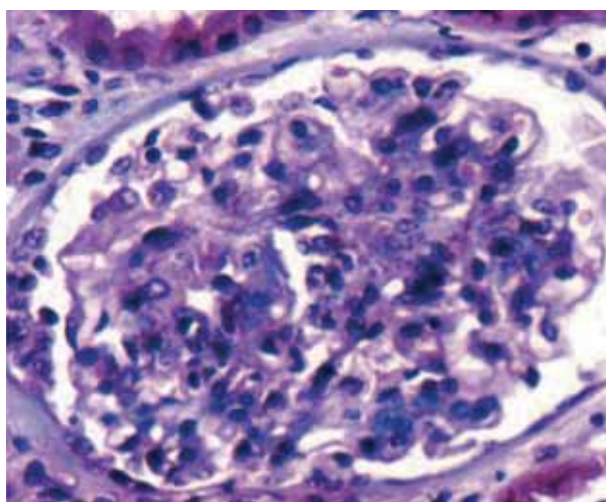


Incluida en ISI-WOK, MEDLINE, EMBASE, IME, IBECs, SCIELO

nefrología

Volumen 31 - Número 5 - 2011



**DIÁLISIS PERITONEAL Y SOSTENIBILIDAD
DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL**

**EQUIVALENCIA DE RESULTADOS ENTRE LAS TÉCNICAS
DE DIÁLISIS**

**ESTIMACIÓN DEL ESTADO DE HIDRATACIÓN
CON BIOIMPEDANCIA**

EL HOSPITAL DE DÍA MÉDICO DE NEFROLOGÍA

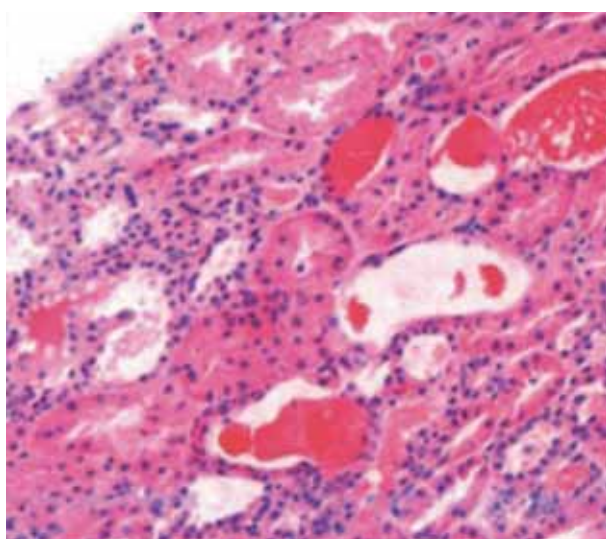
**CARCINOMA RENAL DE RIÑÓN NATIVO
EN TRASPLANTE RENAL**

REGRESIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES

**CONCENTRACIÓN DE DIGOXINA
FRENTE A FILTRACIÓN GLOMERULAR**

**REGISTRO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
EN CASTILLA Y LEÓN**

AFECTACIÓN RENAL EN LA ENFERMEDAD FALCIFORME



Revista Nefrología

Director: Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

Editor ejecutivo: Roberto Alcázar Arroyo

Subdirectores: Andrés Purroy Unanua, Ángel Luis Martín de Francisco, Fernando García López

Directores honorarios: Luis Hernando Avendaño, David Kerr, Rafael Matesanz Acedos

Grupo Editorial



Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

COMITÉ DE REDACCIÓN (Editores de Área Temática)

Nefrología experimental

A. Ortiz*
J. Egido de los Ríos
S. Lamas
J.M. López Novoa
D. Rodríguez Puyol
J.M. Cruzado

IRC-metabolismo Ca/P

E. Fernández*
J. Cannata Andía
R. Pérez García
M. Rodríguez
J.V. Torregrosa

Diálisis peritoneal

R. Selgas*
M. Pérez Fontán
C. Remón
M.E. Rivera Gorriñ
G. del Peso

Nefrología clínica

M. Praga*
J. Ara
J. Ballarín
G. Fernández Juárez
F. Rivera
A. Segarra

Hipertensión arterial

R. Marín*
J.M. Alcázar
L. Orte
R. Santamaría
A. Rodríguez Jornet

Hemodiálisis

A. Martín Malo*
P. Aljama
F. Maduell
J.A. Herrero
J.M. López Gómez
J.L. Teruel

Nefropatía diabética

F. de Álvaro*
J.L. Górriz
A. Martínez Castela
J.F. Navarro
J.A. Sánchez Tornero
R. Romero

Nefropatía y riesgo vascular

J. Díez*
A. Cases
J. Luño

Trasplante renal

J. Pascual*
M. Arias
J.M. Campistol
J.M. Grinyó
M.A. Gentil
A. Torres

Nefropatías hereditarias

R. Torra*
X. Lens
J.C. Rodríguez Pérez
M. Navarro
E. Coto
V. García Nieto

Calidad en Nefrología

F. Álvarez-Ude*
M.D. Arenas
E. Parra Moncasi
P. Rebollo
F. Ortega

Nefrología pediátrica

I. Zamora*
N. Gallego
A.M. Sánchez Moreno
R. Vilalta

Enfermedad renal crónica

A.L. Martín de Francisco*
A. Otero
E. González Parra
I. Martínez
J. Portolés Pérez

Fracaso renal agudo

F. Liaño*
F.J. Gainza
J. Lavilla
E. Poch

Nefropatología

J. Blanco*
I.M. García
E. Vázquez Martul
A. Barat Cascante

Nefrología Basada en la Evidencia

Vicente Barrio* (Director de Suplementos), Fernando García López (Asesor de Metodología). Editores: María Auxiliadora Bajo, José Conde, Joan M. Díaz, Mar Espino, Domingo Hernández, Ana Fernández, Milagros Fernández, Fabián Ortiz, Ana Tato.

Formación Continuada (revista NefroPlus)

Andrés Purroy*, R. Marín, J.M. Tabernero, F. Rivera, A. Martín Malo.

* Coordinadores de área temática.

COMITÉ EDITORIAL

A. Alonso
J. Arrieta
F.J. Borrego
D. del Castillo
P. Gallar
M.A. Frutos
D. Jarillo
V. Lorenzo
A. Mazuecos
A. Olié
L. Pallardo
J.J. Plaza
D. Sánchez Guisande
J. Teixidó

J. Alsina
P. Barceló
J. Bustamente
A. Darnell
P. García Cosmes
M.T. González
L. Jiménez del Cerro
J. Lloveras
B. Miranda
J. Olivares
V. Pérez Bañasco
L. Revert
A. Serra
F.A. Valdés

F. Anaya
A. Barrientos
A. Caralps
P. Errasti
F. García Martín
M. González Molina
I. Lampreabe
B. Maceira
J. Mora
J. Ortuño
S. Pérez García
J.L. Rodicio
L. Sánchez Sicilia
A. Vigil

J. Aranzábal
G. Barril
F. Caravaca
C. de Felipe
S. García de Vinuesa
A. Gonzalo
R. Lauzurica
J.F. Macías
E. Martín Escobar
J.M. Morales
R. Peces
J.M. Tabernero
A. Vallo
G. de Arriba

C. Bernis
E. Fernández Giráldez
F.J. Gómez Campderá
P. Gómez Fernández
E. Huarte
E. López de Novales
R. Marcén
J. Montenegro
A. Palma
L. Piera
J. Rodríguez Soriano
A. Tejedor

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

E. Burdmann (Brasil)
B. Canaud (Francia)
J. Chapman (Australia)
R. Coppo (Italia)
R. Correa-Rotter (México)

F. Cosío (USA)
G. Eknoyan (EE.UU.)
A. Felsenfeld (EE.UU.)
J.M. Fernández Cean (Uruguay)
J. Frazao (Portugal)

M. Ketteler (Alemania)
Levin, Adeera (Canadá)
Li, Philip K.T. (Hong Kong, China)
L. Macdougall (Gran Bretaña)
P. Massari (Argentina)

S. Mezzano (Chile)
B. Rodríguez Iturbe (Venezuela)
C. Ronco (Italia)
J. Silver (Israel)
P. Stevinkel (Suecia)

A. Wiecek (Polonia)
C. Zoccali (Italia)

JUNTA DIRECTIVA (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA)

Presidente:

Dr. D. Alberto Martínez Castela

Vicepresidenta:

Dr. D.ª Isabel Martínez

Secretario:

Dr. D. José Luis Górriz

Tesorera:

Dr. D.ª María Dolores del Pino

Vocales:

Dr. D.ª Gema Fernández Fresnedo

Dr. D.ª Elvira Fernández Giráldez

Dr. D. Julio Pascual

Dr. D. José María Portolés

Director Grupo Editorial Nefrología:

Dr. D. Carlos Quereda Rodríguez

Coordinador del Registro de Diálisis y Trasplante:

Dr. D. Ramón Saracho

Coordinadores de Docencia e Investigación:

Dr. D. Juan Francisco Navarro

Dr. D. Josep María Cruzado

Responsable de la selección de trabajos:

Dr. D.ª Rosa Sánchez Hernández

Web Nefrología:
E-mail Dirección Editorial:

Direcciones de interés:
www.revistanefrologia.com
revistanefrologia@senefro.org
cquereda.hrc@salud.madrid.org



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
Edificio Blurbis
08917 Badalona
Tel. 902 02 09 07 - Fax. 93 395 09 95

Rambla del Celler 117-119,
08190 Sant Cugat del Vallès, Barcelona
Tel. 93 589 62 64 - Fax. 93 589 50 77

Distribuido por:
E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.

SUSCRIPCIONES, PUBLICIDAD, EDICIÓN

Información y suscripciones:

Secretaría de la S.E.N. revistanefrologia@senefro.org
Tel. 902 929 210

Consultas sobre manuscritos:

soprote@revistanefrologia.com

© Copyright 2011. Grupo Editorial Nefrología. Reservados todos los derechos

• ISSN: 1989-2284

© Sociedad Española de Nefrología 2011. Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

La revista Nefrología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE UN ARTÍCULO EN NEFROLOGÍA

NEFROLOGÍA es la publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología y está referenciada en la Web of Knowledge del Institute for Scientific Information (ISI-WOK). Está incluida en las bases de datos bibliográficas, MEDLINE, EMBASE, IME, IBECs y SCIELO. Los sumarios se reproducen en Current Contents-Clinical Practice, Current Advances in Biological Sciences y en otras publicaciones del ISI. Desde la propia Web de NEFROLOGÍA puede accederse a los textos íntegros, incluida la versión inglesa de los números ordinarios; también los textos íntegros originales están incluidos en SciELO (scielo.isciii.es/scielo.php). En Excerpta Medica y en PubMed se encuentran los resúmenes en inglés. NEFROLOGÍA publica artículos de investigación básica o clínica relacionados con nefrología, hipertensión arterial, diálisis y trasplante renal. Se rige por el sistema de revisión por pares, y todos los trabajos originales se someten a evaluación interna y a revisiones externas. NEFROLOGÍA suscribe las normas de publicación del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

El idioma de la Revista es el español, y se admiten artículos en inglés de autores que no son de habla hispana. Todos los contenidos de los números regulares disponen también de su versión a texto completo en inglés, de acceso libre en la Web de la Revista, al igual que la versión original. NEFROLOGÍA publica al año 6 números regulares, cada dos meses, y dispone de una edición de Formación Continuada (NEFROPLUS) y de una serie de suplementos y números extraordinarios sobre temas de actualidad, incluyendo los números de NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA.

NEFROLOGÍA se encuadra en el Grupo Editorial Nefrología, órgano de la Sociedad Española de Nefrología que coordina la producción de ediciones impresas o en formato digital para transmisión de pensamiento científico nefrológico y formación continuada en Nefrología.

Todos los contenidos y material complementario publicados en NEFROLOGÍA, NEFROPLUS y otras ediciones de NEFROLOGÍA o del Grupo Editorial Nefrología, se incluyen en el sitio Web de NEFROLOGÍA (www.revistanefrologia.com) de acceso libre y gratuito, en el que se especifican el procedimiento de envío y las normas completas requeridas para la publicación de un artículo en la Revista.

RULES OF PUBLICATION IN NEFROLOGIA

NEFROLOGÍA is the official publication from the Spanish Society of Nephrology (SEN) and is a cited reference in the Institute for Scientific Information Web of Knowledge (ISI-WOK). It is included in the bibliographic databases MEDLINE, EMBASE, IME, IBECs and SCIELO. The articles' tables of contents are reproduced in Current Contents-Clinical Practice, Current Advances in Biological Sciences and other ISI publications. Full versions of the texts, (including English versions of regular issues) can be accessed from the NEFROLOGÍA Web site. Some full versions are also included in SciELO (scielo.isciii.es/scielo.php). The abstracts in English are found in Excerpta Medica and PubMed. NEFROLOGÍA publishes basic or clinical research papers associated with nephrology, arterial hypertension, dialysis and kidney transplantation. All articles undergo a peer revision process, and all original texts are both assessed internally and proof-read externally. NEFROLOGÍA endorses the publication rules used by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

The Journal's main language of publication is Spanish, and articles written in English by non-Hispanic authors are accepted. All contents of the regular issues are also available in English, and are easily accessible on the Journal's Web site, along with the original version. NEFROLOGÍA publishes six issues per year (one every two months). There is also a Continuing Education edition (NEFROPLUS) and a series of special editions about topical subjects, such as EVIDENCE-BASED NEPHROLOGY issues.

NEFROLOGÍA belongs to the Grupo Editorial Nefrología publisher, which is a SEN member that manages printed and digital issues to publish scientific opinions regarding nephrology and continuing education in this area.

All of the contents and additional material published in NEFROLOGÍA, NEFROPLUS and other editions from Nefrología or Grupo Editorial Nefrología are included on the NEFROLOGÍA Web site (www.revistanefrologia.com) (free access). Information regarding the method for sending papers and the complete rules of publication in the journal can be easily accessed from the site.

¡Visítanos en Internet!

Entra en la Web
y descubre las posibilidades
de esta herramienta.

Búsqueda instantánea de la
colección completa de NEFROLOGÍA
desde 1981 hasta la actualidad.



<http://www.revistanefrologia.com>

Incluida en ISI-WOK, MEDLINE, EMBASE, IME, IBECs, SCIELO



Volumen 31 - Número 5 - 2011

EDITORIAL

505 • La diálisis peritoneal es la mejor alternativa coste-efectiva para la sostenibilidad del tratamiento con diálisis

J. Arrieta, A. Rodríguez-Carmona, C. Remón, M. Pérez-Fontán, F. Ortega, J.A. Sánchez Tomero, R. Selgas

REVISIÓN CORTA

514 • El complejo escenario de las alteraciones de metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica

N. Mejía, P. Roman-García, A.B. Miar, B. Tavira, J.B. Cannata-Andía

ARTÍCULOS ESPECIALES

520 • La evidencia actual demuestra una equivalencia de resultados entre las técnicas de diálisis

C. Remón-Rodríguez, P.L. Quirós Ganga

528 • Impacto económico del tratamiento con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica

R. Ramos, R. Alcázar, A. Otero, A.L. Martín de Francisco, M.D. del Pino

ORIGINALES

537 • Estimación del estado de hidratación mediante bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia en la enfermedad renal crónica avanzada

F. Caravaca, C. Martínez del Viejo, J. Villa, R. Martínez Gallardo, F. Ferreira

545 • Recuperando actividad e ilusión: el hospital de día médico de nefrología

C. Remón Rodríguez, P.L. Quirós Ganga, J. González-Outón, R. del Castillo Gámez, A.L. García Herrera, M.G. Sánchez Márquez, en representación del Equipo Multidisciplinario para la Organización y Gestión del Hospital de Día Médico de Nefrología

560 • Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica

J.M. López Gómez, B. Sacristán Enciso, M. Micó, F. Arias Meneses, F. de Sande Medel, S. Alejo

567 • Diagnóstico y tratamiento precoz del carcinoma renal de riñón nativo en trasplante renal

T. García Álvarez, A. Mazuecos Blanca, N. Navas García, L. Calle García, E. Vallejos Roca, A. Moreno Salazar, J. Soto Villalba, R. Collantes Mateos, M. Rivero Sánchez

573 • Eficiencia diagnóstica de la predicción de concentraciones de digoxina en función de la tasa de filtración glomerular mediante un modelo hiperbólico

J. González-López, J.C. Tutor

579 • Características de los pacientes registrados con enfermedad renal crónica en Castilla y León y análisis de supervivencia de los trasplantados y de sus injertos

A. Dorado Díaz, C. Estébanez Álvarez, P. Martín Pérez, C. Fernández Renedo, R. González Fernández, M.P. Galindo Villardón, J.C. Espinosa Gutiérrez

ORIGINAL BREVE

587 • Papel del nefrólogo en la acidosis láctica grave por metformina

L. Gómez-Navarro, G. de Arriba, M. Sánchez-Heras, K.M. Pérez del Valle, B. Hernández-Sevillano, M.A. Basterrechea, S. Tallón, M. Torres-Guinea, J.R. Rodríguez-Palomares

REVISIÓN

591 • Afectación renal en la enfermedad falciforme

K. López Revuelta, M.P. Ricard Andrés

CASO CLÍNICO

602 • Regresión de la calcificación vascular en un paciente tratado con cinacalcet: informe de un caso

M. Salgueira, A.I. Martínez, J.A. Milán



Imágenes de portada. Ver en página 618 de este número. Papel de la necrosis tubular aguda por cilindros hemáticos en la glomerulonefritis proliferativa endocapilar. M.D. Sánchez de la Nieta, et al. *Nefrología* 2011;31(5):618-9.

La explicación de las imágenes puede consultarse en el texto del artículo.

CARTAS AL DIRECTOR

A) Comentarios a artículos publicados

- 607 • **Commentary on: Treatment of HCV infection in chronic kidney disease**
S.M. Alavian
- 607 • **Respuesta al comentario sobre el Manejo de la infección por el virus de la hepatitis C en la enfermedad renal crónica**
R. García Agudo, S. Aoufi Rabih
- 608 • **Cyclophosphamide-induced lupus flare?: the role of C4 and interferon-gamma in lupus flare**
S.J. Park, J.H. Kim, T.S. Ha, J.I. Shin
- 609 • **Brote lúpico durante la inducción con ciclofosfamida en la nefropatía lúpica proliferativa difusa**
M. Heras, A. Saiz, M.J. Fernández-Reyes, R. Sánchez, P. Zurita, C. Urrego

B) Comunicaciones breves de investigación o experiencias clínicas

- 610 • **Acidosis láctica grave por metformina: utilidad de la medición de niveles y terapia con hemodiálisis de alto flujo**
M.A. Martín Gómez, M.D. Sánchez Martos, S.A. García Marcos, J.L. Serrano Carrillo de Albornoz
- 611 • **Alerta ante medicación inesperada en hemodiálisis**
L. Quiñones Ortiz, A. Suárez Laurés, A. Pobes Martínez, M. de la Torre, A. Torres Lacalle, R. Forascepi Roza
- 612 • **Effect of fluorescein on renal function among diabetic patients**
M.J. Alemzadeh-Ansari, S.S. Beladi-Mousavi, M. Feghhei
- 613 • **Valoración de la resistencia a gentamicina tras su uso diario en curas de catéteres peritoneales**
E. Iglesias Lamas, O. Conde Rivera, J. Santos Nores, M.P. Borrajo Prol
- 614 • **Tratamiento multidisciplinar. Una opción terapéutica en la calcifilaxis**
O. Conde Rivera, M. Camba Caride, E. Novoa Fernández, M. Borrajo Prol, J. Santos Nores, E. Iglesias Lamas, W. López Alarcón

C) Casos clínicos breves

- 616 • **Varicela herpes zóster: complicación en una vasculitis ANCA positiva**
M.A. Suárez Santisteban, M.V. García-Bernalt Funes, M. Mora Mora, R.A. Novillo Santano, G. Rangel Hidalgo, C. Cebrián
- 618 • **Papel de la necrosis tubular aguda por cilindros hemáticos en la glomerulonefritis proliferativa endocapilar**
M.D. Sánchez de la Nieta, L. González, E. Olazo, S. Anaya, M. Arrambarri, A. Romera, C. Vozmediano, I. Ferreras, F. Rivera
- 619 • **Endocarditis de Libman-Sacks e insuficiencia aórtica grave en un paciente con lupus eritematoso sistémico en diálisis peritoneal**
Y. Barreiro Delgado, I. García Méndez, N. Martín Alemany, J. Calabia Martínez, M. Morales Fornos, M. Fuertes, M. Vallès Rats
- 621 • **Hemólisis intravascular y fracaso renal**
C. Rosado Rubio, P. Fraile Gómez, P. García Cosmes, R. Díez Bandera, C. González Álvarez
- 622 • **Tuberculosis de localización atípica en trasplantados renales**
C. Rosado Rubio, P. García Cosmes, P. Fraile Gómez, S. Valverde Martínez, R. Díez Bandera, C. González Álvarez, A. Iglesias Gómez
- 624 • **Caso clínico: paciente en diálisis peritoneal con líquido peritoneal turbio tras la toma de antagonistas del calcio**
M.C. Viñolo López, P.C. Gutiérrez Rivas, A. Liébana Cañada, J.M. Gil Cunquero, E. Merino García
- 625 • **Chemical peritonitis in a patient treated with icodextrin and intraperitoneal vancomycin**
C. Freitas, A. Rodrigues, M.J. Carvalho, A. Cabrita

XXXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Nefrología

Jaén, 7-9 de abril de 2011

Jornadas Andaluzas de Diálisis Peritoneal

Antequera, 25 de junio de 2011

Included in ISI-WOK, MEDLINE, EMBASE, IME, IBECs, SCIELO

nefrología

Volume 31 - Number 5 - 2011

EDITORIAL

- 505 • Peritoneal dialysis is the best cost-effective alternative for maintaining dialysis treatment**

J. Arrieta, A. Rodríguez-Carmona, C. Remón, M. Pérez-Fontán, F. Ortega, J.A. Sánchez Tomero, R. Selgas

SHORT REVIEW

- 514 • Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a complex scenario**

N. Mejía, P. Roman-García, A.B. Miar, B. Tavira, J.B. Cannata-Andía

SPECIAL ARTICLES

- 520 • Current evidence shows that survival outcomes are equivalent for dialysis techniques**

C. Remón-Rodríguez, P.L. Quirós Ganga

- 528 • Economic impact of vitamin D treatment on chronic kidney disease patients**

R. Ramos, R. Alcázar, A. Otero, A.L. Martín de Francisco, M.D. del Pino

ORIGINALS

- 537 • Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease**

F. Caravaca, C. Martínez del Viejo, J. Villa, R. Martínez Gallardo, F. Ferreira

- 545 • Recovering activity and illusion: the nephrology day care unit**

C. Remón Rodríguez, P.L. Quirós Ganga, J. González-Outón, R. del Castillo Gámez, A.L. García Herrera, M.G. Sánchez Márquez, en representación del Equipo Multidisciplinario para la Organización y Gestión del Hospital de Día Médico de Nefrología

- 560 • Serum cystatin C and microalbuminuria in the detection of early-stage vascular and renal damage, in at-risk patients without chronic kidney disease**

J.M. López Gómez, B. Sacristán Enciso, M. Micó, F. Arias Meneses, F. de Sande Medel, S. Alejo

- 567 • Early diagnosis and treatment of renal cell carcinoma of native kidney in kidney transplantation**

T. García Álvarez, A. Mazuecos Blanca, N. Navas García, L. Calle García, E. Vallejos Roca, A. Moreno Salazar, J. Soto Villalba, R. Collantes Mateos, M. Rivero Sánchez

- 573 • Diagnostic accuracy of a hyperbolic model in predicting digoxin concentrations based on glomerular filtration rates**

J. González-López, J.C. Tutor

- 579 • Characteristics of patients registered with chronic renal disease in Castilla y León and survival analysis of transplanted patients and their grafts**

A. Dorado Díaz, C. Estébanez Álvarez, P. Martín Pérez, C. Fernández Renedo, R. González Fernández, M.P. Galindo Villardón, J.C. Espinosa Gutiérrez

SHORT ORIGINAL

- 587 • The nephrologist's role in metformin-induced lactic acidosis**

L. Gómez-Navarro, G. de Arriba, M. Sánchez-Heras, K.M. Pérez del Valle, B. Hernández-Sevillano, M.A. Basterrechea, S. Tallón, M. Torres-Guinea, J.R. Rodríguez-Palomares

REVIEW

- 591 • Kidney abnormalities in sickle cell disease**

K. López Revuelta, M.P. Ricard Andrés

CASE REPORT

- 602 • Regression of vascular calcification in a patient treated with cinacalcet: A case report**

M. Salgueira, A.I. Martínez, J.A. Milán



Front page images. See page 618 of this issue. Role of acute tubular necrosis with blood casts during endocapillary proliferative glomerulonephritis. M.D. Sánchez de la Nieta, et al. *Nefrología* 2011;31(5):618-9. The image description can be found in the text of this article

LETTERS TO THE EDITOR

A) Comments on published articles

- 607 • **Commentary on: Treatment of HCV infection in chronic kidney disease**
S.M. Alavian
- 607 • **Response to the comment made on Treatment of HCV infection in chronic kidney disease**
R. García Agudo, S. Aoufi Rabih
- 608 • **Cyclophosphamide-induced lupus flare?: the role of C4 and interferon-gamma in lupus flare**
S.J. Park, J.H. Kim, T.S. Ha, J.I. Shin
- 609 • **Cyclophosphamide-induced lupus flare in diffuse proliferative lupus nephropathy**
M. Heras, A. Saiz, M.J. Fernández-Reyes, R. Sánchez, P. Zurita, C. Urrego

B) Brief papers on research and clinical experiments

- 610 • **Metformin-induced lactic acidosis: usefulness of measuring levels and therapy with high-flux haemodialysis**
M.A. Martín Gómez, M.D. Sánchez Martos, S.A. García Marcos, J.L. Serrano Carrillo de Albornoz
- 611 • **Warning against unexpected medication in haemodialysis**
L. Quiñones Ortiz, A. Suárez Laurés, A. Pobes Martínez, M. de la Torre, A. Torres Lacalle, R. Forascepi Roza
- 612 • **Effect of fluorescein on renal function among diabetic patients**
M.J. Alemzadeh-Ansari, S.S. Beladi-Mousavi, M. Feghhei
- 613 • **Assessing resistance to gentamicin following its daily use to treat peritoneal catheter infections**
E. Iglesias Lamas, O. Conde Rivera, J. Santos Nores, M.P. Borrajo Prol
- 614 • **Multidisciplinary treatment. A therapeutic option to treat calciphylaxis**
O. Conde Rivera, M. Camba Caride, E. Novoa Fernández, M. Borrajo Prol, J. Santos Nores, E. Iglesias Lamas, W. López Alarcón

C) Brief case reports

- 616 • **Varicella zoster virus: complications in an ANCA-positive vasculitis**
M.A. Suárez Santisteban, M.V. García-Bernalt Funes, M. Mora Mora, R.A. Novillo Santano, G. Rangel Hidalgo, C. Cebrián
- 618 • **Role of acute tubular necrosis with blood casts during endocapillary proliferative glomerulonephritis**
M.D. Sánchez de la Nieta, L. González, E. Olazo, S. Anaya, M. Arrambarri, A. Romera, C. Vozmediano, I. Ferreras, F. Rivera
- 619 • **Libman-Sacks endocarditis and severe aortic regurgitation in a patient with systemic lupus erythematosus in peritoneal dialysis**
Y. Barreiro Delgado, I. García Méndez, N. Martín Alemany, J. Calabia Martínez, M. Morales Fornos, M. Fuertes, M. Vallès Rats
- 621 • **Intravascular haemolysis and renal failure**
C. Rosado Rubio, P. Fraile Gómez, P. García Cosmes, R. Díez Bandera, C. González Álvarez
- 622 • **Atypical localisation of tuberculosis in kidney transplants**
C. Rosado Rubio, P. García Cosmes, P. Fraile Gómez, S. Valverde Martínez, R. Díez Bandera, C. González Álvarez, A. Iglesias Gómez
- 624 • **Clinical case: peritoneal dialysis patient with cloudy peritoneal fluid following administration of calcium antagonists**
M.C. Viñolo López, P.C. Gutiérrez Rivas, A. Liébana Cañada, J.M. Gil Cunquero, E. Merino García
- 625 • **Chemical peritonitis in a patient treated with icodextrin and intraperitoneal vancomycin**
C. Freitas, A. Rodrigues, M.J. Carvalho, A. Cabrita

39th Conference of the Andalusian Society of Nephrology

Jaén, 7-9 April 2011

Andalusian Conference on Peritoneal Dialysis

Antequera, 25 June 2011

La diálisis peritoneal es la mejor alternativa coste-efectiva para la sostenibilidad del tratamiento con diálisis

J. Arrieta, A. Rodríguez-Carmona, C. Remón, M. Pérez-Fontán, F. Ortega, J.A. Sánchez Tomero, R. Selgas

Grupo de Apoyo al Desarrollo de la Diálisis Peritoneal en España

Nefrología 2011;31(5):505-13

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.11103

INTRODUCCIÓN

La sostenibilidad de nuestro sistema sanitario es un tema cada vez más debatido, y no sólo por la actual crisis económica. Los nefrólogos hemos sido desde hace tiempo sensibles a este problema^{1,2}, que ha motivado un Suplemento Extraordinario de NEFROLOGÍA en el año 2010, además de otros artículos más recientes³⁻⁵.

En la tabla 1 se ofrece una idea de la magnitud del problema.

Comparativamente, el coste anual por paciente sometido a terapia sustitutiva renal (TSR) con diálisis es muy superior al de muchas otras enfermedades crónicas, y su impacto en el presupuesto del sistema nacional de salud es muy alto. Únicamente 46.000 pacientes, el 0,1% de la población, consumen el 2,5% del presupuesto sanitario.

Conseguir dicha sostenibilidad es un tema prioritario que debería ocupar a los responsables de los servicios de nefrología, a las Sociedades científicas, a los gestores sanitarios públicos y privados, a la Administración y, desde luego, a los pacientes.

Pero hay detalles que no se quieren ver. Es cierto que en España somos un referente en trasplante renal, pero ésta es una terapia que no se aplica al 80% de los pacientes, cada vez más ancianos, que inician diálisis. Aunque mucho menos mediática, la terapia más eficiente de la enfermedad renal crónica es la prevención secundaria que evite o reduzca la llegada de pacientes a diálisis o a trasplante. No vamos tampoco a discutir que el trasplante renal es la terapia sustitutiva más eficiente. Pero limitándonos a la diálisis, o sea, a la terapia de

elección para el 80% de los incidentes en TSR, deberíamos intentar aclarar ciertos errores sobre costes y efectividades.

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL

Al margen del trasplante renal, la mayoría de los registros de todo el mundo muestran que la hemodiálisis (HD) y la diálisis peritoneal (DP) domiciliaria ofrecen resultados de supervivencia muy similares a largo plazo, aunque la DP presenta mejores resultados que la HD durante los primeros años de tratamiento^{6,7}, seguramente relacionados con el mejor mantenimiento de la función renal residual que ofrece la DP.

Algo similar podemos observar en nuestro país. En la figura 1, obtenida del último registro nacional, se muestra la evolución de la mortalidad y que consistentemente, año tras año, indica la mejor supervivencia del trasplante frente a las modalidades de diálisis. Pero también se puede apreciar que la DP domiciliaria supera siempre en supervivencia a la HD. En un tratamiento sustitutivo vital, sólo la supervivencia ajustada por calidad de vida es un indicador definitivo. Puede argumentarse que los datos del registro nacional no están ajustados. Pero recientemente, esta misma Revista publicaba datos del Registro de las Islas Canarias con todos los pacientes incidentes entre 2006 y 2009 (figura 2, referencia 7). Puede comprobarse que los pacientes en DP tienen mayor supervivencia, no sólo al inicio del tratamiento, sino también mantenida a los 46 meses de seguimiento. Y esta situación se mantiene en todos los subgrupos analizados, mayores y menores de 65 años, hombres y mujeres, diabéticos o no diabéticos.

CALIDAD DE VIDA EN DIÁLISIS

La calidad de vida percibida por el paciente suele ser mejor en DP, incluso en los ancianos^{8,9}. También es mejor en HD do-

Correspondencia: Javier Arrieta Lezama

Grupo de Apoyo al Desarrollo de la Diálisis Peritoneal en España.
jarrietal@senefro.org

Tabla 1. Costes sanitarios de diferentes enfermedades crónicas en España

Enfermedades	N.º de pacientes	Porcentaje de enfermos por total población	Porcentaje de presupuesto total SNS	Coste anual medio por paciente	Fuente
Terapia sustitutiva renal	45.000	0,1%	2,50%	47.000 € (HD) 32.000 € (DP)	BAP Evaluación económica TRS
Asma	4.500.000	9,70%	5%	1.950 €	ASMACOST
VIH	100.000	0,2%	0,40%	5.400-7.500 €	Ministerio de Sanidad
EPOC	1.500.000	3,25%	2%	1.876 €	SEPAR

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNS: sistema nacional de salud.

miciliaria, en ambos casos con una estrecha relación con un sesgo de selección de pacientes¹⁰. En el estudio de NECO-SAD¹¹, los coeficientes de calidad de vida eran 59,1 y 54,0, limitándose a la calidad estrictamente relacionada con la salud (no la adaptación social, familiar o laboral, que son mejores en terapias domiciliarias).

Uno de los factores más importantes en el ajuste por calidad de vida son los ingresos y las estancias hospitalarias. Durante estos días el coeficiente de ajuste por calidad de los años de vida ganados es nulo. Y la DP domiciliaria tiene unos tres días menos por paciente y año de estancias hospitalarias (figura 3).

CÁLCULO DE COSTES EN DIÁLISIS

Dejando de nuevo a un lado el trasplante renal, modalidad de TSR que debe ser utilizada siempre que existan órganos y que las características del paciente lo permitan, es un hecho demostrado en múltiples publicaciones realizadas tanto en España como en el resto del mundo, que la DP domiciliaria es la alternativa de diálisis que mejor contribuye a la sostenibilidad de dicho tratamiento^{5,12,13}.

