta terapia multidisciplinar, que requirió un ingreso hospitalario prolongado, el paciente presentó una mejoría clínica progresiva y fue trasladado a un hospital de larga estancia para seguir con la rehabilitación.



Figura 1. Úlceras cutáneas en el miembro inferior derecho.



DISCUSIÓN

La calcifilaxis es un síndrome clínico caracterizado por la oclusión de los pequeños vasos subcutáneos y del tejido adiposo que generan lesiones necróticas isquémicas muy dolorosas. Ocurre sobre todo en pacientes con ERC o incluso en el fracaso renal agudo, aunque puede ocurrir en pacientes con función renal normal. La incidencia estimada es de 35 casos cada 10.000 pacientes en HD en Estados Unidos, 4 de cada 10.000 en Alemania y 1 de cada 10.000 en Japón¹.

Patogenia

La patogenia de la calcifilaxis no está bien definida, pero se postula que, en presencia de toxinas que se acumulan en la ERC, hiperfosfatemia y DM, se produce una diferenciación de las células musculares lisas vasculares de las arteriolas cutáneas en un fenotipo osteocondrogénico, capaz de elaborar matriz extracelular rica en calcio y fósforo, con la consecuente formación de cristales de hidroxapatita, todo esto favorecido por el déficit de vitamina K y la inflamación.

Dicha calcificación vascular se asocia a un ambiente protrombótico que produce fenómenos de isquemia en el tejido subcutáneo que produce las lesiones típicas de esta entidad¹.

Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo que se asocian a la calcifilaxis y que facilitan su proceso patogénico (Tabla 1). En 2016, Nigwekar *et al.*⁴ publicaron un estudio de casos y controles donde relacionaban a un paciente en HD con calcifilaxis con dos controles en HD sin calcifilaxis, tratando de establecer los principales factores de riesgo que se relacionaban con esa entidad.

Se analizaron los datos de un total de 1.030 casos y 2.060 controles, la calcifilaxis se asociaba en mayor medida a las mujeres (hasta un 67% de los pacientes), y se identificaron como factores de riesgo: la DM, la obesidad, la hipercalcemia, la hiperfosforemia, el hiperparatiroidismo y el tratamiento anticoagulante con antivitamina K.

Los factores descritos en el estudio anterior, además de otros que se relacionan clásicamente con la calcifilaxis, como las situaciones protrombóticas, se pueden clasificar según la capacidad para actuar sobre los mismos³.



Tabla 1. Factores de riesgo de calcifilaxis en pacientes con ERC^{1,2}.

Factores no modificables	Factores difícilmente modificables	Factores modificables
Sexo	Diabetes <i>mellitus</i>	Obesidad, malnutrición
Raza	Inflamación crónica	Hipercalcemia/hiperfosfatemia
Tiempo en TRS	Enfermedades sistémicas (lupus)	Tratamiento con vitamina D Hiperparatiroidismo Estados procoagulantes Tratamiento con vitamina K Traumatismos continuos

ECR: enfermedad renal crónica; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

En el caso de nuestro paciente, presentaba como factores de riesgo la DM, la obesidad, la ERC de larga evolución (aunque hasta recientemente no había iniciado tratamiento renal sustitutivo), el hiperparatiroidismo de larga evolución y la anticoagulación por la fibrilación auricular.

Cabe destacar la predominancia de esta patología en mujeres, a pesar de ser una enfermedad que afecta al sistema cardiovascular, más típica de hombres. Esto es debido a que la disminución de estrógenos de la menopausia condiciona una disminución de la osteoprotegerina, un mediador proteico que interviene como señuelo para el ligando del receptor activador del factor nuclear kB (RANK) de los osteoclastos. La falta de acción de la osteoprotegerina condiciona una activación mayor del ligando de RANK, con el consecuente incremento de la resorción ósea y aumento de la mineralización ectópica³.

Se ha estudiado del mismo modo la relación de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K y el incremento del riesgo de la calcifilaxis. Las células musculares lisas producen la proteína Gla de la matriz, que inhibe de forma potente la calcificación vascular. Para realizar esta actividad, requiere una carboxilación dependiente de vitamina K, por lo que, en situaciones de depleción de vitamina K en relación con el tratamiento anticoagulante, incrementa el riesgo de calcifilaxis⁵.



Cuadro clínico y pronóstico

El cuadro clínico habitualmente se presenta en dos fases: una inicial, con eritemas laminares y prurito; y una segunda fase, con úlceras necróticas ya establecidas. Además, dependiendo de la ubicación de las lesiones, se suelen clasificar en centrales (si engloban el tronco, los muslos o los brazos) y periféricas (si aparecen por debajo de las rodillas o codos)².

En nuestro caso, siendo un paciente con antecedente de úlceras de origen diabético, hizo que no se estableciera la sospecha diagnóstica hasta la aparición de lesiones necróticas (Figura 1).

La distribución de las lesiones parece asociarse a la mortalidad, aunque hay series que afirman que las lesiones centrales presentan la misma mortalidad, impresiona que tanto la distribución central como la periférica tienen una mortalidad similar y es la coexistencia de las dos ubicaciones de lesiones, las que condicionan un pronóstico ominoso en relación con una afectación extensa⁶.

A nivel pronóstico, hasta un 50% de los pacientes con calcifilaxis fallecen durante el primer año, siendo las principales causas de mortalidad la sepsis de origen cutáneo, la progresión de las lesiones y la muerte cardiovascular^{1,6}.

Diagnóstico

La biopsia cutánea clásicamente era la técnica de referencia para el diagnóstico de la calcifilaxis. En ella, se observaban las lesiones histopatológicas típicas, con la calcificación de la túnica media de las arteriolas cutáneas o de la grasa subcutánea, con un importante engrosamiento fibrointimal con disminución de la luz del vaso³. No obstante, la biopsia no está exenta de complicaciones, y la muestra puede no ser siempre adecuada, es por esto que se han propuesto varios algoritmos diagnósticos, entre el que destaca el propuesto por Torregrosa y Cucchiari², que se presenta en la Figura 2.

Las pruebas de imagen útiles en el diagnóstico de la calcifilaxis son diversas, entre ellas, podemos encontrar la radiografía simple, la ecografía y la tomografía computarizada⁷. La prueba de imagen que más sensible resulta para demostrar calcificaciones de los vasos cutáneos parece ser la mamografía, que permite demostrar calcificaciones en vasos de hasta un calibre de 0,15 mm⁸.

En nuestro caso, el diagnóstico diferencial incluía las úlceras vasculares de origen diabético que había presentado previamente, por lo que finalmente se decidió realizar una biopsia cutánea que confirmó el diagnóstico de calcifilaxis. En ocasiones, el diagnóstico de estas lesiones puede ser complejo y puede requerir la colaboración del servicio de dermatología para su diagnóstico.



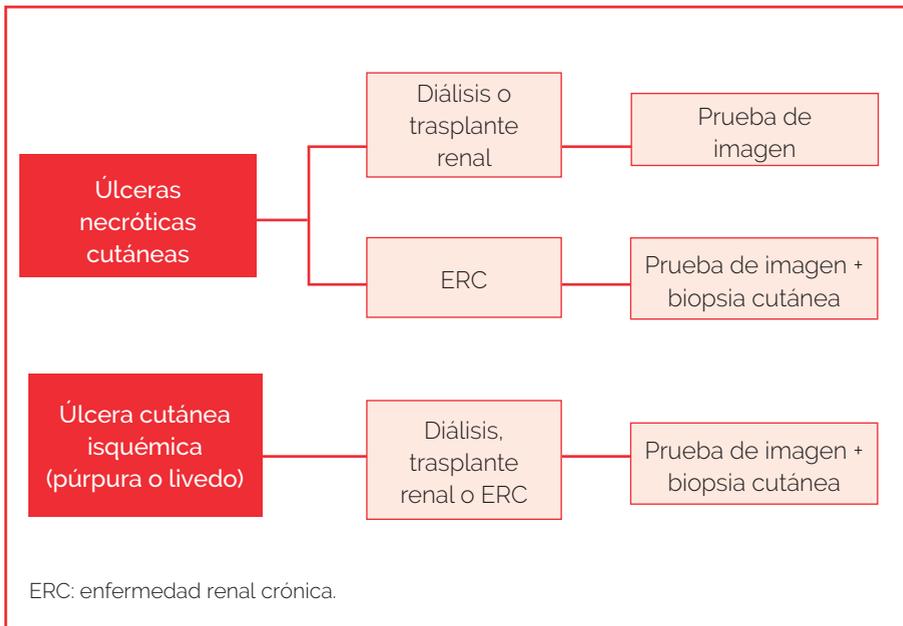


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la calcifilaxis².

Tratamiento

El tratamiento de la calcifilaxis se basa en tres pilares fundamentales: el manejo de las úlceras cutáneas, la actuación sobre los factores de riesgo y el tratamiento con inhibidores de la calcificación vascular.

El manejo de las úlceras cutáneas se divide en cuatro grandes bloques:

- En el primero, encontraríamos el control del dolor. Debido a su naturaleza isquémica, estas úlceras suelen ser muy dolorosas, por lo que los pacientes precisarán fármacos opioides en la mayoría de los casos, junto con tratamientos adyuvantes, por el componente de dolor neuropático que puede aparecer. Además es importante administrar dosis extras de analgesia durante las curas de las úlceras.
- En el segundo bloque, encontraríamos el manejo de las infecciones cutáneas. En una gran mayoría de los casos, estas úlceras estarán sobreinfectadas por patógenos multirresistentes sobreañadidos a la dificultad de los antibióticos para penetrar en las áreas isquémicas, que condicionarán que esta sea la principal causa de mortalidad de los pacientes³.



- En el tercer bloque, encontraríamos el desbridamiento quirúrgico, que en estudios retrospectivos, sí parece mejorar la supervivencia de los pacientes en el primer año⁶.
- En el cuarto bloque, hablaríamos de la terapia hiperbárica, que condiciona una mejoría de las lesiones cutáneas⁹.

Es fundamental la actuación sobre los factores de riesgo en el control de la calcifilaxis, no obstante, no podemos influir y controlar todos los factores de riesgo de nuestros pacientes. Donde más podemos actuar es sobre el control del metabolismo óseo-mineral y la eficacia dialítica. Siempre debemos valorar la indicación de la anticoagulación oral y, en caso de ser necesaria, el cambio de grupo terapéutico¹.

En la actualidad, existen dos fármacos para el tratamiento o inhibición de las calcificaciones vasculares. El tiosulfato de sodio es un potente antioxidante inhibidor de la calcificación vascular, usado de forma frecuente en los pacientes con calcifilaxis. No obstante, su evidencia científica se basa en series de casos, aunque en el momento actual hay en marcha dos ensayos clínicos para evaluar su eficacia. La pauta habitual son 25 g en la última hora de HD tres veces a la semana, y siempre vigilando la aparición de acidosis metabólica, que es su principal complicación.

Los bisfosfonatos también son agentes que inhiben la calcificación vascular mediante su unión a los cristales de hidroxapatita. Hay controversia en la actualidad sobre el uso de los bisfosfonatos en estos pacientes, tanto por el riesgo de hueso adinámico como por la falta de una pauta bien establecida en el paciente en tratamiento renal sustitutivo.

Además de estos fármacos, se encuentra en fase de ensayo clínico otro fármaco inhibidor de la formación de cristales de hidroxapatita, el mioinositol hexafosfato, cuyos resultados en fase 2 han sido prometedores¹⁻³.

A pesar de todo lo descrito anteriormente, se publicó un metaanálisis que analizaba los cinco tratamientos más utilizados en la calcifilaxis (tiosulfato, bisfosfonatos, paratiroidectomía, cinacalcet y terapia hiperbárica) en las series de casos publicadas, no encontrando beneficio de estas intervenciones sobre la mortalidad o morbilidad de los pacientes. La calidad de este metaanálisis era baja, por provenir de estudios retrospectivos, aunque pone de manifiesto la necesidad de ensayos clínicos que aporten evidencia en el tratamiento de los pacientes con calcifilaxis¹⁰.

En nuestro paciente, realizamos la transferencia de diálisis peritoneal a HD. Aunque hay evidencia del tratamiento de la calcifilaxis en el paciente en diálisis peritoneal¹¹, en nuestro caso, ante la evidencia de sobrecarga de volumen y la escasa ultrafiltración conseguida mediante la diálisis peritoneal, decidimos el cambio de técnica a HD y optimizar aún más la eficacia dialítica y el control sobre el metabolismo óseo-



mineral. Asimismo, retiramos la anticoagulación con antivitamina K y se inició terapia con heparina.

Además, se empezaron a realizar las curas de las úlceras cutáneas y se contactó con el servicio de cirugía plástica para la realización de desbridamientos y el colgajo posterior, y se optimizó el tratamiento antibiótico a los cultivos de las úlceras cutáneas. Se inició tratamiento con tiosulfato de sodio en la última hora de la HD.

Finalmente, tras una estancia hospitalaria prolongada, fue trasladado a un hospital de larga estancia para finalizar el proceso de rehabilitación.





CONCLUSIONES

La calcifilaxis es una entidad infrecuente y que condiciona una alta morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC.

Es imprescindible un alto grado de sospecha clínica y realizar un diagnóstico rápido para mejorar la supervivencia de los pacientes.

Actualmente no existe un tratamiento adecuado y con evidencia científica suficiente para la calcifilaxis, por lo que nuestros esfuerzos deben focalizarse sobre todo en el control de los factores de riesgo y en el manejo de las úlceras una vez que hayan aparecido.



BIBLIOGRAFÍA

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1704-14.
2. Torregrosa JV, Cucchiari D. *50 Key Questions on Calciphylaxis in Calciphylaxis in Chronic Kidney Disease*. Permanyer; 2018.
3. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calciphylaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una enfermedad todavía desconcertante y potencialmente mortal. *Nefrología*. 2018;38(6):579-86.
4. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, *et al*. A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriolopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(11):3421-9.
5. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, Vermeer C, Booth SL, Xu D, *et al*. Vitamin K-Dependent Carboxylation of Matrix Gla Protein Influences the Risk of Calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1717-22.
6. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: Natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):569-79.
7. Tobarran N, Collin M. Point-of-care Ultrasound in the Diagnosis of Calciphylaxis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020;4(3):495-6.
8. Halasz CL, Munger DP, Frimmer H, Dicorato M, Wainwright S. Calciphylaxis: Comparison of radiologic imaging and histopathology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):241-6.e3.
9. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review. *Nephrology*. 2015;20(7):444-50.
10. Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Treatment of Calciphylaxis in CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int Rep*. 2018;4(2):231-44.
11. New N, Mohandas J, John GT, Ratanjee S, Healy H, Francis L, *et al*. Calcific Uremic Arteriolopathy in Peritoneal Dialysis Populations. *Int J Nephrol*. 2011;2011:e982854.



DIFERENTES FORMAS DE AFECTACIÓN RENAL EN PACIENTES TRATADOS CON LITIO

Claudia Díez López, Mercedes Khartabil García

MIR de 2º año de Nefrología. Hospital General Universitario Doctor Balmis. Alicante.

Correspondencia:

Claudia Díez López

claudiadiezlopez@gmail.com

RESUMEN

El litio es un catión monovalente utilizado históricamente como tratamiento para las manifestaciones clínicas de múltiples enfermedades psiquiátricas. Si bien es ampliamente utilizado en dicho ámbito, es de suma importancia realizar una monitorización a largo plazo tanto de los niveles plasmáticos de litio, así como de las complicaciones que pueden aparecer de forma tardía tras años de tratamiento.

Palabras clave:

Litio, nefropatía, diabetes insípida nefrogénica, copeptina.



INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones renales provocadas por el litio pueden ser muy variadas, y la importancia de conocerlas reside en el elevado porcentaje de tratamiento con litio en las patologías psiquiátricas. Con este trabajo, se pretende exponer un caso clínico de un paciente en tratamiento crónico con litio para abarcar desde la intoxicación aguda por litio hasta la afectación renal establecida, ya sea como diabetes insípida nefrogénica (DIN), pasando por el diagnóstico diferencial de la poliuria, o como nefritis tubulointersticial crónica.

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Un varón de 40 años tiene antecedentes de trastorno obsesivo compulsivo de larga evolución (desde los 20 años) y está en tratamiento con carbonato de litio por múltiples intentos autolíticos. Acude a urgencias del Hospital de San Juan (Alicante) por un nuevo intento autolítico mediante la ingesta de más de 100 comprimidos de diferentes fármacos, entre ellos, de litio.

Se realiza una analítica de sangre: creatinina (Cr): 1,04 mg/dL; urea: 48 mg/dL; sodio (Na) 133 mmol/L; potasio (K): 4,1 mmol/L; bicarbonato: 27 mmol/L; proteína C-reactiva (PCR): 0,28 mg/dL. Se realiza una litemia, con niveles de 1,73 mmol/L, por lo que se coloca una sonda nasogástrica y se realizan lavados con carbón activado. A pesar de eso, presenta litemia en ascenso, por lo que se contacta con el servicio de nefrología del Hospital General Dr. Balmis de Alicante para su valoración y traslado hospitalario.

A su llegada al Hospital General Dr. Balmis, el paciente está obnubilado y con deterioro del nivel de consciencia. Se repite la analítica de sangre: Cr: 0,93 mg/dL; urea 23 mg/dL; Na: 143 mmol/L; K: 3,6 mmol/L; bicarbonato: 30,8 mmol/L; PCR: 0,38 mg/dL; perfil hepático y férrico en rango y serología viral negativa. Se realiza una nueva determinación de litemia, con niveles de 3,87 mmol/L en ascenso.

Por ello, se decide su ingreso en la unidad de cuidados intermedios a cargo de nefrología, con monitorización estrecha de constantes vitales y diuresis. Se realizan sesiones de hemodiálisis de larga duración y expansión con fluidoterapia, con lo que se consigue resolver la intoxicación aguda.

Durante el ingreso, hay una mejoría clínica franca, pero se evidencia poliuria de hasta 9 L al día. En el análisis de orina, se objetiva diuresis acuosa con osmolaridad urinaria disminuida de 179 mOsm/kg (<300 mOsm/kg). Con estos datos y ante la sospecha de diabetes insípida, se solicitaron los niveles de copeptina en sangre, con resultado de 44,9 pmol/L, siendo el diagnóstico de DIN.



DISCUSIÓN

Intoxicación aguda por litio

El litio es un metal y catión monovalente que se utiliza como tratamiento habitual en diversas patologías psiquiátricas, requiriendo una monitorización estrecha. Se estima que la prevalencia de personas con trastorno bipolar oscila entre un 0,4-1,6% de la población general, estando la gran mayoría de ellas en tratamiento con litio, eso sin contar el número de personas con otras patologías psiquiátricas que también precisan de este fármaco¹.

En cuanto a la farmacocinética, se absorbe a nivel intestinal entre 1-2 horas tras la ingesta y el 95% de su eliminación es por vía renal, presentando poca unión a proteínas plasmáticas. Su rango terapéutico es muy estrecho, de 0,7 a 1,2 mEq/L. En el túbulo proximal, el litio se reabsorbe de manera similar al sodio. Así, los estados en los que la necesidad de sodio está aumentada (como poliuria, diarrea, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y uso de antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) conducen a un aumento en la fracción de litio reabsorbida, lo que resulta en niveles séricos elevados de este catión².

La intoxicación aguda se puede clasificar según el tiempo de evolución: aguda en pacientes sin tratamiento crónico; aguda en pacientes con tratamiento crónico; y crónica. Según las manifestaciones clínicas, niveles de litio entre 1,2 y 2,5 mEq/L se asocian con síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea...); niveles entre 2,5 y 3,5 mEq/L se asocian con confusión, letargo y taquicardia; y niveles >3,5 mEq/L se asocian a complicaciones neurológicas (convulsiones, coma...) y renales (poliuria, polidipsia...).

En cuanto a los factores de riesgo que pueden favorecer una intoxicación aguda, se encuentran factores dependientes del paciente e interacciones farmacológicas. Los factores dependientes del paciente son la deshidratación, la enfermedad renal crónica, la edad avanzada o las infecciones concomitantes. En cuanto a los fármacos que pueden producir interferencia, destacan los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos, calcioantagonistas, AINE y antipsicóticos³.

En cuanto al manejo urgente de la intoxicación por litio, cabe decir que no existe un antídoto eficaz y que los diuréticos se contraindican por su riesgo de empeorar el cuadro, al causar depleción de volumen. El uso de sonda nasogástrica, los lavados, el carbón activado y las resinas, actualmente se encuentran en controversia. En casos leves y moderados, se recomienda la expansión con fluidoterapia, utilizando suero fisiológico al 0,9%, y en casos graves (litemia >3,5 mEq/L), hemodiálisis urgente.



Según las guías *The Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup* (EXTRIP), las indicaciones de inicio de hemodiálisis urgente son: litemia >4 mEq/L y desarrollo de FRA, litemia >5 mEq/L, síntomas neurológicos o arritmias, y si el tiempo esperado para obtener una litemia <1 mEq/L es mayor de 36 horas.

En cuanto a las indicaciones para el cese de la hemodiálisis, son: litemia <1 mEq/L, mejoría clínica evidente y tras 6 horas de hemodiálisis si no hay litemia disponible. Además, se recomienda realizar determinaciones seriadas de litemia cada 2 horas durante las 12 horas posteriores al cese de la hemodiálisis³.

Diagnóstico diferencial de la poliuria

Ante una situación de poliuria, debemos confirmarla mediante la recogida de orina durante 24 horas y, asimismo, determinar la osmolalidad urinaria mediante una analítica básica de orina. En situaciones de osmolalidad urinaria elevada (>300 mOsm/kg), nos encontraríamos ante una diuresis osmótica, por ejemplo, en una situación de hiperglucemia. Sin embargo, una osmolalidad urinaria <300 mOsm/kg nos indicaría una diuresis acuosa y, por tanto, pondría de manifiesto la necesidad de evaluar la función de la hormona antidiurética (ADH)⁴.

La ADH es una hormona producida en el hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior. Junto con la sed y el riñón, la ADH se encarga de mantener la osmolalidad plasmática en torno a 280-295 mOsm/kg, aumentando o disminuyendo su concentración plasmática en función de las necesidades. Ante un episodio de poliuria, debemos realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre las tres causas principales de diuresis acuosa⁵:

- **Polidipsia primaria (PP):** ingesta excesiva de líquido (agua principalmente) que ocasiona un aumento de la diuresis para eliminar dicho exceso. Se asocia con algunos trastornos psiquiátricos.
- **Diabetes insípida central (DIC):** existe una afectación a nivel del hipotálamo y la hipófisis que provoca una producción insuficiente de ADH y, por tanto, un déficit de su poder de concentración de la orina.
- **DIN:** la producción de ADH es normal, pero no es capaz de ejercer su efecto por una resistencia a la acción de la ADH en las células renales.

Para diferenciar entre estas tres causas, se puede realizar el test de deshidratación (el de Miller) y la prueba de la desmopresina. En pacientes sanos y en pacientes con PP, ante una situación de deshidratación (se priva de la ingesta de agua), la orina se concentra presentando una osmolalidad $>600-800$ mOsm/kg. Si nos encontramos





ante un cuadro de diabetes insípida, a pesar de la deshidratación, la orina no podría concentrarse (bien porque la producción de ADH es insuficiente o bien porque carece de efecto a nivel renal). Para poder diferenciar entre DIC y DIN, administramos desmopresina (acción similar a la ADH); en los pacientes con DIC, se concentraría, y en pacientes con DIN, no se produciría tal suceso⁴.

En los últimos años, se ha ido desarrollando la utilidad de la copeptina para el diagnóstico de la diabetes insípida. La copeptina y la vasopresina tienen una relación muy estrecha, ya que la copeptina deriva de la preprovasopresina (precursor de la vasopresina). La copeptina es una molécula más estable, con una vida media más larga, pudiendo determinarla en unas 2 horas. Un valor de copeptina $>21,4$ pmol/L presenta una sensibilidad y una especificidad del 100% para diagnosticar DIN, teniendo como ventaja el poder evitar el test de deshidratación, que resulta más engorroso e incómodo para el paciente.

En cuanto al algoritmo diagnóstico propuesto, ante una diuresis acuosa confirmada mediante la recogida de orina de 24 horas, se debe solicitar el Na y la osmolalidad plasmática. Si el Na <135 mmol/L o la osmolalidad <280 mOsm/kg, nos orientaría hacia una PP. Un Na en rango normal o alto y una osmolalidad plasmática normal/alta nos obligaría a solicitar una copeptina. Valores de copeptina $<4,9$ pmol/L sería diagnóstico de DIC; valores $>21,4$ pmol/L serían diagnósticos de DIN; y valores intermedios nos obligaría a hacer otras pruebas para discernir entre DIC y PP⁵ (Figura 1).

En cuanto a la fisiopatología, el litio filtrado por el riñón ingresa a las células del conducto colector a través del canal epitelial de Na, que tiene una permeabilidad al litio de 1,5 a 2 veces mayor que al Na. Sin embargo, a diferencia del Na, el litio no es exportado de la célula por la Na/K-ATPasa, por lo que se acumula a nivel intracelular. El litio promueve la inhibición de la glucógeno sintasa cinasa 3, una enzima que controla el transporte de agua y sodio a través de acuaporina-2 y el canal epitelial de Na, respectivamente. Como resultado de los efectos del litio, la célula responde menos a los efectos de la aldosterona y la vasopresina^{2,6} (Figura 2).

Una vez confirmada la DIN, el tratamiento se basa en medidas generales, tales como una adecuada ingesta hídrica, suspender fármacos relacionados y dieta restrictiva en Na <100 mEq/día y proteínas <1 g/kg/día. En casos determinados, han demostrado eficacia el uso de diuréticos tiazídicos y amilorida, gracias a su mecanismo paradójico de concentración de la orina.



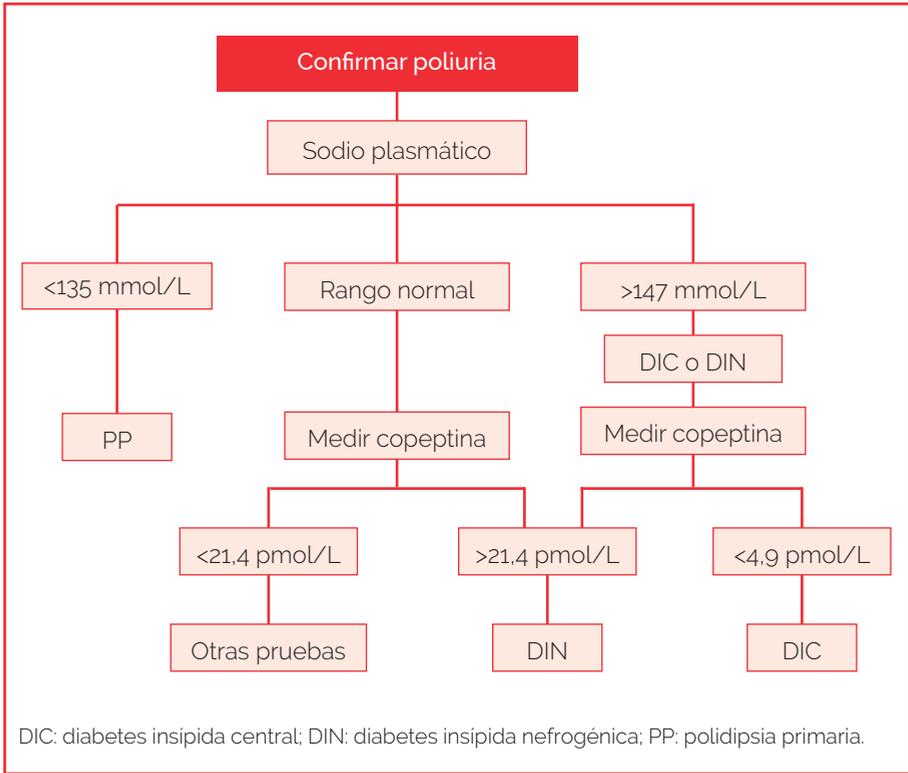


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de poliuria utilizando la coceptina.
Adaptado de: Christ-Crain *et al.*⁵.

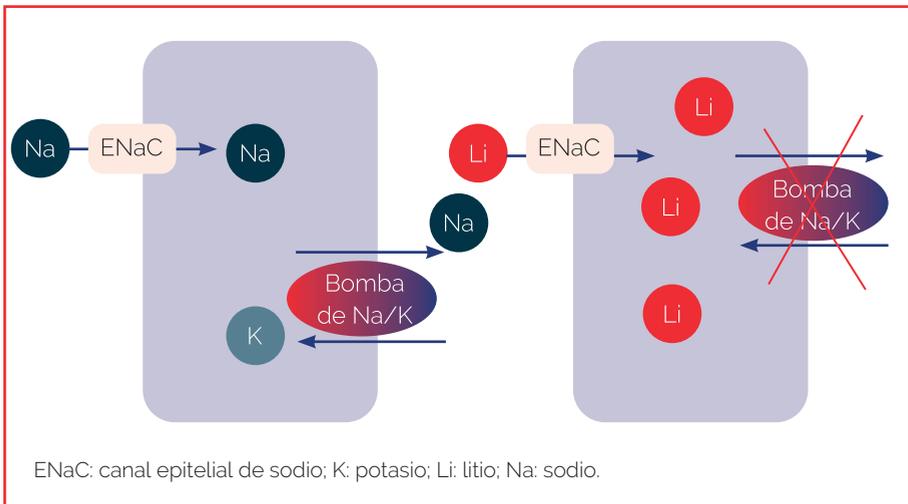


Figura 2. Fisiopatología de la diabetes insípida nefrogénica.
Adaptado de: Oliveira *et al.*².