Los análisis de costes suelen tener muchos problemas metodológicos, que se resumen en un «Editorial» reciente¹⁴. El primer punto que debe tenerse en cuenta es que al evaluar los

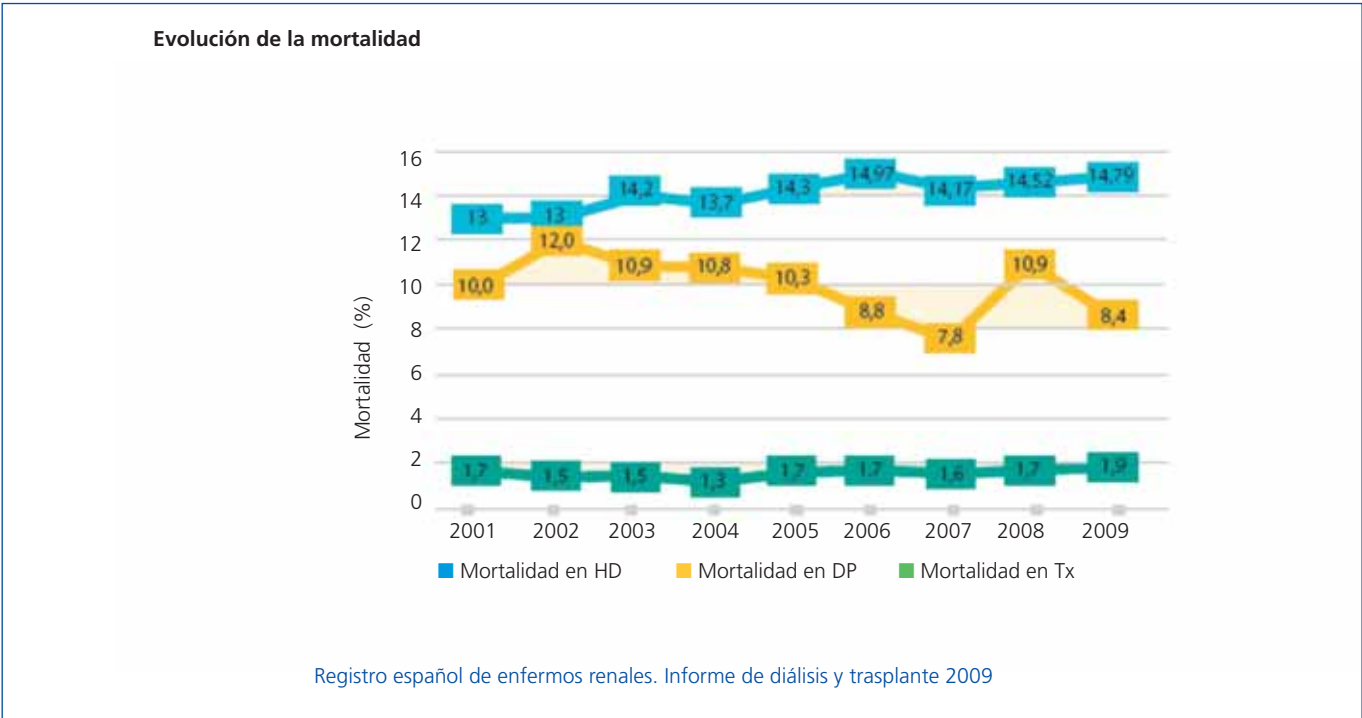


Figura 1. Mortalidad bruta en diferentes modalidades de terapia sustitutiva renal (TSR).

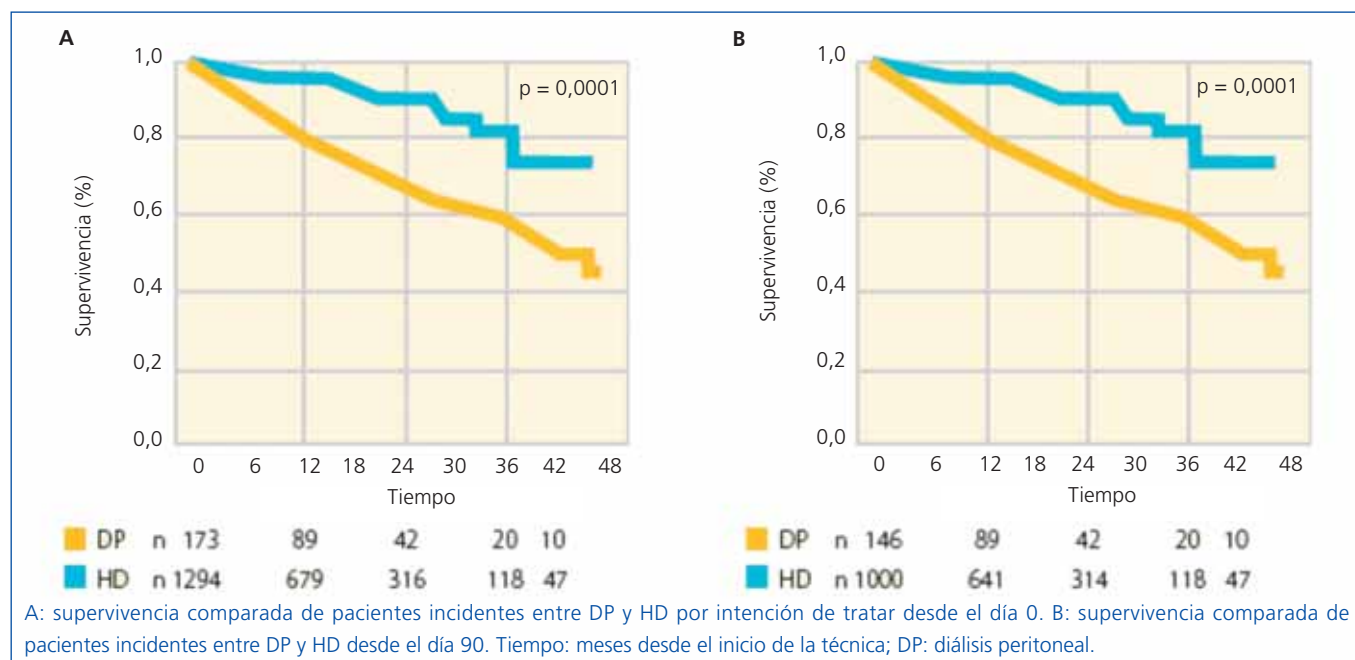


Figura 2. Supervivencia comparada entre hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP). Registro Canario de Enfermos Renales.

diferentes costes del tratamiento con diálisis, cuando se conocen, hay que incluirlos todos. En un tratamiento sustitutivo

vital, cuya alternativa es la muerte (y por tanto el coste sanitario = 0), casi la totalidad de los costes sanitarios del enfermo

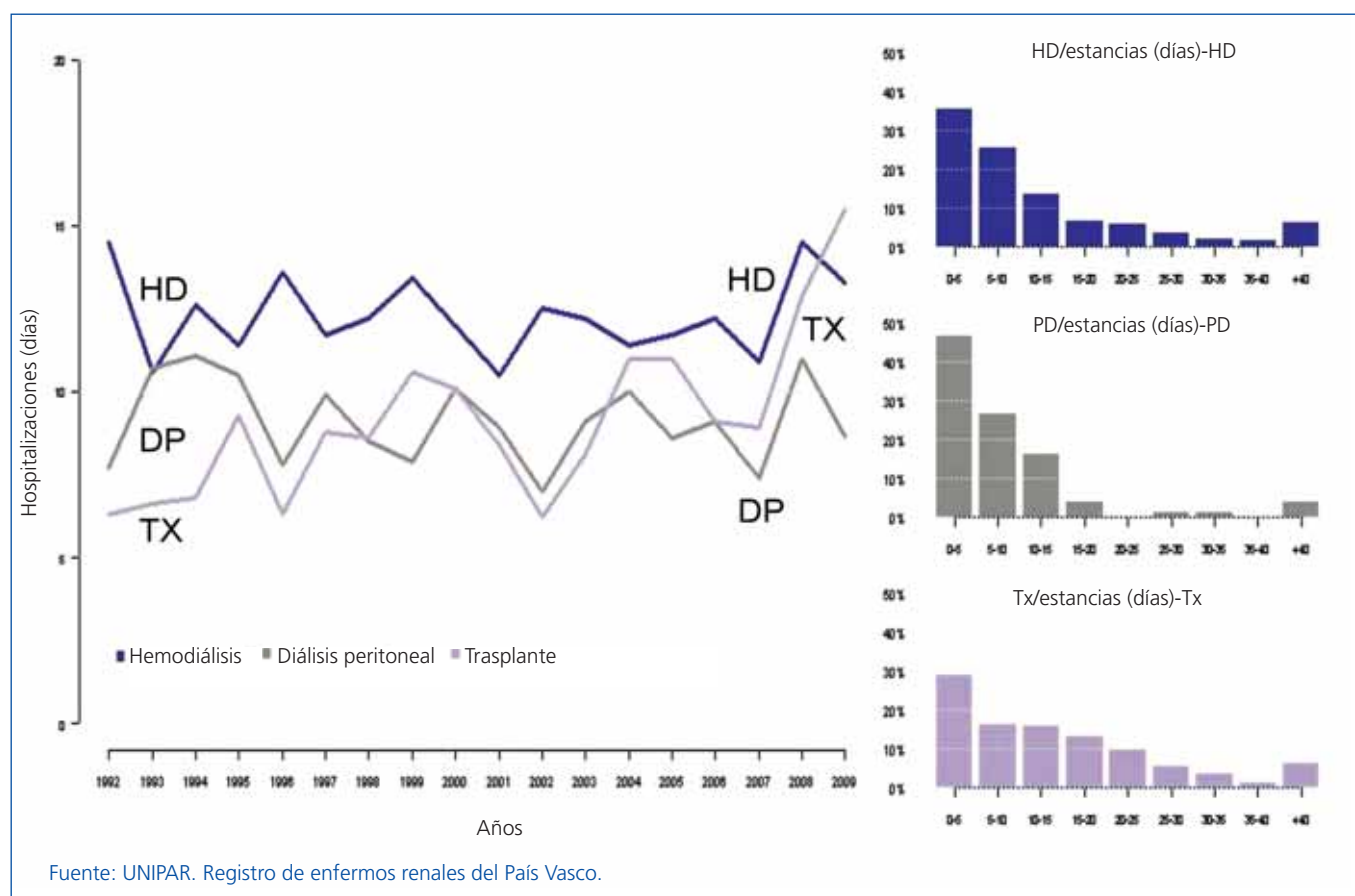


Figura 3. Días de estancia hospitalaria (por cualquier causa) en pacientes en terapia sustitutiva renal (TSR).

se podrían atribuir a la diálisis que es «la responsable» de la supervivencia del paciente y, por tanto, de los costes de su comorbilidad. Sin ser tan puristas, no debemos olvidar de incluir los costes de realización del acceso (también de los accesos no programados, los temporales, y sus ingresos derivados), las amortizaciones, los consumos, los gastos generales aplicables de los servicios de nefrología, los mantenimientos de los aparatajes, los servicios externos, los fármacos intrahospitalarios y extrahospitalarios, los costes derivados de complicaciones (al menos las directamente derivadas de la TSR o de la insuficiencia renal), los transportes, los entrenamientos, los costes indirectos derivados de la mortalidad y morbilidad de los pacientes, en especial los ingresos y estancias hospitalarios ordinarios y en unidades de cuidados intermedios e intensivos, y los costes del tratamiento de diálisis en sí (de las sesiones).

Sin embargo, en ocasiones, cuando se presentan los costes relacionados con la diálisis se incurre en simplificaciones que pueden confundir. Utilizaremos algunos ejemplos para aclarar aspectos que son importantes:

En efecto, con alguna frecuencia se ve incluir unos datos sobre costes medios de la diálisis de forma incompleta y sesgada (en interés de la fuente) comparando la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y las diálisis peritoneales automatizadas (DPA) con todos sus complementos, frente a la HD concertada sin ninguno de ellos (HDF-*on-line*, frecuencias superiores a tres sesiones por semana, etc.). No se valora el soporte de guardia o reserva de puestos del hospital de referencia, los accesos, entrenamientos, ingresos, medicación, etc.

Es frecuente que se asuma que todos los pacientes en DP, tanto en DPCA como en DPA, utilizan suplementos por uso de soluciones de bicarbonato y de icodextrina. En realidad, un gran número de pacientes no emplean dichos suplementos. Por ejemplo, la icodextrina no está disponible en la oferta de dos de las tres firmas de la industria que realizan estos servicios. Esta desviación estaría aumentando erróneamente la estimación del coste anual de todas modalidades de DP domiciliaria entre 2.000 y 3.000 euros. Del mismo modo, se asume que todos los pacientes de DPA utilizan una tarifa de DPA de alto volumen, cuando es exactamente al contrario.

En España, la mayoría de los pacientes que inician TSR con DP lo hacen con DPCA, que tiene la tarifa más económica. Por preferencia de estilo de vida o por necesidades sociales (p. ej., para continuar con su actividad laboral o escolar), hay pacientes que inician su tratamiento con DPA. Cuando esto sucede, la práctica totalidad lo hacen empleando una tarifa de DPA mucho más económica, la DPA de bajo volumen. Esta tarifa anual es inferior, en más de 4.000 euros, a la comunicada en un «Editorial» reciente³.

Sin embargo, cuando en el mismo trabajo se presenta la HD, se considera que el coste de transporte para todos los pacien-

tes en HD es de 10 euros por sesión, cinco euros por la ida y cinco por el regreso. Es obvio que, aunque haya pacientes en los que su desplazamiento pueda ser realizado por ese precio, éste no es el caso general y muchos pacientes tienen que gestionarse por un coste claramente superior. En otro estudio reciente¹⁵ se recogen costes muy superiores. Calculan un coste medio de transporte que supone el 8,1% del total (2.700 euros paciente año), siendo del 9,7% (3.200 euros paciente año) en los centros concertados, el doble de lo indicado por «la industria»³.

Teniendo en cuenta las diferencias entre Comunidades Autónomas (CCAA), tanto en dispersión geográfica como en tarifas de conciertos y sistemas de transporte sanitario, creemos incluso que estos últimos costes están infravalorados.

Aún hay CCAA en las que se sigue aplicando el suplemento por bicarbonato en HD, que tiene tarifas entre ocho y 15 euros por sesión, lo que supone entre 1.248 y 2.340 euros por paciente y año. En algunas se aplican suplementos por la utilización de membranas biocompatibles o de alto flujo, con tarifas entre seis y 23 euros por sesión, entre 936 y 3.588 euros paciente año.

La hemodiafiltración en línea (HDF-*on-line*) supone, en algunas CCAA, una tarifa suplementaria entre 25 y 33 euros por sesión. Este coste supone un 20% adicional para cada sesión de HD, entre 3.900 y 5.148 euros por paciente y año.

Muchos estudios de costes consideran que todos los pacientes en HD se someten a diálisis tres veces por semana, cuando no es así. Según el último registro de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), aunque incompleto, se puede estimar que habría 687 pacientes realizando diálisis cuatro veces por semana, 138 haciéndolo cinco veces por semana y unos 200 haciendo seis sesiones. Casi 1.000 pacientes en total. Cada sesión adicional aumenta los costes de esos pacientes en un 30%, 7.120 euros/paciente/año.

OTRAS IMPRECISIONES Y ESTIMACIONES INCORRECTAS EN LOS CÁLCULOS DE COSTES

En la comparación HD-DP, se incurre a menudo en el error de no incluir el coste de la HD pública, dato absolutamente necesario. La provisión de HD concertada se apoya enormemente en los recursos públicos, que son su soporte, sin el cual no podría realizarse.

No sólo los accesos vasculares, sino también problemas de todo tipo que los pacientes de HD pueden presentar tienen siempre a su disposición, 24 horas al día, 365 días al año, los recursos públicos, los médicos y personal de enfermería públicos, las camas públicas, etc. Todo ese arsenal clínico, las construcciones, los aparatajes, los demás especialistas, están a disposición de los pacientes de HD concertada y, por tanto,

también hay que repercutirles parte de esos costes en los cálculos. Se podría contraargumentar que también habría que repercutir este tipo de costes de infraestructura a las técnicas domiciliarias, pero ya ha quedado expuesto anteriormente que la utilización de estos recursos (p. ej., el principal componente del coste: los ingresos hospitalarios) es mucho menor en el caso de la DP.

Por este motivo, al calcular los costes de HD (y también los de DP) hay que promediar también los de la HD en hospitales públicos, ya que gracias a ellos se puede realizar la HD concertada. Si no hubiera hospitales públicos que tratan a pacientes en HD y en DP, tampoco podrían realizarse la HD concertada ni la DP domiciliaria.

En el último estudio comparativo más completo realizado en nuestro país¹³, se calcula que la HD es un 47% más costosa, como promedio, que la DP. Y también a este estudio le faltan algunos datos.

MÁS DATOS QUE AÑADIR A LA DIFERENCIA DE COSTES

Como se ha indicado anteriormente, cuando se tienen en cuenta todos los costes de la HD, en España, con el reparto público-privado actual, frente a la DP, con el reparto CAPD-DPA existente, el resultado es (como lo es en todo el mundo), favorable a la DP por más de 12.000 euros por paciente y año.

El citado artículo¹³ indica que esta diferencia aumenta todavía más, en 2.300 euros anuales, cuando se tienen en cuenta el coste del paciente incidente y los costes indirectos, hasta completar un ahorro anual de 14.300 euros por paciente y año, a favor de la DP domiciliaria. Esta diferencia en los costes indirectos es muy destacable ya que, como pronto podrá demostrar una encuesta realizada a pacientes en edad laboral y todavía no publicada por ALCER, indica que los pacientes en DPA trabajan en mucha mayor proporción que los de HD.

Los fármacos son un punto importante en los costes de los pacientes en diálisis. Habitualmente se consideran sólo los de uso hospitalario, y entre ellos la EPO, cuyos costes se duplican en HD frente a DP (2.382 frente a 1.245 euros/año), aunque los quelantes no cálcicos pueden suponer hasta 2.000 euros de diferencia sobre los cálcicos¹⁶⁻¹⁸. No obstante, estos cálculos están publicados sólo en HD. No hemos encontrado referencias a los costes de quelantes del fosfato en DP, pero es bien sabido que el sevelamer apenas se usa en DP, en la que se emplean preferentemente los quelantes del calcio y a baja dosis. Esto puede aportar una ventaja económica entre la DP y la HD de hasta 2.000 euros anuales, dependiendo del uso de quelantes no cálcicos en la unidad de HD evaluada. Los antihipertensivos, también menos usados en DP, pueden suponer unos 500 euros adicionales.

Otro factor insuficientemente analizado es el de los costes de hospitalización. Según se observa en el registro del País Vasco, único que publica desde hace 15 años dicho dato en nuestro país, la DP domiciliaria tiene siempre, en todo el histórico recogido, menos días de ingreso por paciente y año que la HD (figura 3). Y también, en los últimos años, menos días de ingreso que los pacientes trasplantados. Mientras que las estancias de pacientes en HD y DP se mantienen constantes, con una diferencia de tres a cuatro días entre ambas técnicas, los días de ingreso de los paciente sometidos a trasplante muestran una tendencia creciente, probablemente derivada del aumento de edad de este grupo.

Utilizando como media de coste por paciente y día de estancia en un hospital público una cantidad de 600 euros, la DP domiciliaria ahorraría otros 1.800 euros anuales frente a la HD, lo que daría un total aproximado de 18.000 euros de ahorro por paciente y año a favor de la DP domiciliaria.

LA DIÁLISIS PERITONEAL COMO UNA TERAPIA CON CADUCIDAD

Es un error que persistentemente se sigue escribiendo. Sin referencias, o al menos sin referencias recientes, se sigue afirmando que la DP sólo dura dos años, refiriéndose a la pérdida de capacidad del peritoneo, a las infecciones peritoneales, al cansancio de paciente o del cuidador, etc.

Sin embargo, al analizar las transiciones entre diferentes estados (o terapias) (figura 4) en el modelo de Markov que usamos en el análisis de costes (con datos extraídos del Registro

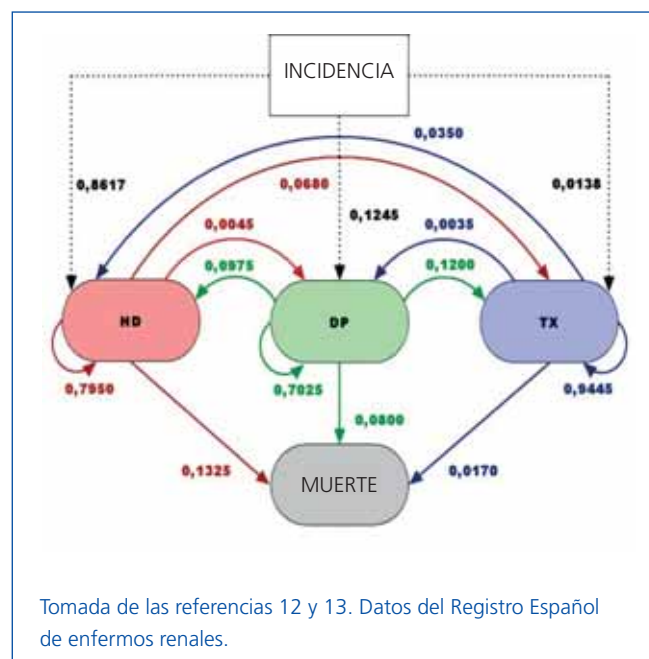


Figura 4. Transiciones entre estados (terapias).

Español), podemos ver que la principal salida de DP es hacia el trasplante (por cierto, el doble que desde HD). Y si bien la tasa de paso de DP a HD es el doble que a la inversa, los pacientes que pasan de DP a HD presentan una buena supervivencia, al contrario de los que pasan de HD a DP^{19,20}. La mortalidad es también inferior en DP.

La mediana del tiempo de supervivencia en la técnica de DP en España (datos internos de Baxter) es de 65 meses. A falta de ajustes por edad y comorbilidad, parece similar a la de HD. Las salidas de DP, exceptuando las que son hacia el trasplante (que son buenas y deseables) tienen una conocida correlación con las infecciones peritoneales. Parece que en el año 2011 no deberíamos tener que recordar que la tasa de infecciones peritoneales en DP es inferior a un episodio cada dos años por paciente, y que la mayoría de los pacientes no tienen ningún episodio en muchos años.

Los cansancios del cuidador y otros problemas sociales no son más frecuentes en los pacientes en DP que en los de HD, pero repercuten más o «se perciben más» en pacientes en DP. Pero los sanitarios no nos fijamos en los perniciosos efectos de la HD en el centro sobre la vida laboral de los pacientes jóvenes, que tras un período en HD, son sometidos a trasplante y continúan en el paro laboral que se derivó de la HD. En los cálculos de costes sociales no se tiene en cuenta la dificultad de encontrar empleo tras la curación. Es porque las metodicas de cálculo de costes se hicieron en países sin tanto paro laboral como el nuestro.

CENTRARSE EN EL PACIENTE Y NO EN EL TRATAMIENTO

En cualquier caso, esta frase que tantas veces hemos escuchado, «centrarse en el paciente», es la que aporta más luz e indica mejor el camino que debe seguirse. Hay que proveer a todos los pacientes, pero también a cada paciente, de modo individual, la mejor calidad de vida, con el mejor tratamiento, al menor coste y en cada momento de su evolución en un tratamiento que es crónico. Así ayudaremos, además, a la sostenibilidad del sistema.

Las consultas de prediálisis, con mínimos recursos (un médico y una enfermera a tiempo parcial y dos locales también a tiempo parcial) generan unos ahorros inmensos al sistema nacional de salud: disminución de la progresión de la insuficiencia renal crónica a estadios avanzados²¹, posibilidad de trasplante sin pasar por diálisis, de elección de una técnica de diálisis domiciliaria, etc. Y, además, mejoran la supervivencia si evitan que la diálisis se inicie de forma no programada.

Así, realizar el trasplante cuanto antes a los pacientes que sean candidatos, tratando de incluirlos en lista de espera en la etapa previa a diálisis, en la consulta de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) y utilizar modelos eficientes admitidos por la mayoría, como el que se resume en la figura 5, que propone una estrategia ordenada de TSR para pacientes candidatos a trasplante renal²², es la mejor manera de hacer bien las cosas.

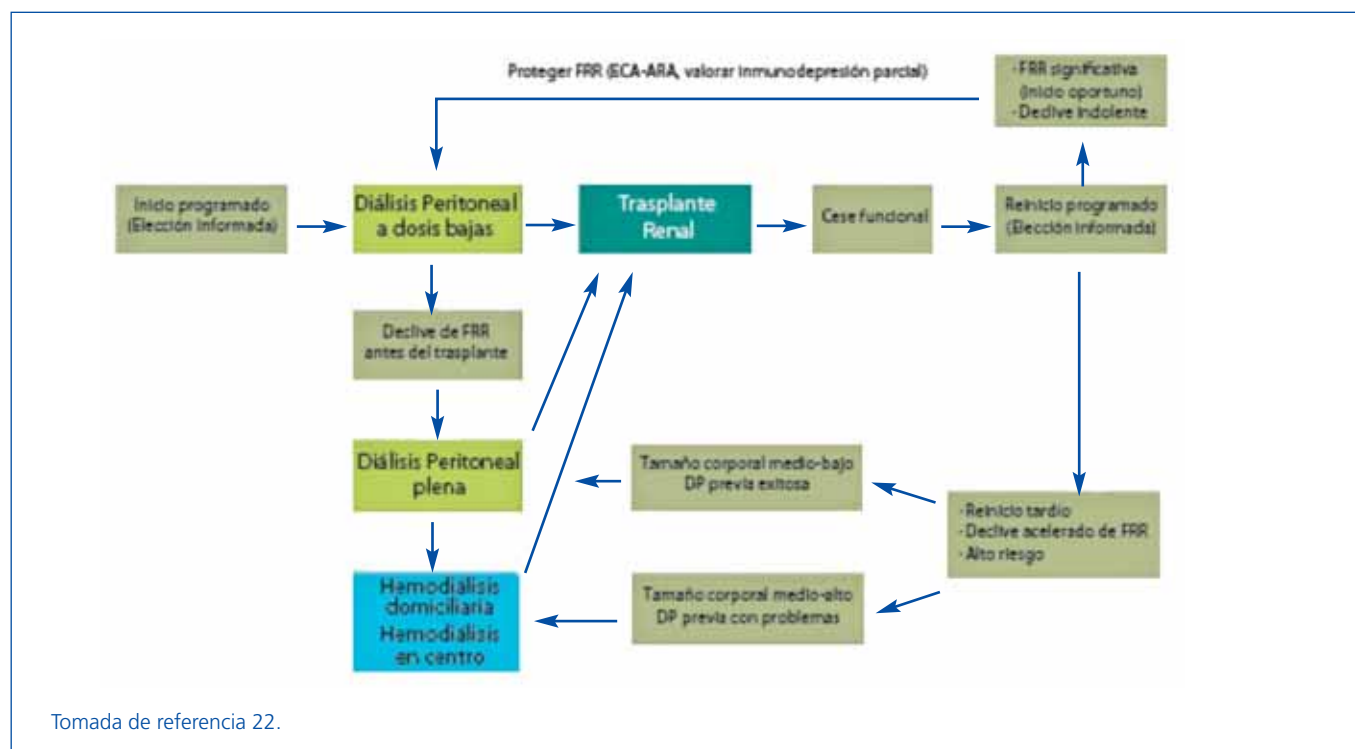


Figura 5. Estrategia global de la terapia sustitutiva renal.

La DP domiciliaria es una excelente modalidad de inicio de tratamiento para cualquier paciente que la elija, tiene claros beneficios para muchos, pero es especialmente recomendable para ese grupo de pacientes que tienen la oportunidad de optar al trasplante renal. Los mejores resultados del trasplante renal en los pacientes en DP también son un factor de eficiencia achacable a la modalidad de diálisis.

Hay evidencias recogidas en nuestro país²³⁻²⁵ que apuntan a un exceso de despotismo en la prescripción de la TSR. Cuando se informa adecuadamente a los pacientes sobre sus opciones terapéuticas, la mitad escogen terapias domiciliarias. Sin embargo, la prescripción forzada de una terapia domiciliaria conlleva lógicamente malos resultados²⁶. Hay que planificar los tratamientos y hacerlos «realmente» complementarios, ofreciendo el mejor al mejor coste, en cada momento.

PLANIFICAR MEJOR

Las recientes aperturas simultáneas de hospitales con unidades de HD, a menudo sobredimensionadas, son otro problema que debe considerarse. La percepción de ineficiencia que se desprende de los «puestos vacíos» en HD motiva a los nefrólogos a completar esos puestos vacíos, precisamente para que el coste de la HD no se dispare. No se permite tener personal a medio rendimiento, atendiendo sólo dos máquinas de HD, ni máquinas paradas (se ignora a menudo que la máquina y su mantenimiento son una fracción del coste inferior a la del transporte a HD).

Además, en el tratamiento de HD se realizan acciones que en otros campos de la sanidad serían incomprensibles. Cuando se abren nuevas salas de HD, nuevos centros de tratamiento, se suele hacer de manera «masiva». Es práctica común que las infraestructuras creadas para atender a pacientes en HD desborden las necesidades reales en porcentajes increíbles. Y claro, para no disparar los costes, hay que llenar esa capacidad sobredimensionada, con más personal y más pacientes, perjudicando la posibilidad de que los pacientes tengan equidad en el acceso a las terapias domiciliarias.

Lo que ha sucedido, con el correr del tiempo, es que se han ido creando más centros y más grandes, porque la HD se beneficia mucho de las economías de escala. En la actualidad, en determinadas áreas, hay demasiados puestos de HD. Y es conocida la influencia que este número de puestos disponibles de HD tiene en el resultado final de proporción de uso de la DP domiciliaria.

En un «Editorial» reciente²⁷, se resumían las causas estructurales que producen que haya una utilización de la HD muy superior e injustificada frente a la de la DP, siendo las más demostrativas por ser generalizadas en todo el mundo, la mucho mayor utilización de la DP en los países con provisión pública (Reino Unido, Canadá, Australia, Nueva Zelanda o

los escandinavos) que en los de práctica privada con reembolso por tasa-servicio (Bélgica o Alemania)²⁸⁻³⁰.

Otro factor en algunos países ha sido la expansión de los grandes proveedores de (hemo)diálisis³¹. Por ejemplo, el descenso en la utilización de DP desde 1996 en EE.UU. del 14 al 8% de los pacientes dializados ha corrido parejo al cambio en la propiedad de las unidades de diálisis (del 39% en 1996 al 63% a grandes proveedores en 2005)²⁸.

La HD domiciliaria se ha visto también perjudicada por estos mismos planteamientos. No se ofrece esta posibilidad en muchos centros cuando se dispone de puestos vacíos y personal de enfermería que podrían enseñar la técnica a pacientes que deseen realizar la diálisis en su domicilio.

DISCUSIÓN

No cuestionamos que el trasplante es más eficiente que la diálisis, a pesar de que sus costes reales están lejos de conocerse bien (sobre todo los derivados de sus ingresos hospitalarios). Sin embargo, aunque la realidad muestra una y otra vez que la supervivencia y los costes favorecen a la DP domiciliaria, y aunque este dato está demostrado en muchos estudios de numerosos países, de cuando en cuando hay que volver a aclararlo, porque hábitos e intereses coinciden a menudo en negar las evidencias.

Esto ocurre seguramente por razones que tienen que ver con el desconocimiento de la modalidad de DP³²⁻³⁵, que siempre ha estado en inferioridad frente a la HD, y también puede tener que ver con el carácter domiciliario e individualizado de una, la DP domiciliaria, frente a la apariencia «más tecnológica» de la HD³⁶.

No obstante, la sostenibilidad es un problema que no siempre ha preocupado. Incluso hace 10 años se argumentaba que una de las cualidades de la HD hospitalaria era que creaba más puestos de trabajo sanitarios³⁶. Aún estamos en proceso de aprendizaje, y la repetición forma parte de ese proceso. Hay que repetirlo una vez más. Aun así, en la situación actual, la DP domiciliaria es más eficiente que la HD. Si sumamos los datos anteriormente expuestos, podríamos alcanzar diferencias de hasta 25.000 euros a favor de la DP. Esto supondría más de 40.000 euros de diferencia por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). Son cifras que deben ser consideradas. Conceptos económicos como «límite que la sociedad está dispuesta a pagar por un año de vida ganado» aún nos parecen muy duros de asumir. En el metanálisis de Winkelmayr³⁷ se sugería un límite de 55.000 dólares/año de vida sin ajuste por calidad, cantidad que más de un tercio de nuestros pacientes rebasan.

¿Qué es lo que podemos hacer? Planificar, cerrar el círculo, volver al principio de este trabajo. Conseguir la sosteni-

bilidad de la TSR es un tema prioritario que debería ocupar a los responsables de los servicios de nefrología, a las Sociedades científicas, a los gestores sanitarios públicos y privados, a la Administración y, desde luego, a los pacientes. La falta de información sobre las alternativas terapéuticas sigue siendo una queja de los pacientes y sus asociaciones. Pero no se puede informar adecuadamente sobre terapias que no se conocen en profundidad. Y volvemos al tema del desconocimiento de la DP, tanto por muchos nefrólogos como por nuestros gestores sanitarios,

y como consecuencia, por los enfermos y la población general.

La reforma del aprendizaje de la DP por los MIR, el reciclaje del *staff*, la inclusión de la DP en nivel de igualdad en los congresos de nefrología, y muchas cosas más, las podemos hacer los nefrólogos. No adjudiquemos la totalidad de la culpa a nuestras autoridades sanitarias. Las diferencias regionales y el despegue de algunas CCAA en el último año nos indican que una parte importante del problema está en nosotros mismos.

CONCEPTOS CLAVE

1. La diálisis es la terapia crónica más cara: de seis a siete veces más que el tratamiento de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y de 30 a 40 veces más que el de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
2. Cada año de vida ganado ajustado por calidad supone un coste de más de 80.000 euros.
3. La diálisis peritoneal supone un ahorro considerable respecto a la hemodiálisis (más de 25.000 euros/año, más de 40.000 euros/año de vida ganado ajustado por calidad).
4. El menor uso de la diálisis peritoneal se debe a factores estructurales y sociales, pero también a deficiencias formativas y a falta de interés de los nefrólogos.
5. La sostenibilidad de nuestro sistema sanitario exige de nosotros una profunda reflexión sobre los costes y las eficacias de nuestras prescripciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conde J. Aspectos económicos y organizativos del tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 1994;14(Supl 1):3-9.
2. Temes JL. Coste y calidad en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal. *Nefrología* 1994;14(Supl 1):10-3.
3. De Francisco ALM. Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España. *Nefrología* 2011;31(3):241-6.
4. Martín Hernández M. Conocer y controlar los costes del tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Una necesidad inaplazable. *Nefrología* 2011;31(3):256-9.
5. Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M, Valdés Cañedo F. Estudio comparativo de costes de las diferentes modalidades de diálisis. *Nefrología* 1996;16(6):539-48.
6. Remón C, Quirós PL, Portolés J, Marrón B. Análisis crítico de los estudios de supervivencia en diálisis. *Nefrología* 2010;1(Supl Ext 1):8-14.
7. Rufino JM, García C, Vega N, Macía M, Hernández D, Rodríguez A, et al. Diálisis peritoneal actual comparada con hemodiálisis: análisis de supervivencia a medio plazo. *Nefrología* 2011;31(2):174-84.
8. Juergensen E, Wuerth D, Finkelstein SH, Juergensen PH, Bekui A, Finkelstein FO. Hemodialysis and peritoneal dialysis: patients' assessment of their satisfaction with therapy and the impact of the therapy on their lives. *CJASN* 2006;1:1191-6.
9. Brown EA, Johansson L, Farrington K, Gallagher H, Sensky T, Gordon F, et al. Broadening Options for Long-Term Dialysis in the Elderly (BOLDE): differences in quality of life on peritoneal dialysis compared to haemodialysis for older patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3755-63.
10. Cameron JJ, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies. A meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000;35:629-37.
11. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM, et al, NECOSAD Study Group. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2003;64(6):2222-8.
12. Arrieta J. Evaluación económica de tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología* 2010;Supl Ext 1: 37-47.
13. Villa G, Rodríguez-Carmona A, Fernández-Ortiz L, Cuervo J, Rebollo P, Otero A, et al. Cost analysis of the Spanish renal replacement therapy programme. *Nephrol Dial Transplant* 2011. In press.
14. Ortega T, Ortega F. Editorial: Diversos aspectos del análisis de costes en el trasplante renal. *Nefrología* 2005;25:213-6.
15. Parra Moncasi E, Arenas Jiménez MD, Alonso M, Martínez MF, Gámen Pardo A, Rebollo P, et al. Estudio multicéntrico de costes en diálisis. *Nefrología* 2011;31(3):229-307.