Nefritis tubulointersticial crónica

El desarrollo de enfermedad renal crónica es frecuente en los pacientes en tratamiento crónico con litio. Se caracteriza por ser una enfermedad de progresión lenta con valores de Cr que rara vez superan los 2 mg/dL. La afectación intersticial es la más frecuente en forma de nefritis tubulointersticial crónica. En la AP encontramos fibrosis intersticial junto con atrofia tubular con quistes corticales y medulares en más del 62% de los casos. En cuanto a la afectación glomerular, es poco frecuente y puede abarcar desde una proteinuria subnefrótica a un auténtico síndrome nefrótico, siendo la lesión anatomopatológica característica compatible con una glomerulonefritis focal y segmentaria.

Los factores de riesgo que favorecen la progresión de la enfermedad renal crónica son: la duración del tratamiento (a mayor duración, más riesgo), los regímenes de varias dosis al día, el uso concomitante de otros nefrotóxicos, la edad avanzada y la presencia de comorbilidades. En cuanto a factores de mal pronóstico, destaca la aparición de proteinuria y la fibrosis intersticial extensa.



CONCLUSIONES

- La intoxicación por litio es una causa de hemodiálisis urgente. Se requiere una monitorización muy estrecha de la litemia. Habitualmente son necesarias sesiones de hemodiálisis expandidas (de entre 4-6 horas como mínimo).
 - Ante una poliuria, es fundamental determinar la osmolalidad urinaria para orientar el diagnóstico. Cabe destacar la importancia creciente de la copeptina para el diagnóstico de la DIN.
 - Ante una DIN, se debe iniciar tratamiento con tiacidas y amilorida, para intentar disminuir el volumen urinario.
 - No hay que olvidar que el tratamiento crónico con litio puede ser causa de enfermedad renal crónica, siendo lo más habitual el desarrollo de una NTIC.
-



BIBLIOGRAFÍA

1. Rico J. Intoxicación por Litio Como Causa de Inicio Prioritario de Hemodiálisis: A Propósito de un Caso. [Internet]. *Arch Med*. 2020;16(5):11. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/intoxicacion-por-litio-como-causa-de-inicio-prioritario-de-hemodialisis-a-proposito-de-un-caso.pdf>
2. Oliveira JL, Silva Júnior GB, Abreu KL, Rocha Nde A, Franco LF, Araújo SM, *et al*. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):600-6.
3. The Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Lithium. [Internet]. En: Extrip-workgroup.org. Extrip. [Citado 19 May 2021]. Disponible en: <https://www.extrip-workgroup.org/lithium>
4. Lavin N. *Manual de Endocrinología y metabolismo*. Editorial Wolters Kluwer. 2019.
5. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. [Internet]. 2021;290(1):73-87.
6. Renne HG, Denker BM. *Fisiopatología Renal. Fundamentos*. 5ª ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer; 2019.



DIAGNÓSTICO: FUGADO

Francisco José Valero Mena, Iris Viejo Boyano, Amparo Soldevila Orient

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Correspondencia:

Iris Viejo Boyano

ivb_1993@hotmail.com

RESUMEN

La diálisis peritoneal (DP) es la técnica de tratamiento renal sustitutivo (TRS) más frecuentemente elegida entre aquellos pacientes que eligen terapias domiciliarias. Para su correcto funcionamiento, es preciso un acceso permanente y seguro a la cavidad peritoneal. Debido a ello, el conocimiento de las posibles complicaciones asociadas y su manejo cobra vital importancia.

Se exponen dos casos clínicos de complicaciones mecánicas de la DP: una fuga peritoneo-escrotal y un hidrotórax.

Palabras clave:

Diálisis peritoneal, complicaciones mecánicas, fuga peritoneo-escrotal, edema genital, hidrotórax.



INTRODUCCIÓN

La DP es una de las técnicas de TRS empleadas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) terminal y es la principal para aquellos que deciden terapias domiciliarias.

Una de las claves para la realización de una DP exitosa es un acceso permanente y seguro a la cavidad peritoneal, así como el conocimiento y manejo de las diversas complicaciones asociadas¹.

Las complicaciones mecánicas constituyen del 24 al 40% de las complicaciones de la DP y es una causa frecuente de transferencia a hemodiálisis (HD) (8-20%). Entre ellas, se encuentran los fallos en la infusión y en el drenaje, la migración u obstrucción del catéter, hernias, fugas peritoneales precoces y tardías, hidrotórax y, de forma menos frecuente, el hemoperitoneo^{1,2}.

Se exponen dos casos clínicos de complicaciones mecánicas de la DP para enfatizar la importancia de su diagnóstico y su tratamiento precoz.

PRIMER CASO CLÍNICO: FUGA PERITONEO-ESCROTAL

Se trata de un paciente varón de 62 años, hipertenso, sin otros factores de riesgo cardiovascular. Con ERC por nefroangioesclerosis y posterior gammapatía monoclonal de significado renal inmunoglobulina A tipo lambda, con reagudización por nefrectomía parcial laparoscópica debido a carcinoma renal de células claras, que condiciona el inicio de tratamiento renal sustitutivo urgente con HD en mayo de 2020.

En julio de 2020, tras la explicación de las diferentes técnicas de TRS, el paciente elige la DP y se implanta un catéter peritoneal autoposicionante. Tras un periodo de entrenamiento satisfactorio, se inicia la DP continua ambulatoria el 13 de agosto de 2020 con tres intercambios diarios de 2 L (dos de glucosa al 2,27% y uno de glucosa al 1,36%).

Durante los primeros meses, no presenta incidencias con la técnica, consiguiendo un correcto balance hídrico, parámetros de adecuación de DP adecuados (donde K representa la depuración de urea del proceso de diálisis; T, el tiempo de diálisis; y V el volumen de la urea; y sus resultados son: KT/V de 3,1, con KT/V peritoneal de 1,23 y KT/V renal de 1,87), test de equilibrio peritoneal correspondiente a transportador medio-alto y presión intraperitoneal con 2.700 cc de 9 cm de agua (H₂O).



En febrero de 2021, tras seis meses desde el inicio de la técnica, acude a urgencias por edema genital de 24 horas de evolución. No refiere disminución de la diuresis, edematización periférica, sintomatología infecciosa ni otra clínica de interés por sistemas o aparatos. En la exploración física, destaca una tensión arterial de 180/100 mmHg, con el resto de constantes en rango y un edema escrotal importante, de aproximadamente 15 cm, sin signos de infección local. Analíticamente destaca un propéptido natriurético tipo B (proBNP) de 2.700 pg/mL, sin otras alteraciones destacables.

Ante la presencia de un edema escrotal en un paciente en DP, se sospecha una fuga peritoneo-escrotal, por lo que se decide detener la terapia renal sustitutiva y solicitar una prueba de imagen.

Se solicita una tomografía axial computarizada (TAC) con contraste intraperitoneal (50 mL en 1 L de líquido de DP), en el que se evidencia una hernia inguinal bilateral de contenido graso y paso del material de contraste administrado a través del conducto inguinal derecho hacia el escroto, así como un paso filiforme en el lado izquierdo (Figura 1).

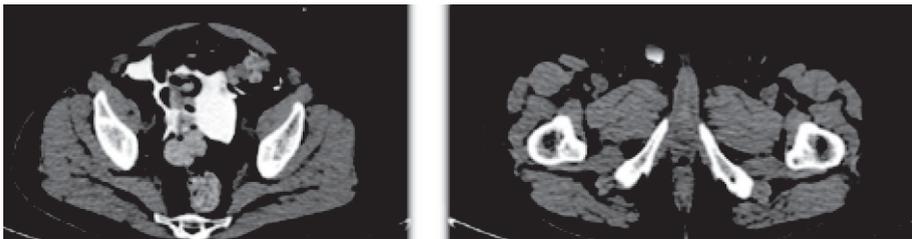


Figura 1. Tomografía computarizada con contraste intraperitoneal: fuga peritoneo-escrotal.

Tras la confirmación diagnóstica, se coloca un catéter venoso central tunelizado y se inicia el TRS con HD. Ante la negativa del paciente de volver a la técnica de DP en el futuro, se comienza el entrenamiento para HD domiciliaria, con buena adaptación a esta en el momento actual.



SEGUNDO CASO CLÍNICO: HIDROTÓRAX

Un paciente varón de 57 años, hipertenso, obeso y fumador activo, es derivado a nuestro centro en julio de 2020 para iniciar el TRS con un filtrado glomerular de 11 mL/min. Tiene antecedentes de síndrome de apneas-hipopneas del sueño y ERC, en seguimiento previo por otro hospital, atribuida a nefroangioesclerosis e hiperfiltración por obesidad.

Tras la explicación de las técnicas de TRS y la evaluación por cirugía general por presentar diástasis leve de rectos y pérdida de peso, con un índice de masa corporal actual de 25,5, el paciente elige la DP como técnica, implantándose un catéter peritoneal autoposicionante en septiembre de 2020 e iniciando el entrenamiento.

Durante estas primeras sesiones de entrenamiento, se objetiva dificultad en el drenaje, sin problemas con la infusión, por lo que se realiza una radiografía de abdomen que objetiva una malposición del catéter, que es tratada con laxantes osmóticos con resolución del cuadro.

Finalmente, se inicia la DP continua ambulatoria en noviembre de 2020 con tres intercambios de 1.500 cc (dos de glucosa al 1,36% y uno de glucosa al 2,27%), sin complicaciones en la técnica, alcanzando parámetros de adecuación apropiados (KT/V de 2,39; 0,75 peritoneal; y 1,64 renal), balance hídrico correcto y presión intra-peritoneal de 10 cm H₂O con un volumen de 1.500 mL.

El 25 de enero de 2021 acude espontáneamente a la consulta por presentar balances positivos en los últimos días, con un incremento ponderal de 2 kg y edematización distal, asociando estreñimiento y dificultad en el drenaje. Tras la realización de un intercambio en la unidad, se objetiva un drenaje lento con un balance positivo de 500 cc. Se solicita una radiografía de abdomen en la que presenta la punta del catéter ligeramente elevada y abundantes restos fecales (Figura 2).



Figura 2. Radiografía de abdomen. Malposición del catéter peritoneal.



Tras el diagnóstico de malposición de catéter en probable relación con estreñimiento, se inicia tratamiento con laxantes osmóticos y se modifica la pauta de DP a dos intercambios de 2.000 cc de glucosa al 2,27%, con objetivo de aumentar la ultrafiltración y el aumento de la pauta diurética, citando al paciente en esa misma semana.

Vuelve a acudir con balances positivos y edematización distal, sin disnea y auscultación pulmonar normal, persistencia de estreñimiento y con dificultad en el drenaje. Se descarta en la unidad otras complicaciones de la técnica, como coágulos de fibrina o alteraciones en la infusión. Se intensifica la terapia laxante, se inician agentes estimulantes, y se aumenta la pauta de diálisis con tres intercambios de 1.500 cc al 2,27% y extraneal nocturno, y se le cita en una semana.

Sin embargo, dos días después, acude a urgencias por disnea de mínimos esfuerzos, tos no productiva y edematización distal, sin sintomatología infecciosa por aparatos y sin dolor torácico.

En la exploración física, presenta una saturación de 93% a aire ambiente, hipoventilación en hemitórax derecho a la auscultación y edematización en miembros inferiores. En la analítica, no hay alteraciones destacables y no presenta reactantes de fase aguda elevados. En la radiografía, se objetiva un importante derrame pleural derecho con atelectasia asociada (Figura 3).

Ante la sospecha de hidrotórax en relación a una fuga diafragmática en un paciente con DP, ingresa a cargo del servicio de nefrología. Se suspende la técnica de DP, con vaciado del líquido abdominal, y se hace una interconsulta a neumología.

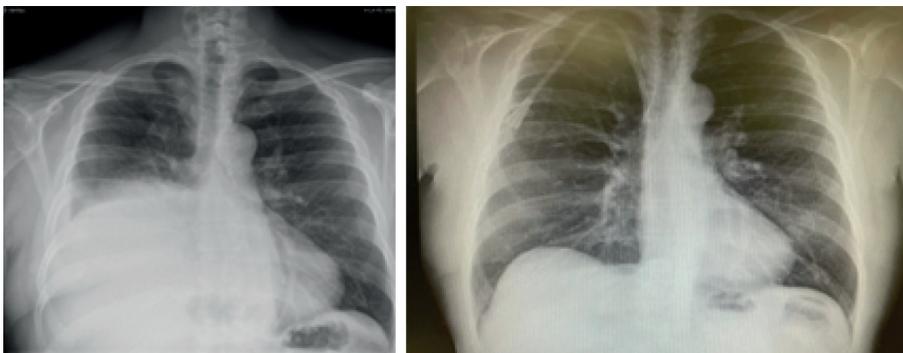


Figura 3. Evolución radiográfica del hidrotórax tras suspender la diálisis peritoneal y la toracocentesis terapéutica.



Durante su ingreso, se realiza el cambio a HD y una toracocentesis evacuadora y diagnóstica dos días después de su ingreso (dada la situación epidemiológica por la enfermedad por coronavirus del 2019 y la sobrecarga del servicio de neumología en este contexto), con extracción de 1.800 mL de líquido compatible con trasudado, con pH de 7,4 y glucosa de 87 mg/dL.

Tras la ecografía torácica de control normal y la estabilidad del paciente, se le da de alta, con seguimiento en consultas externas de nefrología y neumología. Ante el riesgo de recidiva, se suspende de forma definitiva la DP y se realiza una radiografía de control al mes con resolución completa del derrame pleural (Figura 3).

DISCUSIÓN

Las fugas del líquido de DP se definen como la salida de líquido de la cavidad peritoneal. Se presenta entre el 4-10% de la población en DP. Los factores favorecedores son: un aumento de la presión intraabdominal, como ocurre con altos volúmenes de líquido peritoneal, la posición sentada, la poliquistosis hepatorrenal y las maniobras de Valsalva; la pérdida de tono en los músculos abdominales, los defectos anatómicos de la pared abdominal o el inicio precoz tras la cirugía de la técnica de DP^{2,3}.

Según el tiempo de aparición, se pueden dividir en:

- Tempranas: aquellas que ocurren dentro de los 30 días de la inserción del catéter. Suelen ser fugas pericatóter y/o de la pared abdominal.
- Tardías: constituyen las 2/3 partes de todas las fugas. Aparecen después de los 30 días de la implantación del catéter y su incidencia máxima es entre el primer y el segundo año. Se relacionan con puntos débiles de la pared abdominal o por pequeños defectos ocasionados por cirugía previa. Pueden ser de dos tipos: edema genital y fugas tardías a través de la pared abdominal.

El edema genital se puede ocasionar por el paso de líquido a través del saco de una hernia subyacente; a través de procesos vaginales permeables, ocasionando en el hombre un hidrocele, y en la mujer, un edema labial, o por defecto de la pared abdominal relacionado con el catéter, que permite el paso del líquido caudalmente, causando un edema de pene y escroto bilateral²⁻⁴.

En el primer caso, el paciente presentó una fuga tardía correspondiente a edema genital, que tras los hallazgos presentados en el TAC parecía corresponder secundario a una hernia subyacente.



El diagnóstico es principalmente clínico, aunque puede confirmarse con pruebas complementarias, entre las que destaca el TAC mediante la peritoneografía, como el caso de nuestro paciente, la gammagrafía o la resonancia magnética^{5,6}.

El tratamiento consiste en la suspensión temporal de la DP y el drenaje completo de la cavidad peritoneal con transferencia temporal a HD o el uso de DP automatizada con volúmenes bajos de forma temporal. Estas medidas conservadoras deben mantenerse al menos 2-3 semanas. En caso de recurrencias (aproximadamente en la mitad de los casos), se puede intentar un reposo más largo con el paciente en HD (4-6 semanas), y si estas medidas no resuelven la fuga o si esta es dependiente de una hernia, deberían ser reparadas quirúrgicamente^{3,7}.

El fallo en el drenaje se define como la recuperación incompleta del dializado instalado. Su prevalencia varía del 5-20% y ocurren principalmente en los primeros meses del inicio de la DP. Supone una importante causa de fracaso de la técnica, debido a una diálisis inadecuada, ultrafiltración insuficiente y múltiples manipulaciones e intervenciones³.

Su etiología se divide en:

- Estreñimiento: es la causa más común y puede darse en cualquier periodo de la técnica.
- Malposición del catéter: está influenciada por el estreñimiento, pero en ocasiones se relaciona a la propia técnica quirúrgica. El tratamiento inicial consiste en hacer unos ejercicios físicos para descender el catéter. Sin embargo, si esto no funciona, puede requerirse la colocación radiológica con guía flexible (maniobra alfa) o una reparación quirúrgica.
- Oclusión del catéter intraluminal por fibrina o coágulos.
- Oclusión extraluminal por adherencias u oclusión omental.
- Catéter retorcido.
- Fugas de dializado.

En nuestro segundo caso, el paciente presentaba inicialmente una malposición del catéter observada en la radiografía de abdomen, que es la exploración complementaria de elección. Esta malposición de catéter estuvo influenciada por estreñimiento y fue tratada como tal, pero posteriormente desarrolló una fuga de dializado en forma de hidrotórax.





El hidrotórax es una complicación poco común (<2%)⁸. Suele darse en el lado derecho, debido a la protección que confiere el corazón para el lado izquierdo, y aparecer de manera precoz al iniciar la diálisis, aunque puede darse en todas las etapas. En su patogénesis, están implicadas las alteraciones del drenaje linfático, el gradiente de presión pleuroperitoneal y/o defectos diafragmáticos.

El hidrotórax puede ser asintomático o manifestarse con disnea acompañada de tos irritativa y/o dolor pleurítico. Puede condicionar una disminución del volumen del drenaje, como fue el caso de nuestro paciente. En la radiografía de tórax, se objetivará un derrame pleural, habitualmente derecho, como sucedió en dicho caso, y la toracocentesis, de realizarse en el momento agudo, objetivará una elevación concentrada de glucosa, proteínas disminuidas y tipología de trasudado⁹. El tratamiento es la toracocentesis terapéutica y el traspaso temporal de técnica a HD con vaciado completo del líquido peritoneal.

En nuestro caso, el líquido de toracocentesis no cumplía criterios de hidrotórax por líquido peritoneal, pero esto es debido a que la toracocentesis no se realizó de forma aguda ante la situación epidemiológica en ese momento y la sobrecarga del servicio de neumología.

El diagnóstico definitivo se obtiene visualizando la fuga a la cavidad pleural en una gammagrafía, ecografía con contraste o resonancia magnética nuclear. Sin embargo, la resolución del derrame pleural tras la suspensión de la DP también se considera diagnóstica, como ocurrió con nuestro paciente.

La medida terapéutica más importante es la interrupción de la DP entre 2-6 semanas, con transferencia temporal a HD. Sin embargo, se ha visto que este reposo no siempre es efectivo y las recaídas son muy frecuentes.

Otro tratamiento posible es la pleurodesis química convencional con agentes esclerosantes como el talco, sin embargo, el tratamiento definitivo consistiría en la resolución del defecto pleuroperitoneal cuando las medidas anteriores no sean suficientes y el paciente deba permanecer en DP¹⁰.



BIBLIOGRAFÍA

1. Miftah M, Asseban M, Bezzaz A, Kallat A, Iken A, Nouini Y, *et al.* Mechanical Complications of Peritoneal Dialysis. *Open J Nephrology*. 2014;4(3):103-9.
2. Jorge MJ, Bonamici N, Haggerty S. Mechanical Complications of Peritoneal Dialysis. En: Haggerty S, ed. *Surgical Aspects of Peritoneal Dialysis*. Springer; 2017. p. 137-51.
3. Arrieta J, Bajo MA, Caravaca F, Coronel F, García-Pérez H, González-Parra E, *et al.* *Guías de Práctica Clínica en Diálisis Peritoneal*. Sociedad Española de Nefrología; 2005.
4. Connolly SS, Govender P, Ellanti P, Flynn R. Acute scrotal oedema complicating peritoneal dialysis. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(6):558-9.
5. Litherland J, Lupton EW, Ackrill PA, Venning M, Sambrook P. Computed tomographic peritoneography: CT manifestations in the investigation of leaks and abnormal collections in patients on CAPD. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(10):1449-52.
6. Prischl FC, Muhr T, Seiringer EM, Funk S, Kronabethleitner G, Wallner M, *et al.* Magnetic resonance. Imaging of the peritoneal cavity among peritoneal dialysis patients, using the dialysate as "contrast medium". *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):197-203.
7. Figueiredo A, Goh BL, Jenkins S, Johnson DW, Mactier R, Ramalakshmi S, *et al.* Clinical practice guidelines for peritoneal access. *Perit Dial Int*. 2010;30(4):424-9.
8. Szeto CC, Chow KM. Pathogenesis and management of hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(4):315-9.
9. Chow KM, Szeto CC WTY, Li PK. Hydrothorax complicating peritoneal dialysis: diagnostic value of glucose concentration in pleural fluid aspirate. *Perit Dial Int*. 2002;22(4):525-8.
10. Chow KM, Szeto CC, Li PKT. Management options for hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Semin Dial*. 2003;16(5):389-94.



ENCEFALOPATÍA HIPERAMONÉMICA SIN HEPATOPATÍA. TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS

**Elena Giménez-Civera, Francesc Moncho, Elisa Pérez-Bernat,
Fernanda Alvarado, Isabel Juan-García, Miguel Ángel Solís,
Isidro Torregrosa**

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

Correspondencia:

Elena Giménez-Civera
elenagcivera@gmail.com

RESUMEN

Se presenta un caso de encefalopatía hiperamonémica sin hepatopatía de origen multifactorial. Se trata de un paciente de 25 años sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos que presentó varias complicaciones tras el mismo. Entre las complicaciones destaca la hiperamonemia grave con encefalopatía que requirió tratamiento mediante hemodiálisis para lograr un buen resultado.

Palabras clave:

Hiperamonemia, encefalopatía hiperamonémica, terapia renal sustitutiva, hemodiálisis intermitente.



INTRODUCCIÓN

La hiperamonemia es una causa importante de encefalopatía, tanto en niños con errores innatos del metabolismo como en adultos con insuficiencia hepática, pero también hay otras etiologías menos conocidas, en donde a menudo está infradiagnosticada.

Con respecto al tratamiento, hay pocos estudios que hayan analizado el papel de la hemodiálisis intermitente (HDI) en la reducción de los niveles de amonio, pero estos presentan resultados esperanzadores, ofreciendo al nefrólogo un papel crucial en el manejo de dicha patología.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 25 años con antecedentes de linfoma de Hodgkin en remisión completa tras haber recibido reciente tratamiento con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP) y radioterapia de consolidación. Se encontraba en el día +32 tras el TASP. Había recibido acondicionamiento con busulfano-fludarabina y un esquema de profilaxis con ciclofosfamida, sirólimus y mifofenolato mofetilo.

Ingresa en el servicio de hematología para el estudio de un cuadro febril de 24 horas de evolución sin foco claro. Como sintomatología infecciosa, únicamente presentaba mucositis oral y candidiasis orofaríngea.

A su llegada, estaba hemodinámicamente estable, con exploración física anodina, a excepción de la mucositis, y tenía una temperatura de 37,7 °C.

Los resultados analíticos fueron: proteína C-reactiva (PCR): 78,2 mg/L (normal 0-5 mg/L); procalcitonina: 0,13 ng/mL (rango normal 0,0-0,5 ng/mL); hemoglobina (Hb): 8,2 g/dL (normal 12-16); plaquetas: $18 \times 10^9/L$ (normal 140-400); creatinina (Cr): 0,59 mg/dL (normal 0,6-1,17 mg/dL); y urea: 16 mg/dL (normal 20-50 mg/dL).

Inicialmente se pautó tratamiento antibiótico empírico con meropenem i.v. durante una semana y fluconazol y aciclovir los primeros cuatro días. Presentó buena respuesta, con desaparición del cuadro febril en 48 horas, así como normalización de reactantes de fase aguda.

Las pruebas microbiológicas solicitadas resultaron negativas (Tabla 1) a excepción del estudio de colonización axilar y rectal, que fue positivo para *Klebsiella pneumoniae* con betalactamasas de espectro extendido. Esta colonización permaneció positiva en muestras seriadas durante un mes y se trató con lavados diarios de clorhexidina.



Tabla 1. Resultados de estudios microbiológicos.

Estudio microbiológico	Resultado
Hemocultivos de sangre periférica	Negativo
Urinocultivo	Negativo
Antígeno de neumococo en orina	Negativo
Coprocultivo	Negativo
Exudado de afta bucal	<i>Candida albicans</i> VHS negativo
Carga viral de CMV	Indetectable
Adenovirus	Negativo
Colonización axilar y rectal	<i>Klebsiella pneumoniae</i> con BLEE

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; CMV: citomegalovirus; VHS: virus del herpes simple.

Durante el ingreso, se dieron otras complicaciones. Tras cinco días de estancia hospitalaria, inicia un cuadro de encefalopatía con desorientación temporoespacial, bradipsiquia que progresa a somnolencia y lenguaje poco fluente, con discurso incoherente.

En la exploración física, no presenta focalidad ni asimetrías. No hay disnomia ni fallos de memoria autobiográfica. Comprende órdenes. No tiene alteraciones en las pupilas ni en el seguimiento ocular y campimetría por amenaza. No presenta alteraciones en los pares craneales. No hay signos meníngeos ni clonías. Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. Escala de Glasgow: 14. Las constantes vitales son normales.

Se solicitaron pruebas complementarias, de las que cabe destacar:

- Analítica: amonio 169 µg/dL (17-80 µg/dL); Hb: 6,3 g/dL; plaquetas $58 \times 10^9/L$; índice de Quick: 73%; PCR: 47,2 mg/L; transaminasa glutámico oxalacética (GOT): 79 U/L; y transaminasa glutámico pirúvica (GPT): 228 U/L.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo: bioquímica normal; microbiología con PCR de virus, bacterias, tuberculosis y hongos negativa.
- Electroencefalograma: encefalopatía moderada-severa, sin signos de crisis epilépticas.
- Resonancia magnética y tomografía computarizada cerebral sin hallazgos patológicos.



Tras ser valorado por neurología y ante la sospecha de encefalopatía hiperamonémica de origen multifactorial, se decide instaurar tratamiento médico con rifaximina, metronidazol y aminoácidos i.v. Además, se retira el meropenem y se continúan los lavados con clorhexidina.

A los tres días de haber iniciado dicho tratamiento médico, presenta un empeoramiento a nivel neurológico, con mayor somnolencia y bradipsiquia. Únicamente mantiene respuesta a estímulos verbales intensos y al dolor.

Es valorado conjuntamente por el servicio de medicina intensiva, neurología y hematología, solicitándose una nueva determinación de los niveles de amonio, que continúan elevados (187 µg/dL). Ante la estabilidad hemodinámica del paciente en ese momento y el deterioro neurológico importante en las últimas 24 horas, se consulta al servicio de nefrología para valorar el inicio de hemodiálisis como tratamiento de la encefalopatía hiperamonémica (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de las sesiones de hemodiálisis y variaciones en cifras de amonio.

Nº de sesión de HD	Amonio pre-HD	Amonio post-HD
1ª (24/2/2020)	187 µg/dL	68 µg/dL
2ª (25/2/2020). 7:00 h a. m.	243 µg/dL	64 µg/dL
3ª (25/2/2020). 21:00 h p. m.	145 µg/dL	16 µg/dL
4ª (26/2/2020)	156 µg/dL	47 µg/dL
5ª (27/2/2020)	112 µg/dL	65 µg/dL
6ª (28/2/2020)	108 µg/dL	93 µg/dL
7ª (29/2/2020)	131 µg/dL	57 µg/dL
8ª (1/3/2020)	123 µg/dL	105 µg/dL
9ª (2/3/2020)	128 µg/dL	57 µg/dL

Características basales de las sesiones de hemodiálisis

Tuvieron una duración de 4 horas con ultrafiltración neta, se utilizó un filtro NF 2,1H, un Qb de 350-380 mL/min y se realizó sin anticoagulación. En cualquier caso, hay algunas consideraciones a tener en cuenta:

- La primera sesión tuvo una duración de 2:30 h.
- Se utilizó manitol i.v. en las dos primeras sesiones de diálisis.
- En la sexta y octava sesión de diálisis hubo problemas de disfunción del catéter.
- Se repuso el potasio, el calcio y el fósforo durante las sesiones de hemodiálisis según las cifras en los controles analíticos.

a. m.: antes del mediodía; HD: hemodiálisis; p. m.: después del mediodía; Qb: flujo sanguíneo.



Se implanta un catéter femoral y se realiza la primera sesión de HDI. Tras la primera sesión de hemodiálisis, el amonio se redujo de 187 $\mu\text{g}/\text{dL}$ a 68 $\mu\text{g}/\text{dL}$, con discreta mejoría de la sintomatología del paciente.

Recibió un total de nueve sesiones de HDI, con monitorización estrecha de niveles de amonio durante su evolución (Figura 1). El paciente presentó mejoría clínica, con recuperación completa del nivel neurológico a partir de la cuarta sesión de hemodiálisis.