16. De Francisco ALM. ¿Debemos considerar el costo-efectividad de los distintos tratamientos al aplicar las recomendaciones sobre los captores (quelantes) del fósforo? *Nefrología* 2008;28(2):129-34.
17. Tonelli M, Pannu M, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010;362:1312-24.
18. De Francisco AL, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3707-17.
19. Van Biesen W, Vanolder R. When to start chronic dialysis: tunnel vision induced by numbers? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(8):2405-7.
20. Van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, Rippe B, La Milia V, Covic A, et al. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2052-62.
21. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, et al. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality-a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3426-33.
22. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A. Estrategias de selección de modalidad de diálisis en pacientes candidatos a trasplante renal. Una cuestión de paso corto y vista larga. *Nefrología* 2010;1(Supl Ext 1):48-55.
23. Pastor JL, Julián JC. Claves del proceso de información y elección de modalidad de diálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2010;Supl Ext 1:15-20.
24. Sánchez Tomero JA. Planificación anticipada e inicio de diálisis. *Nefrología* 2009;29(4):285-7.
25. Sánchez-Tomero JA, Rodríguez-Jornet A, Balda S, Cigarrán S, Herrero JC, Maduell F, et al. Evaluación de la opinión de los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis respecto al fin de la vida y la planificación anticipada de cuidados. *Nefrología* 2011;31(4):449-56.
26. Oygar DD, Yalin AS, Altıparmak MR, Ataman R, Serdengeçti K. Obligatory referral among other factors associated with peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Nefrología* 2011;31(4):435-40.
27. Ortega F. Influencia de los aspectos estructurales en el tratamiento sustitutivo renal. *Nefrología (Supl Ext)* 2010;1:21-5.
28. Van Biesen W, Verbeke F, Vanholder R. Why less success of the peritoneal dialysis programmes in Europe? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1478-81.
29. Viglino G, Neri L, Alloatti S. Analysis of the factors conditioning the diffusion of peritoneal dialysis in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3601-5.
30. Pulliam J, Hakim R, Lazarus M. Peritoneal dialysis in large dialysis chains. *Perit Dial Int* 2006;26:435-7.
31. Mehrotra R, Khawar O, Duong U. Ownership patterns of dialysis units and peritoneal dialysis in the United States: utilization and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2009;54:289-98.
32. Quereda C, por la Comisión Nacional de la Especialidad de Nefrología. Algunos aspectos de la situación de la formación de especialistas de Nefrología en España. *Nefrología* 2008;28:263-71.
33. Jung B, Blake PG, Mehta RL, Mendelssohn DC. Attitudes of Canadian nephrologists toward dialysis modality selection. *Perit Dial Int* 1999;19:263-8.
34. Mehrotra R, Blake P, Berman N, Nolph KD. An analysis of dialysis training in the United States and Canada. *Am J Kidney Dis* 2002;40:152-60.
35. Lameire N, Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: a story of believers and nonbelievers. *Nature Rev* 2010;6:75-82.
36. Lamas J, Alonso M, Saavedra J, García-Trío G, Rionda M, Ameijeiras M. Costes de la diálisis crónica en un hospital público: mitos y realidades. *Nefrología* 2001;21(3):283-94.
37. Winkelmayer WC, Weinstein MC, Mittelman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Medical Decision Making* 2002;22(5):417-30.

El complejo escenario de las alteraciones de metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica

M. J. J. ¹, P. Roman-García², A. B. M. ³, B. A. Vira ⁴, J. B. Cannata-Andía ²

¹ Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

² Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo. Asturias

³ Departamento de Biología Funcional y Celular. Universidad de Oviedo. Oviedo. Asturias

⁴ Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias. (REDinREN). Red de Investigación Renal del Instituto de Salud Carlos III, Fondos FEDER). Oviedo. Asturias

Nefrología 2011;31(5):514-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10926

RESUMEN

Las alteraciones del metabolismo óseo en el escenario de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD) constituyen un dinámico campo de estudio. Al conjunto de reguladores clásicos del metabolismo óseo tales como calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y calcitriol se ha añadido el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). La calcificación vascular, una de las complicaciones más importantes de la enfermedad renal crónica, está sujeta a una compleja regulación en la que intervienen factores promotores e inhibidores del proceso de mineralización. La asociación entre calcificación vascular, desmineralización ósea y mortalidad y la existencia de factores y vías de señalización comunes está siendo objeto de interesantes investigaciones.

Palabras clave: CKD-MBD. Calcificación vascular. FGF-23. Desmineralización ósea. Hiperparatiroidismo secundario.

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a complex scenario

ABSTRACT

The chronic kidney disease-bone and mineral disorders (CKD-MBD) represents a dynamic area of research. Recently, new factors such as FGF-23 have been added to the classic list of regulators of bone metabolism, which include calcium, phosphorus, PTH and calcitriol. Vascular calcification, one of the most important complication of CKD-MBD is regulated by a complex variety of promoters and inhibitors. The relationship between vascular calcification, bone loss and mortality, together with the existence of likely common signaling pathways are subject of interesting investigations.

Keywords: CKD-MBD. Vascular calcification. FGF-23. Bone demineralization. Secondary hyperparathyroidism.

INTRODUCCIÓN

En individuos sanos, los riñones regulan la homeostasis del calcio y del fósforo a través de mecanismos activos de reabsorción tubular. En los pacientes con enfermedad renal

crónica (ERC) los mecanismos homeostáticos están seriamente comprometidos, dando lugar a diversos cambios adaptativos en los niveles de calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23).

Entre todas las alteraciones observadas en la ERC, las relacionadas con el metabolismo óseo y mineral generan un impacto significativo en la morbilidad y en la mortalidad. Tradicionalmente, estas anormalidades se englobaban dentro de la expresión «osteodistrofia renal»¹. Recientemente, el con-

Correspondencia: JBCannata-Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral.

Hospital Universitario Central de Asturias.

Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISCIII.

Universidad de Oviedo. Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. Asturias.

metoseo@hca.es

cannata@hca.es

junto de anormalidades bioquímicas como trastornos en el calcio, fósforo, vitamina D y PTH, alteraciones morfológicas del hueso consistentes en variación del remodelado, volumen y mineralización ósea y calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos ha sido incluido en la expresión «alteraciones minerales y óseas-enfermedad renal crónica» o CKD-MBD por sus siglas en inglés²⁻⁴. Las manifestaciones clínicas son variadas, aunque destacan hiperparatiroidismo secundario (HPTs), fracturas, dolores óseos, calcificaciones vasculares y eventos cardiovasculares, causantes de una menor calidad de vida con una alta morbimortalidad⁵.

En esta revisión, se analizan con especial atención el eje Ca-P-PTH-vitamina D-FGF-23, el HPTs, las calcificaciones vasculares y su relación con la densidad mineral ósea (DMO) en el contexto de la CKD-MBD.

EJE CA-P-PTH-VITAMINA D-FGF-23

Los factores más importantes que regulan el metabolismo óseo y mineral son PTH, Ca, P, FGF-23 y el complejo hormonal de la vitamina D. Estos factores, además, están totalmente interrelacionados entre sí y sus efectos son variados en función del órgano diana estudiado. La progresión de la ERC se asocia con un incremento precoz de FGF-23 y con una reducción de la masa renal funcional; ambos factores favorecen la disminución de la 1-alfa-hidroxilasa, enzima encargada de la síntesis de calcitriol, forma fisiológica activa de la vitamina D. El resultado final es el descenso de los niveles de esta hormona⁶. El descenso de calcitriol afecta significativamente a la absorción intestinal de Ca, favorece el descenso de éste y estimula la PTH⁷. En el hueso, la PTH estimula la liberación de Ca y P, mientras que en el riñón estimula la reabsorción de Ca e inhibe la reabsorción de fosfato. Además, la PTH aumenta la expresión de 1-alfa-hidroxilasa, favoreciendo así la síntesis de calcitriol que incrementa la absorción intestinal de Ca y P⁸. Como resultado de estos cambios, aumenta el Ca y disminuye el P séricos⁹.

La reducción de la función renal también afecta directamente a la reabsorción de P. El riñón no es capaz de filtrar suficiente P, su elevación en sangre estimula de manera directa la glándula paratiroides, lo que estimula, a su vez, la síntesis y la secreción de FGF-23 por parte de los osteocitos¹⁰⁻¹³. En principio se describió que el FGF-23 inhibía la reabsorción renal de P y la producción renal de calcitriol, ejerciendo efectos sinérgicos y contrarios a la PTH, respectivamente¹⁴. No obstante, en estudios posteriores, se ha visto que el FGF-23 ejerce sus efectos no sólo en tejido renal sino también en la glándula paratiroides, en la que, en condiciones normales, activa la ruta de las *mitogen activated protein kinases* (MAPK) disminuyendo la síntesis y secreción de PTH¹⁵. Para ello necesita unirse a sus receptores FGFR-1 y 3, y a su correceptor Klotho. El gen *Klotho* codifica para una proteína de transmembrana cuyo déficit en ratones produce un fenotipo de en-

vejecimiento prematuro, caracterizado por arteriosclerosis, osteoporosis, calcificaciones en la capa media vascular, músculo cardíaco y otros tejidos, así como hiperfosforemia¹⁶. La expresión de Klotho determina la especificidad del tejido por el FGF-23 y se ve aumentada por él en un mecanismo de retroalimentación.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

La glándula paratiroides es el principal órgano responsable de la homeostasis de Ca en el organismo, «sensa» la concentración de Ca sérico a través del receptor de Ca (CaR), también posee receptores de vitamina D (VDR) y su principal acción es la producción de PTH¹⁷. El Ca iónico extracelular es el principal regulador de la paratiroides; los niveles bajos estimulan la secreción de PTH en cuestión de minutos, mientras que niveles elevados inhiben la liberación de la hormona y, además, favorecen su degradación dentro de las propias células paratiroides¹⁸⁻²⁰. El resultado es una respuesta de la glándula paratiroides de tipo sigmoidal, en la que pequeños cambios en el Ca iónico extracelular provocan grandes variaciones en la PTH, consiguiéndose su máxima inhibición en hipercalcemia. Los efectos del Ca sobre la PTH están mediados por su receptor específico, el CaR²¹, un receptor perteneciente a la familia de los receptores acoplados a proteínas G, que se encuentra en la membrana de las células de la glándula.

El calcitriol actúa sobre la glándula paratiroides a través de su receptor específico, el VDR, receptor de alta afinidad y especificidad que pertenece a la familia de los receptores esteroideos/tiroideos²². Cuando el calcitriol se une a su receptor, se produce la translocación del complejo calcitriol-VDR al núcleo de la célula, formando un heterodímero con el receptor X retinoico (RXR). El complejo calcitriol-VDR-RXR se une a *elementos de respuesta a vitamina D* (VDRE) presentes en la región promotora del gen de PTH, bloqueando su transcripción. Además, el calcitriol es capaz de inhibir indirectamente la secreción de PTH, aumentando la absorción intestinal de calcio y, a su vez, estimulando la resorción de los depósitos óseos de Ca²³⁻²⁵.

En la ERC, el control anómalo de la secreción de PTH se ha atribuido en parte a la disminución de expresión de VDR y CaR que ocurren de forma paralela al crecimiento de la glándula paratiroides. La hiperplasia de las glándulas paratiroides con el consiguiente incremento en la secreción de PTH son los responsables del HPTs observado en la ERC. En las formas leves y moderadas de HPTs, la glándula paratiroides es todavía capaz de responder a sus principales reguladores como Ca, P y FGF-23^{26,27}. En cambio, en estadios más avanzados, especialmente en el HPT terciario, una forma de HPT irreversible, frecuente en pacientes que llevan mucho tiempo en diálisis y en pacientes con trasplante renal, la glándula paratiroides tiene una escasa o nula respuesta a los estímulos habituales y presenta un elevado grado de autonomía²⁸.

FGF-23/Klotho y Ca/CaR actúan a través de mecanismos similares de la ruta MAPK sobre la glándula paratiroides¹⁵, con el objetivo común de disminuir la síntesis y secreción de PTH. La paradoja consiste en que, si bien en condiciones normales, el FGF-23 disminuye los niveles de PTH, en la insuficiencia renal crónica grave existe un aumento de los niveles tanto de FGF-23 como de PTH. Esto se debe a una reducción en la expresión de Klotho/FGFR en paratiroides necesarios para que el FGF-23 pueda ser efectivo y a un descenso en la activación de la MAPK²⁹.

CALCIFICACIONES VASCULARES

La calcificación de los tejidos blandos ocurre en una gran proporción de pacientes con ERC y su descripción data del siglo XIX. Los tejidos que comúnmente se ven afectados son vasos sanguíneos, pulmón, riñón, miocardio, arterias coronarias, sistema nervioso central y mucosa gástrica. Las calcificaciones se asocian con múltiples factores como dosis excesivas de calcio, hiperfosforemia, tabaquismo, hipertensión arterial, elevación del producto Ca x P, sobrecarga de calcio, diabetes y sexo masculino³⁰. En la ERC, las lesiones se observan fundamentalmente en la capa media, pero también en la íntima; pueden afectar al flujo y a la rigidez vascular, con el consiguiente aumento en la presión arterial y de la velocidad de la onda de pulso.

Las calcificaciones vasculares en la íntima arterial suelen asociarse con la existencia de placas ateroscleróticas previas. Afectan a la capa media de las arterias de mediano calibre, a la aorta y a las coronarias, con una disposición concéntrica del Ca en las células del músculo liso vascular, produciendo rigidez y arteriosclerosis. En estas calcificaciones, se produce una diferenciación fenotípica similar a la de las células óseas, produciendo una importante disminución en la capacidad contráctil de las células musculares. Las complicaciones vasculares suelen preceder a las alteraciones propias del hueso que ocurren más tardíamente y de forma insidiosa³¹. Aunque todas las formas histológicas de osteodistrofia renal se han asociado con una mayor prevalencia de calcificaciones vasculares, la de mayor impacto es la que se observa en la osteodistrofia renal de bajo recambio.

Existe un gran número de factores promotores e inhibidores de la calcificación vascular. Los factores promotores son aquellos que favorecen la calcificación de los vasos y en condiciones de normalidad éstos se ven superados por los inhibidores de la calcificación vascular que habitualmente circulan por la sangre. Con la edad y la ERC este proceso se invierte y los inhibidores de la calcificación se encuentran regulados a la baja, mientras que los promotores están regulados al alza.

Entre los promotores de la calcificación vascular, probablemente el más estudiado y el de mayor trascendencia es el fósforo, que ve facilitada su acción a través del cotransportador de Na/P denominado Pit-1. El Ca, así como la osteopontina,

la osteocalcina, las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP-2 y BMP4), la sialoproteína ósea, el colágeno tipo I y la fosfatasa alcalina (ALP) y múltiples factores de transcripción (CbfaI/RUNX2 y MSX-2) han sido descritos como promotores de calcificación vascular³²⁻³⁷. Entre los inhibidores de la calcificación vascular existen varios tipos de proteínas implicadas. La Fetuina A (AHSG) es una molécula inhibidora de la formación de cristales de hidroxiapatita que se encuentra en la circulación y existe una correlación entre el descenso de los niveles de AHSG y una elevada mortalidad en enfermos en hemodiálisis y enfermedad coronaria³⁸. La osteoprotegerina (OPG) también participa en el proceso de inhibición de calcificación vascular. Estudios en ratones KO para OPG demostraron la existencia de calcificaciones en la aorta, arterias renales y de osteoporosis³⁹. Estudios en ratones KO para proteína de la matriz Gla (MGP) comprobaron la existencia de una calcificación de la capa media y del cartílago⁴⁰. Entre las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), la BMP-7 se encuentra asociada con la inhibición de la calcificación vascular. En ratones KO para la lipoproteína de baja densidad (LDL) se demostró que existe una regulación a la baja de la expresión de osteocalcina vascular en los animales tratados con BMP-7⁴¹.

RELACIÓN ENTRE DESMINERALIZACIÓN Y CALCIFICACIÓN VASCULAR

A pesar de que se conoce desde hace 20 años⁴², la existencia de esta asociación entre osteoporosis y calcificación vascular ha sido subestimada, posiblemente debido a que la desmineralización, la osteoporosis y la calcificación vascular han sido siempre consideradas trastornos secundarios al envejecimiento. La edad no puede ser excluida como factor favorecedor, pero la evidencia de una frecuente asociación entre fragilidad ósea y calcificación vascular sugiere, además, que pueda existir una relación causal entre ambas. Los factores patogénicos implicados en ambos procesos todavía en gran parte se desconocen⁴³.

En 2004, un estudio realizado en una cohorte demostró que la progresión de calcificación vascular estaba íntimamente ligada con la pérdida de hueso⁴⁴. En el mismo sentido, otro estudio reciente con seguimiento durante cuatro años demostró que la mayor progresión de calcificaciones vasculares se relacionaba no sólo con un mayor descenso de masa ósea, sino también con una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas⁴⁵. Resultados similares han sido publicados en pacientes en diálisis, mostrando una mayor prevalencia de calcificaciones vasculares en vasos de mediano y pequeño calibre en pacientes con un mayor número de fracturas vertebrales⁴⁶.

En consecuencia, la información sobre este tema sugiere que la pérdida de masa ósea, el aumento de fracturas y una mayor prevalencia de calcificaciones vasculares podrían ser fenómenos asociados y no sólo dependientes de la edad^{45,47-49}. Para ayudar a esclarecer la relación entre masa ósea, calci-

caciones vasculares y los factores implicados, los modelos murinos KO han sido de vital importancia. Un buen ejemplo es el ratón KO para OPG, un receptor soluble señuelo de TNF-alfa, que desarrolla osteoporosis grave y calcificación medial y subíntima, hallazgos que indican que esta proteína tiene efectos paradójicos en la mineralización ósea y en la calcificación vascular⁵⁰. OPG se une e inhibe al ligando del activador del receptor de factor nuclear kappa beta (RANKL)⁵¹, que activa a RANK y es esencial para la maduración de los osteoclastos progenitores. Los ratones con deficiencia en OPG presentan un aumento de calcificación vascular en las arterias y osteoporosis atribuida a la estimulación de la actividad osteoclástica. Los mecanismos por los cuales OPG y RANKL influyen en las calcificaciones vasculares todavía se desconocen, aunque nuevos estudios han implicado como factor mediador a la BMP-4⁵².

La proteína transmembrana Klotho, implicada en el envejecimiento y que desempeña un papel crítico en la regulación

del Ca, P y síntesis de vitamina D, también ha sido implicada en esta asociación^{53,54}. Ratones KO para el gen *Klotho* desarrollan hiperfosforemia, calcificaciones vasculares y alteraciones en los osteoblastos y osteoclastos que conducen a una osteopenia de bajo remodelado^{16,55,56}.

En conclusión, al complejo escenario de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la ERC, se han añadido nuevos factores como el FGF-23-Klotho. La calcificación vascular, una de las alteraciones más importantes del metabolismo mineral, se asocia de una manera muy estrecha con la mortalidad en pacientes con ERC y más allá de un simple proceso físico-químico, su aparición está regulada de una manera compleja, y actualmente se están dedicando muchos esfuerzos a entender su regulación. Además, aspectos como la relación inversa entre calcificación vascular y desmineralización ósea y la existencia de factores y vías de señalización comunes constituyen un nuevo ámbito de investigación.

CONCEPTOS CLAVE

1. Debido a sus efectos sobre riñón, la glándula paratiroides y el metabolismo de la vitamina D, el FGF-23 se ha añadido a la lista de reguladores del metabolismo óseo en la enfermedad renal crónica.
2. La calcificación vascular, una complicación importante de la enfermedad renal crónica, está sujeta a una compleja regulación en la que intervienen factores promotores e inhibidores del proceso de mineralización.
3. Estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han demostrado una asociación entre la progresión de la calcificación vascular y la desmineralización ósea, sugiriendo que entre ambos procesos existe una interrelación que implica a mediadores comunes que va más allá del conocido efecto que tiene la edad sobre ambas alteraciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torregrosa JV, Bover Sanjuán J, Cannata Andía J. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31:3-32.
2. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
3. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008;35:215-237.
4. Groothoff JW, Lilien MR, Van de Kar NC, Wolff ED, Davin JC. Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:374-9.
5. KBS. Calcium and Phosphorus Homeostasis. In: Avner ENP (ed.). *Pediatric Nephrology*, 5 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005. p. 1347-73.
6. Jüppner HB. *Parathyroid Hormone*. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
7. Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000;14:342-6.
8. Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1141-52.
9. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y. Targeted ablation of FGF-23 demonstrates an essential physiological role of FGF-23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004;113:561-8.
10. Fukagawa M, Kazama JJ. FGF23: its role in renal bone disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1802-6.
11. Liu S, Tang W, Zhou J. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1305-15.
12. Stubbs JR, Liu S, Tang W. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibro-

- blastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2116-24.
13. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nefrologia* 2009;29:392-6.
14. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003-8.
15. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390:45-51.
16. Naveh-Many T, Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J Clin Invest* 1990;86:1313-9.
17. Durán CE, Torregrosa JV, Almadén Y. Dynamics of calcium-regulated PTH secretion in secondary hyperparathyroidism: comparison between "in vivo" vs. "in vitro" responses. *Nefrologia* 2010;30:73-7.
18. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A. Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S2-7.
19. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;S8-12.
20. Brown EM, Pollak M, Seidman CE. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995;333:234-40.
21. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277:F157-175.
22. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3294-8.
23. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2945-52.
24. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 1990;86:1968-75.
25. Canadillas S, Canalejo A, Santamaría R, Rodríguez ME, Estepa J, Martín-Malo A, et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2190-7.
26. Rodríguez M, Canadillas S, López I. Regulation of parathyroid function in chronic renal failure. *J Bone Miner Metab* 2006;24:164-8.
27. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-31.
28. Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1125-35.
29. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990;38:931-6.
30. Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol* 2010;25:769-78.
31. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
32. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shannahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:489-94.
33. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005;96:717-22.
34. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002;61:638-47.
35. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:1800-9.
36. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:213-6.
37. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827-33.
38. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang M-S, Luethy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
39. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78-81.
40. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1559-67.
41. Frye MA, Melton LJ, 3rd, Bryant SC, Fitzpatrick LA, Wahner HW, Schwartz RS, et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992;19:185-94.
42. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4246-53.
43. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:1161-6.
44. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-López JB, Díaz-Corte C. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:239-46.
45. London GM, Marty C, Marchais SJ. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-51.
46. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. 25-hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:611-8.
47. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, De Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1827-35.

48. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
49. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004;95:1046-57.
50. Panizo S, Cardús A, Encinas M. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res* 2009;104:1041-8.
51. Torres PU, Prie D, Molina-Bletry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007;71:730-7.
52. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev* 2009;8:43-51.
53. Wong YF, Xu Q. Ablation of klotho and premature aging: is 1,25-dihydroxyvitamin D the key middleman? *Kidney Int* 2009;75:1137-9.
54. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:437-41.

La evidencia actual demuestra una equivalencia de resultados entre las técnicas de diálisis

C. Remón-Rodríguez, P.L. Quirós Ganga

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz

Nefrología 2011;31(5):520-7

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.May.10872

RESUMEN

Los estudios que han analizado la supervivencia entre hemodiálisis y diálisis peritoneal han sido hasta ahora heterogéneos, con resultados a favor de una u otra técnica, y en muchos casos, confusos, lo que depende también de numerosos factores. Por dicho motivo, es necesario conocer si existen diferencias reales entre las dos modalidades, para situar a la evidencia científica como pilar fundamental en la elección del tratamiento, junto con las circunstancias clínicas de los pacientes concretos, sus preferencias y estilo de vida. Una revisión comparativa de la supervivencia entre técnicas de diálisis no puede eludir unas características o atributos metodológicos básicos, como ser de diseños adecuados, como los estudios observacionales de registros con grandes cohortes, con poblaciones incidentes y no prevalentes, con análisis por intención de tratar, análisis de supervivencia y análisis multivariantes con ajustes de las principales comorbilidades. Se han revisado los nueve estudios clásicos (poblaciones incidentes previas al año 2002) principales, que presentan unas conclusiones similares: globalmente no existen grandes diferencias entre las técnicas, con un comportamiento similar tanto en los grandes registros como en las cohortes prospectivas. Cuando se realizan una estratificación y un ajuste por comorbilidades, la diálisis peritoneal presenta un pronóstico equivalente o mejor en los grupos de pacientes no diabéticos, menos comórbidos y más jóvenes, prácticamente en todas las publicaciones, y la hemodiálisis en los diabéticos, de mayor edad y más comórbidos. De la misma forma, se detallan los resultados de los estudios recientes (que incluyen poblaciones incidentes posteriores al 2002), que llegan a la conclusión de que existe un comportamiento similar para la supervivencia entre hemodiálisis y diálisis peritoneal. De igual manera, la edad

y la comorbilidad del paciente influyen en los resultados de forma casi idéntica a lo publicado en los estudios anteriores. En la última década hemos asistido en una mejora del pronóstico vital de los pacientes tratados en diálisis, más importante en los pacientes en diálisis peritoneal, tanto en EE.UU. como en Europa, Australia y también en España (análisis propio en Andalucía). Finalmente, y por medio de análisis multivariantes propios, podemos afirmar que la supervivencia del paciente en diálisis se ve mucho más influida por las condiciones al inicio de la técnica, como la edad, la presencia de diabetes o la enfermedad cardiovascular, que por el tipo de técnica en sí.

Palabras clave: Supervivencia. Hemodiálisis. Diálisis peritoneal. Análisis estadístico.

Current evidence shows that survival outcomes are equivalent for dialysis techniques

ABSTRACT

Studies that have analyzed survival between haemodialysis and peritoneal dialysis have showed heterogeneous outcomes for both techniques, and often confusing, also dependent on many factors. For this reason, it is necessary to know if there are real differences between the two treatments, to put the scientific evidence as a fundamental pillar in the choice of treatment, along with the clinical circumstances of individual patients, preferences and lifestyle of these. A comparative review of survival among dialysis techniques cannot avoid a basic methodological characteristics or attributes, such as appropriate designs such as observational studies with large cohorts, with incidents and no prevalent populations, with "intent to treat analysis", survival analysis and multivariate analysis with adjustments to the main comorbidity. We studied the nine classical main studies (incidents before 2002), presenting similar conclusions: there are no major differences between the techniques outcomes. When performing a stratification and ad-

Correspondencia: César Remón Rodríguez
Unidad de Gestión Clínica de Nefrología.
Hospital Universitario Puerto Real.
P.º Marítimo, 2, 8.º B, 11010 Cádiz.
cesarkai@telefonica.net
cesar.remon.sspa@juntadeandalucia.es

justment for comorbidities, peritoneal dialysis has a equivalent or better prognosis in the nondiabetic group, less comorbidity and younger, almost all the publications, and haemodialysis in diabetics, older and more comorbid groups. The recent studies (including incidents after 2002), concluding a similar behavior for the survival HD: DP. Similarly, age and comorbidity influence the patient's outcomes almost identical to previous studies. In the last decade has seen an improvement in the prognosis of patients on dialysis, more pronounced in PD patients, both in the U.S., and Europe, Australia and in Spain (Andalusia analysis also). Finally, by multivariate analysis, we can show that patient survival on dialysis is much more influenced by conditions at the beginning of the treatment, as age, presence of diabetes or cardiovascular disease, rather than the type of technique of dialysis.

Keywords: *Survival. Haemodialysis. Peritoneal dialysis. Statistical analysis.*

SITUACIÓN DE CONFUSIÓN

Aunque se sabe que los principales determinantes para la selección de técnicas de diálisis son factores no médicos, como la financiación y los conocimientos y experiencia de cada unidad o centro, es necesario conocer si existen diferenciales reales en la supervivencia en cada modalidad¹, para situar a la evidencia científica como pilar fundamental en la elección del tratamiento, junto con las circunstancias clínicas de los pacientes concretos, sus preferencias y su estilo de vida.

Los resultados en diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis (HD) han sido objeto de múltiples estudios en los últimos años. Las conclusiones de estos estudios han sido heterogéneas y en muchas ocasiones confusas, de tal forma que o bien no se han mostrado diferencias significativas entre las técnicas o bien muestran resultados discretamente distintos, a favor de una u otra (tabla 1), debido a múltiples factores, como por ejemplo, registros poblaciones muy heterogéneas (único centro, multicéntricos e incluso nacionales), distintos diseños de estudios, población incidente o prevalente, y los contrastes entre trabajos en los necesarios ajustes por comorbilidad².

Algunos autores, incluso, han llegado a cuestionar el valor de las comparaciones entre dos técnicas tan distintas^{3,4}, como la HD y la DP, con el tipo de estudios de los que se dispone.

Así pues, una revisión comparativa de la supervivencia entre técnicas de diálisis no puede eludir las características o atributos metodológicos que deben incluir los buenos estudios para ser tenidos en cuenta como tales⁵. A este respecto dedicamos el segundo apartado de este trabajo.

Tabla 1. Conclusiones heterogéneas en los estudios de supervivencia comparada entre hemodiálisis y diálisis peritoneal

Estudios que no muestran diferencias

Canadian Registry ²¹	1995	Diabéticos, >65años
Pérez Fontán, et al.	1999	Todos los pacientes
Vonesh y Moran ⁸	1999	Todos los pacientes
Murphy, et al. ¹⁷	2000	Todos los pacientes
Van Biesen, et al. ¹⁰	2000	Todos los pacientes
Registro DP Levante	2002	Hasta 32 meses. No cambios
Vonesh, et al. ⁵	2006	Igual riesgo, pero algunas diferencias en subgrupos definidos por la edad y la diabetes

Estudios que demuestran menor riesgo para la DP

Fenton, et al. ²¹	1997	Todos los pacientes
Collins (Medicare)	2000	Todos los pacientes, mayor riesgo mujeres diabéticas >55 años
Xue, et al. (Medicare) ¹³	2002	Todos los pacientes, mayor riesgo diabéticos
Danish Registry ²⁰	2002	Todos los paciente hasta los dos años

Estudios que demuestran mayor riesgo para la DP

Bloembergen, et al. ⁷	1995	Todos los pacientes
Winkermayer, et al.	2002	>65 años. Un año
NECOSAD 2 ¹⁶	2003	RR igual hasta dos años, después mayor en DP
CHOICE ¹⁸	2005	RR igual hasta un año, después mayor en DP

HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal; RR: riesgo relativo.

Así, y siguiendo estas normas, abundaremos sobre los principales resultados de los estudios clásicos (poblaciones incidentes anteriores al año 2002), bien diseñados, que comparan ambos tratamientos sustitutivos, y presentamos las conclusiones de los nuevos estudios (incidentes que incluyen poblaciones posteriores al año 2002) y de trabajos propios.

ATRIBUTOS METODOLÓGICOS RECOMENDABLES PARA LOS ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL

Es bien sabido que la máxima evidencia científica proviene de los estudios controlados y aleatorizados. Sin embargo, sólo se recoge en la literatura un estudio de estas características que compare entre las dos modalidades de diálisis, y sus resultados fueron pobres y no extrapolables debido al fracaso en la inclusión de pacientes⁶.

Siguiendo la escala de los niveles de evidencia, los estudios observacionales de cohorte prospectivos tendrían, en principio, un buen diseño para poder estudiar las diferencias comparativas HD-DP a lo largo del tiempo. Sin embargo, su número es escaso, debido a que su diseño prospectivo no permitiría transferencias en el tratamiento ni modificaciones sustanciales en las técnicas, para no alterar el resultado final. Además, precisan muestras elevadas, subgrupos poblacionales necesarios, seguimiento prolongado, etc.

Por tanto, son los estudios observacionales de registros con grandes cohortes de pacientes los más utilizados para estos análisis. Éstos deben contemplar determinadas advertencias importantes.

Las poblaciones que deben analizarse deben ser pacientes incidentes, ya que si se incluye a los prevalentes en el momento del corte se está excluyendo la mortalidad precoz, con lo que se perjudicarían los resultados para la DP, y se produciría un importante sesgo^{7,8}.

Las poblaciones pueden interferir en los resultados dependiendo de su origen geográfico, de sus diferentes características demográficas o de riesgo, de sistemas de sanidad distintos, o de centros con distintas experiencias, y los resultados no son fácilmente extrapolables a otras poblaciones diferentes⁹.

La complejidad de los análisis estadísticos en estas comparaciones incluye interacciones clínicamente muy importantes, que ya han sido identificadas en múltiples estudios: el riesgo relativo (RR) para eventos relacionados con la supervivencia entre DP y HD es cambiante a lo largo del tiempo, según la edad, la presencia de diabetes y la comorbilidad. Así, los pacientes tratados en DP tienen un riesgo menor los primeros años de tratamiento con diálisis, beneficio más acentuado en los más jóvenes, no diabéticos y sin enfermedades asociadas.

El análisis estadístico debe hacerse por intención de tratar, para evitar que las transferencias puedan influir en los resultados. En todo caso, estaría indicado realizar los análisis con y sin intención de tratar.

Las técnicas estadísticas más usadas para estos análisis son las curvas de Kaplan-Meier y la regresión de Cox^{10,11}. Esta última permite realizar correcciones y ajustes multivariantes por comorbilidades, como ocurre también para la regresión de Poisson, con las que se alcanzan resultados similares en los estudios de supervivencia comparativa DP-HD¹².

Por último, debemos hacer referencia a que el ajuste por comorbilidades debe ser el más amplio posible, y que debe incluir los factores más ampliamente reconocidos por su influencia en la supervivencia de los pacientes, como son la edad avanzada, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular^{13,14}. De ahí que la ausencia de algunos de estos

ajustes en el análisis conduzca a un importante sesgo y a resultados erróneos.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS CLÁSICOS (POBLACIONES INCIDENTES PREVIAS AL AÑO 2002)

Hemos analizado los nueve estudios más relevantes, con poblaciones incidentes previas al año 2002, que cumplen los atributos metodológicos recomendables descritos, identificando algunos resultados claves que deben ser comentados.

Comparando la supervivencia entre los pacientes tratados en HD y en DP, globalmente no existen grandes diferencias, y existe un comportamiento similar tanto en los grandes registros como en las cohortes prospectivas. Con respecto a los primeros (tabla 2), y tal como publicó Vonesh en 2006, cuando las diferencias entre las poblaciones son ajustadas los resultados son muy similares entre todos estos estudios^{5,15}. En cuanto a las cohortes prospectivas (tabla 2), las principales son el NECOSAD¹⁶, el estudio canadiense de Murphy¹⁷ y el CHOICE¹⁸. El NECOSAD y el estudio de Murphy no presentan diferencias importantes con los registros holandeses y canadienses, y el CHOICE presenta unos resultados muy discordantes con respecto al pronóstico de los mismos subgrupos de pacientes del US Medicare. Esto puede explicarse por el bajo poder estadístico de este estudio y por serios sesgos en la selección de los centros participantes (el 90% fueron seleccionados por un proveedor).

Cuando se realizan una estratificación y un ajuste por comorbilidades, la DP presenta un pronóstico equivalente o mejor en los grupos de pacientes no diabéticos, menos comórbidos y más jóvenes, prácticamente en todas las publicaciones^{14,19}.

Sin embargo, la HD, sobre todo en los estudios con población estadounidense y de forma menos importante en los estudios holandeses, presenta un pronóstico para la supervivencia mejor para los pacientes diabéticos, con más enfermedad cardiovascular y edad a partir de los 45 años en el registro americano y de los 60 años en el holandés.

Con respecto al tiempo de permanencia en el tratamiento con diálisis hemos de señalar que en la totalidad de los estudios se observa una ventaja en supervivencia inicial mayor para DP, que en algunos análisis¹⁵ disminuye con el tiempo tornándose a favor de la HD, a partir del primer o segundo año, pero en otros esta ventaja inicial para la DP se mantiene durante más tiempo, e incluso demuestran que no existen diferencias significativas a favor de la HD ni siquiera al final del seguimiento, como en el registro danés²⁰ o en el canadiense publicado por Fenton en 1997²¹, y posteriormente por Yeates en 2008²².