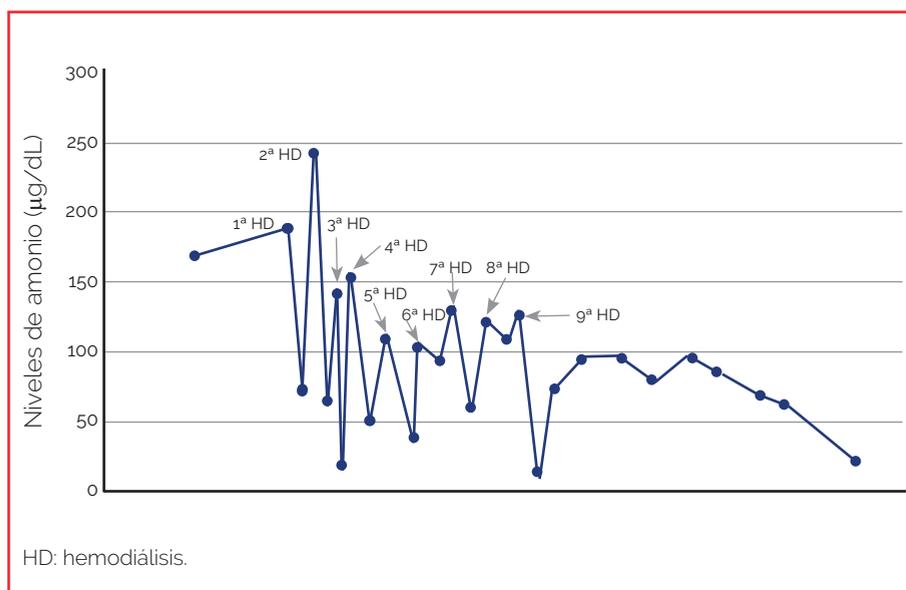


Figura 1. Niveles de amonio y su variación con las sesiones de hemodiálisis.

Las sesiones de hemodiálisis fueron diarias, incluso de dos sesiones/día. Cuando los niveles de amonio prediálisis fueron $<100 \mu\text{g}/\text{dL}$ y la clínica neurológica estaba corregida, se interrumpieron las sesiones de diálisis y se espaciaron las determinaciones de amonio.

Se objetivó una progresiva mejoría de niveles de amonio, hasta alcanzar los valores normales, una semana después de la interrupción de la terapia renal sustitutiva (TRS).

De manera concomitante al cuadro de encefalopatía y durante prácticamente todo el ingreso, el paciente presentó hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a gastritis hemorrágica aguda. Se indicó únicamente tratamiento de soporte transfusional.



Progresivamente fue mejorando, con menor requerimiento transfusional hasta la completa resolución del cuadro, unos días antes de ser dado de alta. Cabe destacar que precisó nutrición parenteral durante gran parte del ingreso.

Otra de las complicaciones que presentó el paciente fue un síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) leve, confirmado por dópler hepático, que cursó con aumento de peso y del perímetro abdominal, así como una elevación progresiva de transaminasas (máximas de GOT de 137 U/L y de GPT de 125 U/L). Recibió tratamiento deplectivo con furosemida y espironolactona. No se inició tratamiento con defibrotida por el grado leve del SOS y la presencia de HDA. La evolución fue favorable.

Con todo, el paciente cursó el alta tras 37 días de ingreso, con recuperación completa del nivel neurológico, resolución de la hemorragia digestiva alta y del SOS, estaba hemodinámicamente estable, afebril y con reactantes de fase aguda normalizados.

DISCUSIÓN

La encefalopatía por hiperamonemia es una complicación infrecuente de los pacientes oncológicos que conlleva una alta mortalidad. Se caracteriza por un deterioro del nivel de consciencia y cifras elevadas de amonio en sangre, pudiendo ser producida por múltiples causas¹.

Presentamos un caso de hiperamonemia grave con encefalopatía, que requirió tratamiento sustitutivo renal en un paciente hematológico sin antecedentes de cirrosis.

El amonio ejerce un papel fisiológico fundamental para la síntesis de aminoácidos y de productos nitrogenados. Se produce fundamentalmente en el tubo digestivo, a partir de la digestión proteica y el metabolismo de la flora bacteriana. Contribuyen a esta producción, además, el riñón, el músculo esquelético y, en menor medida, el cerebro, los pulmones, la piel y los eritrocitos². Por otro lado, el hígado, mediante el ciclo de la urea, es el principal órgano encargado de la degradación del amonio².

Por lo tanto, la hiperamonemia por incremento de producción de amonio estará relacionada con un incremento de los aportes proteicos o estados hipercatabólicos, además de infecciones por gérmenes productores de ureasa, mientras que la hiperamonemia por disminución en la eliminación estará relacionada con la disfunción hepática, ya sea por lesión del propio parénquima hepático, por *bypass* de la circulación hepática o por alteraciones en el ciclo de la urea, tanto congénitas como las inducidas por fármacos³.

Así, además de en la cirrosis, se ha descrito hiperamonemia primaria en casos de cáncer¹, varios tipos de trasplante de órgano sólido y trasplante de progenitores hematopoyéticos^{4,5}.





En la inmensa mayoría de los casos, la hiperamonemia aparece en pacientes cirróticos, por lo que otras condiciones deben haber influido en el desarrollo de hiperamonemia en nuestro paciente.

En el caso presentado, nos encontramos en una encrucijada entre diversos factores que pueden haber contribuido a la hiperamonemia, tanto como desencadenantes, precipitando su aparición, como perpetuadores, colaborando en su mantenimiento.

Se trataba de un paciente con un trasplante hematopoyético haploidéntico, realizado tres meses antes de la aparición de la hiperamonemia, por el cual había recibido un acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina y busulfano. Ambos se han relacionado con el desarrollo de hiperamonemia por alteraciones enzimáticas en el ciclo de la urea. Además, previamente había recibido múltiples líneas con quimioterápicos, que también pueden influir en esta disfunción de las enzimas del ciclo de la urea^{6,7}.

Parece claro el gran papel que tuvo en el paciente la HDA, con abundantes requerimientos transfusionales. Se ha descrito la HDA como causante de hiperamonemia por incremento del aporte digestivo de proteínas con bajo valor biológico que estimulan el catabolismo periférico y, además, la hemorragia *per se* parece ser capaz de producir un incremento de la producción renal de amonio, sin estar clara la fisiología de este fenómeno⁸.

Por otro lado, podría haber contribuido la colonización por *K. pneumoniae*, germen con actividad ureasa. Se encuentra bien descrita la hiperamonemia en casos de sepsis por bacterias degradadoras de la urea, pero, hasta la fecha, no en casos únicamente de colonización⁹.

A este conjunto causal, se pudo sumar también una disfunción hepática leve por el SOS.

Por último, también se ha descrito la hiperamonemia idiopática en los pacientes con TPH y acondicionamiento de alta intensidad, sin evidenciar una alteración hepática ni causa evidente⁵. La fisiopatología de este proceso no está clara, aunque parece que podría ser clave un déficit adquirido de la glutamina sintetasa¹.

Por lo tanto, impresiona que la hiperamonemia de nuestro paciente fue causada por un conjunto de procesos fisiopatológicos, cuya consecuencia final fue el incremento de amonio en sangre, sin poder decantarnos por una única causa que originara el cuadro.

Centrándonos ahora en la parte terapéutica, el tratamiento principal de la hiperamonemia en pacientes no cirróticos se basa en tratar la causa desencadenante. Sin embargo, cuando esto no es posible de manera inmediata, los



tratamientos recomendados buscan disminuir la concentración de amonio y evitar las complicaciones asociadas. Así, se puede dividir el tratamiento en dos partes: medidas generales y diálisis. Las medidas generales incluyen el uso de captadores de nitrógeno, la descontaminación intestinal y el uso de antibióticos y probióticos¹⁰.

En el caso presentado, inicialmente se intentó tratamiento médico con rifaximina y metronidazol. Ambos antibióticos ayudan a eliminar bacterias intestinales degradadoras de la urea¹⁰. También se pautaron aminoácidos i.v. porque se postula que la utilización de los mismos, sobre todo la isoleucina, modifica el perfil metabólico hacia un aumento de la síntesis proteica.

Se planteó además la posibilidad de utilizar disacáridos no absorbibles, como la lactulosa, que disminuye la absorción de amonio, pero se desestimó por la presencia de hemorragia digestiva activa^{10,11}.

Precozmente y dado el avance de la encefalopatía, a pesar del tratamiento médico, se optó por la eliminación del amonio mediante hemodiálisis.

No hay un consenso claro que defina cuándo y con qué nivel de amonio es apropiado iniciar hemodiálisis. Sí que está bien establecido qué niveles de amonio entre 200-500 $\mu\text{mol/L}$ (340-851 $\mu\text{g/dL}$) generalmente se asocian con mayor afectación neurológica y riesgo de muerte¹².

Sin embargo, ante la falta de acuerdo y el empeoramiento clínico del paciente, se inició la diálisis con un valor de amonio de 187 $\mu\text{g/dL}$, a fin de prevenir mayor daño neurológico.

El amonio es una molécula pequeña (su masa molecular es de 18 g/mol) que no se une significativamente a proteínas, siendo por tanto muy dializable¹⁰. El efecto rebote del amonio posthemodiálisis (es decir, el movimiento desde los tejidos al espacio vascular) se debe en gran parte a su importante volumen de distribución¹³. En nuestro caso, fuimos capaces de objetivar dicho efecto. Como se aprecia en la Figura 1, el nivel de amonio al acabar la primera sesión de HDI fue de 68 $\mu\text{g/dL}$. Una hora tras la diálisis, había ascendido a 161 $\mu\text{g/dL}$, y 10 horas más tarde, había alcanzado un valor de 243 $\mu\text{g/dL}$, momento en el cual se realizó la segunda sesión de diálisis.

Para disminuir el efecto rebote, se ha propuesto el uso de técnicas de hemodiafiltración continua, con buenos resultados, especialmente en niños, pero también en adultos^{13,14}.

En nuestro caso, dada la estabilidad clínica y hemodinámica del paciente y por motivos logísticos, decidimos utilizar HDI seriada. Aumentamos la frecuencia de la HDI, siendo diaria o, incluso, de dos sesiones al día, con la intención de aclarar con mayor





rapidez los niveles de amonio. Además, en las primeras sesiones, se utilizó como fármaco osmótico el manitol, puesto que ayuda a reducir la presión intracraneal que existe en la encefalopatía hiperamonémica¹¹.

Los principales factores que van a influir en el aclaramiento del amonio, como en cualquier otra sustancia altamente difusible son: el flujo sanguíneo (Q_b), el flujo de dializado (Q_d) y la superficie del dializador, y precisamente porque la HDI tiene un Q_b más elevado, reduce inicialmente los niveles de amonio más eficazmente¹¹.

En nuestro caso, se realizaron un total de nueve sesiones de HDI a través de un catéter femoral temporal con Q_b de 300-380 mL/min, Q_d de 500 mL/min y con una membrana de polimetilmetacrilato NF de 2,1 m² de superficie. No se utilizaron anticoagulantes durante las sesiones, dado que el paciente se encontraba con hemorragia digestiva activa. En la sexta y la octava sesión de hemodiálisis, no se logró apenas aclaramiento de amonio, debido a la menor duración de las mismas por disfunción del catéter y coagulación de las líneas.

Monitorizamos el estado neurológico en cada visita y los niveles de amonio cada 8-12 horas. La recuperación completa del nivel de consciencia se produjo tras la tercera sesión de diálisis, pero no se interrumpió la técnica hasta conseguir niveles estables de amonio por debajo de 100 $\mu\text{g/dL}$.

El pronóstico de la hiperamonemia que requiere TRS como tratamiento se ve fuertemente influenciado por la evolución de la causa subyacente y por la duración de la hiperamonemia, más que por el pico de amonio alcanzado¹⁰.

Estudios en niños sí que han demostrado peor pronóstico si hay valores de amonio $>1.000 \mu\text{mol/L}$ o duración del coma hiperamonémico >3 días¹⁴. La mortalidad en los casos de hiperamonemia idiopática es muy elevada en distintas poblaciones y contextos, está en torno al 75% en la mayoría de las series^{1,10}.

En nuestro caso, la recuperación neurológica fue completa al poco tiempo de iniciar la HDI, por lo que consideramos que fue una pieza clave en el manejo del paciente. Otro aspecto importante fue la intensidad del tratamiento dialítico al inicio y las medidas concomitantes realizadas.

Precisamente, por la importancia de la duración de la hiperamonemia en el pronóstico de estos pacientes, el diagnóstico y tratamiento temprano de la misma, así como un manejo multidisciplinar con nefrólogos, neurólogos e intensivistas, son cruciales para un buen resultado.



BIBLIOGRAFÍA

1. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(9):1702-11.
2. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism*. 2012;61(11):1495-511.
3. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):231-46.
4. Chen C, Bain KB, Iuppa JA, Yusen RD, Byers DE, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR, Witt CA. Hyperammonemia Syndrome After Lung Transplantation: A Single Center Experience. *Transplantation*. 2016;100(3):678-84.
5. Davies SM, Szabo E, Wagner JE, Ramsay NK, Weisdorf DJ. Idiopathic hyperammonemia: a frequently lethal complication of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(6):1119-25.
6. Chu G, Salzman J. Hyperammonemia after capecitabine associated with occult impairment of the urea cycle. *Cancer Med*. 2019;8(5):1996-2004.
7. Chen YH, Chiou TJ, Hsu YN, Liu CY. Idiopathic hyperammonemia after chemotherapy with vinorelbine, topotecan, and cisplatin in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3(4):199-202.
8. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, Redhead DN, Dejong CH, Hynd P, et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(6):1277-85.
9. Yohei K, Takehiro O, Ryusuke D. Hyperammonemic encephalopathy with septic shock caused by obstructive urinary tract infection. *IDCases*. 2018;14:e00436.
10. Seethapathy H, Fenves AZ. Pathophysiology and Management of Hyperammonemia in Organ Transplant Patients. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(3):390-8.
11. Téllez Villajos L, Aicart Ramos M, Moreira Vicente V. Hiperamonemia en pacientes adultos sin cirrosis. *Med Clin*. 2013;141(11):494-500.
12. Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, Lambert M, Phan V, Mitchell G, et al. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children. *J Hepatol*. 2012;56(1):123-8.
13. Gupta S, Fenves AZ, Hootkins R. The Role of RRT in Hyperammonemic Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1872-8.
14. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(6):1192-230.



FIEBRE A ESTUDIO: PENSAR MÁS ALLÁ DE LO EVIDENTE

Laia Motera Pastor, María Pilar Rodríguez Corredor

Hospital General Universitario Doctor Balmis. Alicante.

Correspondencia:

María Pilar Rodríguez Corredor

mariapilar.rodriguezcorredor@gmail.com

RESUMEN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y la fiebre mediterránea familiar podrían compartir un mecanismo fisiopatológico común a través de la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). A continuación, se hace una revisión de la patogénesis de las vasculitis ANCA y la posible relación entre ambas entidades.

Palabras clave:

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, trampas extracelulares de neutrófilos, netosis, fiebre mediterránea familiar.



INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) se caracterizan por la producción de autoanticuerpos antineutrófilo y vasculitis necrotizante en vasos de pequeño y mediano tamaño. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que tienen un papel fundamental en la patogénesis de esta entidad, son fibras de cromatina que contienen adheridas en su superficie antígenos citoplasmáticos expresados en los gránulos de los neutrófilos y estas redes son liberadas por los neutrófilos tras activarse¹.

La fiebre mediterránea familiar es un trastorno autoinflamatorio hereditario en cuya patogénesis también se encuentran involucradas estas NET, por lo que ambas entidades, en principio sin relación entre ellas, podrían tener un mecanismo fisiopatológico común.

En este trabajo, vamos a hacer una revisión de la patogénesis de las vasculitis ANCA y su posible relación con la fiebre mediterránea familiar.

CASO CLÍNICO

Un paciente varón de 59 años es remitido en 2016 a las consultas externas de nefrología, desde la unidad de enfermedades infecciosas, por fiebre de origen no filiado, artralgias y un episodio de pleuropericarditis. Fueron descartadas causas infecciosas por su parte tras un estudio completo, y se realizó una tomografía axial computarizada total de cuerpo sin hallazgos patológicos, con marcadores tumorales normales.

Durante el estudio de la fiebre, detectan ANCA mieloperoxidasa (MPO) positivo a título de 53 CU (unidad convencional) y posteriormente de 80 CU, y en el sedimento de orina, hematuria con dismorfias con función renal conservada.

1. En este momento, con estos datos, ¿qué haría a continuación?
 - a) Iniciar tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg de peso y ver su evolución.
 - b) Iniciar tratamiento con ciclofosfamida.
 - c) **Ingresar para realizar una biopsia renal.**
 - d) Citarlo en consultas con nuevo control, ya que tiene una función renal normal.

La respuesta correcta es la c).
Ante estos hallazgos, se decide ingresar al paciente para la realización de una biopsia renal.



En la biopsia, se detecta una semiluna, un foco de necrosis fibrinoide y expansión mesangial, con diagnóstico definitivo de vasculitis ANCA asociada.

Ante estos hallazgos, se decide el inicio de tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día y ciclofosfamida. Posteriormente, se inicia el mantenimiento con azatioprina, que se suspende por reacción cutánea. Se pasa a mantenimiento con micofenolato, que también tiene que suspenderse, en este caso por intolerancia digestiva, iniciándose en junio de 2017 mantenimiento con rituximab.

2. En cuanto a las vasculitis ANCA asociadas, ¿cuál es la opción falsa?

- a) Se trata de una enfermedad con inflamación y destrucción de vasos de pequeño y mediano calibre.
- b) Se produce por la presencia de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.
- c) En su fisiopatología, está involucrada la netosis, que es una forma de muerte celular.
- d) **La afectación renal se caracteriza por abundante depósito inmune, y ocurre en menos del 50% de los casos.**

La respuesta correcta es la d).

Es un enunciado falso, puesto que la afectación renal se produce hasta en el 75% de los casos.

El paciente continúa presentando algunos brotes de fiebre y pleuropericarditis durante los años 2020 y 2021, en alguna ocasión, con elevación discreta de ANCA MPO (a título de 49 CU en uno de los brotes y 17 CU en otro de ellos). Se comenta el caso en el comité de nefrología-reumatología, y se decide solicitar un estudio de fiebres recurrentes, detectándose que el paciente es portador heterocigoto del gen de la fiebre mediterránea familiar (*MEFV*, *Mediterranean fever*).

Por lo que a partir de este momento, se inicia tratamiento con colchicina, micofenolato y prednisona, y posteriormente con anakinra. Tras el inicio de tratamiento con este último, no ha vuelto a presentar un brote de vasculitis, por lo que se suspende tratamiento con rituximab ante el buen control de la misma.

DISCUSIÓN

Las vasculitis ANCA asociadas son un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación y destrucción de vasos de pequeño y mediano tamaño en las que están involucrados los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo proteinasa 3 (PR3) y MPO, que son autoanticuerpos dirigidos contra antígenos expresados en los gránulos primarios del citoplasma de los neutrófilos^{2,3}.



En respuesta a la infección o inflamación, los neutrófilos exponen en su superficie el contenido de sus gránulos primarios, entre ellos, MPO y PR3. Así, los ANCA preformados pueden unirse a estos autoantígenos en la superficie celular, resultando en una potente activación, lo que da lugar a la netosis, una forma específica de muerte celular en la que se liberan las NET, que son unas redes de cromatina que contienen adheridas en su superficie MPO y PR3, entre otros. Estos MPO y PR3 actúan como autoantígenos, facilitando la producción de ANCA. Por lo tanto, estos neutrófilos podrían iniciar un ataque de vasculitis^{2,3} (Figura 1).

En el caso de nuestro paciente, ante una clínica compatible con vasculitis, ANCA positivos y afectación renal, se decide plantear una biopsia renal (sin retrasar el inicio del tratamiento), ya que es importante para el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico.

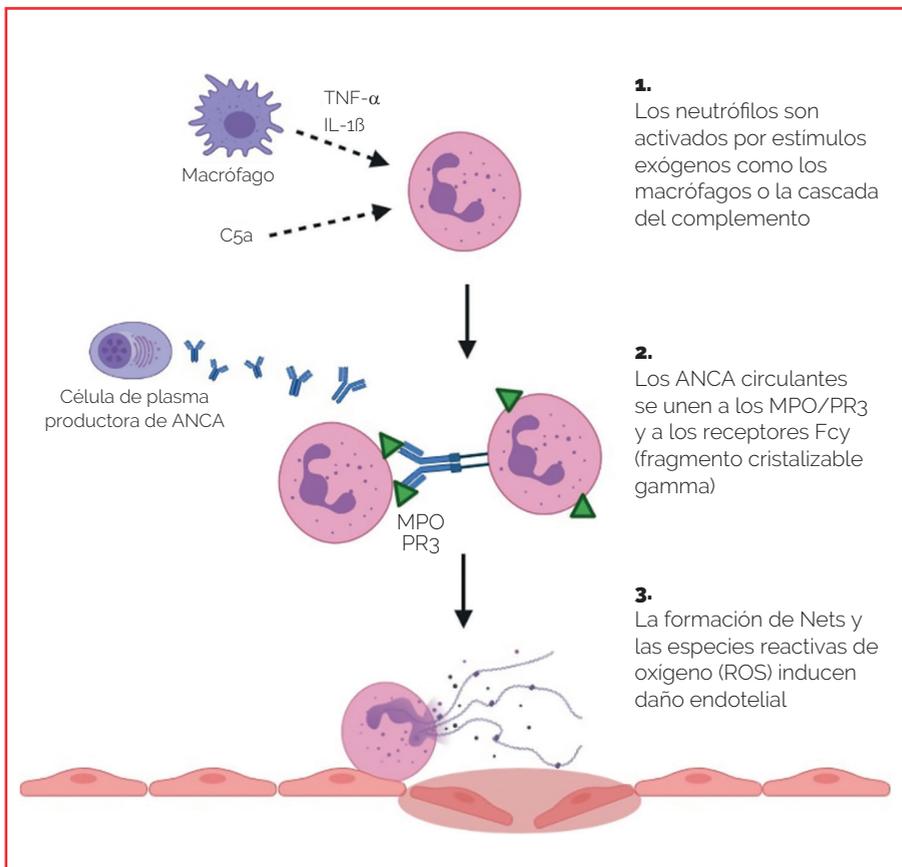


Figura 1. Fisiopatología de la netosis.

Almeida *et al.*⁷.





Ante un caso tan complejo como este, en el que tenemos un paciente con ataques recurrentes, a pesar de estar bien tratado para la vasculitis y en el que en ocasiones el aumento de ANCA asociado al ataque es muy discreto, es importante parar y cambiar de perspectivas, y contar con equipos multidisciplinares que ofrezcan diferentes puntos de vista.

En este caso, tras presentarlo en el comité de nefrología-reumatología, se decidió solicitar el estudio de fiebres recurrentes, gracias a lo cual se pudo descubrir que el paciente era portador heterocigoto de una mutación en el gen *MEFV*.

La fiebre mediterránea familiar es un trastorno autoinflamatorio hereditario, que se caracteriza por ataques episódicos de fiebre que habitualmente se asocia a dolor abdominal, dolor torácico tipo pleurítico y artralgias o artritis, como resultado de la serositis y sinovitis acompañantes. Se produce por mutaciones en la proteína pirina, que dan lugar a una respuesta inflamatoria exagerada a través de la producción incontrolada de interleucina-1 por parte de los neutrófilos y que se libera a través de los NET. Este estado inflamatorio crónico puede llevar al desarrollo de amiloidosis, que es la forma habitual en la que los nefrólogos solemos ver esta entidad, en forma de síndrome nefrótico. Durante los ataques de fiebre mediterránea familiar, se liberan grandes cantidades de NET, por lo tanto, la producción de ANCA también podría inducirse en pacientes con fiebre mediterránea familiar a través de las NET⁴⁻⁶.

En nuestro paciente, podríamos plantearnos: ¿qué fue primero, la fiebre mediterránea familiar o la vasculitis ANCA asociada? El entorno inflamatorio presente en los pacientes con fiebre mediterránea familiar con liberación de NET podría actuar como el *second hit* que desencadena la vasculitis.

Una vez que se inició el tratamiento para la fiebre mediterránea familiar con anakinra (antagonista de interleucina-1) y, por tanto, una vez controlado ese estímulo inflamatorio, el paciente no ha vuelto a presentar un ataque de vasculitis. Así, podríamos plantear la hipótesis de que la fiebre mediterránea familiar podría ser un inductor de vasculitis ANCA asociada, aunque todavía son necesarios más estudios para poder confirmarlo.

Gracias al enfoque multidisciplinar, hemos podido diagnosticar una enfermedad rara con un posible mecanismo fisiopatológico común.



BIBLIOGRAFÍA

1. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, Kojima T, Tomiyasu T, Yoshikawa N, *et al.* Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology*. 2016;21(7):624-9.
2. Geetha D, Jefferson JA. Vasculitis asociada a ANCA: plan de estudios básico 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):124-37.
3. O'Sullivan KM, Holdsworth SR. Neutrophil Extracellular Traps: A Potential Therapeutic Target in MPO-ANCA Associated Vasculitis? *Front Immunol*. 2021;12:635188.
4. Skendros P, Papagoras C, Mitroulis I, Ritis K. Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever. *J Autoimmun*. 2019;104:102305.
5. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, *et al.* Neutrophil extracellular traps regulate IL-1-mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):269-77.
6. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020;50(S1-2):1591-610.
7. Almeida S, Neves PM, Da Silva Domingues V. Pathogenesis and biomarkers in ANCA-associated vasculitis. *Vessel Plus*. 2021;5:44.



HEMODIÁLISIS DOMICILIARIA: ¿POR QUÉ NO?

Emma Calatayud, Mercedes González Moya, Pablo Molina

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Correspondencia:

Emma Calatayud Aristoy

emmacalatayud@gmail.com

RESUMEN

La indicación de hemodiálisis domiciliaria (HDD) en nuestros pacientes se ha ido ampliando en los últimos años, incluyéndose cada vez más a pacientes mayores con elevada comorbilidad, y no solo a pacientes jóvenes seleccionados. Esto ha sido posible, en parte, gracias a los beneficios clínicos asociados a la HDD y al desarrollo de monitores portátiles y técnicamente sencillos que posibilitan la realización de la hemodiálisis (HD) en el hogar del paciente.

No obstante, la incidencia de esta técnica sigue siendo baja y tiende a concentrarse en aquellas áreas donde los nefrólogos han adquirido más experiencia y confianza en este tipo de técnicas.

A pesar de que los monitores portátiles utilizan bajo flujo de líquido de diálisis (LD), han demostrado su efectividad en alcanzar los parámetros de adecuación dialíticos recomendados por las guías vigentes.

Para el éxito de la técnica, es crucial la motivación del paciente y un entrenamiento previo adecuado en las unidades de técnicas domiciliarias y/o de la enfermedad renal crónica avanzada.

Presentamos un caso clínico de un paciente con importante comorbilidad, en el que se utilizó de forma exitosa un esquema de diálisis con sesiones cortas diarias con un monitor portátil de bajo flujo de LD.

Palabras clave:

Hemodiálisis domiciliaria, hemodiálisis con bajo flujo de dializado, hemodiálisis corta diaria.



INTRODUCCIÓN

La HDD ha demostrado destacables beneficios clínicos para los pacientes en comparación a la HD en el centro, incluyendo una mayor supervivencia¹, una mejor calidad de vida^{2,3} y un mejor control de las complicaciones asociadas a la enfermedad renal, como la hipertensión arterial⁴ y las alteraciones del metabolismo óseo-mineral⁵. Adicionalmente, la HDD posibilita la liberalización de la dieta⁶, empodera al paciente al hacerle protagonista de su propio tratamiento.

La versatilidad de la HDD permite realizar diferentes esquemas terapéuticos, incluyendo esquemas frecuentes con monitores de bajo flujo de LD. Estos últimos han permitido el resurgir de la técnica en la actualidad, pues suponen un avance en portabilidad y sencillez para su uso en casa, dado que no precisan instalación de planta de aguas. El monitor portátil con mayor experiencia en España es el NxStage System One[®], al que hace unos años se le ha sumado el monitor Physidia[®].

A continuación, presentamos un caso clínico en el que se utilizó la pauta corta diaria con un monitor portátil de bajo flujo de LD. Durante la presentación del caso, repasaremos las indicaciones, los beneficios clínicos, las diferentes pautas de prescripción y los materiales de la HDD.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Un varón de 72 años, con enfermedad renal crónica no filiada, tiene los siguientes antecedentes:

- Antecedentes médicos: insuficiencia cardiaca por miocardiopatía dilatada con fracción de eyección reducida (25%), estenosis aórtica grave, portador de prótesis valvular y de marcapasos, insuficiencia mitral, diabetes *mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia, hiperuricemia, osteoporosis con fracturas patológicas y calcificación vascular difusa.
- Antecedentes nefrológicos: inició de HD periódica en el centro, en esquema estándar durante dos años, hasta que recibió un trasplante renal de donante cadáver, que fracasó a los tres años por nefropatía por virus BK. Reinició la HD periódica con mala tolerancia hemodinámica a las sesiones, por lo que se transfirió a diálisis peritoneal. A los dos años de permanencia en diálisis peritoneal, apareció una disfunción de la membrana peritoneal y sobrecarga hídrica. Tras ser desestimado para un nuevo trasplante renal por calcificación vascular, se plantea cuál es el siguiente paso.



1. ¿Cuál de las siguientes es una contraindicación absoluta para la HDD?

- a) Ausencia de acompañante o cuidador durante la diálisis.
- b) Fístula arteriovenosa (FAV) protésica.
- c) Miedo a autopuncionarse.
- d) Edad avanzada o bajo nivel sociocultural.
- e) **Falta de espacio o higiene inadecuada.**

La respuesta correcta es la e).