Tabla 2. Principales resultados de los estudios clásicos

Resumen de estudios de registros con incidentes antes de 2002				
País	Registro (publicación y año)	Población incidente	n DP/HD	Riesgo relativo ajustado (DP:HD)
Canadá	CORR (AJKD 1997; PDI 1998)	1990-1999	2.841/7.792	0,93 (0,87-0,99) ^a
Dinamarca	Danish (NDT 2002)	1990-1999	1.640/3.281	0,86 (0,78-0,95) ^b
Países bajos	RENINE (Kid Int 2007)	1987-2002	5.802/10.841	0,99 (0,94-1,05) NS
Europa	EDTA (NDT 2007)	1994-2001	2.928/12.270	1,04 (0,94-1,14) NS
Canadá	CORR-2 (JASN 2008)	1991-2000	8.946/23.434	HD:DP: 1,43 (1,39-1,48) ^b
Estados Unidos	USRDS (Kid Int 2006)	1995-2000	46.234/352.706	1,04 (1,03-1,06) ^b
Resumen de estudios prospectivos con incidentes antes de 2002				
País	Registro (publicación y año)	Población incidente	n DP/HD	Riesgo relativo ajustado (DP:HD)
Canadá	Canadiense (Kid Int 2007)	1993-1994	282/540	0,84 (0,66-1,08) NS
Países Bajos	NECOSAD (JASN 2003)	1997-2002	480/742	Hasta los dos años: 0,94 NS A los cuatro años: 2,38 ^b
Estados Unidos	CHOICE (Ann Intern Med 2005)	1995-1998	274/767	1,35 (0,97-1,87) NS

DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis.
El pronóstico de la DP en nuestro medio también mejora en los últimos años (comparación de la supervivencia en DP en Andalucía en pacientes incidentes en dos períodos de tiempo).
NS: no significativo; ^a p <0,05; ^b p <0,01; ^c p <0,001.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS RECIENTES (INCIDENTES QUE INCLUYEN POBLACIONES POSTERIORES AL AÑO 2002)

El Registro ANZDATA²³ (Registro de Australia y Nueva Zelanda), con una población incidente desde 1991 hasta 2005 de 25.287 pacientes (HD: 14.733; DP: 10.554), ajustada por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diabetes y comorbilidad, tiene un comportamiento similar en la comparación de la supervivencia HD:DP a los estudios comentados anteriormente, manteniendo una ventaja para la DP y para todos los pacientes diabéticos y no diabéticos y de cualquier edad, pero que se pierde a partir del segundo año, convirtiéndose en un mejor pronóstico para la HD en el tercer y cuarto año. De igual manera, la edad y la comorbilidad del paciente influyen en los resultados de forma casi idéntica a los estudios anteriores.

Una muy reciente publicación²⁴ de 2011 del Registro Europeo de Enfermos Renales (ERA-EDTA) realiza un análisis de supervivencia comparativa con incidentes de 1999 a 2003, ajustados sólo para la edad, el sexo y la enfermedad renal pri-

maria, que demuestra el mismo comportamiento: una mejor supervivencia para la totalidad de la población tratada en DP con respecto a la HD que se mantiene hasta incluso el tercer año, siendo en el cuarto y en el quinto ligeramente superior para la HD.

En 2010, Weinhandl, et al.²⁵ publicaron los resultados de una cohorte retrospectiva con pacientes incidentes del 2003 en los EE.UU. (n = 98.875) comparando la supervivencia en ambas técnicas, HD (n = 92.187) y DP (n = 6.688). Para ello diseñaron una metodología consistente en emparejar pacientes de DP con sus «iguales» de HD, según factores como edad, sexo, raza, enfermedad renal primaria, datos de laboratorio y comorbilidad más importante. De esta forma, obtuvieron 6.337 parejas idénticas (*propensity score*), seguidas hasta diciembre de 2006. Se realizaron dos tipos de análisis con intención de tratar: uno teniendo en cuenta la modalidad de diálisis en el primer día de tratamiento sustitutivo, y el otro en el día 90. Posteriormente se realizaron subgrupos según la edad, la enfermedad cardiovascular y la diabetes. En el análisis que tiene en cuenta la técnica del día de inicio el riesgo acumulado de muerte a los 4 años fue un 8% menor en DP (p <0,04), y

esta diferencia aún fue más importante en los pacientes menores de 65 años, sin enfermedad cardiovascular y diabetes, y similar para los pacientes mayores de esta edad, con enfermedad cardiovascular y diabetes. En el análisis según modalidad de tratamiento en el día 90, la supervivencia también fue mayor en DP comparada con HD, pero sin significación estadística.

En la última década hemos asistido en una mejora del pronóstico vital de los pacientes tratados en diálisis, más importante en los pacientes en DP. Así se evidencia en el Registro Español de Enfermos Renales, en el que la tasa bruta de mortalidad ha mejorado para la DP en los últimos años; no ha presentado cambios sustanciales para la HD, fenómeno también descrito por Mehrotra, et al.²⁶ en el registro de los EE.UU., en el que las cohortes de pacientes tratadas después del año 2000 y hasta el año 2003 han mejorado su pronóstico de forma significativa, con respecto a las de los años 1996 y 1997, con los mismos ajustes de comorbilidad y de laboratorio.

Asimismo, esto se ha demostrado para la población europea, como la del estudio ERA-EDTA del año 2009, publicado por Kramer, et al.²⁷, en la que la supervivencia de la DP a los dos años en el segundo período estudiado (2002-2006) con respecto al primero (1997-2001) ha mejorado en un 19%, mien-

tras que continúa siendo estable para la HD en los mismos períodos. Este estudio adolece de buenos ajustes y estratificación por riesgos. Finalmente, en el Registro ANZDATA²³ referido se comunican resultados prácticamente idénticos.

Merece un análisis más detallado el reciente estudio de Mehrotra, et al.²⁸ de 2010 en el registro de los EE.UU. En él se comparan tres cohortes correspondientes a los períodos 1996-1998, 1999-2001 y 2002-2004, y con un análisis por intención de tratar, esta última cohorte por primera vez en población americana, y de forma global, no se detectan diferencias significativas a los cinco años de seguimiento en la supervivencia de pacientes tratados con DP o con HD. El comportamiento por subgrupos estratificados para la diabetes, la edad y la comorbilidad se comporta de la misma forma: a menor edad, ausencia de diabetes y comorbilidad, mejor pronóstico para la DP peritoneal, y por encima de los 65 años, con presencia de comorbilidad y diabetes, mejor pronóstico para la HD. Ambas situaciones de cada extremo presentan significación en sus ventajas para cada técnica. En las situaciones intermedias no hay diferencias a favor ni en contra de ninguna de las técnicas de diálisis (figura 1).

Esta mejora de los resultados de la DP en los últimos años también la hemos podido comprobar para nuestra población

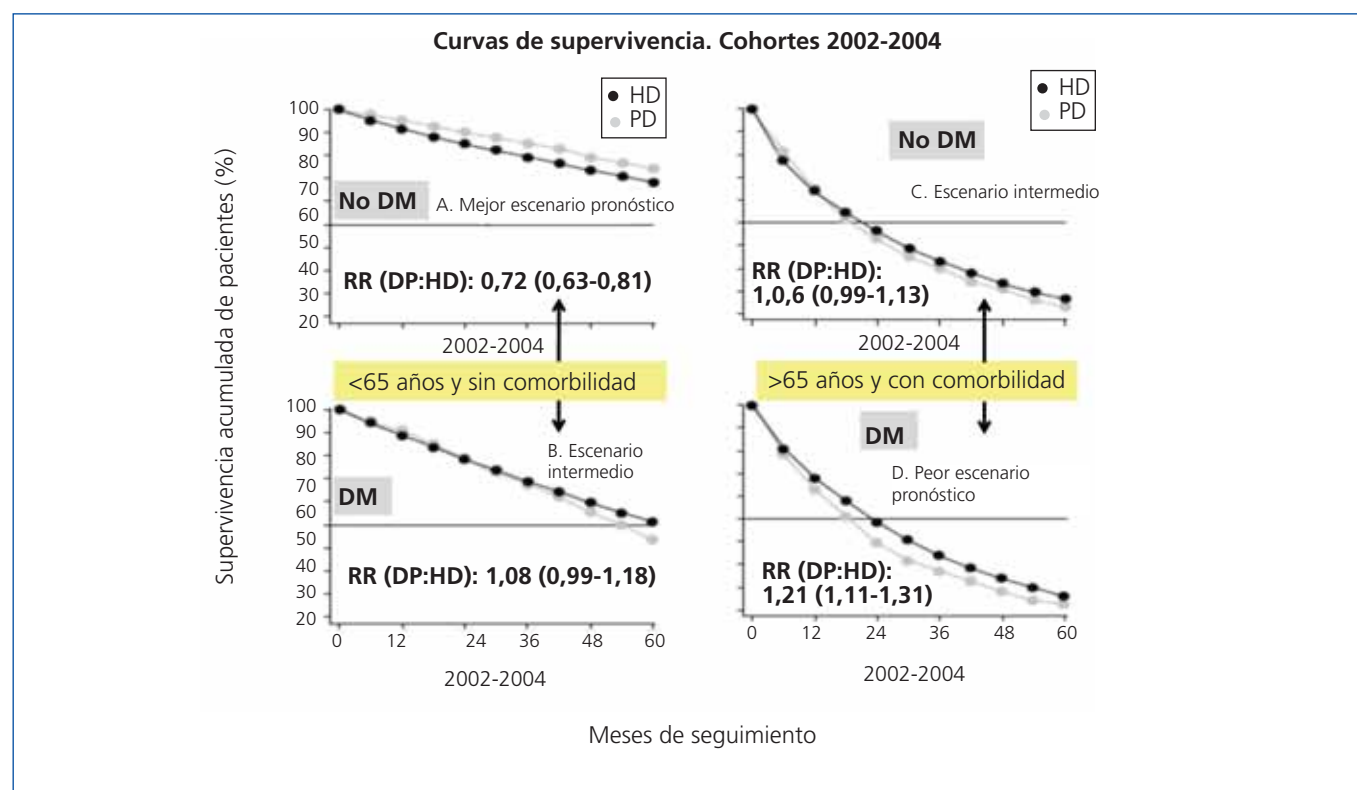


Figura 1. Mejor supervivencia para la diálisis peritoneal (DP) en pacientes de menor edad, no diabéticos y sin comorbilidad (escenario A). Mejor supervivencia para la hemodiálisis (HD) en pacientes de mayor edad, diabéticos y con comorbilidad (escenario D). En escenarios intermedios (B y C) no hay diferencias entre ambas. Modificado de Mehrotra, et al.²⁸.

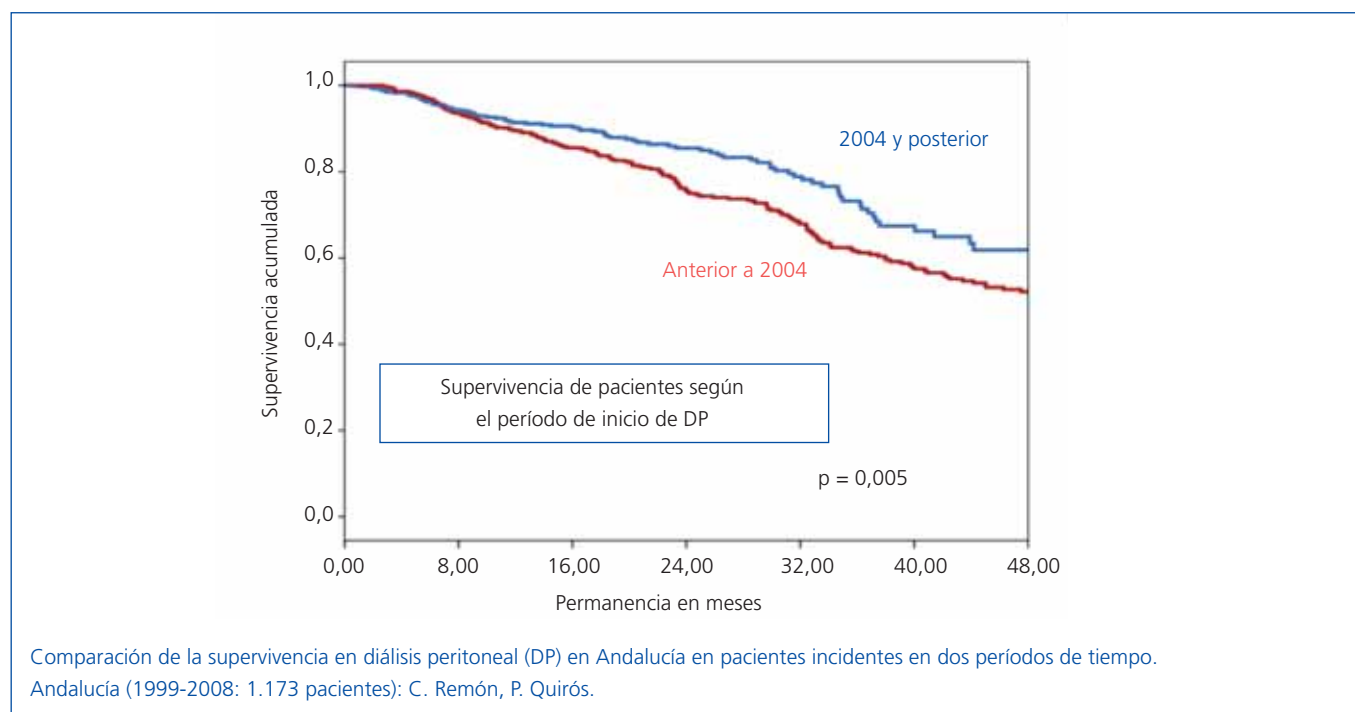


Figura 2. Mejora del pronóstico de la diálisis peritoneal en nuestro medio en los últimos años.

tratada en Andalucía, con ajustes para la edad, enfermedad cardiovascular y diabetes; observamos una significativa mejor supervivencia de los pacientes incidentes de 2004 a 2008 con respecto a los incidentes desde 1999 a 2003 (figura 2).

Estos mejores resultados de la DP en los últimos periodos probablemente estén relacionados de forma muy importante con una mejor protección de la membrana peritoneal por la utilización de soluciones más biocompatibles, menor empleo de altas concentraciones de glucosa, mayor experiencia de los centros, dosis más adecuadas, mejor manejo del volumen y tratamiento más adecuado de las complicaciones como, por ejemplo, peritonitis.

Finalmente, y como queda evidenciado en los párrafos anteriores, y por medio de los análisis multivariantes, podemos afirmar que la supervivencia del paciente en diálisis se ve mucho más influida por las condiciones al inicio de la técnica, como la edad, la presencia de diabetes o la enfermedad cardiovascular, que por el tipo de técnica en sí.

Sabemos que la regresión multivariante nos ofrece la posibilidad de determinar las variables independientes que influyen de forma aislada en el resultado final y que las denominadas curvas ROC (o COR) representan gráficamente el porcentaje del fenómeno o evento estudiado (en este caso muerte) que es explicado por las variables consideradas (área bajo la curva). Así, comparando distintos modelos multivariantes contruidos con más o menos va-

riables (o distintas variables) sobre un mismo resultado, se puede conocer cuál de ellos explica mejor el fenómeno. El objetivo es buscar la eficiencia en el estudio y método estadístico, o sea, encontrar un porcentaje adecuado de explicación del resultado (siempre >50%) con el menor número de variables posibles. Así será más eficiente un modelo que con tres variables explique un porcentaje muy similar a otro con 10 o 15 variables.

Hemos analizado mediante esta metodología (figura 3) que la variable pronóstico de muerte construida por el conjunto de factores de riesgo presentes al inicio de la técnica, como edad más enfermedad cardiovascular más diabetes más el resto de las comorbilidades contempladas en el índice de Charlson, explicaría el 81,6% de la predicción en el modelo multivariante en nuestra población en DP, y la constituida por la edad más enfermedad cardiovascular más diabetes, el 80,7% (una diferencia de un 0,9%).

Por tanto, se puede concluir que a la hora de estudiar estadísticamente la probabilidad de muerte, según determinadas variables independientes de comorbilidad, lo más eficiente es incluir en este modelo multivariante la edad (como variable continua), la presencia o no de enfermedad cardiovascular y de diabetes, pudiéndose obviar todas las demás incluidas en el índice de Charlson, que aportarían muy poco a la predicción final y añadirían mucha complejidad innecesaria a la recogida de los datos y al análisis.

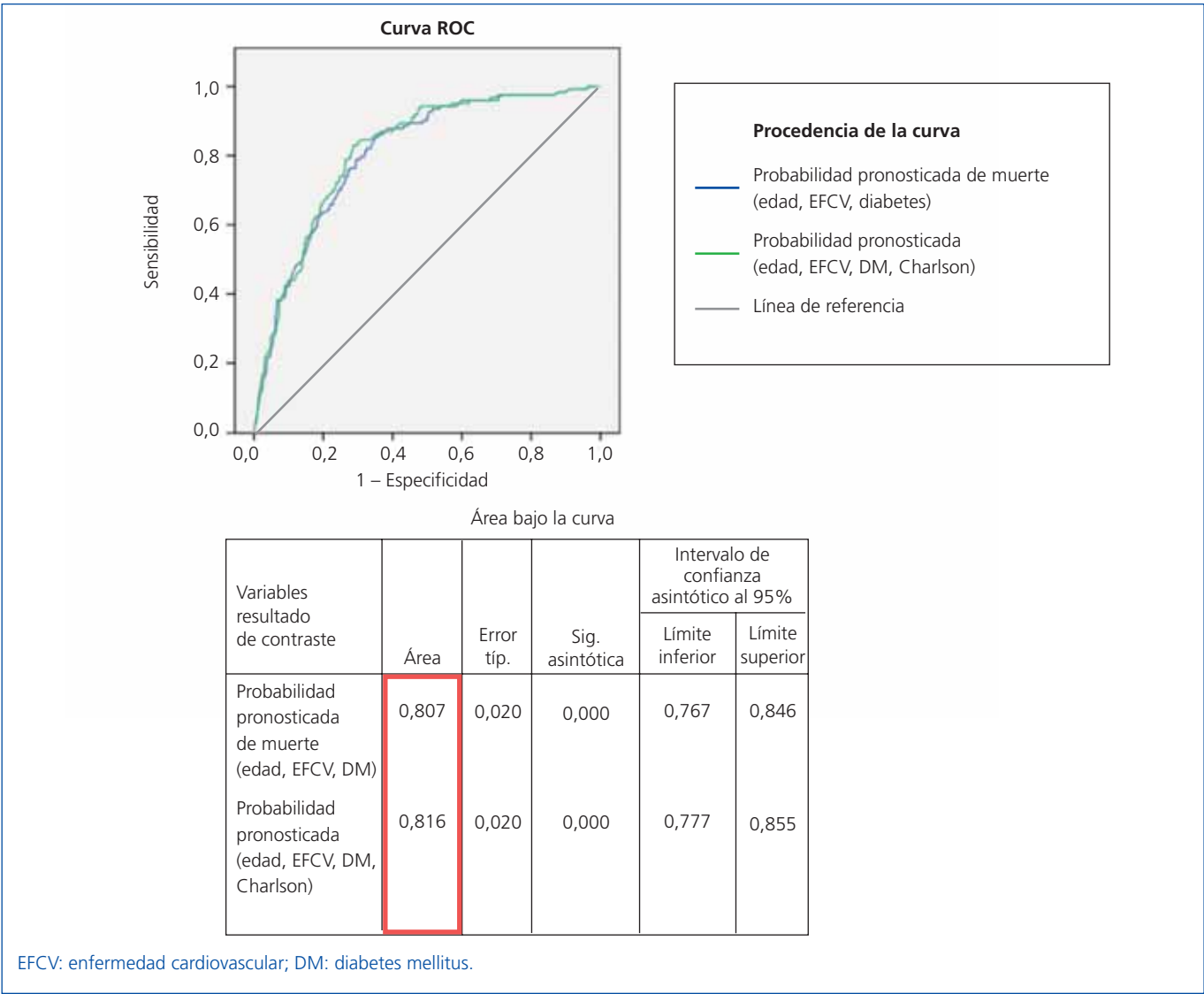


Figura 3. Estudio de sensibilidad y especificidad mediante las curvas ROC (ver texto).

Por tanto, queda ya muy poco margen para otras variables como la modalidad y dosis de diálisis, anemia, nutrición, etc., factores que, sin duda, influyen, pero su peso absoluto es ya bastante marginal; además, algunas son variables intermedias condicionadas por la comorbilidad inicial fundamental.

CONCLUSIONES

Tras estas reflexiones, hemos de concluir que la supervivencia entre las técnicas de diálisis es equivalente, que sus resultados a largo plazo son similares, y que son, fundamentalmente, los factores asociados los que ejercen una mayor influencia sobre la mortalidad de los pacientes en diálisis²⁹. La experiencia del centro en cada tratamiento³⁰, y algunas condiciones del paciente como la edad, la presencia de diabetes, el cumplimiento terapéutico, el inicio programado o urgente de la diálisis, la comorbilidad asociada, las compli-

caciones del acceso de diálisis, etc., pueden influir en los resultados. Los factores que determinan una más corta supervivencia, tanto para los pacientes en DP como para los que reciben HD, parecen bien definidos y son similares para ambos tratamientos. La edad avanzada, la diabetes mellitus y las complicaciones derivadas de la arteriosclerosis parecen definitivas³¹ y explicarían con un amplio y suficiente margen la mayoría de los eventos fallecimiento en los modelos multivariantes, teniendo por tanto más relación con la supervivencia que la propia técnica de diálisis en sí³². Por último, parece importante y bien demostrada la influencia del tiempo, de tal forma que en los primeros años los pacientes en DP tienen un mejor pronóstico que los sometidos a HD, sobre todo los más jóvenes y con menores comorbilidades, y en las cohortes de pacientes más recientes también se ha evidenciado un pronóstico muy similar de los dos tratamientos en el medio plazo, y una mejoría en los resultados de la DP en la última década.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, O'Dea R, Murray DC, et al. Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:267-76.
2. Ross S, Dong E, Gordon M, Connelly J, Kvasz M, Iyengar M, Mujais SK. Meta-analysis of outcome studies in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;57(Suppl 74):S28-S38.
3. Foley RN. Comparing the incomparable: hemodialysis versus peritoneal dialysis in observational studies. *Perit Dial Int* 2004;24:217-21.
4. Prichard SS. Peritoneal dialysis and haemodialysis: are they comparable? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(Suppl 1):65-7.
5. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int* 2006;70: S3-S11.
6. Korevaar RT, Feith GW, Dekker FW. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2003;64:2222-8.
7. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(2):177-83.
8. Vonesh EF, Moran J. Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:354-65.
9. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198-207.
10. Van Biesen W, Vanholder R, Debaquer D, De Backer G, Lameire NT. Comparison of survival on CAPD and haemodialysis: statistical pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:307-11.
11. Keshaviah P, Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Survival comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis based on matched doses of delivered therapy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S48-S52.
12. Vonesh EF, Schaubel DE, Hao W. Statistical methods for comparing mortality among ESRD patients: examples of regional/international variations. *Kidney Int* 2000;57(Suppl 74):S19-S27.
13. Xue JL, Everson SE, Constantini EG, Ebben JP, Chen SC, Agodoa LY, et al. Peritoneal and hemodialysis II: mortality risk associated with initial patient characteristics. *Kidney Int* 2002;61:741-6.
14. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact for risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004;66:2389-401.
15. Van Manen JF, Van Dijk PC, Stel V. Confounding effect of comorbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:187-95.
16. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2851-60.
17. Murphy SW, Foley RN, Barrett BJ, Kent GM, Morgan J, Barre P, et al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. *Kidney Int* 2000;57:1720-6.
18. Miskulin DC, Meyer KB, Athienites NV, Martin AA, Terrin N, Marsh JV, et al. Comorbidity and other factors associated with modality selection in incident dialysis patients: The CHOICE study. *Am J Kidney Dis* 2002;39:324-36.
19. Liem YS, Wong JB, Hunink MGM, De Charro FTH, Winkel-Mayer WC. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int* 2007;71:153-8.
20. Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:112-7.
21. Fenton SSA, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997;30:334-42.
22. Yeates KE, Zhu N, Vonesh E. Survival of patients receiving hemodialysis versus peritoneal dialysis in Canada: 1991-2000 with follow-up to 2005. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:Abstract 279A.
23. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, Polkinghorne KR. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:155-63.
24. Stel VS, Van de Luitgaarden MWM, Wanner C. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report-a précis. *NDT Plus* 2011;4:1-13.
25. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:499-506.
26. Mehrotra R, Kermah D, Fried L, Kalantar-Zadeh K, Khawar O, Norris K, et al. Chronic peritoneal dialysis in the United States: declining utilization despite improving outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2781-8.
27. Kramer A, Stel V, Zoccali C, Heaf J, Ansell D, Grönhagen-Riska C. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3557-66.
28. Mehrotra R, Chiu Y, Kalantar-Zadeh K. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. Disponible en www.archinternmed.com. Published online september 27, 2010.
29. Locatelli F, Marcelli D, Conte F. Dialysis patient outcomes in Europe vs the USA. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1816-9.
30. Huisman RM, Martin GM. Patients-related and centre-related factors influencing technique survival of peritoneal dialysis in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1655-60.
31. Maiorca R, Cancarini GC, Brunori G, Camerini C, Manili L. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int* 1993;40(Supl):S4-S15.
32. Jacobs C, Selwood NH. Long-term survival in dialysis patients: a demographic overview. En: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds.). *Replacement of renal function by dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996; pp. 1358-65.

Impacto económico del tratamiento con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica

R. Ramos¹, R. Alcázar², A. Otero³, A.L.M. de Francisco⁴, M.D. del Pino⁵

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Ourense

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla REDINREN. Santander. Cantabria

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería

Nefrología 2011;31(5):528-36

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Aug.11012

RESUMEN

En los últimos años se está reconociendo la importancia de las acciones extraesqueléticas de la actividad endocrina de la vitamina D y su profunda interacción con la ERC. Ello ha facilitado el que se pueda disponer de muchos compuestos de vitamina D, tanto nutricional, como activa, con importantes diferencias en su coste económico. En esta revisión se repasa la evidencia disponible sobre la utilidad de los distintos tipos de vitamina D, tanto nutricional como activa, en pacientes con enfermedad renal crónica, tanto en estadios 3-4 como en diálisis, con especial énfasis tanto en su utilidad para el control del hiperparatiroidismo como en su efecto sobre la morbilidad y mortalidad. También se analizan los estudios farmacoeconómicos que se han publicado y que comparan entre sí algunos metabolitos activos de la vitamina D. De esta revisión puede concluirse que en el momento actual no existe todavía una base científica suficiente como para preferir la utilización de una vitamina D activa respecto a otra. Mientras no disponga de más datos, el clínico debe seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica, matizadas por la experiencia adquirida con sus pacientes y siempre teniendo en cuenta las implicaciones económicas de sus decisiones terapéuticas.

Palabras clave: Vitamina D. Enfermedad renal crónica. Coste-eficacia.

Economic impact of vitamin D treatment on chronic kidney disease patients

ABSTRACT

During recent years, increasing recognition has been given to the endocrine action that vitamin D has on the extraskeletal system, and its deep involvement in CKD. This has meant that many vitamin D compounds (both nutritional and active) have been made available, with an important cost reduction. This review looks at the evidence available regarding the usefulness of different types of vitamin D (nutritional and active) for patients with stage 3-4 CKD and those undergoing dialysis. Emphasis is given to its usefulness to control hyperparathyroidism and its impact on morbidity and mortality. We also analysed pharmacoeconomic studies that have been published which compare active vitamin D metabolites. From this review, we are able to conclude that there is still not enough scientific evidence to be able to prefer one active vitamin D over another. In the meantime, doctors should follow the recommendations given in clinical practice guidelines, always taking into account their personal experience with patients. Furthermore, they must consider the economic impact that their treatment decisions may have.

Keywords: Vitamin D. Chronic kidney disease. Cost-effectiveness.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica (ERC), por su importancia y sus consecuencias clínicas, son objeto de constante referencias en las guías de práctica clínica, ensayos y estudios. Las alteraciones de la vitamina D ocupan el centro de los mecanismos fisiopatológi-

Correspondencia: Roberto Alcázar Arroyo
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.
ralcazar@senefro.org

cos responsables. Un mejor conocimiento de sus causas, consecuencias y posibles correcciones es importante a la hora de tomar decisiones en la práctica nefrológica diaria. Asimismo, un conocimiento del coste económico de estas decisiones puede ayudar a la sostenibilidad del tratamiento de la ERC en España. Éstos son los objetivos de este artículo.

FISIOPATOLOGÍA DEL DÉFICIT DE LA VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El especialista en nefrología ha de elegir sobre diferentes tipos de vitamina D. Ello requiere una comprensión básica sobre la fisiopatología del déficit de la vitamina D en la ERC. Desde hace décadas se sabe que la deficiencia de 1,25-dihidroxivitamina D₃ (calcitriol o 1,25(OH)₂D₃, el metabolito activo de la vitamina D₃) en la ERC es consecuencia de la menor actividad de la enzima 1- α -hidroxilasa renal. Recientemente se ha documentado también la deficiencia de 25-hidroxivitamina D₃ (calcidiol o 25(OH)D₃) en pacientes con ERC estadios 3-4^{1,2} en hemodiálisis³ o diálisis peritoneal⁴, que puede contribuir aún más a la disminución de los niveles de calcitriol.

La vitamina D es sintetizada en la piel (figura 1A) por la conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol en provitamina D₃ la cual, por isomerización termal, se convierte en vitamina

D₃, que es transportada por proteínas plasmáticas (DBP, Vitamin D Binding Protein) hasta el hígado⁵ donde, con la participación del citocromo CYP2R1, se produce la 25-hidroxilación que da lugar al 25(OH)D₃ (calcidiol o hidroxicolecalciferol). El calcidiol se almacena en el hígado y de ahí, cuando se precisa, es liberado a la sangre, donde circula unido a la proteína que lo transporta hasta el riñón.

La segunda fase (figura 1B) en la bioactivación de la vitamina D tiene lugar en el túbulo proximal del riñón. Allí, por acción de la megalina (receptor de lipoproteínas de baja densidad facilitador de la endocitosis), se produce la endocitosis del complejo 25(OH)D₃-DBP y por acción de la 1- α -hidroxilasa, se hidroxila en las mitocondrias a 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol. El calcitriol es, a su vez, un potente ligando de los receptores de la vitamina D (VDR) y al unirse a ellos estimula nuevamente la expresión de megalina. Es, por tanto, un mecanismo *feed-forward* para la producción de calcitriol.

La 1- α -hidroxilasa está regulada por el calcio, bien directamente o a través de la PTH, y el fósforo (P), no por acción directa sino a través del FGF23 (fibroblast growth factor 23) que, junto al gen *Klotho*, tienen, además, acción fosfatúrica (figura 1B). El exceso de P y vitamina D estimula el FGF23 procedente del osteocito y, junto al gen *Klotho* disminuyen la expresión del gen *CYP27b1*, que codifica la síntesis de 1- α -

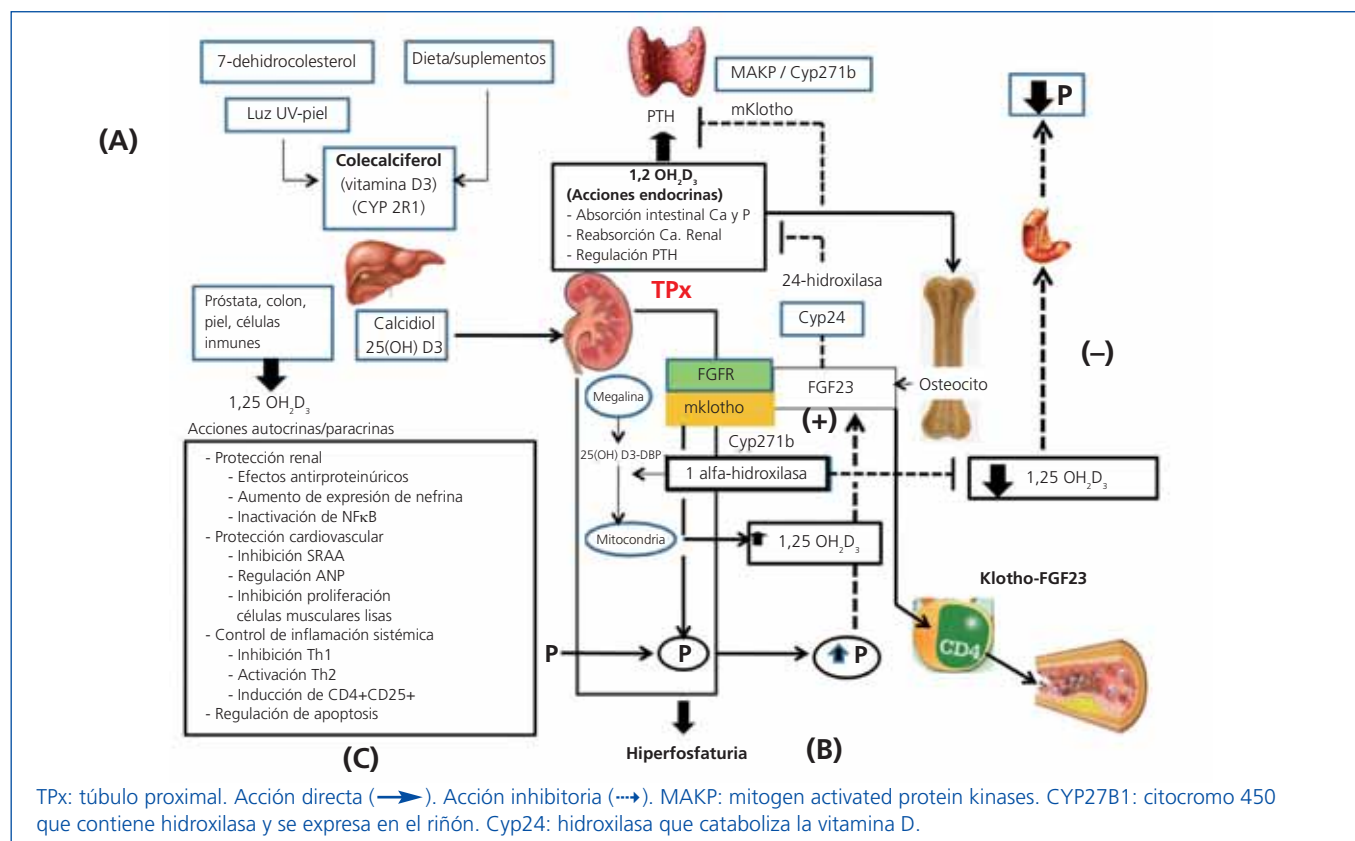


Figura 1. Acción de la vitamina D.

hidroxilasa y, en consecuencia, suprime la síntesis de calcitriol. Esto conlleva la disminución de la absorción intestinal de P, de la reabsorción tubular renal de P, y aumenta la expresión del gen *Cyp24* que codifica la 24 hidroxilasa, enzima que inactiva al calcitriol^{6,7}, la cual a su vez reduce la expresión de *Klotho* y no puede inhibir PTH (MAKP/CYP27B1). Finalmente, el binomio *Klotho*-FGF23 a través de CD4 tiene una acción directa sobre la pared vascular e induce disfunción endotelial.

El calcitriol no es solamente una hormona que circula en el organismo y que regula el metabolismo del calcio y del hueso, sino que tiene un efecto paracrino. En otros tejidos extrarrenales como mama, piel, próstata, nódulos linfáticos, colon, páncreas, médula espinal, cerebro o placenta, hay actividad del enzima 1- α -hidroxilasa y existen receptores de vitamina D; en dichos tejidos se puede producir calcitriol⁸ que da lugar a efectos locales, tanto autocrinos como paracrinos. Estas acciones biológicas del calcitriol/calcidiol y de sus análogos sintéticos son mediadas por su receptor VDR (Vitamin D Receptor) (figura 1C). El VDR activado actúa en combinación con el receptor del ácido retinoico, modificando la expresión genética al unirse al ADN en el núcleo celular. Recientemente, se ha postulado la existencia de un segundo mecanismo de acción; de hecho, la vía de la transcripción genética es lenta y no puede explicar algunas respuestas rápidas producidas tras la administración de la vitamina D⁹⁻¹². Es posible que un VDR localizado en la membrana celular sea capaz de promover la activación de un segundo mensajero que determine los efectos celulares inmediatos. Los niveles reducidos de calcitriol pueden disminuir la actividad del VDR.

Bases fisiológicas de la morbilidad asociada al déficit de vitamina D

Como se ya ha mencionado anteriormente, el déficit de vitamina D afecta a numerosas funciones biológicas del organismo¹³⁻¹⁶ más allá de las acciones clásicas descritas; todas ellas están relacionadas con la morbilidad cardiovascular en los pacientes con ERC¹⁷.

Diferentes estudios han asociado el déficit de vitamina D con albuminuria como marcador de lesión renal¹⁸. También se ha demostrado la asociación entre el déficit de vitamina D y la hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes y dislipemia^{19,20}; por el contrario, los suplementos de vitamina D (ergocalciferol o colecalciferol) reducen la mortalidad en personas de la tercera edad institucionalizadas²¹.

Ello puede deberse, según se ha observado en modelos experimentales, a un efecto cardioprotector o renoprotector de la administración de vitamina D: inhibición del sistema renina-angiotensina (RAS), acción antiinflamatoria (sistémica y del intersticio renal) y reducción de la proteinuria. Este efecto be-

neficioso debe, no obstante, clarificarse puesto que, por ejemplo, trabajos experimentales con ratas nefrectomizadas han mostrado que, en la insuficiencia renal asociada con baja concentración de calcitriol, la administración de paricalcitol disminuye aún más la concentración de calcitriol y aumenta la fibrosis perivascular en el tejido cardíaco, con independencia de la calcemia, la fosfatemia o la concentración plasmática de PTH²².

La vitamina D podría tener efectos beneficiosos fundamentalmente gracias a su actividad antiinflamatoria y antiproliferativa, así como por su acción reguladora en la disfunción endotelial. El calcitriol es capaz de modular la expresión de más de 200 genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, apoptosis y angiogénesis. Además, el VDR es expresado en monocitos y macrófagos activados, células dendríticas, células T y B, y se ha observado que la activación del VDR tiene efectos inmunosupresores e inmunostimuladores⁹⁻¹¹.

De sus acciones «no clásicas» depende la asociación que existe entre enfermedades no relacionadas con el metabolismo mineral y la carencia de vitamina D. Entre ellos, destacan la patogenia y la progresión de la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 1, la psoriasis, la esclerosis múltiple, el cáncer de colon y el de próstata⁹. Además, por estar implicada en la regulación del crecimiento celular, su acción podría contribuir a prevenir la progresión tumoral por reducción de la angiogénesis e incremento de la diferenciación celular y apoptosis de las células cancerígenas.

Varios estudios de cohortes demuestran una asociación significativa entre el déficit de 25(OH)D3 (calcidiol) y eventos cardiovasculares. Dobnig, et al., en el estudio LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health), siguieron durante 7,7 años a una cohorte de 3.258 personas con una media de edad de 65 años y observaron que la tasa de mortalidad fue del 22,6% (el 62,8% por enfermedad cardiovascular [ECV]) y que la concentración sérica de calcidiol y calcitriol mostró, cada una de ellas de forma independiente, una asociación inversa con la mortalidad cardiovascular, después de ajustar por edad y por comorbilidades²³. Igualmente, entre los descendientes de la cohorte del clásico estudio Framingham, también se observó una asociación inversa entre ECV y concentración sérica de calcidiol²⁴.

En resumen, la reducción de la concentración plasmática de PTH en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario de la ERC es sólo uno de los mecanismos con los que la vitamina D activa ayuda a frenar la progresión de la enfermedad. Otros efectos «no clásicos» de la vitamina D que contribuyen a la protección cardiovascular son la inhibición del eje renina-angiotensina, la disminución de la inflamación, tanto sistémica como renal o cardiovascular, y la reducción de la proteinuria^{25,26}.

Sin embargo, se desconocen con exactitud los mecanismos mediante los cuales la vitamina D protege del riesgo cardiovascular y se necesitan más estudios para determinar la eficacia de las diferentes terapias.

FÁRMACOS. TERMINOLOGÍA Y ACCIONES

Aunque no existe una terminología unificada podríamos clasificar los tipos de vitamina D en los siguientes²⁷:

Vitamina D nutricional o preprohormona

1. Ergocalciferol. Vitamina D2.
2. Colecalciferol. Vitamina D3.

Ambos carecen de 25-hidroxi (25 [OH]). Esta vitamina se denomina nutricional porque puede ser suplida por dietas ricas en vitamina D o suplementos orales de la misma.

Calcidiol o calcifediol (25 hidroxivitamina D; 25-hidroxicolecalciferol; 25[OH]D3)

Ésta es la forma más abundante en el organismo y es la que miden las diferentes pruebas de laboratorio debido a que los niveles son 1.000 veces superiores a los del calcitriol y tiene un tiempo de vida media superior (dos-tres semanas) que el calcitriol (cuatro-seis horas). La «insuficiencia» de vitamina D se define tradicionalmente, aunque sin claro consenso, como niveles de 25(OH)D3 inferiores a 30 ng/ml y la «deficiencia» como valores séricos inferiores a 10-15 ng/ml. Se estima que entre un 70 y un 80% de pacientes con ERC presentan un déficit de esta vitamina^{1,28}.

Calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol; 1,25[OH]2D3)

Esta forma es la vitamina D activa propiamente dicha. El calcitriol es aproximadamente 500-1.000 veces más activo que su precursor 25-hidroxicolecalciferol.

Activadores de los receptores de la vitamina D

1. Alfacalcidol. Análogo de la vitamina D3.
2. Doxercalciferol. Análogo de la vitamina D2.
3. Falcacitriol. Análogo de la vitamina D3.
4. Paricalcitol. Análogo de la vitamina D2.
5. Maxicalcitol. Análogo de la vitamina D3.

Los dos últimos activadores se conocen como «selectivos» para indicar un mayor efecto sobre el VDR de la paratiroides que sobre los del intestino y hueso, y se les atribuye un menor riesgo de hipercalcemia²⁹.

EFICACIA DE LA INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA CON VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Recomendaciones de las Guías de la Sociedad Española de Nefrología-Kidney Disease. Improving Global Outcomes

La elevada prevalencia de déficit de vitamina D, tanto nutricional como activa en la ERC, junto al reconocimiento de la importancia de esta hormona en la fisiopatología de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de la ERC, han llevado a la realización de múltiples estudios observacionales y controlados con vitamina D en los distintos estadios de la ERC.

Las acciones extraesqueléticas de la vitamina D ya comentadas y la asociación del déficit de vitamina D con factores de riesgo vascular y con una mayor mortalidad ha acrecentado el interés en la utilización de estos compuestos. Sin embargo, existe una gran confusión sobre qué tipo de vitamina D emplear en la ERC (nutricional, activa o ambas) y, en el caso de la vitamina D activa, cuál de ellas utilizar. La presión de la industria farmacéutica que comercializa formas activas de vitamina D contribuye a esta confusión.

Las guías de práctica clínica, en concreto la Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline²⁶ y las Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)³⁰ recientemente publicadas aconsejan:

En pacientes con ERC estadio 1-3:

1. Medir la concentración plasmática de 25(OH)D3 (calcidiol) y repetir las determinaciones en función de los valores basales y las intervenciones terapéuticas (grado de evidencia: 2C de la clasificación GRADE³¹).
2. Corregir el déficit de vitamina D con estrategias terapéuticas recomendadas para la población general. En las Recomendaciones de la S.E.N. se aconseja administrar la vitamina D en dosis de 200-800 U/día o 16.000 U de calcidiol en dosis única cada 15 o 30 días.

En pacientes con ERC estadio 3-5 no en diálisis:

1. Es aconsejable corregir el déficit de vitamina D con vitamina D nutricional (no se define el nivel de evidencia).
2. Si la PTH plasmática supera los valores normales de forma persistente, se sugiere el tratamiento con preparados de vitamina D activa (grado de evidencia: 2C).

En pacientes con ERC en diálisis y PTH persistentemente elevada:

1. Se sugiere el tratamiento con preparados de vitamina D activa, calcimiméticos o con una combinación de ambos para disminuir la PTH plasmática (grado de evidencia: 2B).

Estudios sobre la influencia de la vitamina D en la morbilidad y mortalidad de pacientes con enfermedad renal crónica

Sin embargo, la evidencia disponible sobre la influencia de la administración de vitamina D en la supervivencia de los pacientes con ERC es poco consistente y derivada de estudios observacionales; la mayoría de los estudios controlados realizados no tienen como objetivo primario valorar la supervivencia, sino valorar cambios en parámetros analíticos a corto o medio plazo. Tampoco hay, en el momento actual, evidencia que demuestre claramente la superioridad de una forma de vitamina D activa sobre otra.

En los últimos años se han publicado varias revisiones sistemáticas y metanálisis que analizan la utilidad de estos fármacos en la ERC. Los resultados de estas revisiones sistemáticas se resumen a continuación.

Vitamina D nutricional y alteraciones bioquímicas en la enfermedad renal crónica

En un reciente metanálisis³² de 17 estudios observacionales y cinco controlados sobre la utilidad de la vitamina D nutricional (ergocalciferol o colecalciferol) en pacientes con ERC se observó un descenso medio de la PTH plasmática de 41,7 pg/ml en los pacientes de los estudios observacionales, y de 31,7 pg/ml en los de los estudios controlados.

Sin embargo, se observó que entre los pacientes tratados con vitamina D nutricional los casos de hipercalcemia fueron más frecuentes en los estudios controlados (2% en los estudios observacionales y 3% en los estudios controlados), al igual que los casos de hiperfosforemia (0,8% en los estudios observacionales y 7% en los estudios controlados). En los estudios observacionales se detectó un aumento del calcitriol plasmático en aquellos pacientes tratados con vitamina D.

Vitamina D activa y alteraciones bioquímicas en la enfermedad renal crónica

Aunque hay muchos estudios sobre este aspecto, los principales son dos revisiones Cochrane firmadas por los mismos autores y publicadas en el año 2009, en las que analizan la influencia de la vitamina D, tanto nutricional como activa, en los parámetros analíticos: la primera revisión incluye 16 estudios controlados en pacientes con ERC que no precisaban diálisis³³; la segunda incluye 60 estudios controlados en pacientes en diálisis³⁴.

Según los estudios analizados en estas revisiones Cochrane, el tratamiento con vitamina D activa en los pacientes con ERC no dializados redujo la PTH plasmática una media de 49,34 pg/ml y aumentó la frecuencia de pacientes con hipercalcemia, pero no con hiperfosforemia.

En los pacientes en diálisis, los datos son muy heterogéneos, si bien se concluye que la administración de vitamina D disminuyó la PTH sérica y aumentó la fosforemia. La frecuencia de hipercalcemia no alcanzó significación estadística, pero los autores consideran que podría ser clínicamente relevante.

Los datos existentes en el momento de realizar estas revisiones no permitieron determinar si los compuestos de más reciente comercialización fueron superiores a otros fármacos activos tradicionales como el alfacalcidol o el calcitriol. Sin embargo, en un estudio controlado muy reciente en el que se compara el alfacalcidol con el paricalcitol intravenosos en 80 pacientes en hemodiálisis, no hubo diferencias ni en la respuesta en términos de supresión de PTH, ni en la incidencia de hipercalcemia e hiperfosforemia, concluyéndose que los dos fármacos son igual de eficaces en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario³⁵.

Vitamina D nutricional y mortalidad en la enfermedad renal crónica

Aunque está bien documentado que el déficit de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, no hay ningún estudio aleatorizado y bien diseñado que analice el efecto de la administración de vitamina D nutricional sobre la mortalidad de pacientes afectados de ERC.

Un reciente metanálisis³⁶ de estudios observacionales y controlados sobre los efectos de suplementos de vitamina D (nutricional o activa) en todo tipo de sujetos (pacientes con ERC y población general), concluye que, si bien la evidencia es limitada, los suplementos de vitamina D a dosis altas o moderadas parecen disminuir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, cuando el metanálisis se restringía a los estudios comparativos con vitamina D nutricional en población general, dicho beneficio dejaba de apreciarse.

En otra revisión sistemática reciente de la colaboración Cochrane³⁷ se analiza la eficacia de diversas formas de vitamina D en la mortalidad de adultos *sin* ERC. Incluye 50 estudios controlados con más de 94.000 pacientes (edad media 74 años, 79% mujeres) y concluye que el tratamiento con colecalciferol (vitamina D3) durante dos años disminuyó el riesgo de mortalidad en un 6%. El ergocalciferol, el alfacalcidol o el calcitriol no tuvieron influencia en la mortalidad y estos dos últimos sí presentaron mayor riesgo de hipercalcemia.

No hay aún estudios que muestren consistentemente que estos tratamientos son capaces de frenar la progresión de la enfermedad renal o disminuir la mortalidad cardiovascular. Tampoco hay estudios que hayan demostrado superioridad de unas moléculas de vitamina D activas frente a otras. Se hace necesario, por tanto, disponer de evidencia clínica que permita responder a algunas cuestiones muy relevantes para los

pacientes con ERC: ¿se reduce la morbilidad con el uso de la vitamina D nutricional o activa? ¿Debe normalizarse la concentración plasmática de calcidiol antes de administrar vitamina D activa? ¿Hay diferencias clínicamente relevantes entre los distintos tipos de vitamina D activa?

Vitamina D activa y mortalidad en la enfermedad renal crónica

Los estudios observacionales revisados en un trabajo que compara la vitamina D nutricional y activa³⁸ indican que la administración de cualquier dosis o compuesto de vitamina D activa se asocia con una mayor supervivencia de los pacientes con ERC, precisen o no de diálisis. Sin embargo, las dos revisiones Cochrane mencionadas, que sólo incluyen ensayos clínicos controlados, no encuentran diferencias en la mortalidad de los pacientes tratados con vitamina D activa o con placebo, cualquiera que sea su estadio de ERC. Tampoco encuentran diferencias en la progresión de la ERC de los pacientes no en diálisis, ni en otras variables clínicas (fracturas, dolor óseo o necesidad de paratiroidectomía) de los pacientes con ERC (tanto dializados como no dializados).

IMPLICACIONES ECONÓMICAS DE LA UTILIZACIÓN DE LAS DISTINTAS MOLÉCULAS DE VITAMINA D

Conceptos generales

El clínico debe orientar la prescripción considerando que los presupuestos son limitados y, por consiguiente, debe sopesar los costes y los beneficios de su decisión: prescribir fármacos con ventajas no demostradas en la relación coste-efectividad va en detrimento de la equidad en la distribución de las prestaciones para otros pacientes. En el caso concreto de la vitamina D y sus análogos, las tablas 1 y 2 muestran el coste de estos productos en España y en el año 2011. Las diferencias económicas no tendrían importancia si a un mayor coste le correspondiera una mayor efectividad o una mayor utilidad (reducción en la mortalidad, en la frecuencia de hospitalización, en la mejora de la calidad de vida, etc.).

Los resultados del análisis de coste-efectividad (CEA) se expresan como la diferencia en costes dividida por las diferencias en la evolución de la morbilidad entre dos o más estrategias³⁹. Los aspectos evolutivos pueden expresarse como años de vida ganados, QALYs (quality-adjusted life years) o resultados sobre aspectos clínicos o de laboratorio. La importancia del CEA es fundamentalmente ayudar a decidir sobre un tratamiento que es más efectivo y más caro que la alternativa.

Ya se ha mencionado anteriormente que el tratamiento inadecuado del hiperparatiroidismo se asocia con complicaciones cardiovasculares, óseas, inmunológicas, anemia, etc. El coste de las opciones terapéuticas se resume en la tabla 1 y en la

Tabla 1. Coste de la vitamina D oral (PVP + IVA)

	Posología	PVP IVA/año
Calcifediol	64.000 U/mes	45,28 €
Alfacalcidol	0,25 µg/día	72,55 €
Calcitriol	0,25 µg/día	88,26 €
Paricalcitol	1 µg/día	1.810,15 €

Tabla 2. Coste de la vitamina D parental (PVL)

	Posología	PVL/año
Alfacalcidol	1-2 µg/diálisis	343,20-686,4 €
Calcitriol	1-2 µg/diálisis	889,20-1.778,40 €
Paricalcitol	2-5 µg/diálisis	1.092,00-2.730,00 €

tabla 2; la decisión puede significar una importante carga en el presupuesto, lo cual no debería ser un problema si la efectividad de la opción elegida es superior a la de los competidores. Lamentablemente no existen estudios que aclaren qué vitamina D mejora la supervivencia y la mayoría de los resultados de los estudios realizados están basados en la comparación de los cambios bioquímicos observados en marcadores arbitrariamente subrogados³⁸.

Estudios con ergocalciferol o colecalciferol

Como ya se ha comentado, el reciente metanálisis de Kandula, et al.³² no aporta datos respecto a la utilidad de la vitamina D nutricional para reducir la frecuencia de eventos cardiovasculares y óseos. Tampoco hay evidencia de que los suplementos de vitamina D nutricional sean igual de eficaces que la vitamina D activa o los calcimiméticos para reducir el hiperparatiroidismo en pacientes con ERC.

Las guías de práctica clínica aconsejan suplementar con vitamina D nutricional la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D. Aunque los criterios que se aplican a la población general no siempre son válidos para los pacientes con ERC, considerando el bajo coste de las formas nutricionales de vitamina D, su administración para normalizar la concentración plasmática de vitamina D parece coste-efectivo.

Estudios con activadores no selectivos y activadores selectivos del receptor de vitamina D

A la hora de decidir entre activadores del receptor de vitamina D y su impacto económico, el paricalcitol, activador selectivo, se destaca por su elevado precio.

Los estudios publicados no indican mayor eficacia del paricalcitol sobre el calcitriol para reducir la mortalidad y la hospitalización. No hay estudios prospectivos aleatorizados y

sólo se han realizado dos estudios primarios no aleatorizados^{40,41} y cuatro estudios suplementarios tampoco aleatorizados⁴²⁻⁴⁵. Los estudios observacionales presentan numerosas limitaciones (ausencia de control sobre riesgos, diferencias en pérdidas para seguimiento, diferencias en la gravedad y en el estadio de la enfermedad) y, por tanto, no tienen el mismo nivel de evidencia científica que los estudios aleatorizados. Es, pues, necesario llevar a cabo estudios prospectivos aleatorizados. Respecto a la frecuencia de episodios de hipercalcemia y/o elevaciones del producto fosfocálcico, no parece haber diferencias significativas entre paricalcitol y calcitriol administrados por vía intravenosa⁴⁶. Tampoco entre el paricalcitol y el alfacalcidol administrados por vía intravenosa³⁵. No hay estudios comparativos entre la formulación oral del paricalcitol y los otros activadores de los receptores de vitamina D.

Los estudios que comparan el coste-efectividad del paricalcitol con activadores no selectivos no son concluyentes. En un estudio recientemente publicado se analiza el coste-efectividad del paricalcitol frente al alfacalcidol en una hipotética cohorte de pacientes con ERC estadios 3-5 con un modelo de análisis de decisión utilizando el modelo probabilístico de Markov⁴⁷. Los autores concluyen que el paricalcitol se asocia con un incremento en la relación coste-efectividad de 12.840 dólares/QALY. Se trata, sin embargo, de un trabajo con muchas limitaciones: asume que las formulaciones parenterales son equivalentes a las orales; los datos de alfacalcidol se equiparan con los de calcitriol; no hay datos que comparen paricalcitol oral con otros activadores VDR, y el modelo se basó únicamente en estudios observacionales. Además, tres de los cuatro autores son empleados de la empresa que comercializa el paricalcitol.

Hay otras dos evaluaciones económicas, una en Estados Unidos en la que se comparan paricalcitol y calcitriol intravenosos⁴⁸ y otra en Alemania en la que se compara paricalcitol intravenoso con calcitriol oral y alfacalcidol intravenoso⁴⁹. Ambos trabajos concluyen que paricalcitol tiene una mejor relación coste-efectividad. Los dos trabajos incluyen entre sus autores a empleados de la empresa que comercializa el paricalcitol. Además, el informe del grupo AWMMSG (All Wales Medicine Strategy Group)⁵⁰, así como las recomendaciones del Scottish Medicines Consortium⁵¹, no comparten estas conclusiones al considerar que la metodología de los análisis no es la adecuada, ya que se fundamentan en estudios observacionales no aleatorizados.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

En los últimos años se está reconociendo la importancia de las acciones extraesqueléticas de la actividad endocrina de la vitamina D y su profunda interacción con la ERC. Ello ha facilitado que se pueda disponer de muchos compuestos de vitamina D, tanto nutricional como activa.

Sin embargo, y como se muestra en esta revisión, no existe todavía una base científica suficiente para preferir la utilización de una vitamina D activa respecto a otra. Mientras no disponga de más datos, el clínico debe seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica, matizadas por la experiencia adquirida con sus pacientes y siempre teniendo en cuenta las implicaciones económicas de sus decisiones terapéuticas.

Con estas premisas, los autores de esta revisión recomiendan:

1. En pacientes con insuficiencia o déficit de 25(OH)D: administrar vitamina D nutricional a las dosis recomendadas por las guías de práctica clínica.

CONCEPTOS CLAVE

1. El déficit de 25(OH)D es muy frecuente en la ERC y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad.
2. Si bien no hay evidencia clara sobre la eficacia de la corrección del déficit de calcitriol con vitamina D nutricional para reducir la morbilidad, la seguridad y el bajo coste de estos fármacos hacen aconsejable su utilización en pacientes con ERC e insuficiencia o deficiencia de vitamina D.
3. El tratamiento con compuestos de vitamina D es eficaz en el control del hiperparatiroidismo secundario de la ERC. El efecto es más importante y sostenido con vitamina D activa.
4. No hay evidencia suficiente que muestre la superioridad de un compuesto de vitamina D activa respecto a otro y sí hay muchas diferencias en el coste económico.
5. Son necesarios más estudios clínicos que comparen los distintos compuestos de vitamina D con objetivos importantes desde el punto de vista clínico (mortalidad, progresión de la ERC, regresión de la hipertrofia ventricular izquierda).
6. No hay estudios que analicen los beneficios de la terapia combinada de vitamina D nutricional y activa en la ERC.

2. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario: tratar con vitamina D activa de acuerdo con las recomendaciones de las guías, teniendo en cuenta el coste: los fármacos más económicos serían de primera elección y los más costosos serían de segunda elección, cuando los efectos secundarios limitasen el empleo de los fármacos de primera elección.
3. La administración de vitamina D activa, excepto en su indicación para el hiperparatiroidismo secundario de la ERC, es cuestionable en el momento actual.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Santiago Rosales y a la Dra. Victoria Raventós sus inestimables contribuciones al manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, Graves KL, Moe SM. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-33.
2. Bouchard J, Quimet D, Vallee M, Lafrance JP, Leblanc M, Senecal L, Bonnadaux A, Mathieu JP, Pichette V. Comparison of the prevalence of calcidiol insufficiency in predialysis and osteoporotic population. *Int Urol Nephrol* 2009; 41:983-8.
3. Jean G, Charra B, Chazot C. Vitamin D deficiency and associated factors in haemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18:395-9.
4. Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcome in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1631-83.
5. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocrinol Rev* 1989;10:294-307.
6. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nefrologia* 2009;29(5):392-6.
7. Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys* 2009;1790(10):1049-58.
8. Zehnder D, Bland R, Williams MC. Extrarenal expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1 alpha-Hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):888-94.
9. Wiese RJ, Uhland-Smith A, Ross TK. Up-regulation of the Vitamin D receptor in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 results from ligand-induced stabilization. *J Biol Chem* 1992;267(28):20082-6.
10. Tian J, Liu Y, Williams LA, De Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):321-8.
11. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1535-41.
12. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
13. Andress D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation: implications for survival in patients with chronic kidney disease. *Drugs* 2007;67(14):1999-2012.
14. Müller K, Haahr PM, Diamant M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992;4(6):506-12.
15. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):575-80.
16. Li YC, Kong J, Wei M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-38.
17. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009;76(9):977-83.
18. De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007;50(1):69-77.
19. Forman JP, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
20. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
21. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1730-7.
22. Repo JM, Rantala IS, Honkanen TT. Paricalcitol aggravates perivascular fibrosis in rats with renal insufficiency and low calcitriol. *Kidney Int* 2007;72(8):977-84.
23. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-9.
24. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
25. Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(7):715-29.
26. Martin KJ, González EA. Vitamin D supplementation in CKD. *Clin Nephrol* 2011;75:286-93.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):S1-S130.
28. Bhan I, Burnett-Bowie SA, Ye J, Tonelli M, Thadhani R. Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(3):460-7.
29. ATC/DDD Methodology, WHOCCDS. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD); Actualization 2010. Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H05BX
30. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, De Francisco AL, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia* 2011;31(Suppl 1):3-32.
31. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and qua-

- lity of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006;129(1):174-81.
32. Kandula P, Dobre M, Schold JD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50-62.
 33. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;CD008175.
 34. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Sys Rev* 2009; CD005633.
 35. Hansen D, Rasmussen K, Danielsen H, et al. No difference between alfacalcidol and paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Kidney Int* 2011; Advance online publication, 10 August 2011. Doi: 10.1038/ki.2011.226
 36. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
 37. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simionetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7, Art n.º CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.
 38. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1529-39.
 39. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276(14):1172-7.
 40. Teng M, Wolf M, Lowrie E. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-9.
 41. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1174-81.
 42. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70(10):1858-65.
 43. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70(4):771-80.
 44. Young EW. Vitamin D therapy and mortality in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) *J Am Soc Nephrol* 2005;16 (abstract).
 45. Shinaberger CS, Kopple JD, Kovesdy CP, McAllister CJ, Van Wyck D, Greenland S, et al. Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1769-76.
 46. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). March 2009. Department of Health and Ageing. Australian Government. Available at: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4040A375C280384CA2575D80012EC63/\\$File/Paricalcitol Abbott PSD 7-6 2009-03 Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4040A375C280384CA2575D80012EC63/$File/Paricalcitol%20Abbott%20PSD%207-6%202009-03%20Final.pdf)
 47. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Curry AS, Sterz R. Cost effectiveness of paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Invest* 2010;30(8):545-57.
 48. Schumock GT, Arruda J A, Marx SE. Pharmacoeconomic analysis of paricalcitol and calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis: impact of hospitalisations and survival. *J Med Econ* 2007;10:393-409.
 49. Rosery H, Bergemann R, Marx SE. Health-economic comparison of paricalcitol, calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism during haemodialysis. *Clin Drug Invest* 2006;26:629-38.
 50. All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Paricalcitol (Zemplar®). August 2009. Available at: [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/paricalcitol \(Zemplar\) FAR.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/paricalcitol%20(Zemplar%20FAR).pdf)
 51. Scottish Medicines Consortium (SMC). Drugs not recommended by the SMC, March 2011. Available at: http://www.ljf.scot.nhs.uk/smc_lists/smc_not_recommended_drugs.pdf

Estimación del estado de hidratación mediante bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia en la enfermedad renal crónica avanzada

F. Caravaca, C. Martínez del Viejo, J. Villa, R. Martínez Gallardo, F. Ferreira

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Nefrología 2011;31(5):537-44

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10936

RESUMEN

Introducción: La bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia (BIS) es un método preciso y objetivo para estimar la composición corporal y el estado de hidratación, que podría ser de utilidad en el tratamiento de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). **Objetivos:** Los objetivos del presente estudio fueron determinar la prevalencia de las alteraciones del estado de hidratación estimadas por BIS y su relación con las características clínicas y bioquímicas, y establecer el valor de predicción del ángulo de fase a 50 kHz (AF) sobre la mortalidad. **Pacientes y métodos:** Se estudiaron 175 pacientes con ERCA. Para la medición de la BIS se utilizó un monitor BCM Fresenius. Los resultados del estado de hidratación (desviación con respecto a la teórica hidratación normal) fueron correlacionados con las principales características clínicas y parámetros bioquímicos. Tras un seguimiento prospectivo (mediana seguimiento = 481 días), se establecieron los mejores determinantes de la mortalidad mediante regresión de Cox, incluyendo entre otras covariables el AF. **Resultados:** El 85% de los pacientes tenían un estado de hidratación dentro de unos límites de $\pm 5\%$ agua corporal total. El estado de hidratación se correlacionó con las características clínicas (edemas e hipertensión arterial severa), y con algunos parámetros bioquímicos, entre los que destacaba la asociación negativa con la albúmina plasmática, el índice de masa corporal y el cociente Na/K en orina. Durante el período de seguimiento fallecieron 16 pacientes (9%). Los mejores determinantes de la mortalidad fueron: índice de comorbilidad (HR = 4,304; $p = 0,001$), y el ángulo de fase (por cada grado; HR = 0,491; $p = 0,026$). **Conclusiones:** En conclusión, la estimación de la composición corporal y el estado de hidratación por BIS aportan información útil en la ERCA que podría ayudar a su tratamiento. El AF es un predictor independiente de mortalidad a corto plazo.

Palabras clave: Ángulo de fase. Bioimpedancia. Enfermedad renal crónica. Hidratación. Mortalidad. Prediálisis.

Correspondencia: Francisco Caravaca Magariños
Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Cristina.
Avda. Elvás, s/n. 06007 Badajoz.
fcaravacam@senefro.org

Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease

ABSTRACT

Introduction: Body composition assessment has the potential to improve the care of patients with chronic kidney disease (CKD). Whole-body multiple-frequency bioimpedance spectroscopy (BIS) appears to be a useful and appropriate technique for assessing hydration status and body composition in CKD patients. **Objective:** The aims of this study were to determine the hydration status by BIS in patients with advanced CKD, and to analyse the association of body fluid status with common clinical and biochemical characteristics. The prognostic value of the phase angle at 50KHz (PA) was also evaluated. **Patients and methods:** The study group consisted of 175 patients (66 ± 14 year, 77 females) with $eGFR < 40 \text{ ml/min}$ not yet on dialysis. Body composition was assessed by BIS (BCM, Fresenius). Hydration status was expressed as a percentage of the total body water (TBW). Patients were prospectively followed-up for a median of 481 days, and the main determinants of mortality were estimated by Cox regression analysis. **Results:** The majority of patients (85%) showed a hydration status within $\pm 5\%$ TBW. Patients with oedemas or uncontrolled arterial hypertension showed mean estimate fluid overload significantly higher than that of the other study patients. Fluid overload was negatively associated with serum albumin levels, body mass index and urinary sodium/potassium ratio; and positively with male gender and diabetes. During the follow-up period, 16 patients died (9%). The main determinants of mortality adjusted for other potential covariates were: Davies comorbidity index (HR=4.304; $P=0.001$), and PA (per each $^\circ$; HR=0.491; $P=0.026$). **Conclusions:** BIS may help identify changes in hydration status in CKD patients not fully appreciated by clinical or biochemical assessment. PA was a significant predictor of mortality in these patients.

Keywords: Phase angle. Bioimpedance. Chronic kidney disease. Hydration status. Mortality. Predialysis.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la composición corporal se considera una herramienta diagnóstica valiosa en muchas especialida-

des médicas¹⁻³. El desarrollo de métodos que estiman la composición corporal está ayudando a diagnosticar de forma más precisa las distintas alteraciones del estado de nutrición e hidratación¹⁻³. Estas alteraciones son de relevancia en nefrología, y especialmente en la enfermedad renal crónica (ERC), en la que la caquexia-desnutrición⁴ y los estados de sobrehidratación^{5,6} son procesos que marcan de forma significativa el pronóstico vital de estos pacientes, y en los que el diagnóstico clínico convencional, basado en exploraciones clínicas y bioquímicas, está sujeto a muchas imprecisiones.

En la actualidad existen numerosos métodos de estimación de la composición corporal^{2,7,8}, entre los que destacan: dilución de isótopos, densitométricos (peso bajo el agua o pletismografía), antropometría, DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), imagen corporal (resonancia magnética [RM] o tomografía computarizada [TC]) y bioimpedancia (BIA).

Por la inocuidad, facilidad de uso, bajo coste y portabilidad, la BIA es el método de estimación de la composición corporal más extendido⁷⁻¹⁰.

La BIA está basada en el principio de la impedancia bioeléctrica (vector de la suma de la resistencia y reactancia)¹⁰. Aunque hasta el momento la BIA monofrecuencia (50 kHz) ha sido la forma más utilizada, la BIA espectroscópica multifrecuencia (BIS) ha surgido como un método con bases teóricas más desarrolladas y complejas con el objetivo de estimar con más precisión no sólo el agua corporal total sino también los diferentes compartimentos de distribución (intracelular y extracelular)^{7,11,12}.

Existe una amplia experiencia con el uso de BIA en pacientes sometidos tanto a hemodiálisis como a diálisis peritoneal^{3,7,13-15}. Los parámetros que se obtienen con este procedimiento son muy útiles para monitorizar la masa magra, la grasa y el estado de hidratación. Sin embargo, la experiencia que se tiene de la monitorización y utilidad de estos parámetros en pacientes con estadios avanzados de ERC no sometidos a diálisis es todavía escasa¹⁶⁻¹⁹.

Los objetivos del presente estudio fueron los siguientes: 1) determinar la composición corporal mediante BIS en pacientes con estadios avanzados de enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis (ERCA); 2) analizar la prevalencia de las alteraciones del estado de hidratación y su relación con signos y síntomas comunes en la ERCA como son los edemas, los calambres o la hipertensión arterial (HTA) no controlada, así como explorar otras características clínicas y bioquímicas asociadas con el estado de hidratación, y 3) establecer el valor pronóstico del ángulo de fase a 50 kHz, parámetro que ha sido referido previamente como determinante de una peor evolución no sólo en pacientes con ERC^{20,21}, sino también en pacientes con otros procesos crónicos^{22,23}.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

El número total de pacientes incluidos en este estudio fue de 175 (edad media 66 ± 14 años, 77 mujeres y 98 hombres) seleccionados durante el período comprendido entre 1 de septiembre de 2009 y el 1 de febrero de 2010 en la consulta externa de ERCA del Hospital Infanta Cristina, Badajoz.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, presentar una insuficiencia renal crónica con filtrado glomerular (eGFR) inferior a 40 ml/min/1,73 m² no en diálisis y no secundaria a fracaso de un trasplante renal, ausencia de proceso agudo intercurrente que pudiera potencialmente influir sobre el estado de hidratación o nutrición, ausencia de marcapasos o dispositivos metálicos intravasculares, consentimiento tras información de los fines e inocuidad de la prueba, suficiencia funcional para poder realizar la exploración en camilla, y ausencia de amputaciones u otras alteraciones extremas de la composición corporal (obesidad mórbida o emaciación).

Todas las exploraciones fueron realizadas por la mañana, tras la extracción de sangre para los análisis de laboratorio y la toma de un pequeño desayuno. La temperatura ambiental en el momento de la prueba oscilaba entre los 22 y los 24 °C.

Los datos clínicos fueron obtenidos por la historia y anamnesis. La presencia de edemas en miembros inferiores fue confirmada por al menos dos observadores antes de conocer los resultados de la BIS. El resultado final fue incluido en el estudio como presencia/ausencia de edemas, sin cuantificación de la gravedad.