A pesar de que es recomendable que el paciente esté acompañado durante la diálisis, no es un requisito indispensable, dado que las hipotensiones con esquemas de HDD corta diaria son raras⁷. El miedo a la autopunción es una limitación abordable para llevar a cabo la técnica, pero no es una contraindicación absoluta³. Tanto la FAV protésica como el catéter tunelizado son accesos vasculares válidos cuando no es posible crear una FAV autóloga. La edad no debe ser una contraindicación para el ofrecimiento o la elección de la técnica. La falta de una infraestructura adecuada supone una limitación insalvable para la realización de la técnica^{8,9}. Las contraindicaciones para la HDD se resumen en la Tabla 1⁹.

Tabla 1. Contraindicaciones absolutas.

Contraindicaciones absolutas
Paciente sin domicilio o sin disponibilidad de luz/agua
Paciente con condiciones higiénicas incorrectas (personales, domiciliarias)
Enfermedades mentales graves (psicosis/demencia) que condicionen la imposibilidad para la técnica
Paciente con convulsiones frecuentes o no controladas
Paciente con cirugía programada de trasplante vivo prevista en los próximos tres meses (tener en cuenta especialmente en el caso de necesitar instalación de agua fija)

Adaptado de Pérez-Alba *et al.*⁸.



2. ¿Cree que este paciente es buen candidato a HDD?

- a) No, por la hipotensión presentada en la HD periódica y la posible inestabilidad hemodinámica intradiálisis.
- b) No, pues está en tratamiento anticoagulante y tiene alto riesgo de sangrado incontrolado.
- c) No, por el riesgo de sobrecargar a su esposa.
- d) **El paciente, con mala tolerancia hemodinámica a las sesiones de HD en esquema estándar, se beneficia de esquemas terapéuticos más frecuentes que reducen la tasa de ultrafiltración.**

La respuesta correcta es la d).

El perfil ideal del candidato para la HDD es aquel paciente que desee aprender a realizarse la técnica y esté motivado, tanto pacientes jóvenes como ancianos con importante comorbilidad asociada, por la buena tolerancia clínica y hemodinámica inherentes a una diálisis frecuente. Los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, enfermedad vascular periférica o calcificaciones sistémicas, mal manejo del volumen, malnutrición y mal control tensional, son los que más se benefician de regímenes intensivos, como el que ofrece la HDD corta diaria^{10,11}. Los pacientes que reciben anticoagulación oral deben ser entrenados para hacer una correcta hemostasia al retirar la aguja, sin verse sometidos a un mayor riesgo de sangrado en comparación con los pacientes en HD convencional, dado que un mejor control del estado urémico reduce la trombopatía urémica y otras alteraciones de la coagulación asociadas a la enfermedad renal⁷.

El entrenamiento se debe enfocar de forma que sea el paciente el principal responsable de la realización de la técnica. Si esto no es posible, debemos tener en cuenta la potencial sobrecarga/clauidicación familiar para recomendar cuidadores profesionales⁹.

3. ¿Qué pauta utilizaría con la HDD de NxStageOne® en nuestro paciente?

- a) Corta frecuente con monitor convencional: tiempo 2,30-3 h, 5-6 sesiones semanales. Flujo sanguíneo (Qb): 350 mL/min. Flujo de dializado (Qd): 600 mL/min. Tampón: de bicarbonato.
- b) Estándar frecuente: tiempo 3:30-4 h, cuatro sesiones a la semana; Qb: 350 mL/min; Qd: 600 mL/min. Tampón: de bicarbonato.
- c) **Corta frecuente con monitor de bajo flujo: tiempo 2:30-3 h, 5-6 sesiones a la semana; Qb: 350 mL/min; Qd: 200 mL/min. Tampón: de lactato.**
- d) Larga nocturna: tiempo 6 h, cinco sesiones a la semana; Qb: 300 mL/min; Qd: 200 mL/min. Tampón: de lactato.

La respuesta correcta es la c).

Debido a que nuestro paciente presenta mal manejo del volumen, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo e hipotensiones intradiálisis con tasas de ultrafiltra-



ción altas, se beneficiará de un régimen intensivo con 5-6 sesiones a la semana. El esquema de diálisis más frecuente le permitirá reducir la tasa de ultrafiltración por sesión, ganando tolerancia y evitando ganancias de peso interdialíticas excesivas. El poder realizar este esquema terapéutico en el domicilio, le aportará una mejor conciliación de la enfermedad con su vida social y familiar.

La NxStageOne® es un monitor portátil y, para ello, precisa la utilización de bajo flujo de LD (200 mL/min como máximo). A pesar de un menor flujo de LD, se consigue un adecuado aclaramiento de toxinas urémicas mediante un mayor aprovechamiento del baño de diálisis, fenómeno que se denomina: "saturación del baño"¹². A pesar de que el sistema funciona con bajo flujo de LD, se ha demostrado que es capaz de alcanzar los parámetros de calidad dialítica dentro de lo establecido en las guías actuales, así como una adecuada supervivencia de la técnica a lo largo del tiempo¹³.

4. ¿Qué tipo de LD se utiliza en la máquina NxStage One®?

- a) Agua ultrapura.
- b) Agua purificada.
- c) Agua estéril.
- d) Agua pretratada.
- e) **Agua ultrapura o agua estéril.**

La respuesta correcta es la e).

El LD puede provenir de dos fuentes: de bolsas de LD de 5 L (líquido estéril) o del sistema de tratamiento de aguas que incorpora (*pure flow*) que tiene la capacidad de generar 60 L de LD a partir de agua potable en 7 horas (agua ultrapura) y ser almacenada hasta 48 horas, para que pueda utilizarse en dos sesiones de diálisis dos días consecutivos (200 mL/h x 2,5 h = 30 L por sesión)¹⁴.

5. ¿Qué tampón se utiliza en HDD corta diaria con bajo flujo?

- a) De lactato.
- b) De acetato.
- c) De bicarbonato.
- d) **De lactato o bicarbonato.**

La respuesta correcta es la d).

El tampón utilizado en la NxStageOne® es el de lactato. Para poder conservar el LD durante 48 h y evitar que el calcio precipite, se utiliza el lactato en lugar del tampón de bicarbonato¹⁴. Es necesario tener especial precaución ante la posible existencia de insuficiencia hepática del paciente, puesto que ello impediría el correcto metabolismo del lactato a bicarbonato y generar un estado de acidosis. Esta barrera podría salvarse mediante el monitor portátil Physidia®, que también realiza la HD



mediante bajo flujo de LD. Este monitor puede utilizar el tampón de bicarbonato gracias a un sistema de bolsas de LD con dos compartimentos separados que se unen justo antes de iniciar la sesión de HD¹⁵.

Evolución del paciente

Cuatro años después, nuestro paciente permanece en HDD corta con bajo flujo y no ha presentado complicaciones relevantes relacionadas con la autopunción de su FAV ni ha precisado ingresos por insuficiencia cardíaca. Disfruta de sus nietos y hace trabajos de bricolaje.



CONCLUSIONES

- Los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida se benefician de pautas cortas diarias.
- Las contraindicaciones son escasas y, sobre todo, se relacionan con las condiciones del hogar y enfermedades psiquiátricas o neurológicas graves.
- El candidato ideal es el paciente motivado y dispuesto a aprender a realizarse la técnica.
- Los monitores portátiles no precisan de instalación de planta de aguas y son sencillos de utilizar. El entrenamiento es crucial para el éxito de la técnica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Weinhandl ED, Liu J, Gilbertson DT, Arneson TJ, Collins AJ. Survival in Daily Home Hemodialysis and Matched Thrice-Weekly In-Center Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):895-904.
2. Walker RC, Hanson CS, Palmer SC, Howard K, Morton RL, Marshall MR, *et al*. Patient and Caregiver Perspectives on Home Hemodialysis: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(3):451-63.
3. Bennett PN, Schatell D, Shah KD. Psychosocial aspects in home hemodialysis: A review. *Hemodial Int*. 2015 Apr;19 Suppl 1:S128-34.
4. McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68(5S1):S5-14.
5. Copland M, Komenda P, Weinhandl ED, McCullough PA, Morfin JA. Intensive Hemodialysis, Mineral and Bone Disorder, and Phosphate Binder Use. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5):S24-32.
6. Molina P, Vizcaino B, Carrero JJ. Nutrición en hemodiálisis domiciliaria. En: Sociedad Española de Nefrología, ed. *Manual de hemodiálisis domiciliaria*. Sociedad Española de Nefrología. Pulso Ediciones; 2018. p. 219-51.
7. Tennankore K, Nadeau-Fredette A-C, Chan CT. Intensified home hemodialysis: clinical benefits, risks and target populations. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1342-9.
8. Pérez-Alba A, Barril-Cuadrado G, Castellano-Cerviño I, Martín-Reyes G, Pérez-Melón C, Slon-Roblero F, *et al*. Hemodiálisis domiciliaria en España. *Nefrología*. 2015;35(1):1-5.
9. Bueno ILE. Educación y entrenamiento en hemodiálisis domiciliaria. En: Sociedad Española de Nefrología, ed. *Manual de hemodiálisis domiciliaria*. Sociedad Española de Nefrología. Pulso Ediciones; 2018. p. 161-91.
10. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
11. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, *et al*. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3 Supl 1):S1-27.



12. Glickman J, Golper TA. Short daily home hemodialysis: The low dialysate volume approach. [Internet]. En: UpToDate.com. Wolters Kluwer. [Actualizado 21 Dic 2022].
13. Slon Roblero MF, Bajo Rubio MA, González-Moya M, Calviño Varela J, Pérez Alba A, Villaró Gumpert J, *et al.* Experiencia en España con los primeros pacientes en hemodiálisis domiciliaria tratados con monitores de bajo flujo de líquido de diálisis. *Nefrología*. 2021;S0211-6995(21)00144-2.
14. Clark WR, Turk JE. The NxStage System One. *Semin Dial*. 2004;17(2):167-70.
15. Vega A. Hemodiálisis domiciliaria. [Internet]. *Nefrología al día*. Sociedad Española de Nefrología; 2021. [Actualizado 16 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/150>





LA DISLIPEMIA, EL ENEMIGO SILENCIOSO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. NUEVAS GUÍAS, NUEVOS RETOS

Elisa Pérez Bernat, Aurora Pérez Ys, Elena Giménez Civera, Francesc Moncho Francés, María Jesús Puchades Montesa, José Luis Górriz

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

Correspondencia:

Elisa Pérez Bernat
eperezbernat@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad cardiovascular (ECV) están estrechamente relacionadas, suponiendo los eventos cardiovasculares la primera causa de muerte entre nuestros pacientes. El colesterol de los enfermos renales presenta unas características específicas, diferentes de las del resto de población, por lo que vamos a profundizar en ellas, así como en el manejo de la dislipemia.

Palabras clave:

Dislipemia, enfermedad renal crónica, lipoproteínas de baja densidad asociadas a colesterol, estatinas, ezetimiba, inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.



INTRODUCCIÓN

Los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte en los pacientes con ERC. Los pacientes con ERC presentan un perfil lipídico característico que incrementa su capacidad aterogénica a medida que disminuye el filtrado glomerular. Por un lado, las lipoproteínas de alta densidad asociadas a colesterol (HDL-c) están disminuidas, son inmaduras, tienen baja funcionalidad y su conversión a lipoproteínas de baja densidad asociadas a colesterol (LDL-c) está incrementada. Por otro lado, las lipoproteínas de muy baja densidad asociadas a colesterol (VLDL-c) y las lipoproteínas de densidad intermedia asociadas a colesterol (IDL-c) están aumentadas, lo que se traduce en una elevación de triglicéridos (TG).

Las cifras de LDL-c en pacientes con ERC es similar a la población general, sin embargo, su composición es diferente, son más pequeñas y tienen más poder aterogénico¹.

La mortalidad global estratificada es mayor en pacientes con ERC o ECV, y esta es todavía mayor si se unen ambas patologías en el mismo paciente².

La dislipemia marca en gran medida el pronóstico de los pacientes con ERC, es por ello prioritario que analicemos las nuevas guías, así como la situación actual de la dislipemia en nuestros enfermos renales.

CASO CLÍNICO Y DISCUSIÓN

Se trata de un varón de 55 años:

- Hábitos tóxicos: exfumador desde 2018 (hasta 42 cigarrillos/día).
- Antecedentes médicos: hipertensión arterial (HTA) desde 2010. No tiene diabetes *mellitus* (DM). ERC por glomerulonefritis (GNF) con una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) de 65 mL/min/1,73 m². Cifras de LDL-c de 90 mg/dL.
- Antecedentes familiares: padre con infarto agudo de miocardio (IAM) a los 63 años.



1. ¿Se debe tratar con estatinas a un paciente con ERC en estadio 2 y LDL-c de 90 mg/dL?

- a) Sí, en cualquier caso.
- b) No.
- c) **Necesito más datos.**
- d) Lo derivaría a endocrinología.

La respuesta correcta es la c).
Necesitaríamos más datos.

2. ¿Y si el mismo paciente tuviera una albuminuria de 553 mg/g?

- a) **Sí, lo trataría.**
- b) No.
- c) Necesito más datos.
- d) De momento, es un paciente que se seguiría en atención primaria.

La respuesta correcta es la a).

Sí que lo trataríamos. Lo primero que deberíamos hacer es preguntarnos cuál es el riesgo cardiovascular (RCV) de este paciente. Para ello, debemos tener en cuenta que las tablas de RCV, como la tabla de Framingham o la puntuación de ECV, no están validadas para pacientes renales, debemos usar tablas centradas en pacientes con ERC³ (Tabla 1). De este modo, podemos proponer estrategias de intervención en función del RCV total y los niveles de LDL-c.

Las guías de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)⁴ no se han actualizado desde 2013. A pesar de ello, ya recomendaban que los pacientes mayores de 50 años con TFGe <60 mL/min/1,73 m² (no en diálisis, ni con trasplante renal) deben llevar estatinas o estatinas y ezetimiba con un nivel de evidencia IA, en base al *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP)⁵. Además, en pacientes ≥50 años y TFGe ≥60 mL/min/1,73 m² con albuminuria o proteinuria (categorías A2-A3), también deberían llevar estatinas con un nivel de evidencia IB. Por otro lado, pacientes menores de 50 años, con antecedentes de DM, ictus, IAM, o una puntuación mayor del 10%, también deberían llevar estatinas.

3. El mismo paciente desarrolla de nuevo una GNF membrano-proliferativa con remisión parcial, quedando con una TFGe de 51 mL/min/1,73 m². ¿Qué RCV tendría un paciente con ERC en estadio 3?

- a) Riesgo bajo.
- b) Riesgo moderado.
- c) **Riesgo alto.**
- d) Riesgo muy alto.

La respuesta correcta es la c).
El RCV es alto.



Tabla 1. Guías europeas de cardiología de 2019 para el manejo de la dislipemia (LDL-c) sin tratamiento previo en prevención primaria.

RCV total (puntuación) %	LDL-c <55 mg/dL	LDL-c 55-70 mg/dL	LDL-c 70-100 mg/dL	LDL-c 100-116 mg/dL	LDL-c 116-190 mg/dL	LDL-c ≥190 mg/dL
<1, riesgo bajo	Consejos de estilo de vida	Consejos de estilo de vida	Consejos de estilo de vida	Consejos de estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar fármacos si no se controla	Intervención en el estilo de vida y fármacos
Clase/nivel	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
≥1 a <5, riesgo moderado	Consejos de estilo de vida	Consejos de estilo de vida	Consejos de estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar fármacos si no se controla	Intervención en el estilo de vida, considerar fármacos si no se controla	Intervención en el estilo de vida y fármacos
Clase/nivel	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
≥5 a <10, riesgo alto	Consejos de estilo de vida	Consejos de estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar fármacos si no se controla	Intervención en el estilo de vida y fármacos	Intervención en el estilo de vida y fármacos	Intervención en el estilo de vida y fármacos
Clase/nivel	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
≥10 o riesgo muy alto	Consejos de estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar fármacos si no se controla	Intervención en el estilo de vida y fármacos	Intervención en el estilo de vida y fármacos	Intervención en el estilo de vida y fármacos	Intervención en el estilo de vida y fármacos
Clase/nivel	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A

LDL-c: lipoproteínas de baja densidad asociadas a colesterol; RCV: riesgo cardiovascular.



4. Tratándolo con atorvastatina, conseguimos un LDL-c de 75 mg/dL. En este paciente, ¿cuál sería el objetivo a conseguir de LDL-c?

- a) Menor de 100 mg/dL.
- b) Menor de 100 mg/dL y reducción del 50% respecto a su basal.
- c) Menor de 70 mg/dL.
- d) **Menor de 70 mg/dL y reducción del 50% respecto a su basal.**

La respuesta correcta es la d).

Las nuevas guías de 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología³ consideran a los pacientes con ERC en estadio 3 (TFGe de 30-59 mL/min/1,73 m²) de alto RCV, y a los pacientes con ERC en estadio 4 (TFGe <30 mL/min/1,73 m²) como pacientes de muy alto RCV, equiparándolos a pacientes que han sufrido un ictus o un IAM.

Según estas guías, los objetivos de LDL-c en pacientes con ERC en estadio 3 son un LDL-c <70 mg/dL y una disminución del 50% de su LDL-c respecto a su basal. Y en el paciente con ERC en estadio 4, con muy alto RCV, el objetivo es conseguir unas cifras de LDL-c <55 mg/dL y una disminución del 50% de su LDL-c respecto a su basal.

En la Tabla 2, podemos observar el endurecimiento en los objetivos de LDL-c de las guías europeas de cardiología de 2016 a 2019 según el RCV (Tabla 2).

Si nos centramos en la evidencia de estas recomendaciones, considerar a un pa-

Tabla 2. Guías europeas de cardiología para el manejo de la dislipemia.

Categoría de RCV	2016	2019
Muy alto riesgo	<70 mg/dL o >50% de reducción de LDL-c si 70-135 mg/dL	<55 mg/dL y >50% de reducción
Alto riesgo	<100 mg/dL o >50% de reducción LDL-c si 100-200 mg/dL	<70 mg/dL y >50% de reducción
Moderado riesgo	<115 mg/dL	<100 mg/dL
Bajo riesgo	<115 mg/dL	<115 mg/dL

RCV: riesgo cardiovascular.



ciente con ERC en estadio 3-5 como de alto RCV, así como tratarlo con estatinas o estatinas/ezetimiba (no en diálisis), presenta una evidencia IA. Tiene menor evidencia continuar con el tratamiento en el momento que se inicien las diálisis (IIaC), y no iniciar tratamiento en pacientes en diálisis sin ECV³ (IIIA).

La realidad clínica es que en el 50-60% de los pacientes con ERC en estadio 3-4, la LDL-c es >100 mg/g. En España, solo el 32,9% de los pacientes con ERC en estadio 3 tienen un LDL-c <100 mg/dL, y únicamente el 8,8% de los pacientes con ERC en estadio 4 tienen <70 mg/dL⁶. Estos datos muestran lo mucho que nos queda por hacer, así como la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que incluyan a pacientes en diálisis.

Volvemos a nuestro paciente.

Se le prescribió atorvastatina 20 mg durante 12 meses. Posteriormente acude a urgencias por lumbalgia y omalgia tras un esfuerzo físico. Se le diagnostica de rabdomiólisis aguda (creatinofosfocinasas (CPK) de 70.460 UI/mL) con deterioro de la función renal (TFGe de 20 mL/min/1,73 m²), por lo que se retira la atorvastatina y se prescribe ezetimiba.

El paciente solicita adelantar la cita en nefrología por presentar voz gangosa. Se sospecha de hipotiroidismo y se obtiene una hormona tiroestimulante (TSH) de 150 µU/mL, por lo que inicia levotiroxina. Una vez normalizada la función tiroidea y las CPK, se reintroduce atorvastatina 40 mg y ezetimiba 10 mg. En ese momento, tiene una TFGe de 28 mL/min/1,73 m², LDL-c de 60 mg/dL, HDL-c de 38 mg/dL y TG de 187 mg/dL. Un mes más tarde sufre un IAM y se realiza una angioplastia sin *stent*.

5. Ante un paciente con ERC en estadio 4, ¿cuál cree que es su RCV?

- a) Riesgo alto (el mismo que en el paciente con ERC en estadio 3).
- b) **Riesgo muy alto, independientemente de si ha tenido algún evento cardiovascular (CV).**
- c) Riesgo muy alto si ha tenido algún evento CV.
- d) Depende de la cifra de HDL.

La respuesta correcta es la b).

Tiene un RCV muy alto, independientemente de si ha tenido algún evento CV.



6. En estos pacientes, ¿cuál sería el objetivo a conseguir respecto a su LDL-c?

- a) Menor de 90 mg/dL y reducción del 50% respecto a su basal.
- b) Menor de 70 mg/dL y reducción del 50% respecto a su basal.
- c) **Menor de 55 mg/dL y reducción del 50% respecto a su basal.**
- d) Menor de 40 mg/dL y reducción del 50% respecto a su basal.

La respuesta correcta es la c).

Que sea menor de 55 mg/dL y una reducción del 50% respecto a su basal.

7. En cuanto al tratamiento de la dislipemia, ¿cuál es la estatina con menor eliminación renal y que además no se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P-450?

- a) Rosuvastatina.
- b) Simvastatina.
- c) **Pitavastatina.**
- d) Atorvastatina.

La respuesta correcta es la c).

La estatina con menor eliminación renal y que además no se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P-450 sería la pitavastatina.

Debemos conocer los diferentes perfiles farmacocinéticos de las estatinas para tratar con la máxima seguridad a los pacientes con ERC (Tabla 3). Las estatinas con mayor excreción renal precisarán ajustes de dosis, y las estatinas metabolizadas por el citocromo P-450 tendrán más interacciones farmacológicas (antirretrovirales, isoniacida, imidazoles, amiodarona, calcioantagonistas, eritromicina, zumo de uva...). La atorvastatina y la pitavastatina son las más recomendables en ERC, ya que presentan menor eliminación renal y, por ello, tienen menos efectos secundarios⁷.

Tabla 3. Características farmacocinéticas de las estatinas.

	Excreción urinaria (%)	P-450
Rosuvastatina	10	No
Atorvastatina	<2	Sí
Simvastatina	13	Sí
Pravastatina	20	Sí
Fluvastatina	6	No
Pitavastatina	<2	No



Aunque actualmente los efectos secundarios de las estatinas son bajos en población general, sigue existiendo miopatía habitualmente dosis-dependiente, discreta elevación de enzimas hepáticas y cierto grado de diabetogénesis (sobre todo en pacientes con síndrome metabólico o pre-DM)⁸.

En cuanto al tratamiento de la dislipemia, el ezetimiba es un fármaco que actúa inhibiendo la absorción intestinal de colesterol. Su efectividad ha sido comprobada en el estudio SHARP⁵. Es efectivo en monoterapia en pacientes que no toleran las estatinas o tienen contraindicado su uso. Presenta buena tolerancia y no requiere ajuste según la función renal. En enfermos con ERC, consigue una reducción de LDL-c del 22%⁹. Además, al asociar estatinas y ezetimiba, se consiguen reducciones de LDL-c superiores que con estatinas en monoterapia, y se alcanzan niveles similares de LDL-c con menores dosis de estatinas¹⁰.

Han pasado tres años desde que nuestro paciente sufrió el episodio de rabdomiolisis y el IAM. Actualmente presenta una TFGe de 35 mL/min/1,73 m² y acaba de sufrir un nuevo episodio de ángor. Lleva pautado atorvastatina 40 mg y ezetimiba 10 mg, presentando unos valores de LDL-c de 57 mg/dL.

8. ¿Se debería plantear un objetivo LDL-c <40 mg/dL?

- a) No, es un objetivo demasiado estricto.
- b) Las guías no lo aconsejan hasta que la TFGe no sea <30 mL/min/1,73 m².
- c) Si el paciente ya está tratado con estatinas a dosis máximas, no es conveniente intensificar el tratamiento por el alto riesgo de rabdomiolisis.
- d) **Sí, debemos plantearnos añadir inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) tras asegurar una buena adherencia terapéutica al tratamiento previo y si se cumplen las medidas higiénico-dietéticas.**

La respuesta correcta es la d).

Debemos valorar añadir un iPCSK9. En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, se plantea un nuevo objetivo, en pacientes de alto RCV que sufran un segundo evento CV en los siguientes dos años de estar con dosis máximas de estatinas y ezetimiba, las cifras se endurecen a un LDL-c <40 mg/dL³.

Una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia son los anticuerpos frente a PCSK9 (evolocumab y alirocumab). Los iPCSK9 interfieren en el reciclaje de LDL-c a nivel hepático, de manera que consiguen una exposición mantenida de los receptores hepáticos de LDL-c, que captan continuamente LDL-c del torrente sanguíneo¹¹. En los estudios DESCARTES y ODYSSEY, se demostró la capacidad de los iPCSK9 para disminuir en más de un 50% los niveles basales de LDL-c, mejorar los valores de colesterol no HDL, apolipoproteína B, TG, lipoproteína (a), e incluso aumentar el HDL-c¹².



Las guías españolas de arterioesclerosis¹³ recomiendan el uso de iPCSK9 como prevención primaria en pacientes con ERC en estadio 3b o más (no en diálisis), que tengan DM y una LDL-c >130 mg/dL. Así como su uso en prevención secundaria en pacientes con ERC en estadio 3 o más o con algún factor de RCV y una LDL-c >70 mg/dL.

Las guías nos proporcionan recomendaciones, pero la realidad es que, según el informe de posicionamiento terapéutico¹⁴, la financiación de los iPCSK9 está aprobada en pacientes con ECV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados con la dosis máxima de estatinas tolerada y con LDL-c >100 mg/dL, y en los intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo LDL sea >100 mg/dL. Estas indicaciones nos complican la prescripción de los iPCSK9 en los enfermos renales.

Existen varios artículos de interés sobre la ERC y el evolucumab. Uno de los más importantes es el estudio Fourier¹⁵, en el que se observó que el uso de evolucumab redujo la muerte CV, el IAM, el ictus, la hospitalización por angina inestable o la revascularización coronaria en un 15% en comparación a los tratados con placebo. También se observó que la eficacia del evolucumab era similar en los pacientes con ERC independientemente de su TFGe.

Uno de los datos más llamativos del estudio fue que a peor función renal (no en diálisis) se daban menos eventos CV en los pacientes tratados con evolucumab en comparación con el grupo placebo. Probablemente, en los próximos años, se deberán realizar actualizaciones de las guías de RCV en las que se incluyan nuevos datos de pacientes con ERC. De esta manera, se podrá estratificar a estos pacientes de muy alto riesgo, y conocer el impacto pronóstico de la presencia de albuminuria o el descenso de la TFGe en el pronóstico CV de los pacientes con o sin ERC.

Por todo lo dicho, debemos cambiar el concepto en el abordaje de la dislipemia en la ERC. Hasta ahora, nos centrábamos en un tratamiento con estatinas de alta intensidad, dieta y ejercicio, pero con las nuevas guías y los tratamientos disponibles, debemos avanzar a una terapia combinada de alta intensidad para reducir el colesterol, independientemente del fármaco que utilizemos. Con la idea de que "cuanto más bajo, mejor".



CONCLUSIONES

- La terapia con estatinas es esencial para la prevención CV en los pacientes de alto y muy alto RCV, incluidos los pacientes con ERC.
- Las estatinas más adecuadas son aquellas que tienen una menor excreción renal: atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina.
- Las guías actuales recomiendan unos objetivos de LDL-c <70 mg/dL y una reducción del 50% respecto a su basal en la ERC en estadio 3, y de LDL-c <55 mg/dL y una reducción del 50% respecto a su basal en la ERC en estadio 4. Para conseguir dicho objetivo, se debe hacer uso de altas dosis de estatinas o combinación con otros fármacos.
- Fármacos complementarios a las estatinas son el ezetimiba y los iPCSKg.
- Los iPCSKg (evolocumab y alirocumab) son igual de efectivos en pacientes con ERC leve y moderada que en pacientes con función renal preservada, siendo la reducción del riesgo absoluto probablemente mayor en pacientes con ERC más avanzada.

Debemos tener un papel más activo en el control del riesgo cardiovascular de los pacientes renales. ¡Seamos proactivos!



BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1246-61.
2. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, *et al.* Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1122-9.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
4. International Society of Nephrology. Notice. *Kidney Int Supp.* 2013;3:259-305.
5. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92.
6. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Álvaro F, Cases A, Luño J, *et al.* Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2011;12:53.
7. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2375-84.
8. Chen Z, Qureshi AR, Parini P, Hurt-Camejo E, Ripsweden J, Brismar TB, *et al.* Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? *Eur J Clin Invest.* 2017;47(2):137-48.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.
10. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, *et al.* Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409-15.
11. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, *et al.* A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(24):9820-5.



12. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1186-94.
13. Ascaso JF, Civeira F, Gujjarro C, López Miranda J, Masana L, *et al.* Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA). *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31(3):128-39.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. AEMPS. [Actualizado 21 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-evolocumab-repatha-en-hipercolesterolemia/>
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.



NEFROPATÍA LÚPICA RESISTENTE A VARIAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO: LA IMPORTANCIA DE MANTENERSE ACTUALIZADO

Beatriz García Peris¹, M^a Ángeles Fenollosa Segarra¹, Consuelo Calvo Gordo², Milagros Vázquez Gómez², M^a Teresa Esteve Algora¹, Hugo Vergara Pérez¹, Esther Roselló Sastre², Paul Andrade Cadena²

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana.

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana.

Correspondencia:

Beatriz García Peris
bgarcia831q@cv.gva.es

RESUMEN

Varón de 49 años diagnosticado a la edad de 21 años de lupus eritematoso sistémico, que desarrolla afectación renal en la evolución de su enfermedad. Se realiza estudio por nefrología confirmando en la biopsia renal nefropatía lúpica. La evolución es tórpida, con predominio de manifestaciones articulares y sedimento activo, lo que hace preciso el inicio de tratamiento inmunosupresor. Durante el seguimiento del paciente persiste proteinuria subnefrótica, por lo que es necesario comprobar el grado de actividad en la biopsia renal y realizar varios ajustes de tratamiento inmunosupresor. Así pues, este caso clínico realiza una evaluación de las distintas opciones terapéuticas disponibles para la nefropatía lúpica, enfatizando en distintos aspectos a tener en cuenta de la enfermedad, así como una revisión de los posibles efectos adversos de la medicación.

Palabras clave:

Nefropatía lúpica, recaída, agentes biológicos, reacción adversa.



INTRODUCCIÓN

La nefropatía lúpica (NL) se trata del daño ocasionado por el depósito de inmunocomplejos a nivel renal en el seno de un lupus eritematoso sistémico (LES). Su aparición se ha descrito hasta en el 40-60% de los pacientes afectados por LES, teniendo gran importancia, debido a que condiciona de forma importante el pronóstico. Es necesaria una intervención terapéutica farmacológica para controlar la enfermedad y prevenir futuros brotes. Un porcentaje no menospreciable de NL no logran alcanzar la remisión completa, precisando realizar ajustes en su terapia de mantenimiento y comportando un auténtico reto para el nefrólogo.

Describimos a continuación un caso de una NL resistente a múltiples líneas de tratamiento, que obligan a realizar una revisión de las distintas terapias empleadas en la actualidad.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 49 años diagnosticado de LES que, en el curso de su enfermedad, presenta afectación renal resistente a varias líneas de tratamiento. Se diagnostica inicialmente a los 21 años (en 1996), ante un cuadro de larga evolución consistente en poliartralgias, fiebre vespertina, adenopatías, erupción cutánea y pérdida ponderal no intencionada.

En analíticas de control, se evidencia una función renal normal y sedimento inactivo al inicio de la enfermedad. Detectamos autoinmunidad positiva con anticuerpo antinuclear $>1/160$, antiácido desoxirribonucleico positivo y consumo de C3 y C4, cumpliendo criterios, pues, clínicos y serológicos para diagnóstico de LES. Respecto al resto de exploraciones complementarias, no hay picos monoclonales en el proteinograma, serología infecciosa negativa para virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana, ni otros hallazgos patológicos a destacar.

Se decide tratamiento con prednisona oral e hidroxicloroquina, precisando antiinflamatorios para el control de la sintomatología.

Permanece estable hasta el año 2003 (a la edad de 28 años), cuando se detecta proteinuria de 0,6 g/día y microhematuria, por lo que se deriva a nefrología. Se realiza una biopsia renal preferente, evidenciando en la microscopía óptica un ligero refuerzo mesangial, con depósito inmunoglobulina (Ig) G+ y C3d+ a nivel mixto, mesangio-membrana granular, compatible con una NL de clase I de la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS). Se decide mantener corticoterapia y seguimiento ambulatorio.



El paciente persiste con manifestaciones extrarrenales, asociando una evolución tórpida de NL con incremento de proteinuria hasta 1,5 g/día, por lo que se realiza una segunda biopsia renal en el año 2008 (33 años). Se detecta un patrón histopatológico de mayor actividad, con presencia de semilunas celulares (afectando a <20% de los glomérulos), daño por cronicidad (sinequias y condensación focal) y engrosamiento de las membranas basales, presentando un depósito mixto para IgG, IgM y C3d en inmunofluorescencia.

En este caso, evidenciamos una transformación de una nefritis lúpica de clase I a una de clase III + V, por lo que se decide tratamiento con ciclofosfamida endovenosa (esquema del *National Institute of Health* [NIH]), consistente en seis pulsos mensuales de 750 mg, con dosis total acumulada de 4,5 g), seguida de azatioprina de mantenimiento.

Logramos alcanzar la remisión completa durante tres años, hasta que en el 2011 presenta nuevamente un incremento de proteinuria y poliserositis. Dado que nos encontramos ante una recaída, se decide el cambio de terapia de mantenimiento a micofenolato mofetilo, precisando realizar continuos ajustes de dosis por tendencia a leucopenia. Con ello, el paciente persiste con importante afectación extrarrenal e incremento de proteinuria, por lo que, ante el caso de recidiva tras las principales líneas de tratamiento, se decide la realización de una nueva biopsia renal para comprobar el nivel de actividad y cronicidad, así como la revaloración diagnóstica si fuera preciso.

En la tercera biopsia renal (2017), persiste con patrón proliferativo endocapilar, infiltrado inflamatorio mixto y semilunas celulares en microscopía óptica, con patrón en la inmunofluorescencia compatible con depósito *full house*, siendo diagnosticado como una NL en estadio III-V. Dado el patrón de nefropatía membranosa, se decide la triple terapia con corticoides, micofenolato mofetilo y anticalcineurínicos (tacrolimus), con escasa respuesta terapéutica, persistiendo con proteinuria en rango nefrótico a los cinco meses de tratamiento.

Ante la NL resistente a tratamiento, continuamos con la siguiente línea de tratamiento, empleando inmunosupresión con fármaco biológico anti-CD20 (rituximab). Se realiza la inducción con dos dosis de 1 g quincenales en mayo de 2018, y una pauta de mantenimiento con dosis de recuerdo de rituximab una vez objetivada la reposición autoinmune (CD19 >5 células/ μ L). Con ello, el paciente logra la remisión parcial con reducción significativa de la proteinuria (pero nunca inferior a 650 mg/día). Tras el inicio del fármaco biológico, llama la atención la importante mejoría a nivel de la clínica articular, pudiendo el paciente discontinuar la toma de antiinflamatorios.

En el transcurso del mantenimiento con rituximab, presenta como complicación una reacción adversa tras la quinta dosis, imposibilitando futuras administraciones. Aproximadamente a la semana de la administración del fármaco, inicia un cuadro de



febrícula y poliartalgias con elevación de reactantes de fase aguda, diagnosticado como enfermedad del suero inducida por rituximab (reacción por hipersensibilidad tipo III de Gel y Coombs). El paciente permanece entonces únicamente en tratamiento con tacrólimus desde agosto hasta diciembre de 2019, momento en que se detecta un incremento de proteinuria hasta un rango nefrótico (proteinuria 5,6 g/día) y se decide reanudar el inmunosupresor anti-CD20. En esta ocasión, nos decantamos por el uso del obinutuzumab, un anticuerpo humanizado, con buena tolerancia, sin evidenciar nuevas reacciones de hipersensibilidad.

Durante su seguimiento en los años 2020-2021, se evidencia un progresivo deterioro de la función renal (creatinina de 1,5 mg/dL, filtrado glomerular (FG) de 51 mL/ min/m²), con persistencia de proteinuria subnefrótica (Figura 1). Ante la sospecha de nefrotoxicidad asociada al uso de tacrólimus, se decide el cambio por micofenolato, sin lograr una mejoría de la afectación renal por LES.

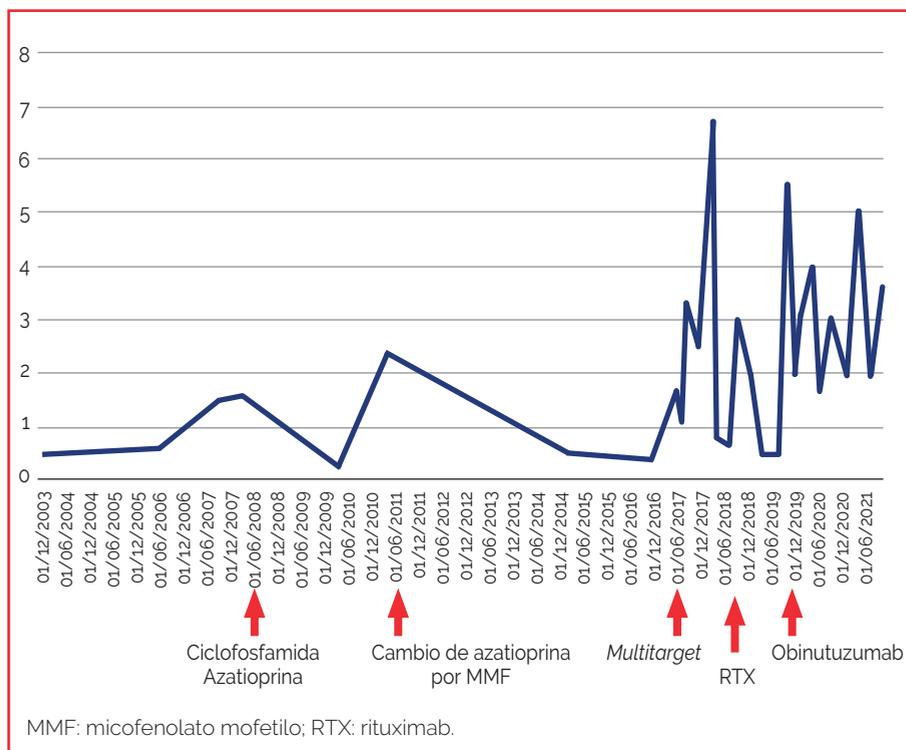


Figura 1. Evolución de la proteinuria (gramos/día). Evolución de la proteinuria cuantificada mediante orina de 24 horas en varios puntos de la evolución del paciente, desde diciembre de 2013 hasta junio de 2021. Cada flecha roja señala el momento en el que se produce un cambio terapéutico, indicando en la parte inferior el tipo de tratamiento utilizado.



Ante la falta de respuesta tras varias líneas de tratamiento, y por evidenciar un descenso en el FG, se decide la realización de una cuarta biopsia renal en noviembre de 2021, para el reestadiaje de su nefropatía lúpica, así como valorar el daño por cronicidad sobreañadido y la posible nefrotoxicidad por tacrólimus. En esta última biopsia, se evidencia tanto la persistencia de actividad de NL como daño crónico. Hay coexistencia de cariorrexis, necrosis fibrinoide y semilunas celulares junto con semilunas fibrosas e incluso áreas parcheadas de fibrosis que afectan a más de un 25% de la muestra (Figura 2). Se confirma la sospecha de persistencia de actividad por su nefropatía lúpica, en este caso, correspondiendo a un estadio IV-V.

En resumen, se trata de una NL con signos de actividad persistentes en un paciente que ha llevado una inducción inicial con ciclofosfamida, mantenimiento con azatioprina, micofenolato mofetilo, tacrólimus e incluso administración de anticuerpos monoclonales anti-CD20. En esta nueva situación, apoyándonos en el hallazgo de semilunas celulares en la biopsia renal, se decide realizar nueva terapia de inducción con ciclofosfamida (ajustando la dosis según la función renal, teniendo en cuenta no sobrepasar una dosis acumulada tóxica de 10 g). El paciente permanece actualmente en seguimiento por nuestra unidad, pendiente de finalizar una segunda pauta de ciclofosfamida, esta vez siguiendo el esquema desarrollado en el estudio EUROLUPUS.

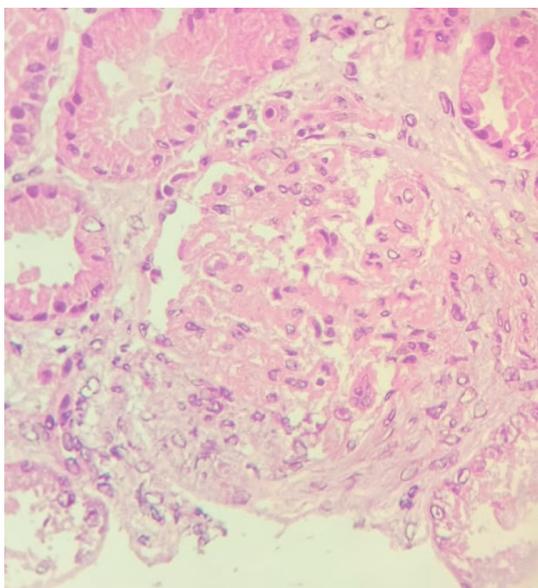


Figura 2. Nefritis lúpica clase IV + V, con patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa y membranosa, en la que se observa en detalle un glomérulo con hipercelularidad mesangial y colapso de luz capilar en biopsia renal realizada en noviembre de 2021, con tinción de hematoxilina-eosina a 20x.



DISCUSIÓN

La NL aparece entre un 40-50%, aproximadamente, de los pacientes con LES^{1,2}, marcando de forma importante el pronóstico, dado el riesgo de progresión a una enfermedad renal crónica avanzada^{1,3,4}. El curso de la enfermedad puede alternar periodos relativamente largos de quiescencia junto con brotes de mayor actividad⁵. En la fase aguda, se caracteriza por un daño inflamatorio a nivel de la nefrona, manifestándose con alteraciones urinarias (microhematuria glomerular, proteinuria en rango variable...) e incluso un descenso del filtrado glomerular^{1,2}.

La finalidad del tratamiento inmunosupresor es controlar la actividad de la enfermedad, así como prevenir futuros brotes^{1,3}. Tal es así, que una remisión completa (proteinuria <0,5-0,7 g/día con normalización de la función renal) a los 12 meses de inicio del tratamiento, es indicador de buen pronóstico a nivel renal⁶, mientras que la aparición de brotes ensombrece el pronóstico³.

El tratamiento se divide en dos fases: una inicial de inducción, de menor duración con inmunosupresores a mayor dosis; y una fase de mantenimiento, que combina corticoides con otro agente inmunosupresor^{1,4}. Basándonos en las recomendaciones de las guías de práctica clínica, una NL activa, con clasificación histológica de clase III y V, precisa el inicio de tratamiento de inducción^{2,3}. Describiremos de forma razonada, y apoyándonos en la evidencia científica el tratamiento seleccionado en cada etapa de la evolución de nuestro paciente.

En primer lugar, respecto a la terapia de inducción, podíamos optar entre ciclofosfamida y micofenolato mofetilo a dosis elevadas (2-3 g/día)³. Iniciamos tratamiento inmunosupresor en el año 2008, con ciclofosfamida siguiendo el esquema NIH^{1,3}. La elección del régimen de inmunosupresión se realiza de forma individualizada en función de varias características del paciente⁴. No obstante, en la actualidad, es preferible el empleo de una pauta de dosis más bajas, como el EUROLUPUS (seis pulsos cada dos semanas de 500 mg), debido a que tiene una misma tasa de respuesta y menos efectos adversos reportados^{1,3}, dejando el esquema de dosis elevadas (1 g por seis dosis mensuales) para aquellos pacientes con manifestaciones renales más agresivas (síndrome nefrítico, fracaso renal, semilunas >25%)². La vía de administración también debe ser tomada en cuenta, dado que se ha evidenciado que la vía endovenosa parece ser menos tóxica, remarcando una menor incidencia de neoplasias vesicales respecto a la vía oral³.

Siguiendo las recomendaciones de las guías europeas y americanas de reumatología (del Colegio Americano de Reumatología [ACR] y de la Liga Europea Contra las Enfermedades Reumáticas [EULAR]) y de las *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2021³, asociamos antipalúdicos, dado que han demostrado una disminución de los brotes de la enfermedad, tanto a nivel renal como extrarrenal, cuando se asocian al tratamiento inmunosupresor estándar^{1,2}.



Otros efectos beneficiosos descritos son: un mejor perfil lipídico, menores complicaciones trombóticas y menor daño orgánico acumulado (KDIGO), fundamentándose en la disminución de citocinas proinflamatorias y disminuyendo la presentación de antígenos al sistema inmune¹.

A continuación, en relación con la elección del inmunosupresor de mantenimiento, nos formulamos la pregunta: ¿qué agente y durante cuánto tiempo?

Las guías recomiendan que, en caso de objetivar empeoramiento o falta de mejoría durante 3-4 semanas de tratamiento³, se puede realizar un cambio de agente, por lo que decidimos cambiar azatioprina por micofenolato^{2,3}. La duración se debe cotejar de forma individualizada, teniendo en cuenta efectos adversos, factores de riesgo del paciente, brotes previos y el grado de actividad de la NL^{2,4}, aconsejando mantenerla, como mínimo, durante 36 meses, para evitar la aparición de nuevos brotes³. No debemos olvidar su empleo junto con corticoides, cuya dosis puede ser ajustada para controlar manifestaciones extrarrenales³. Se deben emplear esquemas en dosis descendentes hasta considerar su retirada tras 12 meses de remisión completa³.

La respuesta al tratamiento se define mediante el grado de disminución de proteinuria y la estabilización de la función renal en respuesta parcial, completa o sin respuesta³. En el caso de una NL con escasa o nula respuesta al tratamiento, antes de considerar otras líneas posibles, debemos asegurarnos sobre la correcta adherencia terapéutica y rebiopsiar para confirmar el diagnóstico y/o para valorar una posible proteinuria residual por cronicidad³.

Otro aspecto a considerar fue el patrón de una nefropatía membranosa (clase V) sobreañadido al patrón membranoproliferativo difuso que, junto con la evolución tórpida a nivel renal, nos impulsó a realizar una triple terapia combinada con tacrólimus, micofenolato mofetilo y corticoides. Los inhibidores de la calcineurina logran una supresión de los linfocitos T, actuando también como moduladores del citoesqueleto podocitario, aportando buenos resultados en pacientes con respuesta subóptima a la inmunosupresión convencional³. Se recomiendan unos niveles séricos de tacrólimus entre 3-7 ng/mL, utilizados en estudios como el SYMPHONY de forma segura y sin incremento significativo de la nefrotoxicidad⁵.

La selección del fármaco se debe realizar de forma individualizada en función de las características del paciente. En la práctica clínica el uso de tacrólimus está más extendido, debido a los efectos adversos característicos de la ciclosporina (peor control de cifras tensionales, hiperplasia gingival, vello facial), aunque no debemos olvidar que tiene un perfil más diabetógeno¹. Ensayos clínicos con voclosporina están mostrando una reducción de proteinuria similar a la terapia convencional, con menor impacto en la presión sanguínea, perfil lipídico y concentración de glucosa⁶.





Revisando otras alternativas terapéuticas, disponemos de agentes biológicos que han ganado mayor representación en la última década. Inicialmente, en ensayos clínicos realizados con bloqueo anti-CD20 (rituximab en el estudio LUNAR⁷ y ocrelizumab en el BELONG⁸), se evidenciaba una menor respuesta en comparación con la terapia convencional¹⁻⁹. Dichos datos debían ser interpretados con cautela, dado que un cambio en los criterios de remisión parcial/total arrojaba mejores tasas de respuesta a favor de la terapia biológica¹. La terapia anti-CD20, sola o combinada, es la recomendada en casos de NL grave o refractaria, como sucede en nuestro caso clínico^{2,3,9}.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que, a través de su unión con el receptor CD20, induce la apoptosis de los linfocitos B, debido a citotoxicidad mediada por complemento⁹. Se puede utilizar de forma relativamente segura, dado que la tasa de efectos adversos ha demostrado no ser superior a las de otras alternativas terapéuticas⁹. Entre los efectos adversos más frecuentes del rituximab figuran las reacciones infusionales (fiebre, escalofríos, *rash* [exantema]...) que suceden durante la administración¹⁰.

Un efecto adverso descrito, aunque mucho menos frecuente, es la enfermedad del suero (o hipersensibilidad tipo III de Gel y Coombs)¹⁰. Aparece de forma tardía (7-21 días tras su administración) y está ocasionado por la formación de anticuerpos contra el agente biológico, formando inmunocomplejos que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica¹⁰. A causa de su mecanismo patogénico, es frecuente su aparición con mayor frecuencia en pacientes con patologías autoinmunes de base¹⁰. Debido a que una reexposición puede ocasionar la aparición de manifestaciones severas, condiciona una limitación terapéutica¹, instándonos a utilizar como alternativa un agente biológico humanizado¹¹. Deberíamos decantarnos por otros anti-CD20 como ocrelizumab, ofatumumab o el obinutuzumab^{12,13}, cuya eficacia se está estudiando actualmente en un ensayo clínico de fase III.

A fecha de hoy, nos hallamos ante un paciente que muestra, en el transcurso de una NL, una proteinuria persistente con varias recaídas y un descenso del FG. Apoyándonos en la evidencia científica, hemos revisado las líneas de tratamiento disponibles y hemos monitorizado los cambios en la biopsia renal. La persistencia de la proteinuria y los signos histológicos de actividad nos impulsan a continuar el tratamiento, pero, considerando todas las líneas empleadas, ¿con qué fármaco?

Tras revisar las recomendaciones sobre la dosis máxima acumulada de ciclofosfamida, nos hemos decantado finalmente por administrar nuevamente ciclofosfamida (siguiendo un protocolo de dosis reducidas de EUROLUPUS)³.

En la última década, se han aprobado varios fármacos para el tratamiento de la NL: belimumab, voclosporina, obinutuzumab..., pudiendo añadirlos al arsenal tera-



péutico para la NL¹³. No obstante, la tasa de pacientes con respuesta parcial o sin respuesta no es menos apreciable^{1,2,3}.

Son necesarios más estudios para determinar si los mecanismos fisiopatológicos en pacientes con escasa respuesta farmacológica son diferentes, dado que en algunos estudios se ha determinado que el perfil del transcriptoma muestra mayor expresión de genes proinflamatorios¹⁴, hallazgo que podría abrir paso a nuevas líneas terapéuticas en un futuro¹³.

Queda resaltada, pues, la necesidad de disponer de varias alternativas terapéuticas para este tipo de pacientes, en los que debemos prevenir en la medida de lo posible la progresión de una enfermedad renal crónica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(1):46-61.
2. International Society of Nephrology. KDIGO 2021. Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. [Internet]. *Kidney Int Suppl.* 2021;100(4). (Consultado 26 Feb 2022). Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf>
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-23.
4. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(12):3671-8.
5. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1876-85.
6. Mok CC. A new old treatment for lupus nephritis. *Lancet May.* 2021;29;397(10289):2027-9.
7. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney J, Fervenza FC, Sánchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-26.
8. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bjil M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2368-79.
9. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2891-904.
10. Karmacharya P, Poudel RT, Pathak R, Donato AA, Ghimire S, Giri S, et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):334-40.
11. Maeda R, Kawasaki Y, Ohara S, Suyama K, Hosoya M. Serum sickness with refractory nephrotic syndrome following treatment with rituximab. *CEN Case Rep.* 2018;7(1):69-72.



12. Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017;8(1):12.
13. Mejia-Vilet JM, Malvar A, Arazi A, Rovin BH. The lupus nephritis management renaissance. *Kidney International*. 2022;101(2):242-55.
14. Parikh SV, Malvar A, Song H, Alberton V, Lococo B, Vance J, *et al*. Characterising the immune profile of kidney biopsy at lupus nephritis flare differentiates early treatment responders from non-responders. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000112.



SÍNDROME NEFRÓTICO EN EL POSTRASPLANTE RENAL

**Pablo González-Calero Borrás¹, Ana Ventura Galiano¹,
Leónidas Luis Cruzado Vega²**

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

²Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

Correspondencia:

Pablo González-Calero Borrás
pablogcalero@gmail.com

RESUMEN

La patología renal glomerular es una importante etiología de enfermedad renal crónica. Además, tras el trasplante renal, la recurrencia de la enfermedad glomerular supone una importante causa de pérdida del injerto.

Se presenta el caso de una paciente de 53 años con una enfermedad renal crónica secundaria a una glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF) primaria que se somete a un trasplante renal. Durante las primeras semanas tras el mismo, desarrolla un síndrome nefrótico, siendo diagnosticada posteriormente de recidiva de GSF primaria. Pese a los esfuerzos terapéuticos, la evolución es desfavorable, produciéndose la pérdida del injerto renal.

El caso clínico ejemplifica un caso típico de recidiva de esta patología glomerular, y servirá para dar paso a una breve revisión sobre los aspectos más relevantes en cuanto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave:

Glomeruloesclerosis segmentaria y focal, síndrome nefrótico, trasplante renal, biopsia renal.



INTRODUCCIÓN

La patología renal glomerular es una importante etiología de enfermedad renal crónica (ERC). Representa hasta el 15% de los pacientes que inician terapia renal sustitutiva cada año en España¹. En el trasplante renal, la recurrencia de la enfermedad glomerular supone una causa de pérdida del injerto de hasta en un 2%, según diversas series².

Presentamos un caso clínico que trata la recurrencia de una enfermedad glomerular primaria en el periodo del postrasplante precoz. Posteriormente, en la discusión, se desarrollan una serie de cuestiones en relación con el manejo clínico, diagnóstico y terapéutico de esta entidad que se plantearon a lo largo de la exposición oral del caso.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Una mujer de 53 años acude a consultas externas de trasplante renal de nuestro centro para su valoración de inclusión en la lista de trasplante renal.

La etiología de su ERC es una GSF primaria, diagnosticada en el año 2013 mediante biopsia renal en el contexto de un síndrome nefrótico. Recibió tratamiento con esteroides, ciclosporina, micofenolato, ciclofosfamida y rituximab, secuencialmente, con respuesta parcial y progresivo deterioro renal. Finalmente inició terapia renal sustitutiva en el año 2017.

Como otros antecedentes relevantes, presentaba cuatro embarazos previos, hipertensión arterial, dislipemia, neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (estudio genético positivo) y enfermedad por citomegalovirus en 2015.

El grupo sanguíneo es A+, carece de anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (anti-HLA), y el *screening* (cribado) de enfermedad oncológica es negativo. Con ausencia de diuresis residual en el momento de la valoración. Tras completar el estudio pretrasplante, la paciente es incluida en la lista de espera en el año 2019.

En 2020, recibe un primer trasplante renal de un donante por muerte encefálica. Se realiza una inducción con basiliximab, esteroides, tacrólimus y micofenolato. El tiempo de isquemia fría es de 15 horas. No hubo incidencias relevantes durante la cirugía. Presenta una evolución inicial excelente, con diuresis inmediata, y en el primer día postrasplante, se objetiva un descenso de creatinina. Se realiza una cuantificación de proteinuria en 24 horas, que es de 0,3 g.





En el segundo día postrasplante, presenta una disminución súbita de la diuresis. Se descartan alteraciones relevantes en la ecografía dópler renal. El sedimento de orina resulta anodino. A nivel analítico, presenta un deterioro de la función renal sin datos de anemia o hemólisis. Los niveles plasmáticos de anticalcineurínico se encuentran en rango. *A posteriori*, no se detecta la presencia de anticuerpo anti-HLA de donante específico.

Se solicita una biopsia del injerto que se realiza en el 4º día postrasplante. Se informa de la presencia de necrosis tubular aguda, sin otros datos relevantes (estudios por inmunofluorescencia e inmunohistoquímica negativos). Requiere el inicio de diálisis por oliguria mantenida, a pesar de la optimización de la volemia y el ajuste farmacológico.

Esta situación se mantiene hasta el día 12 postrasplante, cuando comienza a aumentar la diuresis, y se objetiva una mejoría progresiva de la función renal. La paciente mantiene balances negativos de forma persistente y se suspenden las sesiones de diálisis.

Sin embargo, en los días posteriores, se objetiva un aumento de peso y desarrollo de congestión clínica relevante. En el control analítico del día 18 postrasplante, presenta hiponatremia (125 mEq/L) e hipoalbuminemia (2,5 g/dL). La cuantificación de proteinuria de 24 horas en este momento resulta de 16 g.

En este momento, se realiza una nueva biopsia renal, que demuestra la reversión de los hallazgos de necrosis tubular aguda objetivados en la biopsia previa. Los estudios por inmunofluorescencia e inmunohistoquímica son negativos. Con ausencia de otros datos relevantes, si bien queda pendiente el estudio de la muestra mediante microscopía electrónica.

Con estos datos, tras descartar causas de síndrome nefrótico secundario, y a la espera de resultados de microscopía electrónica, se plantea como diagnóstico más probable la recidiva de su enfermedad renal de base. Por ello, se inicia tratamiento mediante plasmaféresis, realizando un total de nueve sesiones durante dos semanas.

Ante la ausencia de respuesta, se continúan las sesiones de plasmaféresis de forma semanal y se ajusta y optimiza el tratamiento inmunosupresor. No obstante, la evolución posterior de la paciente resulta desfavorable, mostrando un deterioro progresivo de la función renal que requiere reiniciar la terapia renal sustitutiva.

Finalmente, los resultados de la microscopía electrónica mostraron un borramiento difuso de los pedicelos, confirmándose por lo tanto el diagnóstico de recidiva de GSF primaria.



DISCUSIÓN

¿Cuáles son los aspectos más relevantes de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal que debemos tener en cuenta?

El término de GSF hace referencia a un patrón histológico común que agrupa diferentes síndromes clínico-patológicos. Dichos hallazgos histológicos consisten en la esclerosis parcial de algunos glomérulos mediante la visualización con microscopía óptica. El hallazgo más relevante en la microscopía electrónica es el borramiento de los pies podocitarios³.

Habitualmente, el daño renal de esta entidad se manifiesta inicialmente en forma de proteinuria de diversa magnitud. Las manifestaciones clínicas, el daño renal o la progresión, son muy variables, en función de la etiología y de diferentes factores asociados³.