La información sobre la presencia o la ausencia de calambres se obtuvo mediante anamnesis, recogiendo este dato como positivo si los síntomas eran habituales (más de tres veces por semana), tanto diurnos como nocturnos, en los miembros superiores o en los inferiores.

La HTA no controlada fue definida como presiones arteriales sistólicas (PAS) o diastólicas (PAD) superiores a 150/90 mmHg en más de la mitad de las mediciones extrahospitalarias o domiciliarias en pacientes con prescripción de, al menos, tres medicamentos antihipertensivos.

En todos los pacientes se realizó una medida de la presión arterial en reposo con un dispositivo automático Omron M3, y los resultados fueron incluidos en el estudio.

Cada paciente incluido en el estudio fue pesado con una báscula digital calibrada, y tallado. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado por la fórmula convencional de Quételet (kg/m²). No se realizó ninguna otra medición antropométrica.

Análisis de laboratorio

Tras ayuno nocturno y coincidiendo con el día de la exploración mediante BIS, se extrajo sangre a todos los pacientes para estudio hematológico (hemograma) y bioquímico que incluía, entre otros, los siguientes parámetros de interés para el estudio: urea, creatinina, albúmina (método bromocresol púrpura), sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo. Las determinaciones bioquímicas se realizaron con un autoanalizador (Advia Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics). También se determinó el bicarbonato en sangre venosa (analizador de gases ABL 800 FLEX, Radiometer Ibérica).

En la orina recogida durante las 24 horas antes del estudio analítico se analizaron los siguientes parámetros bioquímicos: urea, creatinina, proteinuria, sodio y potasio.

El eGFR fue estimado mediante la fórmula MDRD-4²⁴.

Bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia

Para la determinación de esta prueba se utilizó un monitor de composición corporal (Body Composition Monitor, Fresenius), y para el cálculo de los diferentes parámetros se utilizó el *software* «Fluid Management Tool», versión 3.1.11. Con unos rangos de emisión de frecuencias comprendidos entre 5 y 1.000 kHz, la estimación del espacio intracelular y extracelular se computó siguiendo el modelo de Cole-Cole²⁵ y las ecuaciones de composición corporal espectroscópica¹².

El paciente descalzo, y sin portar elementos metálicos, se acostaba en la camilla sobre una superficie no conductora de la electricidad, separando suficientemente los miembros para que no contactaran entre sí. Si por las características anatómicas del paciente esta separación no era completa, se colocaba entre las piernas una entremetida. Los electrodos se colocaron pegados a la piel en el dorso de la mano y muñeca, y en el dorso del pie y del tobillo.

Los parámetros que se recogieron para el estudio fueron: estado de hidratación o desviación con respecto a la normohidratación ($\pm$ en litros), agua corporal total (l), agua intracelular, agua extracelular, masa magra total (kg), masa grasa total (kg), masa celular total (kg) y ángulo de fase a 50 kHz ($^{\circ}$).

El estado de hidratación fue normalizado al agua corporal total y al agua extracelular, expresado como porcentajes de estos últimos parámetros.

El ángulo de fase se calculó a partir de la resistencia y reactancia²⁶ según la fórmula:

$$\text{Ángulo de fase} = \arctan(\text{reactancia/resistencia}) \times 180^{\circ}/\pi$$

A una frecuencia de 50 kHz, la impedancia corporal siempre tiene componente de resistencia y reactancia, con coeficien-

tes de variación pequeños. La variabilidad de estos parámetros puede ser mucho mayor si se utilizan frecuencias de corriente más altas. Ésta es la razón por la que se eligió esta frecuencia de 50 kHz para medir la reactancia y la resistencia para el cálculo del ángulo de fase.

Diseño del estudio y métodos estadísticos

El estudio consta de dos partes: una transversal descriptiva, en la que se muestran los parámetros de hidratación y su asociación con las características clínicas y bioquímicas. Tras un seguimiento prospectivo, se analizaron los determinantes de la mortalidad; entre otros parámetros se incluye el ángulo de fase a 50 kHz medido al comienzo del seguimiento.

Los pacientes fueron seguidos tras la evaluación inicial con visitas regulares cada uno-tres meses mientras continuaron en la consulta de ERCA, o a través de la comunicación de cualquier cambio evolutivo después del inicio de diálisis; se censuraron en caso de muerte por cualquier causa o finalización del período de estudio (1 de febrero de 2011).

La mediana de seguimiento hasta el fallecimiento o censura fue de 481 días (rangos intercuartiles: 435-505 días).

Para la comparación de medias de variables continuas con distribución normal se utilizó el test de la t de Student, tanto para muestras relacionadas como independientes. Para la comparación de variables continuas sin distribución normal se utilizaron pruebas no paramétricas, como el test de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para determinar el grado de asociación entre variables continuas se utilizaron modelos univariados y multivariados de regresión lineal. Para la selección de las covariables con los mejores modelos de predicción se empleó el proceso automático de eliminación progresiva condicional (hacia atrás).

Para establecer si existía una asociación independiente entre el ángulo de fase y la supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio se utilizaron modelos multivariados de riesgo proporcional de Cox, y se determinaron las relaciones de tasas instantáneas (*hazard ratios*), con sus intervalos de confianza del 95%. El parámetro ángulo de fase fue analizado como variable continua en los modelos de regresión de Cox, y como variable discreta (por encima o por debajo del valor de la mediana) en análisis de supervivencia univariable con curvas de Kaplan-Meier. Las covariables potencialmente relacionadas con la mortalidad incluidas en el análisis fueron edad, sexo, índice de comorbilidad (índice de Davies²⁷), IMC, hemoglobina, albúmina sérica, fósforo sérico, proteinuria, filtrado glomerular basal, diagnóstico de diabetes, PAS y PAD.

El porcentaje de datos ausentes fue menor del 0,5% en todas las variables. Las variables cuantitativas perdidas fueron re-

puestas con el valor de la media aritmética del resto de los datos presentes.

Los resultados se expresan como media o mediana y desviación típica o rangos, respectivamente. Una $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa. Para el análisis estadístico y generación de gráficos se utilizó el programa SPSS versión 15.

RESULTADOS

Estado de hidratación y asociaciones clínicas

En la tabla 1 se muestran las características clínicas y bioquímicas de los pacientes que fueron incluidos en el estudio. En la tabla 2 se exponen los parámetros obtenidos mediante la BIS.

Como se puede observar en el histograma de frecuencias (figura 1) de los porcentajes de las variaciones del estado de hidratación con respecto al agua corporal total, la mayoría de los pacientes estudiados tenían un estado de hidratación dentro de los rangos de la normalidad; fueron muy pocos los que presentaron sobrehidratación o deshidratación superior al 5% del agua corporal total (19 y ocho pacientes, respectivamente).

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos en el estudio

Edad, años	66 ± 14
Sexo (hombre/mujer)	98/77
Índice de comorbilidad de Davies (ausente/leve-moderada/grave)	70/85/20
Diabetes mellitus	61 (35%)
Índice de masa corporal, kg/m ²	29,8 ± 5,3
Presión arterial sistólica, mmHg	159 ± 24
Presión arterial diastólica, mmHg	90 ± 14
Hemoglobina, g/dl	12,0 ± 1,4
Creatinina sérica, mg/dl	4,1 ± 1,4
Filtrado glomerular estimado, ml/min/1,73 m ²	15,6 ± 6,2
Albúmina sérica, g/dl	4,13 ± 0,32
Bicarbonato sérico, mmol/l	22,6 ± 3,1
Ácido úrico sérico, mg/dl	7,40 ± 1,70
Fósforo sérico, mg/dl	4,19 ± 0,84
Proteinuria/Creatinina en orina, mg/g	1.776 ± 2.051
Cociente Na/K en orina de 24 h	2,69 ± 1,28
Pacientes con edemas	54 (31%)
Pacientes con calambres	54 (31%)
Pacientes con hipertensión arterial no controlada	20 (11%)
Pacientes con diuréticos	91 (52%)

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos en el estudio

Agua corporal total, l	37,43 ± 6,82 [23,5-54,9] ^a
Agua extracelular, l	17,25 ± 3,12 [10,10-25,1]
Agua intracelular, l	20,22 ± 4,02 [12,50-31,30]
Masa magra total, kg	41,00 ± 9,85 [21,20-69,30]
Masa grasa total, kg	26,96 ± 9,94 [3,80-53,20]
Masa celular total, kg	23,77 ± 6,72 [9,70-43,00]
Ángulo de fase, °	5,43 ± 1,03 [3,11-7,68]
Hidratación, l	0,21 ± 1,27 [-4,2-3,7]
Hidratación, % de agua corporal total	0,49 ± 3,55 [-11,93-11,42]
Hidratación, % de agua extracelular	0,73 ± 7,67 [-28,97-21,02]

^a Resultados expresados como media ± desviación estándar y valores máximo y mínimo.

Los pacientes con edemas evidentes en la exploración física tenían un estado de hidratación por BIS significativamente más elevado que el de los que no presentaron edemas ($1,51 \pm 3,78$ frente al $0,04 \pm 3,36\%$ agua corporal total; $p = 0,001$ test de Mann-Whitney). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el estado de hidratación entre los pacientes que referían o no calambres ($0,53 \pm 3,54$ frente a $0,48 \pm 3,57\%$ agua corporal total).

Los 20 pacientes con HTA no controlada según el criterio tomado en este estudio presentaron un estado de hidratación significativamente superior al de los que tenían un buen control de la presión arterial ($2,36 \pm 4,01$ frente a $0,25 \pm 3,42\%$ agua corporal total; $p = 0,003$ test de Mann-Whitney), aun-

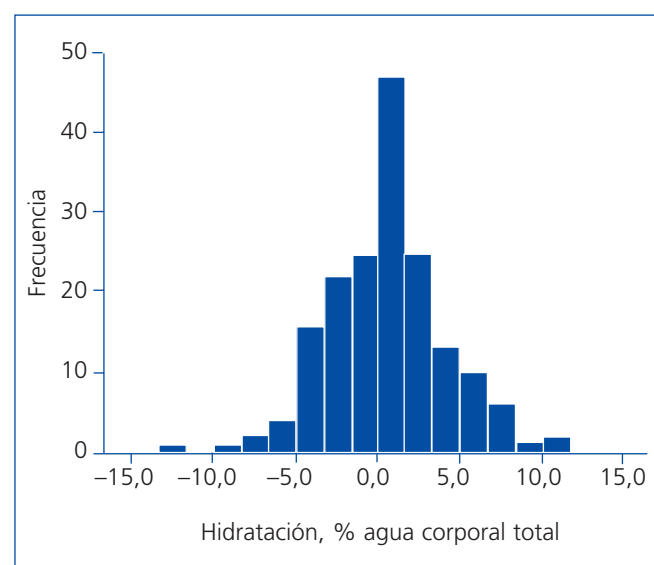


Figura 1. Histograma que muestra la distribución de frecuencias del estado de hidratación expresada como porcentaje del agua corporal total.

que, como se puede apreciar en la figura 2, esta situación de mal control de la presión arterial también fue compatible con algún estado de teórica deshidratación.

Los pacientes que estaban siendo tratados con diuréticos (52%) no mostraron diferencias significativas en el estado de hidratación con respecto a los no tratados ($0,85 \pm 3,68$ frente a $0,11 \pm 3,38\%$ agua corporal total).

Por regresión lineal múltiple (tabla 3), las variables que mejor se asociaron con el estado de hidratación expresado como porcentaje del agua corporal total fueron el sexo masculino y la diabetes (mayor sobrehidratación), mientras que el IMC, el cociente urinario Na/K, la albúmina plasmática y la hemoglobina mostraron una asociación negativa con la sobrehidratación.

Ángulo de fase y relación con la mortalidad

El ángulo de fase medio en el grupo de estudio fue de $5,43 \pm 1,03^\circ$, y la mediana de $5,30^\circ$.

Mediante regresión lineal múltiple, los mejores determinantes del ángulo de fase se exponen en la tabla 4. Como se puede observar, el ángulo de fase se asociaba con algunos reconocidos determinantes de la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica. La edad se asoció de forma negativa con el ángulo de fase (figura 3), mientras que la albúmina sérica y la relación entre agua intracelular y extracelular (agua intracelular en litros dividida entre agua extracelular en litros) (figura 4) tuvieron una importante asociación positiva.

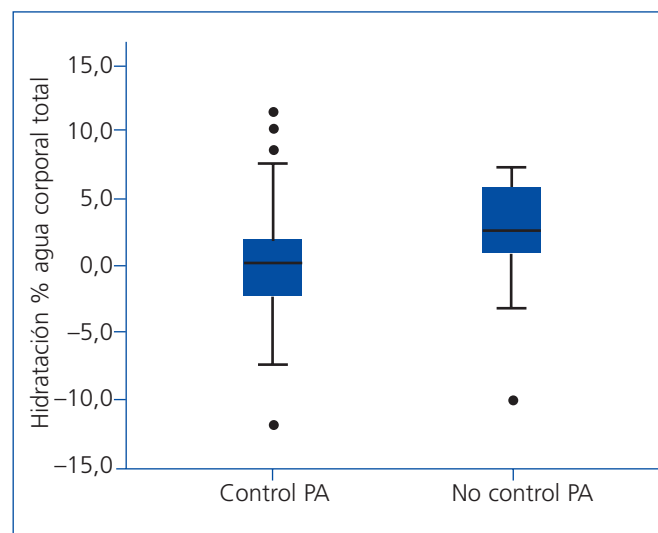


Figura 2. Diagrama de cajas que muestra el estado de hidratación expresado como porcentaje del agua corporal total en los pacientes con control adecuado de la presión arterial (PA) ($n = 155$) y en los que no presentaban un control adecuado de la presión arterial ($n = 20$).

Durante el período de seguimiento fallecieron 16 pacientes (9%). Dos pacientes fallecieron de forma súbita en su domicilio, seis debido a causas cardiovasculares, uno por patología infecciosa, seis por procesos oncológicos, y una paciente por insuficiencia hepática. Dos pacientes necesitaron iniciar tratamiento con diálisis, y no hubo ninguna pérdida de seguimiento.

Los pacientes con un ángulo de fase por encima del valor de la mediana ($5,3^\circ$) mostraron una mejor supervivencia que el resto (figura 5).

Mediante análisis de regresión de Cox, los mejores determinantes de la mortalidad fueron: índice de comorbilidad ($HR = 4,304$; intervalo de confianza [IC] 95%, 1,824-10,155; $p = 0,001$), y el ángulo de fase (por cada grado; $HR = 0,491$; IC 95%, 0,263-0,917; $p = 0,026$). Destaca el hecho de que la edad, como covariable, no entró a formar parte de la mejor ecuación predictiva de la mortalidad como suele ser habitual, y en cambio sí lo hizo el ángulo de fase.

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que la mayoría de los pacientes con ERC avanzada analizados en este estudio tenían un estado de hidratación con variaciones dentro de unos márgenes de $\pm 5\%$ del agua corporal total. A pesar de las ligeras modificaciones en el estado de hidratación, éste se correlacionó tanto con las características clínicas (edemas y HTA grave), como con los parámetros bioquímicos, entre los que destacan la asociación negativa con la albúmina plasmática, el índice de masa corporal y el cociente Na/K en orina. Los pacientes diabéticos también mostraron una tendencia a estar más sobrehidratados.

Aunque la BIA es un método muy extendido para el estudio de la composición corporal en pacientes sometidos a diálisis^{3,7,13-15}, la experiencia en pacientes con ERCA es más escasa¹⁶⁻¹⁹.

Un hallazgo común en estos estudios en prediálisis fue la importante proporción de pacientes que presentaban sobrehidratación ($>60\%$)^{18,19}, además de las modificaciones de los parámetros de nutrición, especialmente la masa magra^{16,17} y la reducción del ángulo de fase¹⁶⁻¹⁹.

Aunque el número de pacientes con HTA no controlada según los criterios que se tomaron en el presente estudio fue reducido (20 pacientes), el grado de sobrehidratación en este subgrupo fue significativo con respecto al resto de los pacientes. Estos resultados sugieren que el conocimiento del estado de hidratación mediante BIS podría ayudar en la toma de decisiones terapéuticas en casos de hipertensión arterial refractaria^{28,29}.

La relación negativa entre el estado de hidratación y la albúmina plasmática podría ser explicada por la hemodilución (p. ej., mayor volumen extracelular, mayor volumen plasmático, dilución y reducción de la concentración de la albú-

Tabla 3. Covariables asociadas con el estado de hidratación (porcentaje de agua corporal total) por regresión lineal múltiple

Variable	Coefficiente beta	IC 95% coeficiente B	Coefficiente beta	p
Sexo (0 = mujer, 1 = hombre)	1,85	0,82 a 2,88	0,260	0,001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	-0,13	-0,22 a -0,033	-0,190	0,008
Cociente Na/K orina	-0,51	-0,89 a -0,13	-0,187	0,009
Albúmina plasma, g/dl	-2,94	-4,55 a -1,32	-0,271	0,0001
Diabetes	1,14	0,08 a 2,19	0,152	0,035
Hemoglobina, g/dl	-0,36	-0,73 a 0,00	-0,150	0,05
Constante	20,74			

IC: intervalo de confianza.

Variables que no alcanzaron significación: edad, función renal residual, bicarbonato, proteinuria, diuréticos, índice de comorbilidad, ácido úrico y fósforo séricos.

Tabla 4. Covariables asociadas con el ángulo de fase por regresión lineal múltiple

Variable	Coefficiente beta	IC 95% coeficiente B	Coefficiente beta	p
Sexo (0 = mujer, 1 = hombre)	0,174	0,002 a 0,346	0,084	0,048
Edad, años	-0,027	-0,034 a -0,021	-0,384	0,0001
Índice de comorbilidad (0, 1, 2)	-0,156	-0,293 a -0,018	-0,100	0,027
Albúmina en plasma, g/dl	0,540	0,257 a 0,823	0,171	0,0001
Índice de masa corporal, kg/m ²	0,054	0,038 a 0,071	0,278	0,027
Hemoglobina, g/dl	0,069	0,257 a 0,823	0,098	0,05
Relación agua intracelular/extracelular	3,556	2,867 a 4,246	0,494	0,0001
Constante	-1,596			

IC: intervalo de confianza.

Variables que no alcanzaron significación: edad, función renal residual, bicarbonato, proteinuria, diuréticos, índice de comorbilidad, úrico y fósforo séricos.

mina). De igual modo, este fenómeno podría explicar, al menos parcialmente, la relación inversa entre hidratación y la concentración de hemoglobina.

Además de la hemodilución, la hipoalbuminemia secundaria al síndrome nefrótico es un estímulo para el balance positivo de agua y sal, y pasa el desarrollo de expansión del volumen extracelular³⁰, aunque esta circunstancia no siempre garantiza una adecuada expansión del volumen intravascular efectivo³¹. La asociación entre sobrehidratación y cociente Na/K en orina (más sobrehidratado cuanto menor es este cociente), apoyaría el papel del hiperaldosteronismo en el desarrollo de la sobrecarga de volumen extracelular en estos pacientes.

La asociación negativa entre el IMC y la hidratación no puede explicarse por razones biológicas o patológicas, y podría estar relacionada con las interferencias que suponen las variaciones extremas de la composición corporal en la estimación de la relación de distribución del agua extracelular e intracelular, base para el cálculo del exceso de fluidos³².

El ángulo de fase es un parámetro que se calcula a partir de la resistencia y de la reactancia²⁶, cuyo significado biológico es aún incierto. Podría tratarse de un indicador de la integridad de la membrana celular y de la distribución del agua in-

tracelular y extracelular^{33,34}. También podría reflejar la masa celular total y, por tanto, ser un parámetro importante en la valoración del estado de nutrición^{22,23,33,34}. De acuerdo con estas hipótesis, los valores del ángulo de fase a 50 kHz que mostraron los pacientes incluidos en el presente estudio se correlacionaron con la edad, la distribución del agua corporal, el índice de comorbilidad, el IMC, la albúmina sérica y la hemoglobina, de tal forma que el sentido de la asociación fue siempre concordante con el significado pronóstico que tiene cada una de estas variables.

El valor del ángulo de fase se relaciona con el pronóstico vital no sólo en los pacientes en diálisis^{20,21,35} sino también en otros procesos patológicos crónicos^{22,23,33}. De acuerdo con estas observaciones, el ángulo de fase junto con el índice de comorbilidad fueron los mejores determinantes de la mortalidad a corto plazo de los pacientes incluidos en el presente estudio.

El poder predictor sobre la mortalidad fue mejor con el ángulo de fase que con la edad. Este hallazgo sorprendente podría explicarse por la edad media elevada del grupo y el breve período de seguimiento, circunstancias que favorecen el papel más protagonista de la predicción a factores relacionados con la gravedad de la comorbilidad o con la edad biológica, como es posible que refleje el valor del ángulo de fase.

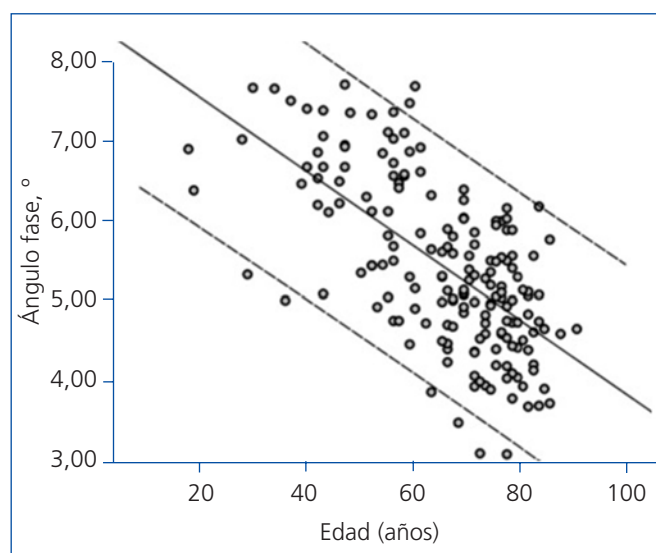


Figura 3. Regresión lineal entre el ángulo de fase y la edad. La línea continua representa la recta de regresión (ángulo fase = $8,506 - 0,046 \times \text{edad}$), y las líneas discontinuas representan los intervalos de confianza del 95% individuales. $R^2 = 0,414$; $p < 0,0001$.

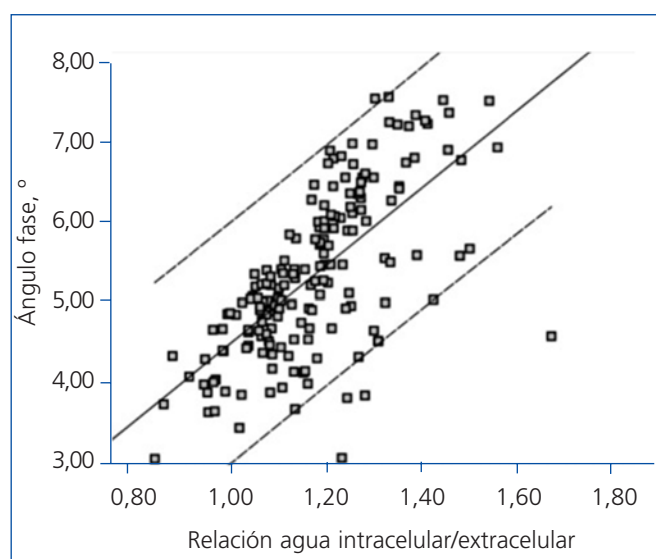


Figura 4. Regresión lineal entre el ángulo de fase y relación de agua intracelular y extracelular (litros de agua intracelular divididos entre litros de agua extracelular). La línea continua representa la recta de regresión (ángulo fase = $-0,302 + 4,868 \times \text{relación agua intracelular/extracelular}$), y las líneas discontinuas representan los intervalos de confianza del 95% individuales. $R^2 = 0,452$; $p < 0,0001$.

Este estudio tiene limitaciones. El grupo de estudio podría no representar adecuadamente las características de todos los pacientes que son remitidos a una consulta de ERCA, ya que se excluyeron algunos pacientes con dispositivos metálicos endovasculares, marcapasos o alteraciones extremas de la

composición corporal. Este sesgo de selección podría haber influido en los resultados del estudio prospectivo.

El tiempo de seguimiento fue muy breve (aproximadamente un año), y esta circunstancia podría haber influido en los determinantes de la mortalidad, como ya se ha señalado anteriormente. No obstante, como los parámetros obtenidos por BIS están sujetos a variaciones en el tiempo, su relación con sucesos a corto plazo podría ser más fiable que con los que pudieran ocurrir a largo plazo.

Aunque en este estudio se incluyeron las principales covariables potencialmente relacionadas con la mortalidad en la ERC, no se analizó ningún marcador de inflamación.

En conclusión, la estimación de la composición corporal y el estado de hidratación por BIS aportan una información útil en los pacientes con ERCA que podría ayudar a su tratamiento. El ángulo de fase a 50 kHz representa un compendio de numerosos factores pronósticos, pero es un determinante independiente de la mortalidad a corto plazo, incluso en pacientes de edad avanzada y con enfermedades asociadas.

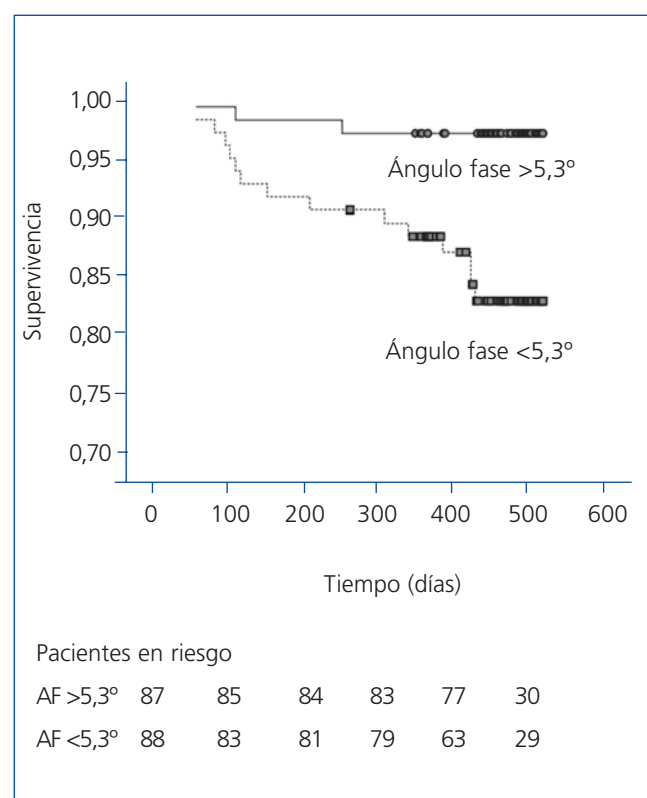


Figura 5. Gráfico de supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) de los pacientes con ángulo de fase superior o inferior a $5,3^\circ$ (mediana del grupo de estudio). Rango logarítmico = 9,88; $p = 0,002$. En la parte inferior se muestra el número de pacientes en riesgo en cada grupo a lo largo del seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:387-93.
- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:566-72.
- Woodrow G. Body composition analysis techniques in adult and pediatric patients: how reliable are they? How useful are they clinically? *Perit Dial Int* 2007;27(Supl 2):S245-S249.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2181-3.
- Raimann J, Liu L, Ulloa D, Kotanko P, Levin NW. Consequences of overhydration and the need for dry weight assessment. *Contrib Nephrol* 2008;161:99-107.
- Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1574-9.
- Levin NW, Zhu F, Seibert E, Ronco C, Kuhlmann MK. Use of segmental multifrequency bioimpedance spectroscopy in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2005;149:162-7.
- Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev* 2000;80:649-80.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al.; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226-43.
- Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:482-6.
- Earthman C, Traughber D, Dobratz J, Howell W. Bioimpedance spectroscopy for clinical assessment of fluid distribution and body cell mass. *Nutr Clin Pract* 2007;22:389-405.
- Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 2006;27:921-33.
- Kaysen GA, Zhu F, Sarkar S, Heymsfield SB, Wong J, Kaitwatcharachai C, et al. Estimation of total-body and limb muscle mass in hemodialysis patients by using multifrequency bioimpedance spectroscopy. *Am J Clin Nutr* 2005;82:988-95.
- Piccoli A; Italian CAPD-BIA Study Group. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patients with different hydration status. *Kidney Int* 2004;65:1050-63.
- Crepaldi C, Soni S, Chionh CY, Wabel P, Cruz DN, Ronco C. Application of body composition monitoring to peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2009;163:1-6.
- O'Sullivan AJ, Lawson JA, Chan M, Kelly JJ. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:369-75.
- Cupisti A, D'Alessandro C, Morelli E, Rizza GM, Galetta F, Franzoni F, et al. Nutritional status and dietary manipulation in predialysis chronic renal failure patients. *J Ren Nutr* 2004;14:127-33.
- Dumler F, Kilates C. Prospective nutritional surveillance using bioelectrical impedance in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2005;15:148-51.
- Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, De Nicola L, Minutolo R, Marra M, et al. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1481-7.
- Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996;50:2103-8.
- Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1176-81.
- Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000;72:496-501.
- Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000;16:120-4.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
- De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol* 1997;82:1542-58.
- Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:16-23.
- Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1085-92.
- Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2965-71.
- Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:545-51.
- Koomans HA, Braam B, Geers AB, Roos JC, Dorhout Mees EJ. The importance of plasma protein for blood volume and blood pressure homeostasis. *Kidney Int* 1986;30:730-5.
- Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:1111-7.
- Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr* 2007;85:80-9.
- Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005;82:49-52.
- Buffa R, Floris G, Marini E. Migration of the bioelectrical impedance vector in healthy elderly subjects. *Nutrition* 2003;19:917-21.
- Pupim LB, Kent P, Ikizler TA. Bioelectrical impedance analysis in dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1999;25:400-6.

Recuperando actividad e ilusión: el hospital de día médico de nefrología

C. Remón Rodríguez¹, P.L. Quirós Ganga¹, J. González-Outón², R. del Castillo Gámez¹, A.L. García Herrera¹, M.G. Sánchez Márquez¹, en representación del Equipo Multidisciplinario para la Organización y Gestión del Hospital de Día Médico de Nefrología*

¹ Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real. Cádiz

² Documentación e Información Sanitaria. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real. Cádiz

Nefrología 2011;31(5):545-59

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.11006

RESUMEN

Los hospitales de día son una alternativa en la atención hospitalaria que mejora la eficiencia de la asistencia sanitaria. La nefrología es una especialidad que, por sus características técnicas, se beneficiaría ampliamente de un mayor desarrollo de esta modalidad de atención. El objetivo del presente trabajo es presentar el proceso de desarrollo del Hospital de Día Médico de Nefrología en el Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz). Para este proyecto hemos seguido la metodología del ciclo de mejora continua de la calidad, hemos seleccionado las oportunidades de mejora, analizado las causas, escogido las intervenciones, las hemos implantado y hemos monitorizado resultados. El plan de intervención consta de los siguientes puntos básicos: 1) definir la disposición física y organizativa de nuestra unidad de gestión clínica y el lugar que ocupa el hospital de día en ella; 2) definir su manual de organización y funcionamiento; 3) definir los recursos estructurales y de equipamiento; 4) definir la cartera de servicios; 5) normas de los procesos asistenciales, protocolos y vías clínicas, y 6) sistema de información, registro y evaluación. En los primeros ocho meses de funcionamiento se han realizado casi 2.000 procedimientos, lo que corresponde a una media de unos 10 procedimientos/día, que crecen conforme la implantación es mayor; destacan los relacionados con hemodiálisis en pacientes inestables, críticos o agudos, los procedimientos de nefrología intervencionista, nefrología clínica y los relacionados con la diálisis peritoneal. El desarrollo del hospital de día en la nefrología puede contribuir a potenciar su autonomía, su presencia en los centros,

recuperar actividad asistencial y paliar así la pérdida progresiva de competencias diagnósticas y terapéuticas que se ha podido producir en beneficio de otras especialidades. También contribuye a incentivar y desarrollar la nefrología diagnóstica e intervencionista; potenciar la gestión por procesos y la continuidad de la asistencia interniveles; impulsar la docencia e investigación; colaborar en la sostenibilidad del sistema y, por último, hacer más atractiva e ilusionante la especialidad, tanto para los nefrólogos como para los especialistas en formación.

Palabras clave: Hospital de día médico. Nefrología. Unidad de corta estancia. Medición de actividad. Educación en salud. Sostenibilidad. Nefrología diagnóstica. Nefrología intervencionista. Gestión clínica.

Recovering activity and illusion: the nephrology day care unit

ABSTRACT

Day Care Units are an alternative to hospital care that improves more efficiency. The Nephrology, by its technical characteristics, would be benefit greatly from further development of this care modality. The objectives of this study are to present the process we have developed the Nephrology Day Care Unit in the Puerto Real University Hospital (Cádiz, Spain). For this project we followed the Deming Management Method of Quality improvement, selecting opportunities, analyzing causes, select interventions, implement and monitor results. The intervention plan includes the following points: 1) Define the place of the Day Care Unit in the organization of our Clinical Department of Nephrology; 2) Define the Manual of organization; 3) Define the structural and equipment resources; 4) Define the Catalogue of services and procedures; 5) Standards of Care Processes, Protocols and Clinical Pathways, and 6) Information

Correspondencia: César Remón Rodríguez

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología.

Hospital Universitario de Puerto Real.

P.º Marítimo, 2, 8.º B. 11010 Puerto Real. Cádiz.

cesarkai@telefonica.net/cesar.remon.sspa@juntadeandalucia.es

*Grupo formado por:

Esther Salces Sáez, Natalia García Palacios, Mercedes Tejuca Marenco, Amalia Tejuca Marenco, Fernando Vallejo Carrión, Antonio Lozano Díaz, Beatriz Benavides Almela, Evaristo Fernández Ruiz, Rosario García Palacios, M.ª Carmen Romero y Marisa Prieto Moyano.

and Registration System. In the first 8 months we have been performed nearly 2,000 procedures, which corresponds to an average of about 10 procedures per day, and essentially related to Hemodialysis in critical or acute patients, the Interventional Nephrology, the Clinical Nephrology and Peritoneal Dialysis. The development of the Nephrology Day Care Units can help to increase our autonomy, our presence in Hospitals, recover the progressive loss of clinical activity (diagnostic and therapeutic skills) in the past to the benefit of other Specialties. It also contributes to: Promote and develop the Diagnostic and Interventional Nephrology; improve the clinical management of patients with Primary Health Level, promote the Health Education and Investigation, collaborate in the Resources Management, and finally, to make more attractive and exciting our Specialty, both for nephrologists to training specialists.

Keywords: *Day Care Units. Hospitals Day. Nephrology. Short Stay Units. Resources Management. Health results. Health education. Cost effectiveness analysis. Cost saving. Diagnostic Nephrology. Interventional Nephrology. Clinical management.*

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS. CENTRANDO LA SITUACIÓN ACTUAL

Se entiende como «hospitalización de día» (HdD) la asistencia en el hospital durante unas horas, ya sea para diagnósticos, investigaciones clínicas y/o exploraciones múltiples, como para tratamientos que no pueden hacerse en la consulta externa, pero que no justifican la estancia completa en hospital¹.

La difusión y consolidación de la HdD, la diversidad de configuraciones organizativas, estructurales y funcionales que tiene esta modalidad asistencial, así como sus repercusiones en términos de calidad y seguridad del paciente, priorizan su inclusión en las acciones recogidas en el Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud², junto con la elaboración de criterios de calidad y seguridad y la promoción de su evaluación como soporte de las decisiones clínicas y de gestión, ya que queda claramente constatado que los HdD son una alternativa a la hospitalización que mejora la eficiencia de la asistencia sanitaria³.

Aunque esta modalidad de atención está ampliamente implantada en las especialidades quirúrgicas (cirugía ambulatoria), cada vez son más las especialidades médicas que se incorporan a esta dinámica^{4,5}.

Pocas especialidades médicas disponen de tantos procedimientos y técnicas especiales como la nefrología, por lo que es posible, y probablemente recomendable y hasta necesario, desarrollar la HdD y los hospitales de día médicos (HdDM) en nuestra especialidad, como una implicación directa en el cambio cultural que se está viviendo en los hospitales^{6,7}, donde prime la organización y la racionalización de recursos, dentro de la mejor evidencia y las unidades de gestión clíni-

ca (UGC), en lugar de la estructura rígida de la hospitalización de manera convencional^{8,9}.

Además, los HdDM de nefrología ayudarían a mejorar algunos aspectos tan ampliamente debatidos en el seno de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)¹⁰, como son la propia incentivación profesional, la recuperación de aspectos en ocasiones abandonados (fracaso renal agudo, biopsia renal, etc.) y de actividad en muchas ocasiones captada por otras especialidades médicas; diseñar un espacio para la implantación y desarrollo de la nefrología intervencionista¹¹; proporcionar una mayor autonomía clínica, principalmente en procesos relacionados con el acceso vascular y peritoneal y con el diagnóstico y técnicas ecográficas; potenciar la gestión clínica, la resolución ambulatoria o con mínima estancia, la gestión por procesos asistenciales, cooperando con la sostenibilidad del sistema¹² y, principalmente, puede ser un elemento más que puede hacer más atractiva e ilusionante nuestra especialidad, tanto para nefrólogos adjuntos como para especialistas en formación^{13,14}.

Los objetivos del presente trabajo son presentar el proceso por el que hemos desarrollado el HdDM de nefrología en el Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz), como un proyecto de mejora continua, presentando las líneas estratégicas fundamentales, los recursos y la estructura diseñada, la cartera de servicios, las normas para el funcionamiento, el sistema de información y registro, etc., así como adelantar los resultados obtenidos en los primeros ocho meses desde su puesta en marcha.

PROYECTO DE MEJORA DEL HOSPITAL DE DÍA MÉDICO DE NEFROLOGÍA: EL CICLO DE MEJORA CONTINUA DE LA CALIDAD

Uno de los principios de la excelencia en la asistencia sanitaria es la mejora continuada de la calidad^{15,16}. Uno de los conceptos clave de la mejora continuada de la calidad es que la calidad de la atención sanitaria siempre se puede mejorar¹⁷.

El ciclo de mejora de la calidad de Deming es la herramienta metodológica que proporciona la oportunidad de aumentar la calidad de estos procesos^{18,19}. Consta de las siguientes fases, empleadas en nuestro proyecto del HdDM de nefrología (figura 1):

1. Selección de oportunidades de mejora (identificación de problemas).
 - a) Escoger el grupo de mejora.
 - b) Centrar el proceso.
 - c) Analizar las causas.
 - d) Escoger las acciones para mejorar (intervenciones).
 - e) Monitorizar (evaluar la intervención).

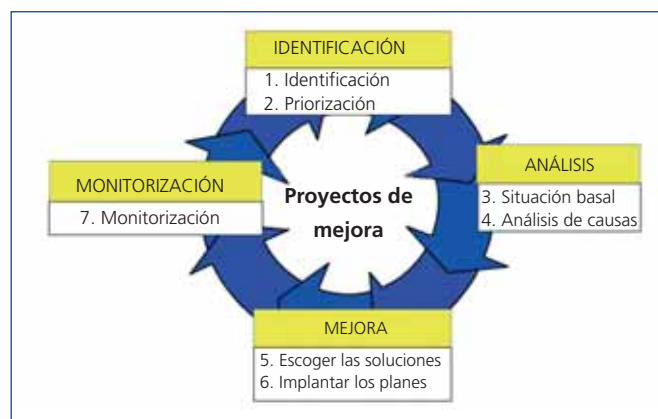


Figura 1. El ciclo de mejora continua de la calidad.

Primera fase. Identificación de las oportunidades de mejora

Para mejorar es necesario identificar las situaciones susceptibles de mejora. Es decir, identificar errores, con lo que se aprende y, en consecuencia, se mejora.

En nuestro centro existía una unidad de nefrología de agudos, embrión del actual HdDM de nefrología, con una serie de problemas, identificados mediante análisis de las comunicaciones y sugerencias de los profesionales de la unidad, así como de la observación directa de las dificultades diarias que surgían. Tras ordenarlos, mediante matrices, se priorizan de la forma que se ilustra en la tabla 1, y que resumimos a continuación, lo que con seguridad podrá ser extensivo a la mayoría de las unidades de nefrología de agudos de España, y que podemos definir como las *líneas fundamentales para identificar la necesidad del HdDM de nefrología, tras la constitución de nuestro servicio en unidad de gestión clínica (UGC)*:

Poca independencia de unidades como urgencias u hospitalización para estabilizar pacientes; poca autosuficiencia en procedimientos intervencionistas de la especialidad, como la

biopsia renal, implantación de catéteres vasculares tunelizados o de catéteres peritoneales, excesiva ocupación de la unidad de nefrología de agudos en problemas relacionados con el programa de hemodiálisis (HD) de crónicos, inexistencia de un registro informático de actividad asistencial, entre otros problemas.

Segunda fase. El análisis de las causas

La mayoría de oportunidades de mejora requieren de un análisis más profundo.

Una vez se ha identificado y seleccionado un problema se pasa a la siguiente fase, que es la que corresponde a su análisis. Esta fase se podría desglosar en dos subfases: selección del equipo de mejora y el análisis de causas del problema.

Implicar en la mejora de procesos a los profesionales que mejor los conocen es uno de los puntos clave. A este grupo de profesionales se les denomina *equipo de mejora, que ha de ser multidisciplinario, y con la actitud y aptitud necesaria en sus miembros*. El equipo de mejora, siguiendo estas premisas, lo han constituido nefrólogos, incluido el director de la UGC y un nefrólogo experto universitario en calidad de instituciones sanitarias, así como personal de enfermería de la UGC, asesorados y apoyados por miembros del equipo de dirección (sobre todo la subdirección de servicios generales), así como por el servicio de documentación e información clínica.

Para buscar las causas que producen el mal funcionamiento, se pueden emplear diferentes herramientas, como en nuestro caso el diagrama causa efecto o diagrama de Ishikawa o de espina de pez (figura 2). Se debe ser capaz de responder a las preguntas: ¿qué está fallando?, ¿dónde? y ¿cómo lo sabemos? Así, siguiendo esta metodología hemos podido aislar:

Causas que dependen del profesional. Suelen ser por dos motivos: déficit de actitud o de competencia del profesional (falta de conocimientos o habilidades).

Tabla 1. Identificación de los principales problemas de las unidades de nefrología de agudos y de la necesidad del hospital de día médico de nefrología

- Necesidad de disminuir los ingresos innecesarios en la UGC.
- Dependencia excesiva de las urgencias hospitalarias o de la hospitalización para estabilizar pacientes de consultas sin necesidad de ingreso
- Dificultad para realización de punción-biopsia renal por dependencia de otros servicios (radiodiagnóstico)
- Dificultad para el uso de técnicas de imagen en los procedimientos invasivos nefrológicos
- Poco uso de la antigua unidad de nefrología-agudos en otros procedimientos independientemente de los relacionados con los hospitales de día de crónicos
- Necesidad de ser autosuficientes en los accesos peritoneales, y de su abordaje integral mediante equipo multidisciplinar
- Necesidad de ser autosuficientes en los acceso vasculares a través de catéteres temporales o permanentes tunelizados
- Necesidad de detección y manejo precoz de las complicaciones de los accesos vasculares
- No existe un registro adecuado de la actividad realizada y por tanto pérdida de ésta

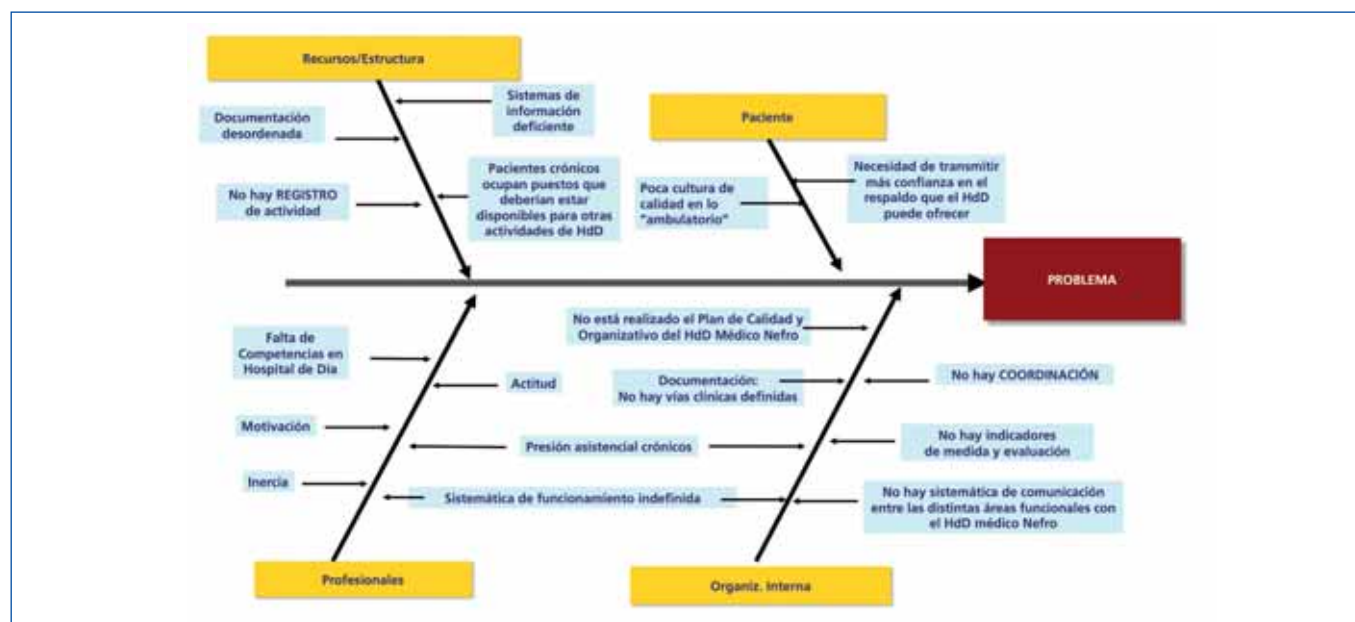


Figura 2. Identificación de las causas del problema. Diagrama de Ishikawa.

Causas que dependen de la organización. Estrategias internas, protocolos y procedimientos consensuados, distribución de funciones y responsabilidades, circuitos organizativos, horarios y adecuación de los servicios a las necesidades de la población.

Causas por falta de recursos y estructurales. Son las causas por déficit de estructura o de recursos materiales, etc. Es frecuente hallar algún déficit que se supone estructural y, en realidad, se debe a un desaprovechamiento de los recursos existentes por causas organizativas, inadecuación o mal estado de lo que se tiene.

Causas que dependen del paciente. Inadaptación al sistema ambulatorio, poca confianza en la resolución sin ingreso en un hospital de día, etc.

Tercera y cuarta fases. Escoger las acciones para mejorar (intervenciones) y monitorizar (evaluar la intervención)

Una vez se han identificado las causas se debe escoger la acción que las neutralice o que las solucione. Para ello es necesario considerar las distintas soluciones y alternativas, implementarlas y probarlas, prevenir las «averías» y valorar las ayudas y resistencias al cambio.

Para implementar las acciones es preciso implicar a todo el personal afectado, forme o no parte del equipo de mejora, dejar el tiempo que sea preciso, mantenerse concentrado a lo largo del tiempo y trabajar estrechamente junto al responsable o responsables del grupo.

Es importante que los cambios inducidos por los equipos hagan que los procesos sean estables, que se reduzca su variabilidad y que el resultado obtenido mejore los resultados anteriores.

Estas últimas fases las desarrollaremos en el siguiente apartado, donde se describirán el plan y la puesta en marcha del HdDM de nefrología en nuestra UGC.

PLAN DE INTERVENCIÓN PARA LA IMPLANTACIÓN, ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN DEL HOSPITAL DE DÍA MÉDICO DE NEFROLOGÍA

Disposición física y organizativa del hospital de día médico de nefrología dentro de nuestra unidad de gestión clínica. Figura del coordinador médico y de enfermería

El Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz, presta atención sanitaria especializada a una población asignada de 330.000 habitantes (según datos del Instituto Nacional de Estadística [INE] de 2008), cifra que se triplica en períodos vacacionales, para un territorio de 2.100 km² y aproximadamente 100 km de radio mayor. Es un hospital universitario general de especialidades, catalogado dentro del grupo II de Hospital del Servicio Andaluz de Salud, con nueve zonas básicas de salud, 13 centros de salud y 10 consultorios. El hospital posee 450 camas aproximadamente, distribuidas en cinco áreas: médicas, quirúrgicas, maternoinfantil, servicio de cuidados críticos y urgencias y área de servicios centrales de apoyo al diagnóstico. El hospital ha presentado 15.629 altas en 2009.

La UGC de nefrología del hospital está organizada en torno a los procesos estratégicos fundamentales en nuestra especialidad y acorde con nuestra cartera de servicios. Su estructura y su complejidad se detallan a continuación y se representan gráficamente en la figura 3:

1. Entrada a la UGC de nefrología: atención primaria, urgencias e interconsultas desde otras UGC.
2. Consultas externas (CCEE): nefrología clínica ambulatoria general y específica de patología glomerular.
3. Planta de hospitalización: nefrología clínica en régimen de ingreso hospitalario.
4. Unidad multidisciplinaria de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA): multidisciplinaria. Proceso asistencial integrado enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante renal (PAI ERCDT).
5. Unidad de HD: PAI ERCDT.
6. Unidad de diálisis peritoneal domiciliaria (DP): PAI ERCDT.
7. Valoración y preparación para el trasplante renal: de cadáver, de vivo y doble trasplante. Nuestro hospital no es un centro trasplantador, por lo que las competencias dentro del trasplante de nuestra UGC se circunscriben actualmente a las descritas.
8. Atención continuada 24 horas.

El HdDM de nefrología se configura como una unidad central y transversal dentro de la propia UGC, que oferta apoyo asistencial y organizativo al resto de las unidades, tanto a las CCEE, hospitalización o unidad ERCA, como a las unidades de HD y DP y a la guardia 24 horas de la especialidad. El HdDM está coordinado y gestionado por un nefrólogo, que también es responsable del programa de DP, y por una enfermera de la UGC, dentro de otras responsabilidades que poseen

en la UGC, no teniendo por tanto dedicación exclusiva a esta área. Estos responsables coordinan y actúan como facilitadores del resto de profesionales, que junto con ellos, realizan los distintos procedimientos del HdDM, cada uno de su área de responsabilidad.

Manual de organización y funcionamiento

El HdDM dispone de un manual de organización y funcionamiento en el que se reflejan los siguientes puntos (sobre los que abundaremos en los apartados siguientes):

1. El organigrama y disposición física de la unidad (descritos anteriormente y en la figura 3).
2. Los recursos estructurales y de equipamiento de que dispone.
3. La cartera de servicios.
4. Organización y normas en el proceso asistencial. Vías clínicas y protocolos.
5. Sistema de información, de registro y de evaluación.

En el manual se respetarán los requisitos generales de organización de la UGC previamente descritos. Deberá ser abierto y actualizable, según las modificaciones que se produzcan en la cartera de servicios o cuando los cambios estructurales o funcionales así lo requieran.

Recursos estructurales y de equipamiento

Además de las habituales zonas de espera, recepción, aseos, accesos adaptados a carros y camas, almacenes, etc., nos centraremos en este artículo fundamentalmente en la *zona asis-*

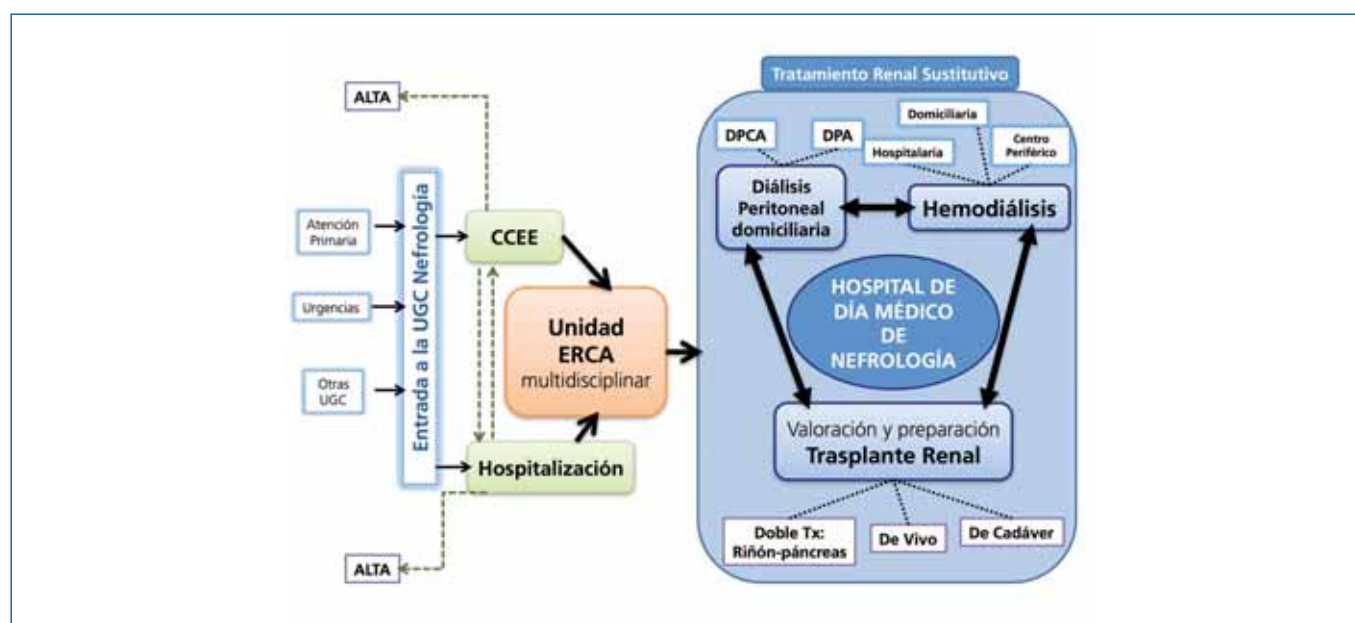


Figura 3. Ubicación organizativa del hospital de día médico de nefrología dentro de la unidad de gestión clínica.

tencial del HdDM, que comprende el conjunto de espacios en que se desarrollan los procesos de atención directa al paciente. Es una zona de circulación interna, reservada exclusivamente para los pacientes y el personal sanitario. Presenta un diseño suficientemente flexible para admitir, sin complicaciones, una casuística variada de modalidades de tratamientos, o a pacientes no programados en el día y, en consecuencia, adaptado a los múltiples requerimientos estructurales y funcionales inherentes a los mismos. Está integrada por consultas, sala de nefrología intervencionista y salas polivalentes de camas y sillones:

Sala polivalente de camas y sillones (figuras 4 y 5)

Los puestos habilitados para la administración del tratamiento pueden adoptar formas diversas, utilizando como soporte principal sillones de tratamiento o camas, según las caracte-



Figura 4. Sala polivalente de camas y sillones.



Figura 5. Sala polivalente de camas y sillones (2).

rísticas propias de cada tratamiento. Ante la amplia gama de modalidades posibles, se sugiere, como en casos anteriores, disponer de estructuras flexibles que puedan adaptarse con facilidad a necesidades cambiantes.

Teniendo en cuenta esta premisa de flexibilidad, la disposición inicial de la sala de polivalentes es de cuatro camas y tres-cuatro sillones. Todas tienen tomas de oxígeno y vacío. Las cuatro camas tienen tomas de agua tratada y desagüe para máquinas de HD, para que puedan ser utilizadas, además de para administrar tratamiento o estabilizar a los pacientes, para ofrecer HD a pacientes agudos o a pacientes crónicos intestables (antigua nefrología de agudos). Cada puesto, de cama o sillón, dispone de todas las instalaciones eléctricas necesarias tanto para su iluminación como para la utilización de los equipos electro-médicos cuya utilización requiera la administración del tratamiento.

Las zonas de cama y sillones se encuentran separadas por media mampara fija, con cristales transparentes, cuya función es permitir que el personal de enfermería pueda controlar en todo momento a los pacientes que se encuentren tanto en unos como en otros puestos. Estos cristales pueden ser tapados con persianas de láminas si se requiere por razones de intimidad.

La sala dispone, además, de carro de reanimación cardiopulmonar (RCP), monitores de constantes vitales, televisión, estanterías de medicamentos, etc.

La configuración de la sala polivalente del HdDM permite que el personal sanitario acceda al paciente de la forma más sencilla posible desde un puesto de control de enfermería que abarca las dos zonas, ubicado en la zona central de la unidad con fácil acceso a los puestos de camas y sillones, abierto para minimizar distancias y facilitar la observación de los pacientes durante su tratamiento y recuperación, con elementos de apoyo en función de las características de los tratamientos y los cuidados que requiera su administración y la recuperación de los mismos. Este puesto cumple también la función de planificación de los cuidados y demás labores administrativas de enfermería y dispone, asimismo, de una estación clínica de trabajo informática para acceso a las aplicaciones de gestión de pacientes.

Consultas

En el HdDM, la atención previa al tratamiento requiere con frecuencia la exploración, diagnóstico, selección del paciente tras la evaluación clínica e indicación de las pautas terapéuticas. Además es necesario facilitar al paciente la información pertinente y obtener su consentimiento. Esto se realiza en una consulta polivalente, que además podrá ser utilizada para revisar pacientes posteriormente al alta de hospitalización o del HdDM, consulta de enfermería, etc.

Unidad de enfermedad renal crónica avanzada

La atención multidisciplinaria a la ERCA como parte fundamental de nuestra UGC se ha integrado también en el HdDM nefrológico, ya que permite mejores labores de educación en las técnicas a pacientes y familiares, tratamientos directos en un acto único como, por ejemplo, la administración de hierro intravenoso, el cuidado de accesos vasculares o peritoneales o la estabilización de pacientes descompensados.

Unidad de diálisis peritoneal

También ha quedado integrada dentro de la misma estructura del HdDM, para estabilizar a pacientes descompensados, la administración de fármacos intravenosos, la atención a complicaciones de la técnica o infecciones peritoneales y la enseñanza y educación de pacientes. De la misma forma, al estar ubicada próxima a la unidad ERCA permite una buena interrelación entre ambas unidades, lo que facilita la educación en esta técnica a pacientes ERCA e incluso el apoyo entre iguales (entre pacientes). La unidad de DP dispone en el HdDM de una consulta de revisión con puesto para médico y enfermera, unidad de enseñanza domiciliaria tanto de DPCA como de DPA y sala para tratamiento de complicaciones y peritonitis (figura 6).

Unidad de nefrología intervencionista (figura 7)

Por último, el HdDM está constituido por la unidad de nefrología intervencionista, donde se realizan biopsias renales, técnicas ecográficas, colocación de accesos vasculares (temporales y tunelizados) y de catéteres peritoneales, y seguimiento de los mismos, entre otras técnicas (como veremos en la cartera de servicios). Su ubicación dentro de la estructura del HdDM permite la recuperación de pacientes en la sala polivalente.



Figura 6. Unidad de diálisis peritoneal integrada en el hospital de día médico.



Figura 7. Unidad de nefrología intervencionista.

Dentro del equipamiento cuenta con camilla hidráulica, lavabo quirúrgico, monitores, tensiómetros, ecógrafos, etc.

Cartera de servicios (figura 8)

La selección de los procedimientos y cuidados incluidos en el HdDM define su cartera de servicios, que se representa gráficamente en la figura 8, y que se ha distribuido según las áreas fundamentales a las que apoyan en:

Procedimientos relacionados con la diálisis peritoneal y con el catéter peritoneal

Intercambios, manejo de complicaciones propias de la técnica y del catéter, colocación y retirada percutánea del catéter peritoneal, manejo de infecciones peritoneales, diálisis peritoneal intermitente con cicladora, etc.

Procedimientos relacionados con la hemodiálisis y el acceso vascular

Sesiones de hemodiálisis en pacientes agudos o en pacientes crónicos inestables. Primeras sesiones antes de su inclusión en programas de crónicos (centro periférico u hospital), detección precoz de complicaciones del acceso vascular (ecografía Doppler), implantación y retirada de catéteres vasculares temporales y permanentes tunelizados, manejo de las infecciones relacionadas con accesos vasculares, etc.

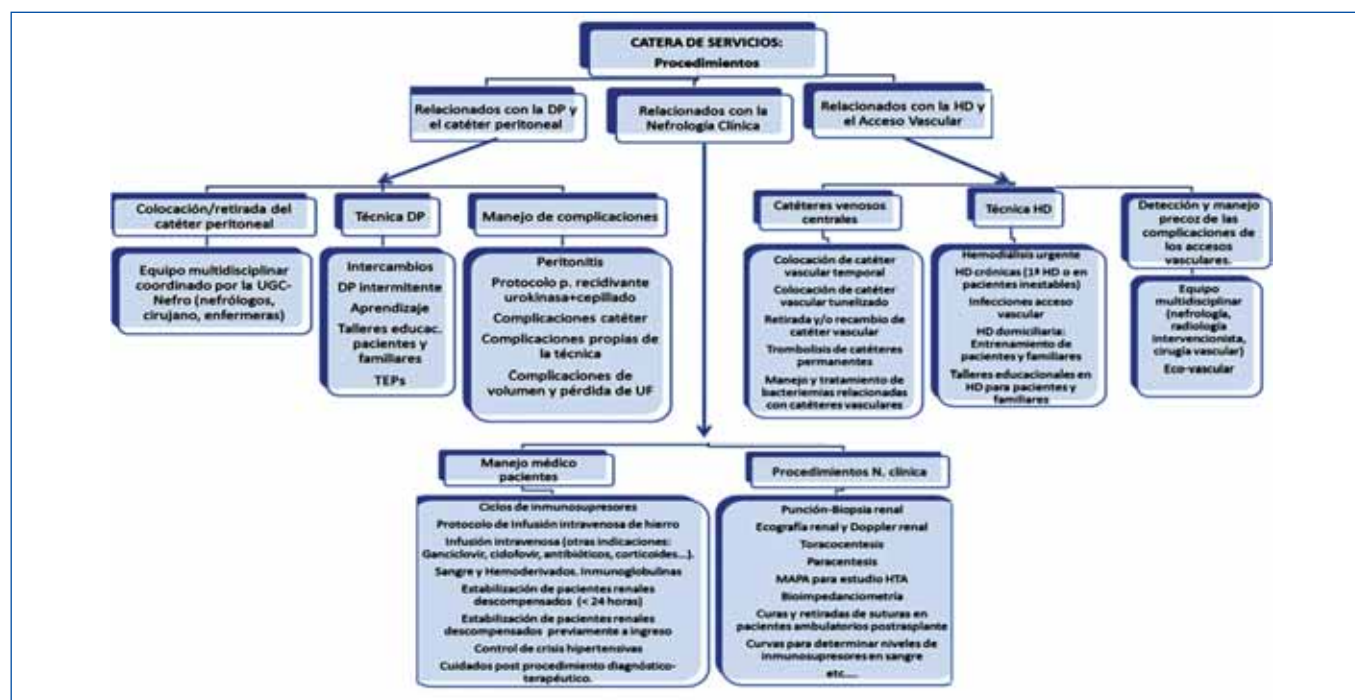


Figura 8. Cartera de servicios: procedimientos.

Procedimientos relacionados con la nefrología clínica

Administración de fármacos intravenosos: hierro, inmunosupresores, corticoides. Sangre y hemoderivados. Inmunoglobulinas. Estabilización sin hospitalización de pacientes descompensados que acudan a las consultas o a urgencias (emergencias hipertensivas), o estabilización previa a ingreso (si la estancia supera las 24 horas). Procedimientos como biopsia renal, bioimpedanciometría, monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), toracocentesis o paracentesis, ecografía-Doppler renal, etc.

En nuestro centro no se realiza trasplante renal, pero apuntamos en la figura de la cartera de servicios algunos procedimientos que podrían ser realizados en un HdDM de nefrología en centros trasplantadores como curas y retiradas de suturas en pacientes ambulatorios postrasplantes renales, retirada de doble J, curvas para determinar niveles de inmunosupresores en sangre, administración de ganciclovir o cidofovir, antibióticos, etc., y todos aquellos que se consideren en los servicios implicados.

Organización y normas en el desarrollo del proceso asistencial. Protocolos y vías clínicas

Además de las normas básicas de gestión administrativas (documentación e historia clínica, protección de datos, entre otras), el HdDM dispone de normas que se ajustan a los re-

quisitos organizativos de la asistencia y en las que estén descritas secuencialmente los actos del proceso asistencial, los protocolos necesarios, así como las líneas de responsabilidad en cada uno de los actos de cada uno de los profesionales. En síntesis, se contemplan:

Recepción del paciente y preparación genérica

1. Confirmación de la cita, identidad del paciente y proceso.
2. Confirmación de cumplimiento de instrucciones de previas, así como confirmación de información recibida y consentimiento informado.
3. Asignación del recurso en que vaya a ser atendido el paciente.
4. Preparación del procedimiento (confirmación).

Desarrollo del procedimiento según protocolos y/o vías clínicas

Mediante el seguimiento de planes asistenciales, multidisciplinarios (nefrólogos, enfermeras, auxiliares de enfermería), estructurados (descripción ordenada de la secuencia a seguir), que detallan los pasos esenciales y elementos claves en el cuidado de pacientes en cada problema o procedimiento específico.

De la misma forma, mediante éstos se definen la secuencia, la duración y la responsabilidad óptima de las actividades de

los distintos profesionales sanitarios para un diagnóstico o procedimiento particular, minimizando retrasos, mejorando el uso de recursos y mejorando la calidad de la asistencia²⁰⁻²³.

Las vías clínicas se han desarrollado como un instrumento para cada procedimiento, y compuesto por²⁴:

1. Una matriz temporal en la que se detallan las actividades de todos los profesionales implicados en cada momento, y se especifican otros aspectos importantes como son las pruebas complementarias, la dieta y la medicación.
2. Hoja de variaciones. Se detallan tanto las desviaciones de la vía como las acciones realizadas o su justificación.
3. Hoja de información a pacientes y familiares. Incluye una serie de ilustraciones que informan al paciente sobre la evolución más frecuente del proceso y los cuidados previos y posteriores a tomar.

Recuperación, proceso de alta y continuidad de la asistencia

1. Protocolo de seguridad pre-alta.
2. Decisión de alta o ingreso.
3. Evaluación del clínico responsable.
4. Criterios de alta.
5. Informe de alta.
6. Instrucciones post-alta.
7. Definición de seguimiento post-alta y continuidad de la asistencia (cita de revisión en consultas, o cita para próxima sesión del procedimiento, entrega de documentación y folios de analítica o recomendaciones al médico y personal de enfermería del centro de salud si va a existir un seguimiento conjunto del paciente o alta a atención primaria).

Sistema de información, de registro y de evaluación

Además de las estaciones clínicas en cada una de las unidades de la HdDM de nefrología, y que contienen la historia clínica electrónica y las aplicaciones departamentales (laboratorio, diagnóstico por imagen, etc.), se debe contar con un sistema de información y registro que estará integrado en el sistema general del hospital y conectado con el servicio de documentación e información sanitaria. La finalidad es que toda la actividad realizada sea registrada y comunicada a los servicios de información hospitalarios como actividad de HdD, para las memorias anuales, cumplimiento de objetivos, cuadros de mandos, etc.

A diferencia de la actividad de hospitalización convencional y de cirugía mayor ambulatoria, no existe un sistema universal, dentro del sistema nacional de salud, de codificación de los procesos atendidos en las unidades de HdD¹. Por este motivo, en nuestro centro, el servicio de información y documentación clínica, conjuntamente con nuestra propia UGC ha diseñado una base de datos, alojada en el servidor del hospi-

tal, con acceso directo desde cada puesto del HdDM de nefrología, para registrar todas las actividades.

Se trata de una aplicación sencilla, en Access (figura 9), que consta de los siguientes apartados:

1. Datos de filiación. Se recogerán apellidos y nombre del paciente, número de afiliación a la Seguridad Social (SS), número de historia única digital de la consejería de salud, fecha de nacimiento, sexo.
2. Diagnóstico principal y secundario, mediante ventanas desplegadas y codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9).
3. Procedimientos realizados, también mediante ventanas desplegadas y codificados en la CIE-9.
4. La tabla de recogida de datos está estructurada para la exportación del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) definido por los servicios de apoyo del Servicio Andaluz de Salud.

De la misma forma, esta base de datos alimentará un cuadro de mandos del servicio de documentación e información sanitaria que permitirá realizar evaluaciones periódicas en función de indicadores de actividad, de calidad y de rendimiento. Actualmente nos encontramos diseñando los indicadores más apropiados para medir cada una de estas áreas, dado que no existen indicadores específicos de calidad para estas unidades diseñados de forma genérica.

Según el Manual del Ministerio de Sanidad de 2008 sobre unidades de HdD¹ y otras publicaciones en calidad asistencial, además de los indicadores específicos por procesos o procedimientos de la especialidad (p. ej., Normas de Calidad del Proceso Asistencial Integrado Enfermedad Renal Crónica, Diálisis y Trasplante de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía²⁵), se deben configurar, al menos, un conjunto de tres áreas de indicadores para los HdD:

1. Eficiencia y calidad científico-técnica de la unidad de HdD, por ejemplo:
 - a) Indicador de cancelación de sesiones.
 - b) Indicadores de acontecimientos adversos.

Figura 9. Aplicación para el registro de actividades.

2. Eficiencia del sistema, por ejemplo, índice de ambulatorización (porcentaje de sesiones HdD/estancias médicas en hospital convencional).
3. Calidad percibida por el usuario del HdDM²⁶: índices de satisfacción obtenidos a partir de encuestas de satisfacción.

RESULTADOS EN OCHO MESES EN EL HOSPITAL DE DÍA DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUERTO REAL

Presentamos en la tabla 2 la distribución de procedimientos realizados en los primeros ocho meses desde la implantación del HdDM.

Destacamos que se han realizado 1.867 procedimientos en este tiempo, lo que corresponde a una media de unos 10 procedimientos/día. Lógicamente, la utilización del HdDM va creciendo conforme la implantación se ha hecho efectiva, de tal forma que en los últimos tres meses la media diaria de procedimientos es prácticamente el doble que al inicio.

Destacan las sesiones de HD en pacientes críticos y/o agudos y las realizadas en pacientes inestables. También es importante el número de procedimientos de nefrología intervencionista (implantación de catéteres, biopsias, etc.), nefrología clínica y los derivados de la técnica de DP. Destacamos, asimismo, que el HdDM es un espacio ideal para realizar actuaciones de formación/educación sobre pacientes y familiares.

Otros datos del impacto de la implantación del HdDM de nefrología se reflejan también en la buena evolución de la estancia media en días de hospitalización (figura 10), que ya era mejor que la estándar del mismo grupo hospitalario (6,96 frente a 8,37, respectivamente), desde nuestra constitución

como UGC, o el índice de utilización de estancias (consumo real de estancias respecto al esperado por su casuística, con valores deseables entre cero y uno), por debajo de la media del grupo (0,78 frente a 0,94, respectivamente). Todo esto manteniendo una complejidad superior a la media de su grupo²⁷. El HdDM tampoco produce un exceso de su utilización en detrimento de formas más simples de ambulatorización.