La clasificación más habitual de esta enfermedad glomerular se basa en su etiología^{3,4}:

- La GSF primaria o idiopática engloba aquellas en las que no se identifica un claro factor desencadenante. No obstante, cada vez existe más evidencia de que su fisiopatología podría estar en relación a la presencia de un factor circulante que provocara daño de forma directa a nivel de los podocitos. Entre los factores estudiados, destaca el receptor soluble de urocinasa, así como diferentes citosinas o micro-ARNs.
- Las formas secundarias engloban todas aquellas entidades con una etiología identificable. Aquí se encontrarían las formas relacionadas con mutaciones genéticas, las secundarias a infecciones víricas o toxicidad farmacológica, y todas aquellas circunstancias en que se atribuya el daño renal a la exposición a un proceso de hiperfiltración persistente.

En el caso clínico presentado, cabe destacar el antecedente de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, ya que existe una mutación en el gen *INF2* de transmisión autosómica dominante que se ha visto implicada tanto en el desarrollo de esta neuropatía como en la aparición de GSF⁵. Sin embargo, esta etiología genética fue descartada en la paciente.

Finalmente, aunque el curso clínico es muy variable, se han descrito aspectos clínico-patológicos diferenciales entre los diferentes grupos (Tabla 1)^{1,6}.



Tabla 1. Aspectos clínico-patológicos diferenciales entre las diferentes etiologías de glomeruloesclerosis segmentaria y focal.

Etiología	Formas primarias	Formas secundarias	Formas genéticas
Curso clínico	<p>Debut habitual como síndrome nefrótico agudo completo: proteinuria >3,5 g/24 h, hipoalbuminemia y edema.</p> <p>Deterioro de función renal hasta en el 30% de los casos, ocasionalmente reversible en contexto de necrosis tubular aguda.</p>	<p>Proteinuria habitualmente <3,5 g/24 h, y raramente síndrome nefrótico abigarrado, a excepción de la forma colapsante o asociada a fármacos.</p> <p>Deterioro de función renal frecuente al diagnóstico, y con evolución progresiva.</p>	<p>Historia familiar de patología renal o consanguineidad.</p> <p>Presentación variable:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herencia autosómica recesiva: síndrome nefrótico severo en la infancia, con rápido deterioro de la función renal. - Herencia autosómica dominante: proteinuria >5 g/24 h en la adolescencia o edad adulta. Deterioro de la función renal más lento.
Anatomía patológica	Borramiento difuso de los pedicelos en microscopía electrónica.	Borramiento segmentario de los pedicelos en microscopía electrónica.	No permite distinguir etiologías.



¿Se debe realizar alguna consideración específica previa inclusión en la lista de espera de los pacientes diagnosticados de glomeruloesclerosis segmentaria y focal?

En todos los casos, se debe tener en cuenta la etiología de la enfermedad. En los casos secundarios, será fundamental corregir el factor desencadenante antes de someterse a un trasplante renal para evitar la recurrencia.

Sin embargo, en los casos primarios, tal y como recomiendan las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2020, se debe informar al paciente del importante riesgo de recurrencia de la enfermedad glomerular, y discutir los riesgos y beneficios que puede aportar el procedimiento. Además, en estos casos, también resultará de relevancia descartar que se trate de una forma genética, ya que el riesgo de recurrencia es muy inferior en estos casos⁷.

¿Cuál es el riesgo de recurrencia de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal tras el trasplante renal, y qué factores podrían estar relacionados con la misma?

El riesgo de recurrencia va a estar estrechamente relacionado con la etiología de la enfermedad glomerular.

En el caso de la GSF primaria, el riesgo de recurrencia es muy elevado. Se estima una incidencia de recurrencia superior al 30%, suponiendo en estos pacientes la causa de pérdida del injerto de hasta el 50% de los casos^{8,9}.

La explicación fisiopatológica podría estar en relación a la presencia del factor circulante, que podría producir daño a nivel podocitario en el injerto renal de la misma forma que lo producía en los riñones nativos. Los factores de riesgo que se han visto más relacionados con la recurrencia son, por orden de relevancia: pérdida de un injerto renal previo por esta enfermedad, inicio de la enfermedad renal primaria en la infancia y una rápida progresión, la raza blanca y la corticosensibilidad al inicio del tratamiento de la entidad primaria^{8,10}.

Por otro lado, las formas secundarias de GSF también tienen riesgo de recurrencia, si bien es menos frecuente y va a depender principalmente de la presencia de factores precipitantes. Las formas genéticas tienen menor riesgo de recurrencia, especialmente aquellas que deriven de mutaciones causantes de alteraciones estructurales renales⁸⁻⁹.



¿Es posible la aparición *de novo* de una glomeruloesclerosis segmentaria y focal en pacientes con otra etiología diferente de enfermedad renal crónica?

En este caso, la respuesta es afirmativa, y se puede tratar tanto de formas primarias como secundarias. No obstante, la incidencia, aunque es difícil de estudiar, se estima inferior al 0,6% de los pacientes trasplantados^{8,9}.

El debut de una GSF primaria es poco frecuente, aunque puede ocurrir independientemente de la etiología de la ERC. No obstante, hay que tener en cuenta que, en muchos pacientes, la etiología de la enfermedad renal basal puede ser incierta, y el desarrollo de esta enfermedad podría estar en relación con la existencia de una GSF primaria previa al trasplante no diagnosticada^{8,9}.

El desarrollo de una GSF secundaria en el postrasplante es más frecuente y va a depender de la presencia de factores precipitantes. Algunos de estos factores están intrínsecamente relacionados con el proceso del trasplante renal, destacando las infecciones víricas (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, virus BK), toxicidad farmacológica (fármacos inhibidores de diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR), o la hiperfiltración secundaria a la pérdida de masa nefronal (rechazo crónico, toxicidad por anticalcineurínicos, envejecimiento renal...) ^{8,9}.

¿Cuál es el curso clínico habitual de la recurrencia postrasplante de una glomeruloesclerosis segmentaria y focal primaria, y cómo podemos realizar el diagnóstico?

Es habitual que la recurrencia sea precoz, habitualmente en las primeras dos semanas postrasplante. Se manifiesta como la aparición de un síndrome nefrótico completo: proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia, dislipemia y edema^{8,9}. Además, es frecuente el desarrollo de fracaso renal agudo durante los primeros días postrasplante, asociándose también a un mayor riesgo de rechazo agudo¹¹.

Para el diagnóstico, resulta fundamental realizar una vigilancia exhaustiva de la aparición de proteinuria mediante estudios de proteinuria de 24 horas o ratios albúmina/proteína en orina. Se recomienda comenzar el primer día tras el trasplante renal (en caso de presentar diuresis significativa), y posteriormente continuar controles semanales durante el primer mes, para posteriormente continuar con controles mensuales durante el primer año¹².



En aquellos casos en los que la proteinuria supere 1 g en 24 horas, conviene realizar una biopsia renal para descartar la recidiva histológica. Los hallazgos de esclerosis segmentaria y focal a nivel de microscopía óptica pueden no ser evidentes durante las primeras semanas. Estos cambios pueden estar únicamente presentes a nivel yuxtamedular, por lo que podrían no detectarse en biopsias superficiales. Es por ello que la valoración de la muestra mediante microscopía electrónica resulta de vital importancia, ya que el primer hallazgo presente en las recidivas de GSF primaria es el borramiento de los pies podocitarios¹³.

¿Qué opciones terapéuticas se pueden plantear en la recidiva de una GSF primaria?

Una vez confirmado el diagnóstico mediante biopsia renal, conviene iniciar tratamiento de la manera más precoz posible. El tratamiento más efectivo y más frecuentemente utilizado es la plasmaféresis. Ello se explica por su potencial capacidad de eliminar el posible factor circulante de la sangre del paciente, y de este modo detener el daño a nivel podocitario. Los protocolos habituales incluyen inicialmente sesiones durante dos semanas consecutivas. Otras medidas terapéuticas incluyen evitar fármacos inhibidores de mTOR, así como el bloqueo del eje renina-angiotensina.

En caso de ausencia de respuesta, se han propuesto diferentes esquemas de rescate con escasa evidencia, incluyendo el prolongamiento de las sesiones de plasmaféresis, el uso de ciclofosfamida, o el tratamiento con rituximab¹³.

¿Se puede plantear un segundo trasplante renal tras la pérdida del injerto por la recurrencia de una glomerulosclerosis segmentaria y focal primaria?

Este resulta un aspecto controvertido, debido a la altísima tasa de recurrencia en un segundo trasplante de la enfermedad, que se ha estimado superior al 80%. Es por ello que, en las guías KDIGO de 2021, recomiendan individualizar cada caso, pero siempre informando al paciente de los riesgos existentes. No se aconseja el trasplante de donante vivo en estas situaciones. En estos casos, se podrían valorar estrategias particulares, cómo la utilización de rituximab o la plasmaféresis como tratamiento preventivo de forma previa al trasplante^{7,13}.



CONCLUSIONES

- La recidiva de la enfermedad glomerular primaria es una entidad relevante a tener en cuenta en el contexto del deterioro de la función del injerto renal.
- La GSF primaria tiene un elevado riesgo de recidiva en el trasplante renal, lo que obliga a tener una actitud de vigilancia activa mediante el control de proteinuria durante el proceso del postrasplante renal.
- Se recomienda realizar un estudio genético en todos aquellos casos de GSF donde no se identifica un factor desencadenante evidente, dado el importante valor pronóstico en cuanto a la recurrencia de la enfermedad tras el trasplante renal que ello implica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Nefrología. Noticias. [Internet]. Madrid: SEN; 2021. [Consultado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.senefro.org/>
2. Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos. [Internet]. Sevilla: SATOT; 2021. [Consultado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.satot.es/>
3. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):502-17.
4. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(3):759-74.
5. Labat-de-Hoz L, Alonso MA. The formin INF2 in disease: progress from 10 years of research. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(22):4581-600.
6. Sethi S, Zand L, Nasr SH, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J*. 2014;7(6):531-7.
7. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Supl 1):S11-103.
8. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, De Sottomaio Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):247-56.
9. Shimizu A, Higo S, Fujita E, Mii A, Kaneko T. Focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25 Supl 23:6-14.
10. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1648-9.
11. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM. Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney Int*. 1994;45(5):1440-5.
12. Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1179-85.
13. Alasfar S, Matar D, Montgomery RA, Desai N, Lonze B, Vujjini V, et al. Rituximab and Therapeutic Plasma Exchange in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis Postkidney Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(3):e115-20.



SOS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL: ¿Y AHORA QUÉ?

**Hugo Vergara Pérez, M^a Ángeles Fenollosa Segarra, Asunción Rius Peris,
Alejandro Pérez Alba, Teresa Esteve Algora, Carlos Tarongi Vidal,
Silvia Alós Guimerá, Marina Villanueva Chulvi**

Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana.

Correspondencia:

Hugo Vergara Pérez
hugvp@hotmail.com

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) resistente ha ido aumentando su prevalencia en los últimos años hasta situarse actualmente casi en el 20%. Esto supone un elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica o enfermedad renal terminal. En los últimos años han ido apareciendo diferentes alternativas al tratamiento farmacológico tales como la denervación simpática renal (DNSR), la cual ha demostrado reducir significativamente los valores de presión arterial (PA) en pacientes con HTA resistente.

Se presenta el caso de un paciente con HTA resistente en tratamiento con 11 fármacos antihipertensivos en el que se realizaron dos DNSR, permitiendo la reducción en el número de fármacos y un mejor control de las cifras de PA.

Palabras clave:

Hipertensión arterial refractaria, antagonistas del receptor mineralocorticoideo, denervación simpática renal.



INTRODUCCIÓN

La HTA resistente se define como aquella situación en la que no se alcanza el objetivo de control, con una PA <140/90 mmHg, a pesar de realizar tratamiento no farmacológico (modificaciones del estilo de vida) y farmacológico con tres agentes antihipertensivos a la dosis máxima tolerada, siendo uno de ellos un diurético¹.

Dicha definición fue ampliada por la *American Heart Association* (AHA), incluyendo a aquellos pacientes que, a pesar de alcanzar el objetivo de PA, necesitaban cuatro o más fármacos para conseguirlo.

En 2017, las guías americanas propuestas por el *American College of Cardiology* (ACC) y la AHA, redefinieron el umbral de HTA a 130/80 mmHg, por lo que, a partir de entonces, utilizaría dicho umbral para establecer el diagnóstico.

Durante mucho tiempo, se ha utilizado indistintamente el término HTA resistente y refractaria, no obstante, las guías de la ACC/AHA de 2017 actualizaron la definición de este último para referirse a aquellos pacientes en los que no se consigue el objetivo de PA a pesar de la utilización de cinco fármacos con diferente mecanismo de acción, entre los que se incluyen un diurético tipo tiacídico, como la clortalidona, y un antagonista del receptor mineralocorticoideo, como la espironolactona².

Existen numerosos estudios en relación con la prevalencia de la HTA resistente, sin embargo, dadas las grandes diferencias entre las poblaciones estudiadas y la metodología utilizada, el rango de prevalencia sigue siendo bastante amplio.

Según los datos del Registro Español de Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial, el 14,8% de los pacientes presentaban HTA resistente³.

Según el estudio *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), la prevalencia de la HTA resistente ha ido aumentando desde el 8,5%, en el periodo de 1999-2004 hasta el 17,7% en el periodo de 2011-2014, aumentando a 19,7% si se utiliza el nuevo umbral de HTA de 130/80 mmHg⁴.

Se han descrito diferentes factores de riesgo relacionados con el desarrollo de HTA resistente (Tabla 1)⁵.

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con HTA resistente presentan un elevado riesgo cardiovascular en comparación con aquellos pacientes con HTA controlada⁶. Un estudio que incluyó 470.386 pacientes demostró que los pacientes con HTA resistente presentaban mayor riesgo de enfermedad renal terminal, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, fallo cardíaco congestivo, así como mayor mortalidad. El riesgo de enfermedad renal terminal y accidente cerebrovascular fue un 25 y un 23% mayor, respectivamente, en aquellos pacientes con HTA resistente no controlada que en aquellos con HTA resistente controlada⁷.



Tabla 1. Factores de riesgo de hipertensión arterial resistente.

Factores relacionados con la historia de hipertensión arterial:

- Nivel de presión arterial sistólica en el momento del inicio del tratamiento y durante el seguimiento
- Tiempo desde el inicio de la hipertensión arterial
- Número de fármacos diferentes prescritos

Factores que reflejan daño de órgano diana:

- Historia de enfermedad arterial
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Enfermedad renal crónica
- Insuficiencia cardiaca

Factores que reflejan síndrome metabólico y/o hábitos de vida:

- Diabetes *mellitus* tipo 2
- Glucemia basal en ayunas alterada
- Índice de masa corporal elevado
- Ingesta de alcohol
- Alto consumo de sodio (reflejado en orina de 24 horas)

Factores no modificables:

- Varones
- Etnia afroamericana

Para confirmar el diagnóstico de HTA resistente, es necesario asegurar una adecuada medición de la PA, la exclusión de causas secundarias, así como asegurar una adecuada adherencia terapéutica (Tabla 2).

La monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) es el estándar de oro para la medición de la PA, no obstante, en caso de no poder realizar una MAPA, la automedida de la PA ha demostrado ser útil en la medición de la PA y correlacionarse estrechamente con los valores del MAPA⁸.

Es importante descartar causas secundarias de HTA, sobre todo en aquellos pacientes que presenten signos o síntomas sugestivos de HTA secundaria, en



Tabla 2. Criterios diagnósticos de hipertensión arterial resistente.

Criterios diagnósticos de HTA resistente	ESH/ESC 2018	AHA 2018
Ausencia de control de la PA a pesar del tratamiento con tres fármacos antihipertensivos	✓	✓
Uso de cuatro fármacos antihipertensivos independientemente de las cifras de PA	-	✓
Preferencia por el uso de un IECA/ARA-II, un calcioantagonista y un diurético	✓	✓
Uso obligatorio de un diurético	✓	-
Utilización de dosis máximas toleradas de todos los fármacos	✓	✓
Niveles de PA confirmadas con MAPA o AMPA	✓	✓
Evaluación y confirmación de la adherencia terapéutica	✓	✓
Evaluación y confirmación de la adherencia a las recomendaciones del estilo de vida	✓	-
Exclusión de causas secundarias de HTA	✓	-

AHA: *American Heart Association*; AMPA: automedida de la presión arterial; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ESC: *European Society of Cardiology*; ESH: *European Society of Hypertension*; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial; PA: presión arterial.

pacientes con un inicio temprano (por debajo de los 40 años) o repentino de la HTA, o en aquellos que presenten una lesión de un órgano diana desproporcionada para las cifras de PA^{1,3}.

Cabe destacar la importancia de descartar la apnea obstructiva del sueño por su alta prevalencia en pacientes con HTA resistente, la cual ronda en torno al 70-90%⁹.

La mala adherencia al tratamiento pautado es una causa muy frecuente de seudoresistencia, es un indicador de mal pronóstico y se asocia una mayor tasa de eventos cardiovasculares¹⁰.



Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de HTA refractaria en tratamiento con 11 fármacos antihipertensivos. A pesar de ello, el paciente ingresa en hasta siete ocasiones en el servicio de nefrología en los últimos dos años con crisis hipertensivas. Dado el mal control de la PA, a pesar del tratamiento farmacológico, se decide la realización de una DNSR por parte del equipo de radiología intervencionista.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 56 años que, como antecedentes relevantes, presenta: intolerancia a la nitroglicerina endovenosa, HTA diagnosticada a los 14 años en su lugar de residencia anterior y sobre la cual no disponemos de informes, obesidad con índice de masa corporal de 32,37 kg/m², a pesar de la pérdida de 60 kg, apnea obstructiva del sueño en tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) desde 2013, accidente cerebrovascular isquémico en 2007 con una paresia residual en el hemisferio izquierdo y crisis parciales simples en seguimiento en consultas externas de neurología.

El paciente es conocido por primera vez por nuestro servicio en marzo de 2019, momento en el que acude a urgencias por cefalea en el contexto de una crisis hipertensiva con PA de 250/138 mmHg. En aquel momento, el paciente ya estaba diagnosticado de HTA y en tratamiento con tres fármacos antihipertensivos (enalapril, amlodipino e hidroclorotiazida). Dada la dificultad para el control de cifras de PA en urgencias, a pesar del tratamiento antihipertensivo endovenoso, se decide ingresarlo en nuestro servicio para el ajuste del tratamiento farmacológico, evaluar el adecuado cumplimiento terapéutico y estudiar las posibles causas secundarias.

Durante el ingreso, se procedió a confirmar el diagnóstico de HTA resistente mediante la utilización de un MAPA, así como descartar la posible HTA secundaria.

La prueba mediante un monitor de Holter de PA realizada durante el ingreso mostró un patrón *non-dipper* con PA medias de 180/130 mmHg.

Entre los datos analíticos, destaca: creatinina: 1,3 mg/dL; hormona paratiroides: 59,4 pg/mL; renina: 20,65 µL/mL; aldosterona: 153,1 pg/mL; cociente de aldosterona/renina: 0,74; cortisol: 11,8 µg/dL; cortisol libre en orina/día 88 µg/día, metanefrinas en orina/día: 122 µg/día; hormona tiroestimulante: 1,49 mUI/L; hormona del crecimiento <0,050 ng/mL; y proteinuria/día: 152 mg/g.

Durante el ingreso, se realizaron diferentes pruebas de imagen (angiografía por tomografía axial computarizada [TAC] vascular, ecodópler renal y TAC abdominal), en las que no se observaron hallazgos patológicos o imágenes que nos pudiesen orientar a HTA secundaria.



Asimismo, se realizó una polisomnografía en la que se objetivó un patrón de Cheyne-Stokes, por lo que se cambió la CPAP por una presión positiva con dos niveles de presión (BiPAP) por parte del equipo de neumología. La ecocardiografía transtorácica realizada mostraba una marcada hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El paciente fue dado de alta tras el ajuste farmacológico y un mejor control de las cifras tensionales.

Posteriormente, el paciente ha presentado múltiples ingresos en el servicio de nefrología por crisis hipertensivas, así como en el servicio de neurología por encefalopatía hipertensiva. En dichos ingresos, se han ido actualizando las diferentes pruebas, tanto analíticas como de imagen, para descartar secundarismos y la afectación de órganos diana.

A lo largo de los ingresos, el paciente ha presentado una función renal estable con creatininas en torno a 1,4-1,7 (filtrado glomerular entre 44 y 55 mL/min 1,73 m²).

En septiembre de 2020, el paciente ingresa de nuevo por cefalea y disminución de la agudeza visual en un contexto de crisis hipertensiva.

Ante la falta de control de la PA, a pesar de los numerosos fármacos antihipertensivos y de asegurar una adecuada adherencia a ellos durante el ingreso, se decide la realización de una DNSR. Se explicó al paciente el procedimiento, así como sus riesgos y beneficios. Tras obtener el consentimiento informado, se procedió a realizar la DNSR, vía femoral y previa monitorización según los protocolos de la técnica.

En ese momento el paciente era portador de los siguientes siete fármacos antihipertensivos: hidroclorotiazida 25 mg, espironolactona 25 mg (8-0-8), amlodipino 5 mg (0-4-0), candesartán 32 mg (0-1-0), doxazosina 4 mg (2-0-2) e hidralazina 25 mg (3-3-3-3).

Tras la realización del procedimiento, el cual se practicó sin complicaciones inmediatas, se objetiva una rápida respuesta hipotensora, manteniendo tensiones en torno a 140/90 mmHg, que permite la retirada de fármacos antihipertensivos, siendo dado de alta con losartán 100 mg, diltiazem 120 mg/12 horas e hidroclorotiazida 25 mg.

A pesar de la buena respuesta inicial al procedimiento, el paciente acude de nuevo a urgencias un mes más tarde por diplopía en el contexto de una crisis hipertensiva con PA de 240/134 mmHg, por lo que se decide de nuevo su ingreso en nefrología para la estabilización de las cifras de PA.

Posteriormente, el paciente reingresa nuevamente hasta en tres ocasiones por crisis hipertensivas, con necesidad de ir aumentando progresivamente el tratamiento



antihipertensivo, llegando a necesitar los siguientes 11 fármacos para intentar controlar las cifras de PA: clortalidona 50 mg, espironolactona 25 mg (8-0-8), labetalol 100 mg (5-4-5-4), nifedipino 30 mg (0-4-0), candesartán 32 mg, doxazosina 4 mg (2-0-2), clonidina 150 µg (1-1-1), moxonidina 0,2 mg (2-0-2), hidralazina 25 mg (3-3-3-3) y minoxidilo 10 mg 4-0-4.

Ante la nueva falta de control de cifras de PA, a pesar de la gran cantidad de medicación antihipertensiva y la ausencia de respuesta a la primera DNSR, revisamos la bibliografía para valorar otras posibles opciones terapéuticas. Tras la revisión de la literatura, decidimos la realización de una nueva DNSR, por lo que, durante el último ingreso, se procede a la realización de la segunda DNSR, siguiendo los protocolos establecidos con el sistema Symplicity Spyral RDN, sin complicaciones inmediatas (Figura 1).

Tras el procedimiento, se observa de nuevo una mejoría de cifras tensionales, manteniendo cifras de PA de 140/90 mmHg, lo que permite reducir significativamente la medicación antihipertensiva y dar de alta al paciente con amlodipino 10 mg, losartán 100 mg y labetalol 100 mg.



Figura 1. Denervación arteria renal derecha.



Un mes más tarde, el paciente es visitado en consultas externas, donde refiere una automedida de la PA de 150/100 mmHg y ausencia de sintomatología. En dicha visita, se decide añadir eplerenona 50 mg y se cita un mes más tarde para valorar la respuesta de la segunda DNSR y el ajuste del tratamiento antihipertensivo si lo precisara.

DISCUSIÓN

En relación con el tratamiento de la HTA resistente, por definición, se deben utilizar al menos tres fármacos con mecanismo de acción diferente que, por lo general, suelen tratarse de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), un calcioantagonista y un diurético.

Si a pesar de ello no existe un control de la PA, antes de añadir un cuarto fármaco, se recomienda el cambio a un diurético tipo tiazídico, como la clortalidona o la indapamida³. Así, siguiendo dichas recomendaciones, previamente a añadir un cuarto fármaco a nuestro paciente, se decidió cambiar la hidroclorotiazida que llevaba por clortalidona, sin conseguir una clara mejoría de las cifras de PA.

Si a pesar de un régimen estándar con tres fármacos, persisten cifras de PA no controladas, las guías recomiendan la adicción de un cuarto fármaco. Existen numerosos estudios sobre cuál debe ser este fármaco, sin embargo, el ensayo PATHWAY-2 proporcionó una fuerte evidencia sobre la superioridad de la espironolactona como cuarto fármaco, por lo que esta recomendación ha sido trasladada a las guías de práctica clínica^{1,3,11}. Asimismo, un subestudio de dicho ensayo demostró que la amilorida es una buena alternativa a la espironolactona en caso de contraindicaciones o complicaciones a esta.

Ante la ausencia de control de las cifras de PA en nuestro paciente, a pesar de estar en tratamiento con un ARA-II, calcioantagonista y diurético tipo tiazídico (losartán, amlodipino y clortalidona), se añadió espironolactona, con cierta mejoría de las cifras tensionales, pero sin llegar a alcanzar el objetivo deseado.

Como quinto escalón, y basándose en recomendaciones de expertos, las guías clínicas recomiendan la utilización de fármacos betabloqueantes o fármacos alfa-betabloqueantes, como el labetalol o el carvedilol. En caso de contraindicación, se podría valorar añadir fármacos agonistas centrales como la clonidina, dejando la hidralazina o el minoxidilo como último escalón en caso de no conseguir el objetivo de PA.





Como se ha comentado previamente, la HTA refractaria conlleva un mayor riesgo cardiovascular de los pacientes, así como una mayor morbimortalidad. Se calcula que, aproximadamente, de todos los pacientes con una HTA resistente, un 3% pueden llegar a ser considerados como refractarios, no siendo capaz de controlar la PA con tratamiento farmacológico. En este tipo de pacientes, se ha comprobado una mayor activación simpática, por lo que, en la última década, han aparecido diferentes alternativas no farmacológicas para el tratamiento de la HTA refractaria, tales como la DNSR y la estimulación eléctrica de los barorreceptores, que podrían ser una opción de tratamiento segura y eficaz en este perfil de pacientes¹².

Previamente a la realización de estas técnicas, es necesario confirmar la existencia de una HTA refractaria con una técnica fiable como es el MAPA, asegurar una adecuada adherencia terapéutica, así como la ausencia de contraindicaciones a dicha técnica. En relación con nuestro paciente, y siguiendo dichas indicaciones, comprobamos por medio de MAPA la existencia de una HTA de grado 3 no controlada, a pesar de 11 fármacos antihipertensivos, y aseguramos un correcto cumplimiento terapéutico a lo largo de los múltiples ingresos que requirió el paciente, así como la afectación de un órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria y retinopatía hipertensiva).

Inicialmente, nuestro paciente presentó una muy buena respuesta, permitiendo la retirada de cuatro fármacos antihipertensivos y con una clara mejoría de las cifras de PA, estando en consonancia con los resultados obtenidos en los primeros estudios de DNSR, tales como el Symplicity HTN-2¹³.

No obstante, la mayor parte de los estudios establecen un periodo de seis meses de tiempo para considerar satisfactorio el resultado de la técnica. En este sentido, a pesar de la buena respuesta inicial de nuestro paciente, posteriormente ha presentado varios ingresos por crisis hipertensivas, no confirmándose el buen resultado inicial de la DNSR. Esta ausencia de mejoría podría explicarse, al igual que ocurrió en el ensayo Symplicity HTN-3, y a pesar de no ser un procedimiento técnicamente complejo, por la inexperiencia de los operadores con el tipo de catéter utilizado que llevó a no realizar una ablación correcta de toda la circunferencia y todas las ramas marcadas por el protocolo¹⁴.

A pesar de la ausencia de control de la PA tras la primera DNSR, se realizó otro nuevo intento un año más tarde con una adecuada respuesta tanto inicial como pasado un mes tras el procedimiento. Estos resultados podrían deberse a la utilización de sistemas de ablación por radiofrecuencia de segunda generación, así como a la realización de una ablación más completa, incluyendo la arteria renal distal y las ramas arteriales. Este nuevo sistema fue evaluado en dos ensayos clínicos conocidos como Spyral HTN-Off y Spyral HTN-On, obteniendo resultados significativos de PA a los seis meses del procedimiento¹⁵.



No obstante, y a pesar de los resultados de los últimos ensayos clínicos que han demostrado una reducción significativa y mantenida en el tiempo, es necesario que se lleven a cabo más estudios que incluyan una mayor cantidad de pacientes y que estudien los resultados de la DNSR a más largo plazo. Asimismo, se deberían realizar estudios para ver qué tipo de pacientes son los mejores candidatos y, por tanto, tendrían un mayor beneficio de dichas técnicas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;138(17):e426-84.
3. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De la Cruz JJ, Armario P, *et al.* Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011;57(5):898-902.
4. Kaczmarski KR, Sozio SM, Chen J, Sang Y, Shafi T. Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Nephrol.* 2019;20(1):138.
5. Mahapatra R, Kaliyappan A, Chinnakali P, Hanumanthappa N, Govindarajalou R, Bammigatti C. Prevalence and Risk Factors for Resistant Hypertension: Cross-Sectional Study from a Tertiary Care Referral Hospital in South India. *Cureus.* 2021;13(10):e18779.
6. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, *et al.* Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens.* 2014;32(2):415-22.
7. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, *et al.* Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015;88(3):622-32.
8. Muxfeldt ES, Barros GS, Viegas BB, Carlos FO, Salles GF. Is home blood pressure monitoring useful in the management of patients with resistant hypertension? *Am J Hypertens.* 2015;28(2):190-9.
9. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(8):1069-78.
10. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, *et al.* Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940-8.
11. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, *et al.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059-68.



12. 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-concept cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275-81.
13. Symplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RF, *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 trial): a randomized control trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-9.
14. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, *et al.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393-401.
15. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, *et al.* Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2160-70.



INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN UN PACIENTE CON TUBERCULOSIS

**María Montesa Marín¹, Julia Kanter Berga¹, Sandra Beltrán Catalán¹,
Cristina Castro Alonso¹, Ana Ávila Bernabeu¹, July Osma Capera¹,
Eva Gavela Martínez², Alejandro Valero Antón¹, María Luisa Pérez Ebri²,
Asunción Sancho Calabuig¹**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

Correspondencia:

María Montesa

mariamontesa@gmail.com

RESUMEN

Se trata de un varón joven que, durante un ingreso por síndrome febril, se le diagnostica de tuberculosis. Unos días después de iniciar el tratamiento antituberculoso, desarrolla un fracaso renal agudo. Se discute el manejo diagnóstico y terapéutico llevado a cabo, así como los posibles diagnósticos diferenciales. A través de una biopsia renal, se obtuvo el diagnóstico definitivo de glomerulonefritis aguda postinfecciosa, por lo que el único tratamiento que se realizó fue el de soporte. El paciente evolucionó satisfactoriamente, con resolución del fracaso renal en días.

Palabras clave:

Mycobacterium tuberculosis, fracaso renal agudo, glomerulonefritis endocapilar, glomerulonefritis postinfecciosa, glomerulonefritis aguda.



INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda es un síndrome clínico caracterizado por una disminución brusca de la función renal (sucede en horas o en semanas). Su definición varía en diferentes guías, según el aumento de creatinina plasmática y/o la disminución de la diuresis. Tras su identificación, es primordial la orientación diagnóstica con datos analíticos y clínicos que determinen la causa fisiopatológica. En ocasiones, esto es un reto clínico, donde en un paciente pueden coexistir diferentes causas.

Este es el caso de un paciente joven que, durante su ingreso, con diagnóstico y tratamiento de tuberculosis, desarrolla un fracaso renal agudo.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 35 años, sin hábitos tóxicos, sin antecedentes médicos de interés, ni tratamiento crónico, sin antecedentes nefrourológicos personales ni familiares. Es natural de Bolivia, reside en España desde hace 16 años y trabaja como transportista. Pasó la enfermedad por SARS-CoV-2 de forma leve en febrero de 2021, para la cual está vacunado.

En agosto de 2021, ingresa en neumología desde urgencias por un síndrome febril (con fiebre de hasta 39,3 °C) secundario a una probable neumonía que se acompaña de dolor lumbar de una semana de evolución, sin otra clínica por aparatos y sistemas.

Pruebas complementarias:

- Radiografía de abdomen: aireación intestinal inespecífica.
- Radiografía de tórax posteroanterior y lateral: tenue opacidad en el lóbulo superior derecho, que podría corresponder al tracto residual de proceso previo, sin poder descartar un infiltrado infeccioso.
- Analítica de sangre: urea: 23 mg/dL; creatinina (Cr): 0,9 mg/dL; filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI (*Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): 110 mL/min; albúmina: 4,4 g/dL; sodio (Na): 131 mEq/L; potasio (K): 4,4 mEq/L; cloro (Cl): 97 mEq/L; osmolalidad: 272 mOsm/kg; proteína C reactiva (PCR): 191 mg/L; dímero D: 1.091 ng/mL; hemoglobina: 15,5 g/dL; leucocitos: $8,3 \times 10^9/L$; neutrófilos: $7 \times 10^9/L$; eosinófilos: 0; y plaquetas: $271 \times 10^9/L$.
- Sedimento urinario: normal.
- PCR para SARS-CoV-2: no se detecta ácido ribonucleico.





Durante el ingreso, ante el aumento de la consolidación, dímero-D elevado y dolor lumbar punzante que no mejoraba, se solicitó una angiografía por tomografía computarizada torácica, en la que se observó: una pequeña consolidación en el lóbulo medio, nódulos subpleurales y derrame pleural derecho; adenopatías en la cadena mamaria interna derecha y paracardiaca derecha. Estos hallazgos orientaron a una probable etiología tuberculosa.

Se realizó una toracocentesis, observándose: exudado linfocitario, adenosindesaminasa elevada y Quantiferon® positivo.

Paralelamente, desde su ingreso, presentaba hiponatremia hipoosmolar (Na: 129-131 mEq/L; y Cr: 0,7-0,8 mg/dL), diagnosticándose de probable síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) secundario al proceso pulmonar, por lo que se indicó restricción hídrica.

También se solicitaron diferentes pruebas microbiológicas (hemocultivos, urinocultivo, antigenuria de neumococo y *Legionella*, serologías del virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis A y el virus de inmunodeficiencia humana), que resultaron negativas, quedando pendiente de los cultivos de larga incubación y de PCR para micobacterias del líquido pleural.

El día 8 del ingreso, ante la sospecha de tuberculosis, se inició tratamiento con rifampicina, etambutol, isoniacida y piracinamida.

El día 11 del ingreso, el paciente presentó fiebre asociada a la aparición de un eritema macular en el tórax, el abdomen y las raíces de las extremidades, además de odinofagia y poliartralgias. La función renal permanecía estable con Cr de 0,7 mg/dL.

El día 13 del ingreso, se confirmó tuberculosis por PCR en el líquido pleural. En la analítica, se observó un deterioro de la función renal con creatinina 1,4 mg/dL (cinco días tras iniciar tratamiento antituberculoso).

El día 14 del ingreso, se resolvieron las lesiones eritematosas y la odinofagia, no obstante, en la analítica, se observó mayor fracaso renal: Cr: 3,7 mg/dL; urea 176 mg/dL; FGe de CKD-EPI: 20 mL/min; LDH: 230 UI/L; albúmina: 2,8 g/dL; Na: 129mEq/L; PCR:175mg/L; hemoglobina:12,0g/dL; leucocitos:6,6 × 10⁹/L; neutrófilos: 84,8%; eosinófilos: 1,2%; plaquetas: 230 × 10⁹/L; velocidad de sedimentación globular: 70 mm/h. Ante estos hallazgos, desde el servicio de neumología, suspendieron el tratamiento antituberculoso y se realizó una interconsulta al servicio de nefrología.

A nuestra llegada, el paciente se encontraba estable hemodinámicamente, con buen estado general, refería menor nivel de diuresis en los últimos dos días, no cuantificada, y persistencia de poliartralgias. No presentaba clínica cutánea apre-



ciable. Tenía mínimo edema en los miembros inferiores. El resto de la exploración física era anodina.

Se solicitó una ecografía abdominal que mostró el hígado de tamaño normal con aumento difuso de su ecogenicidad compatible con esteatosis, sin lesiones focales. El páncreas, el bazo y ambos riñones no mostraron alteraciones significativas.

La cronología del fracaso renal agudo, tras cinco días del inicio del tratamiento antituberculoso, y la clínica sistémica hicieron sospechar de una probable nefritis intersticial aguda por rifampicina junto a un componente de prerenalidad, en espera de más datos analíticos y sin poder descartar otras etiologías parenquimatosas. Por lo que se solicitó una analítica con perfil de autoinmunidad, C3, C4, inmunoglobulinas (Ig), sedimento de orina, orina de 24 horas, el cociente de albúmina Cr y el cociente de proteínas Cr en orina y biopsia renal.

Se mantuvo suspendido el tratamiento antituberculoso y se empezó fluidoterapia y control de la diuresis. No se inició el tratamiento con glucocorticoides, dado que el paciente tenía una infección activa y no se había confirmado la nefritis intersticial alérgica.

El día 15 del ingreso, la función renal siguió empeorando. En la analítica presentaba: urea: 234 mg/dL; Cr: 4,70 mg/dL; FGe de CKD-EPI: 15 mL/min; Na: 126 mEq/L; K: 4,5 mEq/L; Cl: 94 mEq/L; osmolalidad: 296 mOsm/kg. Hemograma sin cambios respecto a previos. Descenso de C3 y C4: 2,3 mg/dL; y el resto de autoinmunidad resultó negativa: anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena, antimembrana basal glomerular, antirreceptor de la fosfolipasa A2, anticoagulante lúpico, PR3-ANCA, MPO-ANCA, factor reumatoide, IgG, IgA, IgM y proteinograma.

Orina: Cr: 267 mg/dL; Na: <20 mEq/L; Cl: <20 mEq/L. FENa: 0,3%. Sedimento: proteínas: 1.000 mg/dL; nitritos: negativo. Citómetro: hematies: 144/μL; leucocitos: 22/μL; células de descamación: 7/μL. Presencia moderada de bacteriuria y de cilindros mixtos hialino-granulosos.

Se mantuvo una actitud expectante con un control analítico diario. Durante los siguientes días, se objetivó una mejoría paulatina y progresiva de la función renal. El día 18 del ingreso, presentaba una creatinina de 2 mg/dL, pero con persistencia de hipoalbuminemia (albúmina: 2,6 g/dL) y el sedimento de orina activo (59 hematies/μL, sin hematies dismórficos, 75 leucocitos/μL). La proteinuria de 24 horas fue de 9 g/24 h, y la albuminuria, de 6,032 mg/24 h. El paciente se encontraba bien, con una presión arterial de 142/76 mmHg, presentaba leve edema palpebral y edema con fovea hasta el tercio medio de los miembros inferiores. El resto de la clínica y la exploración era anodina.

Ante los hallazgos en la orina y el consumo de complemento, se realizó una biopsia renal (Figura 1), que dio el diagnóstico de glomerulonefritis postinfecciosa aguda. La



lesión fundamental era glomerular global y difusa, con glomérulos hiper celulares a expensas de polimorfonucleares, sin lesiones en el compartimento vascular ni tubulointersticial. Se obtuvo una muestra para inmunofluorescencia directa en la que se objetivaron depósitos glomerulares granulares de pared capilar periférica y subepiteliales de IgG, C3 y C1q. No había depósitos de IgA ni de IgM.

Tras este diagnóstico, se decidió reiniciar el tratamiento antituberculoso y no se inició tratamiento inmunosupresor. La evolución continuó siendo excelente. A los 21 días del inicio del fracaso renal, la función renal ya estaba normalizada por completo (Figura 2), sin hipoalbuminemia (albúmina 4,4 g/dL), el cociente de proteínas Cr era de 0,15 g/g Cr; el sedimento presentaba mínima hematuria y sin leucocituria y el paciente mínima hematuria y sin leucocituria, y el paciente ya había normalizado las cifras de presión arterial.

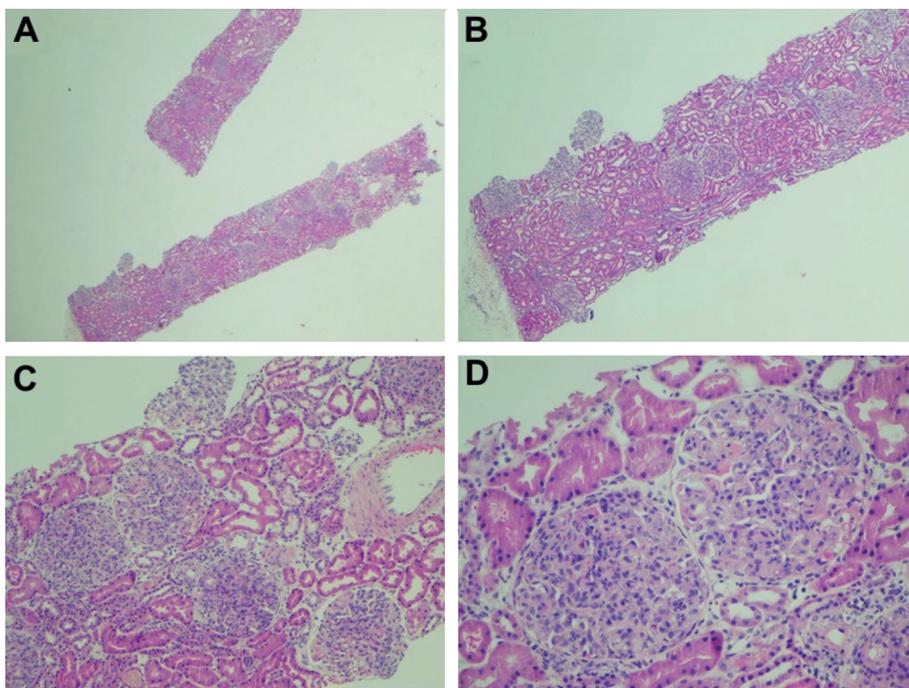


Figura 1. Biopsia renal. **A)** Se observan dos cilindros renales en los que se contabilizan 21 glomérulos, ninguno de ellos esclerosado. **B)** No se observan lesiones relevantes en el compartimento vascular ni tubulointersticial. La lesión fundamental es glomerular. **C)** A más aumento, se observa una afectación glomerular global y difusa, los glomérulos son hiper celulares, lobulados, con luces celulares poco patentes. No existe infiltrado inflamatorio intersticial, no se observan células gigantes ni granulomas. **D)** A más detalle, los glomérulos están compactos, con aumento de la lobularidad y de la celularidad a expensas de polimorfonucleares, se insinúa un engrosamiento de las asas capilares. No se observa proliferación extracapilar.



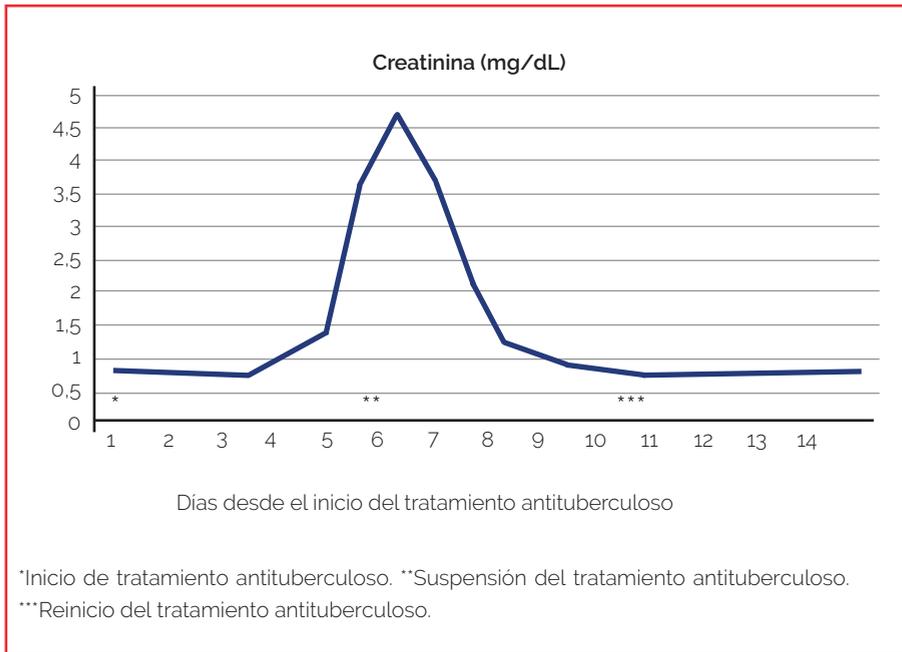


Figura 2. Evolución de la creatinina. El fracaso renal se produjo tras cinco días del inicio del tratamiento antituberculoso, asociado a manifestaciones sistémicas, por lo que se suspendió y se inició fluidoterapia, con posterior mejoría de la función renal, pero abundante proteinuria y consumo de complemento. Ante el resultado de glomerulonefritis postinfecciosa en la biopsia renal, se decidió reiniciar el tratamiento antituberculoso, manteniendo el paciente una función renal conservada.



DISCUSIÓN

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial¹, principalmente en los países en vías de desarrollo. La afectación renal no es frecuente, no obstante, se han descrito diversas formas de patología renal en pacientes con infección por tuberculosis:

- Lesión renal por infiltración: la tuberculosis urogenital es una de las formas más frecuentes de manifestación extrapulmonar de la infección tuberculosa. Consiste en la invasión de la parte medular por *M. tuberculosis*, destruyendo el parénquima, formando granulomas y diseminando hacia la vía urinaria. De forma inicial, se puede encontrar un patrón de deterioro de la función renal subagudo y con patrón histológico de nefritis tubulointersticial^{2,3}. Las formas más avanzadas cursan con afectación de la vía urinaria en forma de fibrosis-estenosis.
- Nefritis intersticial aguda por rifampicina u otro fármaco^{4,5}: reacción de hipersensibilidad idiosincrática.
- Amiloidosis secundaria: causada por el estímulo inflamatorio crónico de la infección por tuberculosis⁶.
- Se han descrito diferentes tipos de afectación glomerular asociadas a la tuberculosis o al tratamiento: glomerulonefritis membranosa⁷, nefropatía IgA⁸, glomerulonefritis mesangiocapilar⁹, glomerulonefritis rápidamente progresiva^{5,10} y glomerulonefritis aguda postinfecciosa¹¹.

Ante la diversidad de tipos de afectación renal en pacientes afectados con tuberculosis, si el paciente presenta alteración de la función renal, una vez descartada la obstrucción y prerenalidad, es recomendable realizar una biopsia renal para obtener el diagnóstico y los datos pronósticos, y así poder indicar un tratamiento óptimo.

En nuestro caso, previamente al inicio del tratamiento antituberculoso, el paciente presentaba una función renal normal y un sedimento inactivo. Tras cinco días de comenzar el tratamiento, se produjo el fracaso renal agudo, por lo que, junto con la clínica sistémica de fiebre, poliartralgias y exantema cutáneo, puede hacernos pensar en una afectación intersticial, ya sea en forma de nefritis alérgica o por invasión de la micobacteria. Además, dada la consecución temporal tras el inicio de tuberculostáticos, aumenta la sospecha de nefritis intersticial alérgica relacionada con rifampicina u otro fármaco. También podemos sospechar un componente de prerenalidad causado por la estricta restricción hídrica como tratamiento del SIADH secundario a la patología pulmonar. Sin embargo, con los datos de la orina y la exploración del paciente, se observa un síndrome nefrítico con proteinuria en rango nefrótico, datos que nos orientan a una afectación glomerular.



En este caso, en la biopsia, no se objetivó una afectación intersticial, tubular ni vascular, tampoco se observaron granulomas ni células gigantes. Con la biopsia, se obtuvo el diagnóstico de glomerulonefritis endocapilar aguda¹², que tradicionalmente se conoce como glomerulonefritis postinfecciosa aguda no estreptocócica. Se trata de un cuadro similar a la clásica glomerulonefritis postestreptocócica, pero causada por otros agentes infecciosos y suele cursar sin periodo de latencia, es decir, cuando la infección está activa. La glomerulonefritis postinfecciosa aguda¹³, a diferencia de lo que ocurre en niños que hasta el 80% suelen cursar con alteraciones urinarias asintomáticas, en adultos, puede cursar con un cuadro más agresivo, siendo más frecuente encontrar hipertensión, fracaso renal e incluso con necesidad de diálisis y mayor gravedad y duración de las alteraciones en la orina.

Igual que en nuestro caso, puede cursar con hipocomplementemia, pero menos constante y con activación del complemento por la vía clásica y la alterna y, aunque en este caso el estudio de autoinmunidad fue negativo, podríamos encontrarlos con positividad de crioglobulinemia, factor reumatoide, ANCA o anti-MBG.

El tratamiento¹⁴ se basa en erradicar la infección (que suele estar activa, a diferencia de la postestreptocócica) y tratamiento de soporte (antihipertensivos, diuréticos, terapia renal sustitutiva...) mientras se resuelve el proceso. No hay evidencia para utilizar tratamiento inmunosupresor, que además puede agravar el proceso infeccioso de base.

El pronóstico es muy variable, suele ser bueno si se erradica la infección. Los indicadores de mal pronóstico son la coexistencia de diabetes, otras comorbilidades y la presencia difusa de semilunas en la biopsia, así como la no erradicación de la infección.

Este paciente evolucionó satisfactoriamente con el tratamiento antituberculoso y no se añadió ningún tipo de tratamiento inmunosupresor. Necesitó dosis bajas de un antihipertensivo durante unas semanas, pero no precisó terapia renal sustitutiva en ningún momento. A las tres semanas del inicio de la afectación renal documentada, la función renal ya estaba normalizada por completo (Figura 2), sin hipoalbuminemia y con una proteinuria menor a 0,5 g/24 horas y menor hematuria. A los tres meses, evolucionó hacia una remisión completa: con desaparición de la proteinuria y hematuria, la función renal permaneció estable, en su Cr basal, en la analítica de control, tampoco se observó un consumo del complemento y, además, normalizó por completo las cifras de presión arterial, precisando suspender el tratamiento antihipertensivo.

Otro factor a tener en cuenta es el hecho de que se produjera afectación renal a los pocos días tras iniciar el tratamiento antituberculoso. Nos plantea la hipótesis de que, con este tratamiento, se produjera una ruptura de las micobacterias, y esta conllevara a una liberación de antígenos que activara el sistema inmunológico y,





junto a alguna predisposición genética e inmunológica del paciente, se provocara un estímulo antígeno-anticuerpo desmesurado.

Revisando la literatura, hay casos publicados en los que se produce una glomerulonefritis rápidamente progresiva tras iniciar tratamiento antituberculoso⁵⁻¹⁵, sin embargo, los autores achacaban la causa del daño renal a la rifampicina. Por una parte, en la biopsia de nuestro caso, no había proliferación extracapilar y, por otro lado, al reintroducir el tratamiento con la cuádruple terapia (entre ellos, rifampicina), la afectación renal continuó mejorando, hecho que va a favor de que la afectación glomerular fuera producida por inmunocomplejos producidos por antígenos de *M. tuberculosis*.



CONCLUSIONES

Con este caso, queremos señalar la importancia de analizar bien los parámetros analíticos sanguíneos y urinarios, ya que a veces, una clínica y una evolución típica de cuadros tan frecuentes como las glomerulonefritis tubulointersticiales alérgicas pueden enmascarar la presencia de otros procesos subyacentes. En este sentido, la realización de una biopsia renal temprana nos ayudará al diagnóstico, así como a orientar bien el tratamiento y el pronóstico.

Aunque la glomerulonefritis postestreptocócica es un cuadro típico de niños, como hemos visto en nuestro caso clínico, en adultos puede presentarse como un cuadro similar causado por otros agentes infecciosos. En la glomerulonefritis postinfecciosa la infección suele estar activa, por lo que cobra aún más importancia una buena orientación diagnóstica del cuadro de insuficiencia renal, ya que un tratamiento inadecuado puede poner en riesgo la vida del paciente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
2. Fernández-Vidal M, Canllavi Fiel E, Bada Bosch T, Trujillo Cuéllar H, García Martín F, Gutiérrez Martínez E, *et al*. Nefritis intersticial tuberculosa, un diagnóstico difícil que precisa de una alta sospecha. *Nefrología*. 2020;40(4):475-77.
3. Chapagain A, Dobbie H, Sheaff M, Yaqoob M M. Presentation, diagnosis, and treatment outcome of tuberculous-mediated tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*. 2011;79(6):671-7.
4. Fernández Juárez G, González Monte E, Caravaca Fontan F. Nefropatías Intersticiales. [Internet]. *Nefrología al día*. [Consultado 28 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/252>
5. Barat A, Oliva H, Ortiz A. Fracaso renal agudo inducido por rifampicina. *Nefrología*. 2001;21(1):1-98.
6. Castellano I, Gómez-Martino JR, Hernández MT, Novillo R, Covarsi A. Remisión de síndrome nefrótico por amiloidosis renal secundaria a tuberculosis pulmonar tras tratamiento tuberculostático. *Nefrología*. 2001;21(1):88-91.
7. Aragón P, Pando J, Hurtado ME, Asato C, Rodríguez J, Hurtado A. Glomerulonefritis membranosa secundaria a tuberculosis. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2003;16(1):4-9.
8. Ortmann J, Schiffel H, Lang SM. Partial clinical remission of chronic IgA nephropathy with therapy of tuberculosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135(24):1228-31.
9. Meyrier A, Valensi P, Sebaoun J. Mesangio-capillary glomerulonephritis and the nephrotic syndrome in the course of disseminated tuberculosis. *Nephron*. 1988;49(4):341-42.
10. Oxley Oxland J, Ensor J, Freercks R. Tuberculosis and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017221948.
11. Shribman JH, Eastwood JB, Uff J. Immune complex nephritis complicating miliary tuberculosis. *Br Med J*. 1983;287(6405):1593-4.
12. Farris AB. Glomerulonefritis aguda postinfecciosa. Glomerulonefritis en infecciones. En: Colvin R, ed. *Diagnóstico en patología: Enfermedades renales*. Marbán; 2014. p. 90-103.
13. Arroyo D, Mon C. Glomerulonefritis e Infecciones. [Internet]. *Nefrología al día*. [Consultado 28 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/370>



14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-276.
15. Hirsch DJ, Bia FJ, Kashgarian M, Bia MJ. Rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy. *Am J Nephrol.* 1983;3(1):7-10.



VASCULITIS ANCA ASOCIADAS: TERAPIA DE INDUCCIÓN

Laia Motera Pastor, María Pilar Rodríguez Corredor

Hospital General Universitario Doctor Balmis. Alicante.

Correspondencia:

Laia Motera Pastor

laia.mp93@gmail.com

RESUMEN

La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) es un grupo de trastornos caracterizados por inflamación y destrucción de vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño y por la presencia de ANCA circulantes. Se describe el caso de un paciente con una vasculitis ANCA asociada, su tratamiento y evolución clínica, y posteriormente se discuten las posibilidades y opciones más adecuadas para el tratamiento de inducción.

Palabras clave:

Vasculitis asociadas con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, tratamiento de inducción, fracaso renal agudo, hemorragia alveolar



INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) son un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación y destrucción de los pequeños vasos sanguíneos. Presentamos el caso de un paciente con vasculitis ANCA asociada, con deterioro importante de la función renal con necesidad de inicio de hemodiálisis y desarrollo de hemorragia alveolar.

En esta sesión, vamos a plantear las posibilidades en la terapia de inducción en el tratamiento de las vasculitis ANCA asociadas y vamos a discutir cuál es el tratamiento más adecuado según cada situación.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 70 años que consulta a su médico de atención primaria por molestias en el oído derecho y febrícula vespertina, diagnosticándose de otitis media derecha e iniciando tratamiento con azitromicina, ibuprofeno y corticoides sistémicos. Ante la ausencia de una mejoría sintomática del paciente, se solicita un control analítico, detectándose un fracaso renal agudo, por lo que es derivado a urgencias de su hospital de referencia, donde se confirma el fracaso renal agudo tipo II (creatinina [Cr] basal 1,1 mg/dL → Cr actual 3,3 mg/dL), además de un sedimento con proteinuria y microhematuria. Presenta una ecografía abdominal sin alteraciones. Se decide su ingreso para completar el estudio.

Como antecedentes médicos del paciente, destaca:

- No hay alergias medicamentosas conocidas.
- Exfumador desde hace 32 años y bebedor de 40 g/día. No hay otros tóxicos.
- Hipertensión arterial en tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II y dislipemia en tratamiento con simvastatina. No tiene diabetes *mellitus*.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve.
- Neumonía organizada criptogénica diagnosticada con biopsia en 2016, tratada con corticoides sistémicos y resolución completa.
- Tumor vesical tratado con electrocoagulación en diciembre de 2019, sin recaída en controles posteriores.
- Tratamiento habitual: simvastatina 20 mg/día, valsartán 160 mg/día, glicopirronio inhalado, omeprazol 20 mg/día.



1. Al inicio, ¿cuál de las siguientes opciones no figuraría como sospecha diagnóstica principal?

- a) Nefritis tubulointersticial aguda.
- b) Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- c) Glomerulonefritis postinfecciosa.
- d) **Nefropatía de cambios mínimos.**

La respuesta correcta es la d).

Con la presentación de este caso con fracaso renal agudo, proteinuria subnefrótica y microhematuria, no sospecharíamos una nefropatía de cambios mínimos, que se suele presentar como proteinuria en rango nefrótico. El resto debería estar entre nuestro diagnóstico diferencial.

Inicialmente, el fracaso renal agudo se atribuye a nefritis tubulointersticial aguda por antiinflamatorios no esteroideos, pero a los siete días de ingreso, dada la persistencia de deterioro de la función renal, con una Cr de 5,1 mg/dL y sedimento activo con hematuria y proteinuria subnefrótica (1,7 mg/g de Cr) se amplía el estudio.

2. Teniendo en cuenta el cuadro clínico, ¿realizaría una biopsia renal?

- a) **Sí, ya que es importante tanto para el diagnóstico primario como para la enfermedad recurrente, además aporta información pronóstica.**
- b) No, ya que se trata de una prueba invasiva en un paciente anciano y no va a cambiar la actitud.
- c) Sí, ya que aporta información pronóstica, por lo que esperaría a tener el resultado para iniciar el tratamiento más adecuado.
- d) Iniciaría el tratamiento y realizaría una biopsia renal solo si no existe una buena respuesta al mismo.

La respuesta correcta es la a).

Se debería realizar una biopsia renal, ya que nos aporta información para el diagnóstico, orienta el tratamiento y nos da información pronóstica.

Entre los resultados obtenidos (proteínograma normal, inmunoglobulina [Ig] G, IgM, IgA normal; complemento C3 normal, ligero descenso de C4; crioglobulinas débilmente positivas, Anticuerpos contra antígeno nuclear extraíble (ENAS) y anti-membrana basal glomerular [anti-MBG] negativos, serología negativa, ecocardiograma normal), destaca en la autoinmunidad ANCA mieloperoxidasa (MPO) positivos a título >739 CU, por lo que se decide realizar una biopsia renal. En la anatomía patológica, se objetivan resultados compatibles con glomerulonefritis rápidamente progresiva paucimune, con semilunas celulares en 12 de 13 glomérulos.



3. Tras ver el resultado de la biopsia, ¿qué tratamiento iniciaría?

- a) Corticoides + rituximab.
- b) Corticoides + ciclofosfamida.
- c) Corticoides + rituximab + ciclofosfamida.
- d) **Corticoides + recambio plasmático.**

La respuesta correcta es la d).

En nuestro paciente, se inicia tratamiento con bolus de 1 g de metilprednisolona intravenosa en tres días consecutivos, con posterior descenso a una dosis de corticoides de 1 mg/kg de peso y tres dosis de rituximab semanales. A pesar del tratamiento, persiste un deterioro progresivo de la función renal, llegando a una Cr de 7,5 mg/dL y sobrecarga de volumen. Además, el paciente presenta un episodio de hemoptisis, y en la radiografía de tórax, se objetiva la presencia de hemorragia alveolar, por lo que es trasladado a nuestro hospital (el Hospital General Universitario de Alicante).

4. Ante la mala evolución del paciente, ¿qué opción sería más adecuada?

- a) Cambiar a corticoides + ciclofosfamida.
- b) Continuar el mismo tratamiento.
- c) Suspender la inmunosupresión e iniciar la hemodiálisis.
- d) **Cambiar a corticoides + ciclofosfamida, realizar un recambio plasmático e iniciar la hemodiálisis.**

La opción correcta es la d).

A su llegada a nuestro hospital, se solicita una tomografía axial computarizada de alta resolución y una analítica completa con control de ANCA y linfocitos B. Se procede a la inserción del catéter femoral temporal y se inicia la plasmaféresis durante cuatro días consecutivos, seguido de sesiones intermitentes hasta completar un total de siete sesiones. Se inicia además la hemodiálisis, inicialmente a demanda y después programada en turno de martes, jueves y sábado.

Recibe a su llegada tres bolos de metilprednisolona (el primero, de 1.000 mg, y el segundo y el tercero, de 500 mg seguidos de metilprednisolona 80 mg intravenoso y, posteriormente, vía oral 40 mg) y se administra la primera dosis de ciclofosfamida por superficie corporal (0,650 mg/m²).

El paciente presenta una resolución clínica y radiológica de la hemorragia alveolar, con persistencia de deterioro de la función renal, con necesidades tanto metabólicas como por volumen de hemodiálisis.



Ante la estabilidad del paciente, se decide el alta hospitalaria, continuando en programa de hemodiálisis, y con seguimiento ambulatorio y tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida intravenosa (de forma ambulatoria), recomendando completar tres pulsos en total, disminuyendo la dosis por presencia de leucopenia.

Posteriormente, recomendamos también valorar administrar 1 g de rituximab tras completar ciclofosfamida en función de la clínica, la analítica y las poblaciones linfocitarias B, y monitorizar la función renal residual, aunque siga en hemodiálisis, por la posibilidad de recuperación.

DISCUSIÓN

Las vasculitis ANCA asociadas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación y la destrucción de los vasos sanguíneos de pequeño tamaño. Presentan etiología multifactorial, con una base genética, influencia ambiental y alteración en la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. Se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos ANCA circulantes, que son anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (pueden ser contra MPO o contra proteinasa 3 [PR3], que se encuentran en los gránulos primarios del neutrófilo)¹.

El 75% de las vasculitis ANCA asociadas presentan afectación renal, que se caracteriza por una glomerulonefritis rápidamente progresiva necrotizante pauciinmune².

Siempre que exista una clínica compatible con vasculitis, autoanticuerpos ANCA positivos y presencia de afectación renal, se debe plantear la realización de una biopsia renal, sin retrasar el inicio del tratamiento, ya que nos va a dar información importante tanto para el diagnóstico primario y la orientación del tratamiento como para la recurrencia y el pronóstico de la enfermedad.

En el tratamiento, existen dos partes diferenciadas:

- **Inducción** (3-6 meses): inicialmente, el objetivo es la rápida disminución de la inflamación y minimizar el daño tisular. El tratamiento inicial se realiza con glucocorticoides asociado a ciclofosfamida o rituximab. En pacientes con enfermedad refractaria (no presentan mejoría tras 4-6 semanas de tratamiento), se debería cambiar el agente inductor inicial (ciclofosfamida ↔ rituximab).
- **Mantenimiento** (durante los siguientes meses, hasta 24-48 meses): en esta parte, el objetivo es prevenir la recaída y controlar la actividad de la enfermedad.



Actualmente, existe discusión en el tratamiento de inducción para las vasculitis, en cuanto a qué fármaco sería el más apropiado en cada situación la utilidad del recambio plasmático en esta enfermedad. Se han publicado diversos ensayos clínicos que estudian diferentes terapias de inducción, que vamos a analizar a continuación.

Glucocorticoides

Su objetivo es disminuir la inflamación inicial. En presentaciones con glomerulonefritis, rápidamente progresiva o hemorragia alveolar, se debe iniciar tratamiento con: tres pulsos de metilprednisolona intravenosa (1.000-500 mg)/día, seguido de prednisona oral (1 mg/kg/día, con un máximo de 80 mg/día) durante 2-4 semanas. Posteriormente, se debe iniciar el descenso, hasta 5-10 mg al sexto mes.

El **estudio Pexivas**^{2,3} estudiaba el recambio plasmático asociado a corticoides en el tratamiento de las vasculitis ANCA asociadas, importante que presentaba características homogéneas entre tratamientos. De entre la población tratada, aproximadamente un 40% tenían afectación pulmonar (un número importante); además de los corticoides y el recambio plasmático, se combinaba el tratamiento con inmunosupresores: el 50% en tratamiento con ciclofosfamida intravenosa; el 34% en tratamiento con ciclofosfamida oral; y un 15% con rituximab. El ensayo incluía 704 pacientes, seguidos durante siete años.

Opciones de tratamiento:

- Con recambio plasmático.
- Sin recambio plasmático.
- Dosis estándar de corticoides.
- Dosis más bajas de corticoides (reduciendo el 50% en la segunda semana).

En este estudio, no se objetivaron diferencias significativas entre tratamientos en cuanto al recambio plasmático, y tampoco entre dosis de corticoides. Sí se vió una disminución del riesgo de infección severa en el primer año con dosis de corticoides más bajas.

Como limitaciones del estudio, se debe destacar que no se biopsiaba a los pacientes, por lo que no se sabía bien qué se estaba tratando.

Por este motivo, se debe plantear un tratamiento con dosis más bajas de corticoides.



Ciclofosfamida

Se trata de un régimen efectivo en más del 90% de los casos, pero su uso se encuentra limitado por la elevada toxicidad que presenta. Se debe mantener de 3-6 meses hasta la remisión. La administración puede ser oral o intravenosa.

En el **estudio CYCLOPS**⁴, un ensayo con 149 pacientes, aleatorizados a administración vía oral o intravenosa, no se apreciaron diferencias significativas en la remisión. Se objetivó una dosis acumulativa mayor en la administración oral. En la intravenosa, se vieron menos episodios de leucopenia. En la administración oral, se presentó menos riesgo de recaída, pero no se tradujo en una mejoría de la supervivencia ni en la función renal.

Se plantea el fármaco rituximab por la necesidad de explorar nuevas terapias de inducción, dada la elevada toxicidad de la ciclofosfamida. Se ha visto que es efectivo en el tratamiento de inducción, con unas tasas similares de efectos adversos que con la ciclofosfamida. Se debe recordar que el rituximab se retira mediante el recambio plasmático.

En el **estudio RAVE**⁵, se plantea rituximab frente a ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de las vasculitis ANCA asociadas. Se aleatorizan 197 pacientes a tratamiento con dosis de rituximab 375 mg/m² una vez a la semana durante cuatro semanas más placebo o dosis de ciclofosfamida 2 mg/kg/día más placebo; ambos grupos, acompañados de tres pulsos de metilprednisolona 1 g, seguidos de prednisona oral 1 mg/kg peso.

Conclusiones del estudio:

- Rituximab es inferior a ciclofosfamida en tratamiento de inducción, con tasas comparables de efectos adversos.
- En recidivas → más tasas de remisión entre los 6-12 meses con rituximab comparado con ciclofosfamida-azatioprina.
- En análisis de subgrupos → rituximab es superior en el tratamiento de pacientes con vasculitis PR3-ANCA.

Como limitaciones del estudio, se debe destacar que no incluía pacientes con afectación renal severa (Cr >4 mg/dL o 354 μmol/L) ni hemorragia alveolar severa, en estos pacientes existen datos limitados en inducción con rituximab y corticoides, por lo que se prefiere el tratamiento con ciclofosfamida y corticoides.



En el **estudio RITUXVAS**⁶, se planteaba el tratamiento con rituximab frente a ciclofosfamida en vasculitis ANCA asociadas. Se trata de un ensayo randomizado 3:1, con 44 pacientes de nuevo diagnóstico. Como opciones de tratamiento, figuran: corticoides en régimen estándar más rituximab 375 mg/m²/semana durante cuatro semanas más dos pulsos de ciclofosfamida frente a control: ciclofosfamida intravenosa de 3-6 meses seguido de azatioprina.

El objetivo primario es la remisión a los 12 meses y la presencia de efectos adversos severos.

En este estudio, si se incluyó a pacientes graves, además se incorporó a pacientes con un nuevo diagnóstico, y con enfermedad renal más severa, con necesidad de inicio de hemodiálisis.

Como conclusiones, se vió que rituximab combinado con dos pulsos de ciclofosfamida más corticoides era comparable a la ciclofosfamida en la inducción y en la tasa de efectos adversos.

Micofenolato mofetilo

El micofenolato no se suele utilizar en terapia de inducción de las vasculitis ANCA asociadas. En algunos estudios, se sugiere como terapia de inducción de primera línea en enfermedad leve/moderada.

En el **estudio MYCYC**⁷, sugieren tratamiento junto con corticoides en primera línea de inducción con enfermedad renal leve/moderada.

Tras el análisis de estos estudios, en el tratamiento de inducción entre rituximab y ciclofosfamida, llegamos a las siguientes conclusiones: se prefiere el tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con vasculitis ANCA asociada que se presentan con deterioro importante de la función renal al diagnóstico o con hemorragia alveolar; en estos pacientes, también se puede plantear combinar dos pulsos de ciclofosfamida con rituximab. Se prefiere el tratamiento con rituximab en las vasculitis PR3-ANCA asociadas, y en las recaídas de la enfermedad; también en niños/adolescentes, en mujeres y hombres interesados en su fertilidad y en ancianos frágiles⁸ (Tabla 1).



Tabla 1. Rituximab frente a ciclofosfamida en el tratamiento de inducción.

Rituximab	Ciclofosfamida
Niños o adolescentes	Dificultad para acceso a rituximab.
Mujeres en premenopausia y hombres interesados en su fertilidad	Glomerulonefritis severa (creatinina >4 mg/dL o >350 umol/L al diagnóstico) o hemorragia alveolar severa. Se puede considerar combinar dos pulsos de ciclofosfamida con rituximab
Anciano frágil	
Ahorrador de corticoides	
Recaída de enfermedad	
PR3-ANCA	

ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos; PR3: proteinasa 3.
Adaptación de las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2021.

Recambio plasmático

El objetivo del recambio plasmático es retirar ANCA y los mediadores inflamatorios. Hay que considerar la terapia de recambio plasmático en pacientes que precisan diálisis o con rápido deterioro de la función renal, o hemorragia alveolar.

El **estudio MEPEX⁹** se planteaba el recambio plasmático como terapia coadyuvante. Incluye a pacientes que presentaban deterioro importante de la función renal (Cr >5,8 mg/dL) y con realización de biopsia renal. Contaba con 137 pacientes aleatorizados a dos brazos de tratamiento. Opciones de tratamiento:

- Siete sesiones de recambio plasmático + ciclofosfamida + prednisona oral.
- Tres pulsos de metilprednisolona + ciclofosfamida + prednisona oral.

En definitiva, en este estudio, se objetivó mejor preservación de la función renal con recambio plasmático a tres meses y reducción de diálisis a un año. No se apreciaron diferencias en mortalidad o enfermedad renal crónica terminal a cuatro años.



En el **estudio PEXIVAS**^{2,3}, ya explicado anteriormente, se investigó el recambio plasmático asociado a corticoides en el tratamiento de las vasculitis ANCA asociadas. No se vieron diferencias significativas. No incluyó a pacientes graves ni con hemorragia alveolar.





CONCLUSIONES

Siempre que exista clínica compatible con vasculitis de pequeño vaso y se objetiven MPO o PR3-ANCA positivos y afectación renal, se debe considerar la realización de una biopsia renal, sin retrasar el inicio del tratamiento. Esta biopsia nos va a dar información importante tanto para el diagnóstico, como para el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

Si existe afectación renal severa (Cr >4 mg/dL) o hemorragia alveolar, los datos son limitados en inducción con rituximab y corticoides, por lo que se prefiere tratamiento con ciclofosfamida y corticoides. En este caso, también puede considerarse la combinación de rituximab y ciclofosfamida, ya que puede ser una buena opción.

La inducción con rituximab es superior en la recidiva de la enfermedad y en las vasculitis PR3-ANCA.

Se puede plantear la inducción con micofenolato como primera línea en MPO-ANCA con afectación renal leve-moderada, sin compromiso vital de otros órganos.

Debe considerarse el recambio plasmático en presentaciones más graves (Cr >5 mg/dL u oligúricos) o en hemorragia alveolar (mortalidad temprana alta).



BIBLIOGRAFÍA

1. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2019;75(1):124-37.
2. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, *et al.* Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:73.
3. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, *et al.* Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.
4. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suárez LF, Gregorini G, *et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
6. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20.
7. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):399-405.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-276.
9. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, *et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2180-8.



“DOCTOR, ME AHOGO”. DIÁLISIS PERITONEAL, INSUFICIENCIA CARDIACA Y AMILOIDOSIS

Elisa Pérez Bernat, Aurora Pérez Ys, Elena Giménez Civera, Francesc Moncho Francés, Miguel Ángel González Rico, José Luis Górriz

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

Correspondencia:

Elisa Pérez Bernat
eperezbernat@gmail.com

RESUMEN

La amiloidosis primaria o por cadenas ligeras es la amiloidosis sistémica más frecuente; se trata de una enfermedad en la que se produce de forma excesiva una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea que producen una cadena ligera monoclonal. Una de las consecuencias de esta patología es la disfunción cardíaca, la cual determina el pronóstico de estos pacientes. Queremos destacar la utilidad de la diálisis peritoneal continua ambulatoria como alternativa terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva avanzada debida a amiloidosis primaria.

Palabras clave:

Diálisis peritoneal, amiloidosis primaria, insuficiencia cardíaca, cadenas ligeras.



INTRODUCCIÓN

1. ¿Cuál es la amiloidosis sistémica más frecuente?

- a) **Amiloidosis primaria o por cadenas ligeras.**
- b) Amiloidosis secundaria.
- c) Amiloidosis hereditarias o familiares.

La respuesta correcta es la a).

La amiloidosis sistémica más frecuente es la amiloidosis primaria o por cadenas ligeras. La amiloidosis constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común el depósito extracelular de proteínas fibrilares que forman la sustancia amiloide¹.

Han sido identificadas más de 25 proteínas precursoras de la sustancia amiloide, y cada una de ellas se asocia a una enfermedad concreta¹.

Los datos epidemiológicos son poco conocidos, limitados a series de autopsias o a centros de referencia. En los países occidentales, la incidencia anual de amiloidosis primaria es de aproximadamente un caso por millón de personas.

Según el registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la amiloidosis es causa del 6% de los síndromes nefróticos del adulto y del 19% de los síndromes nefróticos en mayores de 65 años¹.

El 28% de las amiloidosis son debidas a la amiloidosis secundaria (reactiva a inflamación crónica), el 64% a la forma primaria y el 0,02% a la amiloidosis familiar o hereditaria¹.

El pronóstico, a pesar de los avances en el tratamiento, continúa siendo pobre, con una media de supervivencia de unos 12 a 18 meses. La identificación del tipo de amiloidosis es necesaria, ya que marca el pronóstico y condiciona el tratamiento¹.

La amiloidosis primaria por cadenas ligeras se caracteriza por una población clonal de células plasmáticas de la médula ósea que producen una cadena ligera monoclonal de tipo lambda o kappa como molécula intacta o fragmento. Un aumento en los niveles séricos de cadenas ligeras libres precede en años al desarrollo de la amiloidosis primaria².

Hay pocos pacientes con niveles altos de cadenas ligeras que desarrollan una amiloidosis, son necesarios otros factores, aunque se desconoce el mecanismo por el cual se produce la transformación de esta proteína en fibrilla amiloide y su posterior depósito en los tejidos².





Las sustituciones específicas de aminoácidos en las cadenas ligeras modifican su estructura y les confieren propiedades anormales para finalmente agregarse. La cadena ligera se pliega mal, en forma de hoja plegada. Esta proteína insoluble se deposita en los tejidos e interfiere con la función del órgano. La configuración en hoja plegada es responsable de la tinción con rojo Congo, necesaria para el diagnóstico de la amiloidosis primaria².

2. ¿Cuál es el factor pronóstico determinante en los pacientes que sufren amiloidosis primaria?

- a) La afectación renal.
- b) **La afectación cardíaca.**
- c) La afectación hepática.
- d) La afectación neuropática periférica o neurovegetativa.

La respuesta correcta es la b).

El riñón y el corazón son los dos órganos más afectados, hasta en un 70-60%. La afectación cardíaca es el factor pronóstico determinante, llegando a reducir la supervivencia de los pacientes a menos de 12 meses. Actualmente, la mayoría de tratamientos dirigidos a mejorar este aspecto de la enfermedad no han conseguido demostrar un beneficio sustancial².

Los pacientes que sufren amiloidosis primaria suelen ser mayores de 50 años. La astenia y la pérdida de peso son habituales al inicio de la enfermedad, pero el diagnóstico no se plantea hasta la afectación de algún órgano¹.

La afectación renal es precoz, se produce en un 70% de los pacientes con amiloidosis. La forma de presentación clínica habitual es en forma de síndrome nefrótico sin hematuria microscópica, asociada o no a insuficiencia renal¹.

Las manifestaciones cardíacas se dan en un 60% de los pacientes, los signos y síntomas cardiológicos son principalmente: derrame pleural o pericárdico, insuficiencia cardíaca (IC) congestiva, arritmias, bajo voltaje en el electrocardiograma y engrosamiento del tabique interventricular, valvular y moteado granular³.

También se afecta el hígado en un 25% en forma de hepatopatía colestásica. Se produce una neuropatía periférica en un 20% y una autónoma en un 15% de los pacientes con amiloidosis. También se produce una infiltración de tejidos blandos en un 15% y, en cuanto a signos dermatológicos, se suele observar púrpura en un 10% de los casos. La macroglosia es un signo patognomónico de la amiloidosis primaria³.



CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 58 años de edad en el que, como antecedente, destaca ser fumador de 60 paquetes al año. Acude al centro hospitalario con parestesias y mialgias en ambos miembros inferiores. Presenta un edema testicular bilateral y disfunción eréctil. En la última semana, ha sufrido un empeoramiento de las parestesias, aumento de disnea y dolor lumbar. Asocia pérdida de peso y de apetito. De forma concomitante, presenta macroglosia³.

3. ¿Cuál es la primera prueba que se debe solicitar ante una sospecha de amiloidosis primaria?

- a) Aspirado de médula ósea.
- b) **Inmunofijación en suero y orina.**
- c) Punción con aspiración de aguja fina de grasa subcutánea abdominal.
- d) Biopsia de recto.

La respuesta correcta es la b).

Es prioritario objetivar la presencia de una cadena ligera monoclonal en suero u orina. La inmunofijación en suero tiene una sensibilidad del 71%, y en orina, del 84%. Juntas presentan una sensibilidad del 99%¹.

Debemos tener en cuenta que los anticuerpos antikappa y antilambda no detectan la presencia de estas cadenas ligeras en todos los casos de amiloidosis primaria, porque los epítomos reconocidos por los anticuerpos específicos kappa pueden haberse perdido durante la formación de fibrillas. Es por ello por lo que hay que insistir en la búsqueda de una discrasia de células plasmáticas mediante inmunofijación de suero y orina¹.

El diagnóstico se basa en la detección de la sustancia amiloide. El tejido estudiado puede ser rectal, de grasa subcutánea, de mucosa gástrica, de glándulas salivales accesorias o renal¹. La microscopía óptica muestra las mismas características independientemente del tipo de amiloide. Suelen ser depósitos extracelulares, y aparecen como material amorfo, eosinófilo e hialino¹.

Las características tintoriales definen el amiloide, que necesariamente tiene que ser positivo para rojo Congo y con birrefringencia de color verde manzana en luz polarizada. Debemos tener en cuenta que el rojo Congo puede tener falsos positivos y negativos, es por ello que existen diferentes tipos de fluorescencia¹.

En cuanto a la analítica de sangre de nuestro paciente, destacaba la hipoalbuminemia y el deterioro de la función renal; con elevación de reactantes de fase aguda, de la NT-proBNP, de troponina T ultrasensible y de cadenas ligeras libres lambda en suero (Tabla 1).



Tabla 1. Analítica de sangre.

Analítica	Resultados
Filtrado glomerular estimado	60 mL/min/1,73 m ²
Urea	71 mg/dL
Proteínas totales	4,8 g/dL
Albumina	3,0 g/dL
Proteína C-reactiva	117,6 mg/L
Inmunoglobulinas:	
IgG	494 mg/dL
IgA	80 mg/dL
IgM	132 mg/dL
NT-proBNP	6.392 pg/mL
Troponina T ultrasensible	36,1 pg/mL
Cadenas ligeras:	
Cadenas ligeras totales kappa	96 mg/dL
Cadenas ligeras totales lambda	63 mg/dL
Cociente de cadenas ligeras totales kappa/lambda	1,53
Cadenas ligeras libres kappa	25,60 mg/L
Cadenas ligeras libres lambda	618,00 mg/L
Cociente de cadenas ligeras libres kappa/lambda	0,04
Proteinograma	Ausencia de bandas de aspecto clonal. Inmunofijación sérica: ausencia de componentes clonales

En la orina, destacaba: proteinuria, cadenas ligeras lambda elevadas, un componente monoclonal en orina del 5% y, en inmunofijación, un componente monoclonal de cadenas ligeras lambda totales y libres (Tabla 2).

En el aspirado de médula ósea, se observó grumo abundante y celularidad adecuada, con escasa cantidad de células plasmáticas (2%), sin displasias ni blastos.

En la biopsia de médula ósea, se objetivaron paredes vasculares con material eosinófilo amorfo, rojo Congo positivo y birrefringencia de color verde manzana con luz polarizada.



Tabla 2. Analítica de orina.

Analítica	Resultados
Proteínas totales en 24 h	1,48 g/24 h
Cadenas ligeras:	
Cadenas ligeras kappa	6,21 mg/dL (49,68 mg/24 h)
Cadenas ligeras lambda	4,43 mg/dL (35,44 mg/24 h)
Cociente kappa/lambda	1,40
Uroproteínograma	70% albúmina, componente monoclonal en orina 5%
Inmunofijación	Componente monoclonal de cadenas ligeras lambda totales y libres

En la aspiración de grasa subcutánea abdominal, se obtuvo un fragmento de tejido graso en el que no se identificó material amiloide. En la biopsia rectal, se vieron paredes engrosadas a espensas de material eosinófilo, rojo Congo positivo.

En la electromiografía, existía polineuropatía sensitiva y motora, subaguda axonal de predominio en miembros inferiores.

En la ecocardiografía, se objetivó un aumento del grosor del miocardio, un aumento granular o *sparkling* y engrosamiento valvular, disfunción diastólica, función preservada y ligero derrame pericárdico.

En la resonancia magnética cardíaca, se objetivó un patrón de amiloidosis cardíaca con hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica global y realce tardío de gadolinio en el miocardio.

En el electrocardiograma, se apreció un patrón típico de amiloidosis con afectación cardíaca, signos de bajos voltajes y bloqueo completo de la rama derecha por afectación del sistema de conducción⁴.

Con todos estos datos, nuestro paciente fue diagnosticado de amiloidosis primaria con afectación de tres órganos (riñón, corazón y polineuropatía).



4. ¿Cuál es el tratamiento de elección en la amiloidosis primaria?

- a) Bortezomib + dexametasona.
- b) Ciclofosfamida + dexametasona.
- c) Melfalán + dexametasona.
- d) **Quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos.**

La respuesta correcta es la d).

El objetivo del tratamiento es estabilizar o revertir el daño de los tejidos, así como inhibir la producción de cadenas ligeras en la célula plasmática clonal de la médula ósea⁴.

El trasplante está contraindicado en pacientes añosos, en pacientes con tensión arterial baja, IC grave y en los que tienen afectación de más de dos órganos. Nuestro paciente tenía afectación de tres órganos, por lo que se desestimó el trasplante. Tampoco era candidato a bortezomib por la polineuropatía severa que padecía. Por lo tanto, recibió cuatro ciclos de ciclofosfamida y dexametasona⁴. Se consiguió una respuesta hematológica parcial, sin respuesta a nivel orgánico.

Por otro lado, a los seis meses, el paciente presentó un deterioro funcional severo de la IC, la cual se vuelve refractaria al tratamiento convencional, además de asociar criterios de gravedad (NT-proBNP y troponinas elevadas). También padecía hipotensión y signos claros de sobrehidratación.

5. Ante este cuadro de IC congestiva refractaria, ¿qué habría que plantearse hacer?

Ante este estado de sobrehidratación mantenida, incluimos al paciente en el programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) con el objetivo de conseguir una ultrafiltración adecuada. Inició el programa un año después del diagnóstico de la amiloidosis primaria, con dos recambios que fueron modificándose según la respuesta clínica.

El paciente presentó una mejoría clínica sustancial en pocas semanas, observado en el aumento de la tensión arterial y en la mejoría del estado de hidratación cuantificado mediante bioimpedancia, además de objetivarse una disminución de la ingurgitación yugular y disminución de peso. También presentó una mejora de la clase funcional de la IC según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), redujo la NT-proBNP y mejoró su calidad de vida.

A los diez meses tras el inicio de la diálisis peritoneal, presentó una respuesta hematológica completa, una respuesta renal parcial y prácticamente desaparecieron los síntomas neurológicos. No volvió a tener agudizaciones de su IC ni ingresos hospita-



larios, ni tampoco precisó más tratamiento quimioterápico hasta 21 meses después, cuando se pautaron dos ciclos de bortezomib y dexametasona por macroglosia.

Después de tres años de seguimiento, el paciente seguía vivo, sin precisar más ingresos por IC o por causa cardiovascular. Mantuvo mejoría en la clasificación de la NYHA, y en la ecocardiografía y la resonancia magnética, también se observaba una moderada mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La inmunofijación en suero y orina se mantuvo negativa, y en la biopsia de médula ósea, se encontraron menos del 5% de células plasmáticas.

Un dato que nos llamó la atención fue obtener en el líquido peritoneal cadenas ligeras al límite de cuantificación con inmunofijación positiva.

DISCUSIÓN

La disfunción cardíaca en la amiloidosis primaria se debe a dos mecanismos: la infiltración extracelular de amiloide y el efecto tóxico directo de las cadenas ligeras circulantes sobre este órgano, el cual determina el pronóstico. A pesar de los avances en el tratamiento, la mortalidad se mantiene alrededor del 50% al año.

La IC en la amiloidosis primaria es generalmente progresiva y difícil de tratar. Los tratamientos convencionales con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, son generalmente mal tolerados, y el balance de eficacia/seguridad es cuestionable.

Con este caso, queríamos destacar la potencial utilidad de la DPCA como alternativa terapéutica en pacientes con IC congestiva avanzada debida a amiloidosis primaria. En el momento de inicio de la DPCA, el estado clínico del paciente era malo y el pronóstico a corto plazo ominoso. Conseguimos disminuir la severidad de la IC, que no presentara ninguna descompensación durante tres años, y una mejoría de la afectación extracardiaca y hematológica.

Por otro lado, mediante la realización de la técnica de diálisis peritoneal, observamos que el tamaño de las cadenas ligeras permitía su aclaramiento a través de los poros de la membrana peritoneal, ya que la proteína monoclonal se encontraba en el efluente del líquido de diálisis peritoneal. Este hecho nos hizo plantearnos la posibilidad de que esta técnica pudiera ser útil para ultrafiltrar las cadenas ligeras; sin embargo, se trata de un solo caso y serían necesarios más estudios para reproducir nuestros hallazgos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Nefrología. [Internet]. Madrid. SEN. [Acceso 7 Feb 2020]. Disponible en: <http://senefro.org>
2. Arias M, Aljama P, Egido de los Ríos J, Lamas S, Praga M, Serón D. *Hernando. Nefrología clínica*. 4ª ed. 2013. p. 511-9.
3. Núñez J, Teruel A, Quiñones-Torrelo C, García-Blas S, Carratalá A, Miñana G, *et al*. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a promising therapy for light chain amyloidosis with congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;223:807-9.
4. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):155-62.







NefroBERENAR

COLECCIÓN DE CASOS CLÍNICOS



SOCIEDAD VALENCIANA DE NEFROLOGÍA
SVN