DISCUSIÓN

Los HdD constituyen una alternativa terapéutica a las unidades de hospitalización clásicas, consecuencia de una necesidad asistencial. Aseguran un abordaje terapéutico intensivo, integral y muy específico en nuestra especialidad. Esta especificidad terapéutica viene determinada por la existencia de un protocolo concreto dirigido a estas patologías, desde un modelo integrador y heterogéneo integrando espacios dentro del marco de abordaje de las técnicas especiales, urgencias y estancias mínimas en la nefrología. Por tanto, el HdDM supone una alternativa asistencial eficiente a la hospitalización convencional en los hospitales, puesto que favorece la accesibilidad y la continuidad asistencial. Promueve una asistencia coordinada, ágil y ambulatoria sin los perjuicios del ingreso ni la prolongación de la estancia hospitalaria, racionalizando los recursos sanitarios.

En el proyecto de UGC de Nefrología del Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz) se incluyeron el diseño y la puesta en marcha de un HdDM de la especialidad, que diera respuesta a las necesidades específicas, con una cartera específica de servicios, con una definición de estructura, recursos y organización, con un sistema de registro y de información y con una metodología de evaluación periódica.

Tabla 2. Procedimientos realizados en el hospital de día médico en los primeros ocho meses

	n	Porcentaje sobre el total
Hemodiálisis en pacientes crónicos inestables	569	30,5
Hemodiálisis en pacientes críticos y/o agudos	232	12,4
Procedimientos relacionados con nefrología clínica	270	14,5
Nefrología intervencionista y diagnóstica	216	11,6
- Implantación catéter tunelizado	54	
- Implantación catéter temporal	53	
- Biopsia renal	30	
- Ecografía-Doppler renal y del acceso vascular	73	
- Otros procedimientos	36	
Procedimientos relacionados con diálisis peritoneal	206	11
N.º actuaciones de información/educación	374	20
TOTAL:	1.867	100

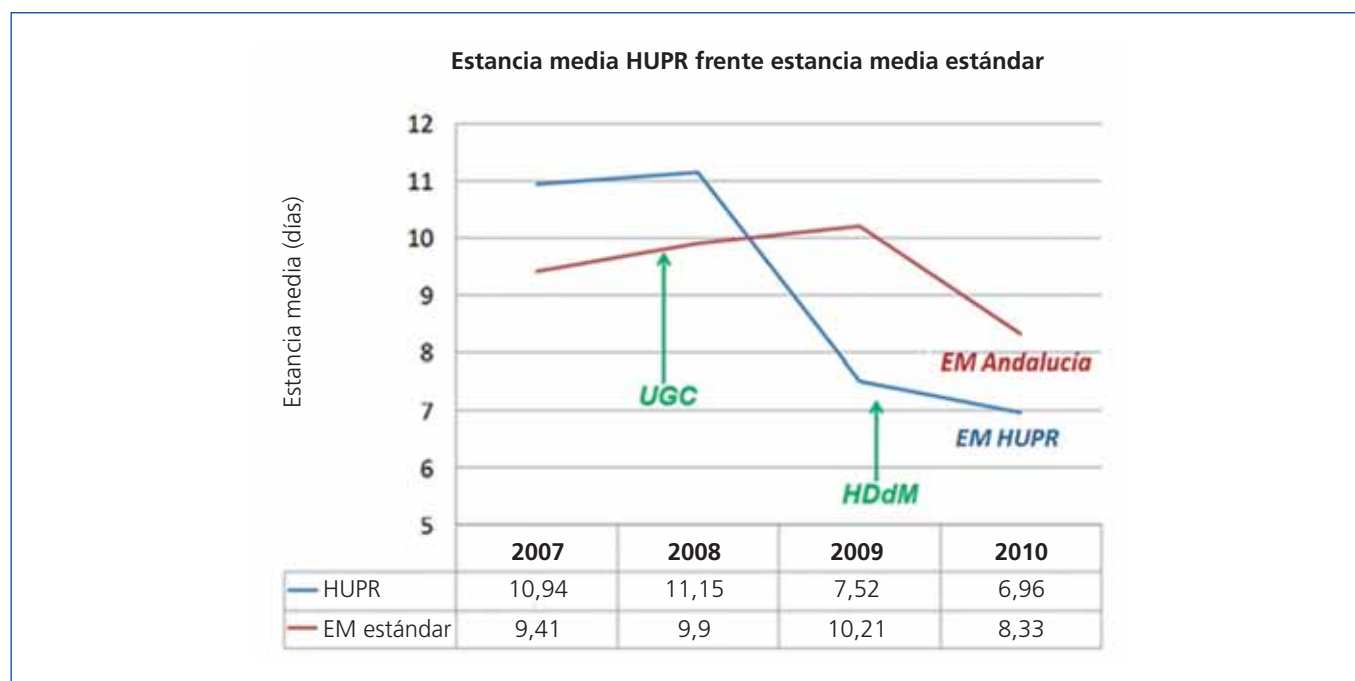


Figura 10. Evolución de la estancia media (EM) en la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología del Hospital Universitario de Puerto Real (HUPR) respecto a la EM estándar de Andalucía para nefrología y el mismo grupo hospitalario. Datos de indicadores por servicio/unidad y hospital, 2010. Servicio Andaluz de Salud.

¿Qué pueden aportar los hospitales de día médicos de nefrología a nuestra especialidad en España?

Recuperar actividad asistencial, la presencia y el desarrollo de la nefrología

Como se viene recogiendo desde hace bastantes años, explicitándose incluso en el «Libro Blanco de la Nefrología»²⁸, uno de los problemas de nuestra especialidad es la progresiva pérdida de competencias, tanto diagnósticas como terapéuticas, en beneficio de otras especialidades.

Desde sus principios, la nefrología se ha ido cada vez más centrando en la insuficiencia renal crónica, con programas diagnósticos y terapéuticos muy específicos. Pero esto nos ha ido llevando a ir dejando de lado el protagonismo en el tratamiento de otras patologías asociadas u origen de las enfermedades renales que requieren de nuestra intervención. Los motivos han podido ser variados, como la presión asistencial hospitalaria como causa principal, pero también el abandono de parcelas propias por cierta dejadez y desencanto por seguir luchando por el desarrollo de la nefrología o un mayor celo de otras especialidades para ir aumentando sus competencias y ámbitos de acción.

La potenciación de áreas específicas en la nefrología, como el HdDM, puede favorecer recuperar estas parcelas perdidas, ya que estamos en disposición de poder ofrecer tratamientos

de día o de asistencia de alta resolución a este tipo de patologías que entran en esta distribución y choque de competencias con otras especialidades, como inmunosupresores en la patología autoinmune, primaria o secundaria (como la nefropatía lúpica), hipertensión arterial, nefropatía diabética, infecciones urinarias, estudios metabólicos en litiasis renal, fracaso renal agudo, biopsia renal (como veremos en el apartado de la nefrología intervencionista), etc.

Las consecuencias de esta recuperación de actividad en la nefrología están claras: aumentar las perspectivas de presencia, identidad y desarrollo de futuro de la especialidad dentro del ámbito hospitalario, «redefiniendo» sus propias competencias, pero también en el ámbito extrahospitalario, o mejor expresado, en las relaciones con la atención primaria, como veremos más adelante, así como poner en valor lo cotidiano, a lo que a veces, por la rutina, no se le da la importancia suficiente, así como redefinir los espacios disponibles en aras de una mayor eficiencia en la organización y funcionamiento interno.

Incentivar y desarrollar la nefrología diagnóstica e intervencionista

Como bien describen Rivera y Quereda¹¹, conforme se generalizó el tratamiento dialítico, el nefrólogo abandonó el intervencionismo sobre sus pacientes en beneficio de otras

especialidades (cirujanos y radiólogos, fundamentalmente), hecho que consideramos fue un error de estrategia en nuestra especialidad.

Actualmente estamos intentando corregir esta tendencia, aunque aún en Europa existe un mayor interés en la vertiente diagnóstica que en la intervencionista, y en España están surgiendo nefrólogos intervencionistas, aunque, como apuntan los autores referidos, sólo algunos han publicado sus experiencias²⁹⁻³¹.

La implantación del HdDM en las unidades, contando con una sala para diagnóstico ecográfico e intervencionismo, puede facilitar el desarrollo de este área del conocimiento y competencias³² para la nefrología, con un nefrólogo responsable del HdDM que coordine las técnicas ecográficas y el intervencionismo realizado por el resto de nefrólogos del servicio, que a la vez que puedan ser o no responsables del área nefrológica de la técnica intervencionista (catéteres vasculares, peritoneales, nefrología clínica, etc.), con protocolos y vías clínicas específicas para evitar la variabilidad y aumentar la seguridad.

Y así, la implantación en nuestras unidades de las técnicas ecográficas, la biopsia renal, la implantación de catéteres vasculares permanentes o catéteres peritoneales, entre otras técnicas, permite ofrecer un tratamiento integral y sin dilación en la resolución de los problemas de los enfermos renales y a los especialistas recuperar técnicas de diagnóstico y tratamiento que nos son propias, así como un mayor control del inicio programado de la diálisis, al tener las competencias para colocar los catéteres tunelizados para HD, los catéteres peritoneales para DP¹¹, o evaluar el riesgo vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica^{33,34}.

Podemos ser más autosuficientes para estabilización de pacientes descompensados sin necesidad de hospitalización o requerir del servicio de urgencias, o en la revisión de pacientes al alta antes de su seguimiento en consultas o en atención primaria.

La sala polivalente del HdDM dispone de camas que, además de ofrecer la HD para pacientes agudos o inestables, pueden ser utilizadas para estabilizar a pacientes sin necesidad de hospitalización, ya sean de las consultas de ERCA, DP, consulta nefrológica general, etc., a modo de una unidad de observación nefrológica específica, donde bajo la supervisión del nefrólogo que indica la corta estancia, el personal de enfermería pueda proporcionar el tratamiento o los cuidados necesarios durante un tiempo máximo de 24 horas, momento en el que se decidirá el alta del paciente y la continuidad de la asistencia en la unidad correspondiente.

A veces, esta sala polivalente puede usarse también para la estabilización previa de pacientes que van a ser ingresados, pero que precisan de una vigilancia o cuidados iniciales más estrechos.

De igual forma, en nuestra UGC, y por iniciativa de la nefrólogo responsable de la hospitalización, para favorecer el alta precoz y la adecuación a los índices de utilización de estancias y estancias medias y evitar reingresos, se programan una o dos revisiones cortas (en un plazo menor a una semana) previamente a su remisión a consultas de nefrología o atención primaria, para verificar la recuperación y prevenir complicaciones precoces. Estas revisiones cortas se realizarán en la consulta del HdDM.

Dar respuesta a las urgencias derivadas de los programas de tratamiento renal sustitutivo (diálisis y trasplante)

El HdDM nefrológico no pierde las funciones que tenía la antigua unidad de nefrología de agudos, sino que las integra dentro del conjunto de sus actividades.

Y así, siempre reserva algunos puestos para las urgencias que puedan surgir en los programas de HD crónicos del hospital y del centro periférico, así como los derivados del programa de DP o de trasplante renal.

Impulsar la gestión por procesos asistenciales

En nuestra comunidad autónoma se encuentra implantado el proceso asistencial integral *Tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica: diálisis y trasplante renal*, cuyo objetivo primario es el de homogeneizar la actuación ante los pacientes afectados de enfermedad renal crónica en situación terminal subsidiarios de diálisis y/o trasplante, estableciendo normas de calidad y criterios de control para su funcionamiento²⁵.

El HdDM de nefrología se constituye como un eslabón fundamental del proceso asistencial y contribuye al mejor cumplimiento de sus normas de calidad en cuanto a accesibilidad, tiempos para la atención, continuidad de la atención, tiempos de respuesta para los accesos vasculares o peritoneales, manejo de complicaciones, preparación para la diálisis crónica, primeras diálisis, etc., así como a favorecer la resolución de problemas en acto único o alta resolución.

En el seno de este proceso, Andalucía también está desarrollando actualmente una estrategia para el desarrollo de la DP, en la que nuestro centro ha sido seleccionado para estancias de formación, en las que el HdDM tiene una participación activa.

Servir de apoyo al programa de enfermedad renal crónica avanzada conservador

Uno de los objetivos de este programa para pacientes con ERCA no subsidiarios de tratamiento renal sustitutivo es me-

jorar la atención domiciliar de estos pacientes. La administración de medicaciones hospitalarias como la EPO subcutánea o el hierro intravenoso puede hacerse en el domicilio, si se establecen acuerdos entre la unidad y la atención primaria. Sin embargo, para aquellos casos en los que la administración de hierro intravenoso en el domicilio plantea problemas, o sea necesaria la administración de una transfusión de derivados sanguíneos o estabilizar situaciones de descompensación hidrosalina, el HdDM es una excelente alternativa a la frecuentación del servicio de urgencias. De no existir esta posibilidad, la única alternativa sigue siendo dicho servicio³⁵.

El HDdM también es un espacio importante para la educación/información al paciente ERCA.

Potenciar la actividad ambulatoria y la gestión de casos compartidos con la atención primaria, incluido el programa de enfermedad renal crónica avanzada conservador

El HdDM, como unidad de corta estancia en nuestro servicio, también constituye un nexo fundamental con la atención primaria. Desde él se coordinarán actuaciones conjuntas con este nivel asistencial, tanto para resolver dudas de derivación como para planificar seguimientos de pacientes interniveles, incluidos aquellos del programa ERCA conservador, relacionándose entonces este punto íntimamente con el anterior. Esta coordinación la puede asumir el nefrólogo coordinador del HdDM, y coordinará la colaboración del centro de referencia y de los centros de salud correspondientes³⁴.

Hacer más atractiva e ilusionante la especialidad, tanto para los nefrólogos adjuntos como para los nefrólogos en formación. Impulsar la docencia e investigación

En el número 2 de la revista NEFROLOGÍA del presente año 2011 hay dos referencias que comentan ampliamente la progresiva pérdida de interés hacia la nefrología en los últimos años por parte de los médicos con la carrera recién acabada que eligen especialidad, con pérdida progresiva de atractivo, elección de las plazas MIR con números cada vez más altos, etcétera.^{13,14}

Los factores que se han expuesto para explicar esta situación son variados, si bien, en nuestra opinión, el fundamental es un mercado de trabajo muy limitado y con escasas expectativas tras acabar la especialidad, no bien remunerado, con escasas salidas hacia la práctica privada, si exceptuamos los centros periféricos de HD y con una importante carga de trabajo, así como una escasez de salida profesional hacia los servicios hospitalarios en los que se puede ejercer de una manera más completa la especialidad, y si se logra la continuidad en el hospital, en muchas ocasiones es en contratos de guar-

días, en algunos casos lamentablemente con escasa conexión efectiva con los servicios.

Existen otras causas, como los contenidos y ámbitos para desarrollar la especialidad, las formas del programa docente, la falta de autonomía en muchas ocasiones con respecto a otros servicios (radiología, cirugía vascular, entre otros), la pérdida de patologías a favor de otras especialidades (medicina interna, reumatología), etc.

Para revertir esta situación, no debemos desviar la atención en que lo principal es que la especialidad de nefrología sea una fuente generadora de puestos de trabajo y de salida profesional para jóvenes nefrólogos, precisándose un ajuste de la oferta de puestos de trabajo de calidad a la demanda. No obstante, tampoco olvidarnos de que los estilos de trabajo, ámbitos de actuación, las técnicas y habilidades desarrolladas y las patologías atendidas son también elementos de estímulo.

Y, en estos aspectos, la implantación progresiva de los HdDM de nefrología puede ayudar a aplicar programas de trabajo y formación docente con mayor innovación, entusiasmo e intensidad en la especialidad³⁶. Así, y ya lo hemos comentado, podrán proveer una mayor autonomía clínica, una recuperación de aspectos en ocasiones abandonados (fracaso renal agudo, enfermedades autoinmunes, biopsia renal, etc.), una mayor coordinación con la atención primaria, oportunidades para impulsar nuevas técnicas de educación, para desarrollar la nefrología intervencionista que ha aportado trabajos interesantes que relacionan el proceso de aprendizaje con los resultados³⁷⁻³⁹ y, en definitiva, para generar entusiasmo, nuevos ámbitos, nuevas líneas de investigación y, consiguientemente, mayor salida y expectativa profesional.

Colaborar para garantizar la calidad y la sostenibilidad del sistema nacional de salud

Hemos de ser conscientes, y sobre todo en tiempos de crisis como el actual, de que es necesaria la colaboración de todos para mantener la sostenibilidad de nuestro sistema de salud, de entrada reconociendo que la atención sanitaria que estamos prestando en el SNS existe un amplio margen de mejora de resultados sin merma de la calidad⁴⁰: los servicios inapropiados, la variabilidad en la práctica clínica, la duplicidad en consultas o pruebas complementarias, la escasa relación entre niveles asistenciales, etc.

Desde nuestra especialidad se están desarrollando importantes estrategias para la sostenibilidad del sistema, como el fomento del trasplante renal de donante vivo y una mayor utilización de la DP en el tratamiento integrado de la ERCT, entre otras^{41,42}. Pero desde aquí también queremos hacer llegar el mensaje de que la implantación de los HdDM de nefrología puede favorecer ésta y otras iniciativas de sostenibilidad, ya

que permite una mayor resolución ambulatoria, una menor estancia, adecuar los índices y criterios de estancias hospitalarias⁴³, lo que supone un gran ahorro en costes sanitarios frente a la hospitalización convencional⁴. También proveen un alto grado de coordinación en el equipo de enfermería y nefrólogos, superior a cualquier labor conjunta realizada en cualquier otro punto del hospital, que reporta ventajas significativas, no sólo terapéuticas sino también económicas⁴⁴. Además, proporciona mayor autonomía, reducción de la ocupación de recursos de quirófanos o de pruebas diagnósticas de otras especialidades y, en definitiva, un aumento de la efectividad y de la eficiencia de nuestras unidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Unidad de Hospital de Día. Estándares y Recomendaciones. Informes, Estudios e Investigación 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General Agencia de Calidad del SNS. Abril 2007. Available at: <http://www.msc.es/organizacion/sns/plan-CalidadSNS/home.htm>
- García Ordóñez MA, Villar Jiménez J, Moya Benedicto R. Pacientes ancianos frágiles en un hospital de día de un hospital comarcal. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008;43(03):195-6.
- Ramos-López JM, Cuchi Alfaro M. Gestión de recursos del Hospital de día médico polivalente. *Papeles Médicos* 2011;20(1):21-7.
- Méndez M, Muñoz Rivas N, Conthe P, Ortiz J. Manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes ancianos a través de la implantación de un hospital de día multidisciplinar. *Rev Clin Esp* 2007;207(11):555-8.
- DHA and Public Space, 2002. Hospitals in the year 2010. An exploration of future hospital care in 10 countries. Dutch Hospital Association with Public Space, Cuadernos de Investigación de EADA; 2002.
- Del Castillo Rueda A, Khosravi Shahi P. Reingeniería en el proceso de gestión e innovación de la asistencia médica hospitalaria. *An Med Interna (Madrid)* 2005;22:509-10.
- García Ordóñez MA, Moya Benedicto R, Villar Jiménez J, Sánchez Lora FJ. Hospital de día médico como alternativa a la hospitalización convencional en un servicio de medicina interna de un hospital comarcal. *An Med Interna* 2007;24(12):613-4.
- Cabrera Fischer EI, Christen AI, Galli CN, Baglivo HP, Sánchez RA. Hospital de día: una metodología eficaz para el estudio de la hipertensión arterial. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002;31:46-53.
- El libro blanco de la Nefrología española. *Nefrología* 2000;20(5):396-402.
- Rivera M, Quereda C. Nefrología diagnóstica e intervencionista: una oportunidad para los nefrólogos españoles. *Nefrología* 2011;31(2):131-3.
- De Francisco ALM. Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España. *Nefrología* 2011;31(3).
- Ortega Suárez F. ¿Qué podemos hacer para que la nefrología sea una especialidad más atractiva para los residentes? *Nefrología* 2011;31(2):129-30.
- Bernis Carro C, Comisión Nacional de la Especialidad de Nefrología en España. Evolución de las plazas asignadas a nefrología en las convocatorias MIR (1985-2008). *Nefrología* 2011;31(2):155-61.
- Pérez Lázaro JJ. Orígenes y evolución de la calidad de la atención sanitaria. Documento de apoyo docente. EASP; 2007.
- Tejedor Pachón F. Introducción a la gestión de la calidad. Documento de apoyo docente Synergy. EASP; 2005.
- Lorenzo S, Mira JJ, Sánchez E. Gestión de calidad total y medicina basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 2000;114(12):460-3.
- Comissió de Millora de la Qualitat de la SCMFIC. Implantación de un Plan de Mejora de la Calidad en la Atención Primaria de Salud. Barcelona: Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària; 1996.
- Davins J, Calvet S, Pareja C. Experiencia del plan de mejora de la calidad del Centro de Salud La Mina (1989-2004). *Aten Primaria* 2006;38(9):501-5.
- Hernández Gutiérrez S. Resultados e impacto de una vía clínica para trasplante renal tras un año de desarrollo. *Rev Calidad Asistencial* 2003;18(1):9-19.
- García O, Ribas J. Las trayectorias clínicas. Recuperación de tiempo y mejora de la calidad asistencial. *Rev Enferm* 2004;27(3):57-8.
- Martínez DA, Aguayo J, Morales G, Aguiran M, Illan F. Impacto de una vía clínica para el pie diabético en un hospital general. *An Med Interna* 2004;21(9):420-4.
- Marín I, Navarro A. Las vías clínicas. Su papel en la implantación de mejoras en la calidad asistencial. *Rev Calidad Asistencial* 2007;22(3):103-5.
- Navarro Bermúdez M. Desarrollo e implementación de una vía clínica a los pacientes que inician la hemodiálisis de forma programada. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2011;14(1):15-22.
- Proceso Asistencial Integrado. Tratamiento Sustitutivo de la Insuficiencia Renal Crónica: Diálisis y Trasplante Renal. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2005. Available at: <http://www.junta-deandalucia.es/salud/servicios/procesos/procesos.asp?idp=58>
- Sánchez A, Coll L, Sáez E, Valls C. Evaluación de un hospital de día: monitorizamos indicadores de funcionamiento, pero ¿qué opinan los usuarios? *Rev Calidad Asistencial* 2002;17(6):337-49.
- Indicadores por Servicios y Hospitales. Subdirección de Análisis y Control Interno. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2010.
- Sociedad Española de Nefrología. El libro blanco de la nefrología española (I). *Nefrología* 2000;20(2):109-29.
- García-Trío G, Alonso M, Saavedra J, Cigarrán S, Lamas JM. Gestión integral del acceso vascular por los nefrólogos. Resultados de tres años de trabajo. *Nefrología* 2007;27:335-9.
- Royo P, García-Testal A, Soldevila A, Panadero J, Cruz JM. Catéteres tunelizados. Complicaciones en su inserción. *Nefrología* 2008;28:543-8.
- Toledo K, Pérez MJ, Espinosa M, Gómez J, López M, Redondo D, et al. Complicaciones asociadas a la biopsia renal percutánea. Experiencia en España 50 años después. *Nefrología* 2010;30:539-43.
- http://www.nefrosur.com/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=18&www.nefrosur.com/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=18&
- Junyent M, Martínez M, Borrás M, Betriu A, Coll B, Craver L, et al. Utilidad de las técnicas de imagen y biomarcadores en la predicción

- del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en España: Proyecto NEFRONA. *Nefrología* 2010;30:119-26.
34. Fernández E, Martínez-Castelao A. Proyecto NEFRONA: banco de datos de libre utilización. *Nefrología* 2011;31:5-8.
35. Tejedor A, De las Cuevas Bou X. Cuidado paliativo en el paciente con enfermedad renal crónica avanzado (grado 5) no susceptible de tratamiento dialítico. *Nefrología* 2008;Supl. 3:129-36.
36. Kohan DE, Rosenberg ME. Nephrology training programs and applicants: a very good match. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):242-7.
37. Goh BL, Ganeshadeva Yudisthra M, Lim TO. Establishing learning curve for Tenckhoff catheter insertion by interventional nephrologist using CUSUM analysis: how many procedures and in which situation? *Semin Dial* 2009;22(2):199-203.
38. Haq NU, Sayeed S, Ali SA. Impact of training in interventional nephrology on hemodialysis vascular access types. *Semin Dial* 2009;22(1):90-2.
39. Vachharajani TJ, Moossavi S, Salman L, Wu S, Maya ID, Yevzlin AS, et al. Successful models of interventional nephrology at academic medical centers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):2130-6.
40. Repullo JR. Garantizar la calidad del Sistema Nacional de Salud en tiempos de crisis: sólo si nos comprometemos todos. *Rev Calid Asist* 2011;26(1):1-4.
41. Portolés J, Remón C. En busca de la eficiencia y la sostenibilidad del tratamiento sustitutivo renal integrado. *Nefrología* 2010;1(Supl. Ext. 1):2-7.
42. Selgas R. Calidad y sostenibilidad del tratamiento sustitutivo renal. *Nefrología* 2010;1(Supl. Ext. 1):1.
43. González-Outón J, Yang R, Mejías IM. Sistema de Información del CMBD y los GRD; Datos e Indicadores por UGC y Servicios Año 2010. Puerto Real: Hospital Universitario Puerto Real; 2011. p. 124. Available at: <http://documentacionclinicahupr.blogspot.com/>
44. Baztán JJ, González-Montalvo JJ, Hornillos M. Hospital de día geriátrico. Características, funcionamiento y efectividad. *Med Clin (Barc)* 1993;101(18):699-704.

Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica

J.M. López Gómez¹, B. Sacristán Enciso¹, M. Micó², F. Arias Meneses¹, F. de Sande Medel¹, S. Alejo¹

¹ Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

² IES Castillo de Luna. Alburquerque, Badajoz

Nefrología 2011;31(5):560-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.10834

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la cistatina C sérica y la microalbuminuria en la detección precoz de las alteraciones vasculares y renales. **Material y método:** La cistatina C sérica fue cuantificada en suero de un grupo de personas sanas y en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica para establecer un valor de cistatina C a partir del cual se pueda predecir un filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m². Finalmente, la cistatina C sérica y la microalbuminuria fueron cuantificadas en pacientes con un incremento del riesgo de daño vascular y renal (hipertensión, diabetes e hiperlipemia). **Resultados:** Cuando la cistatina C sérica fue cuantificada en un grupo de riesgo, observamos cómo al aumentar los valores de cistatina C disminuían los valores del filtrado glomerular ($p < 0,05$), que los valores de cistatina C se incrementaban al aumentar la edad de los pacientes ($p < 0,05$) y cómo valores de cistatina C superiores a 0,95 mg/l no se observaron en pacientes con edad inferior a 50 años. En los pacientes del grupo de riesgo con un filtrado glomerular >90 ml/min/1,73 m², la cistatina C sérica estaba elevada en un 27,6% con respecto a los valores obtenidos en personas sanas; existía microalbuminuria en un 20,3% y elevación de ambos parámetros en un 14,4%. Con valores de filtrado glomerular 60-90 ml/min/1,73 m², la cistatina C estaba elevada en un 51,7%, la microalbuminuria en un 6,4% y ambos parámetros en un 23,8%. **Conclusiones:** Determinaciones de cistatina C sérica asociadas a la cuantificación de microalbuminuria en pacientes con riesgo pueden mejorar la detección del daño vascular y renal en estadios precoces. La cistatina C puede poner de manifiesto el daño vascular y renal precoz incluso en pacientes sin microalbuminuria.

Palabras clave: Cistatina C. Microalbuminuria. Filtrado glomerular. Enfermedad renal crónica. Hipertensión. Diabetes. Hiperlipemia.

Correspondencia: J.M. López Gómez
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Infanta Cristina.
Avda. de Elvas, s/n. 06006 Badajoz.
lopezhospi@yahoo.es
bsacristane@eresmas.com

Serum cystatin C and microalbuminuria in the detection of early-stage vascular and renal damage, in at-risk patients without chronic kidney disease

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to assess serum cystatin C and urinary albumin in the early detection of impairment in cardiovascular and renal function. **Material and methods:** Cystatin C was quantified in sera from healthy people, moreover, cystatin C was quantified in a group of patients diagnosed with chronic kidney disease for predicting a measured glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m². Finally serum cystatin C and microalbuminuria were measured in patients with increasing of risk of impairment in cardiovascular and renal function (hypertension, diabetes and hyperlipidemia). **Results:** When the serum cystatin C was quantified in a group of risk, we observe as when being increased the cystatin C, the values of the glomerular filtration rate decreased ($p < 0.05$), the cystatin values C were increased when increasing the age of the patients ($p < 0.05$) and cystatin C values higher than 0.95 mg/l were not observed in patient smaller than 50 years old. In the group of risk, serum cystatin C was high regarding to the values obtained in healthy people in 27.6%, microalbuminuria in the 20.3% and both parameters were high in the 14.4% of patients with a glomerular filtration rate >90 ml/min/1.73 m², while in patients with a glomerular filtration rate 60-90 ml/min/1.73 m², cystatin C was high in the 51.7% and the microalbuminuria only in the 6.4%. **Conclusions:** Determinations of serum cystatin C associated to the quantification of urinary albumin in patients with cardiovascular risk can optimize the early detection of vascular and renal damage. Cystatin C can show vascular and renal damage in patients without urinary albumin.

Keywords: Cystatin C. Microalbuminuria. Glomerular filtration rate. Chronic kidney disease. Hypertension. Diabetes. Hyperlipidemia.

INTRODUCCIÓN

Es evidente la relación entre enfermedad vascular sistémica y enfermedad renal crónica (ERC) desde que se ha demostrado

que ambas disfunciones muestran idénticos factores de riesgo y mecanismos de progresión¹. La hipertensión, la diabetes y la hiperlipemia asociadas con el envejecimiento de la población han incrementado la prevalencia de ERC². De este modo, la presencia de disfunción renal en personas mayores se ha asociado con un incremento del riesgo cardiovascular y de muerte. La mayoría de las personas con disminución del filtrado glomerular (FG) tienen más posibilidades de fallecer a causa de una enfermedad cardiovascular que de desarrollar un fallo renal^{3,4}.

Así, el daño renal en estadios precoces pondría de manifiesto un daño vascular. El daño renal en estadios precoces podría ponerse de manifiesto a través de una disminución del FG.

El FG puede estimarse a partir de los niveles de creatinina sérica mediante el uso de ecuaciones como la MDRD⁵, que es la ecuación por la que la mayoría de las Sociedades científicas han optado para medir la función renal^{6,7}.

De acuerdo con los criterios establecidos por las guías de la K/DOKI de 2002 (National Kidney Foundation), la ERC se define por el daño renal (bien directamente a través de biopsia o bien indirectamente por la presencia de microalbuminuria, proteinuria, anormalidades en el sedimento urinario o hallazgos anormales en estudios de imagen) o por un FG <60 ml/min/1,73 m² durante tres o más meses⁸.

El incremento en la excreción de albúmina en orina es un riesgo establecido de mortalidad, de alteraciones cardiovasculares y de resultados adversos, tanto en la población general como en pacientes con hipertensión y diabetes.

El incremento de la albúmina en la orina es, además, un marcador difuso de daño vascular, inflamación sistémica, activación del sistema renina-angiotensina y de alteraciones glomerulares o de función tubular anormal^{9,10}.

La cistatina C ha sido identificada como un nuevo y prometedor marcador para la pronta detección del daño renal precoz, más sensible que la creatinina^{11,12}. Ésta es producida por todas las células nucleadas a un nivel constante^{13,14}, filtrada libremente por el glomérulo y casi completamente reabsorbida y degradada, pero no secretada, por las células tubulares proximales. Sin embargo, su producción no se ve afectada por la edad, por el sexo o por la masa muscular¹⁵⁻¹⁷. La cistatina C está correlacionada de forma muy importante con medidas seriadas del FG por infusión intravenosa de un marcador exógeno (iotalamato)^{18,19}. La terapia con altas dosis de corticoides, la disfunción tiroidea²⁰, las neoplasias²¹ y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²² pueden alterar los valores de cistatina C.

El objetivo de este estudio fue valorar el daño precoz vascular y renal en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión esencial, diabetes e hiperlipemia, pero con un FG >60 ml/min/1,73 m², niveles de urea y creatinina nor-

males para su sexo y edad y sin anormalidades en el sedimento urinario, mediante la cuantificación de la cistatina C sérica y de albúmina urinaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Para este estudio descriptivo transversal, se seleccionaron los sueros de 456 pacientes de edades comprendidas entre 19 y 89 años, procedentes del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz y de su área, en función de su historia clínica, con el fin de establecer tres grupos:

Grupo control (C). Seleccionamos los sueros de 61 personas sanas con un FG en estadio 1, sin microalbuminuria o patología conocida.

Grupo de enfermedad renal crónica (ERC), formado por los sueros de 71 pacientes diagnosticados de ERC, de acuerdo con los criterios establecidos por las guías de la K/DOKI 2002 (National Kidney Foundation) y procedentes todos ellos del servicio de nefrología de nuestro hospital.

Grupo de riesgo (GR), formado por los sueros de 324 pacientes con riesgo de ERC, pero con niveles de urea y creatinina sérica dentro de los rangos normales para su sexo y edad y con un FG >60 ml/min/1,73 m². Dentro de este grupo encontramos 23 pacientes con hipertensión esencial (7,09%), 60 con hipertensión esencial e hiperlipemia (18,51%), 47 con diabetes (14,50%), 111 con diabetes e hiperlipemia (34,25%), 48 con hiperlipemia (14,81%) y 35 pacientes con hipertensión esencial, diabetes e hiperlipemia (10,80%).

Los criterios de exclusión de pacientes incluyeron patologías que pueden provocar resultados falsamente elevados de cistatina C como el hipotiroidismo, el VIH y las neoplasias.

Selección de variables

La diabetes, la hipertensión, la hiperlipemia y el FG >60 ml/min/1,73 m² se seleccionaron como variables para definir nuestro grupo de riesgo.

La diabetes se definió por una historia clínica de diabetes, empleo de agentes hipoglucemiantes o insulina, o unos niveles de glucosa en ayunas $\geq 6,99$ mmol/l. La hipertensión fue definida por un rango de presión arterial sistólica $\geq 140/190$ mmHg y/o tratamiento antihipertensivo. La hiperlipemia fue definida por un colesterol $\geq 6,5$ mmol/l, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) <1,55 mmol/l, triglicéridos >3,89 mmol/l, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) >2,59 mmol/l o el uso de medicación hipolipemiente.

Los valores del FG fueron divididos en cinco estadios (1: >90; 2: 60-89; 3: 30-59; 4: 15-29, y 5: FG <15 ml/min/1,73 m²).

La cistatina C se consideró elevada siguiendo las recomendaciones de la técnica, con un intervalo de referencia dado de 0,53-0,95 mg/l para personas sin historia de enfermedad renal¹⁸.

La normoalbuminuria fue definida como un cociente albúmina/creatinina (A/C) <2,5 mg/mmol en hombres y un cociente A/C <3,5 mg/mmol en mujeres. La microalbuminuria como un cociente A/C >2,5 mg/mmol en hombres y >3,5 mg/mmol en mujeres⁸.

Métodos

Las muestras de sangre fueron extraídas entre las 08.00 y las 09.00 horas de la mañana después de 12 horas de ayuno. El suero fue separado por centrifugación, y la analítica de rutina fue realizada esa misma mañana. La cistatina C sérica y la albúmina urinaria (primera orina de la mañana) fueron mantenidas a 4 °C y analizadas a las 24 horas.

Las concentraciones de cistatina C fueron cuantificadas por un ensayo inmunonefelométrico en un autoanalizador BN ProSpec de Siemens Health Care Diagnostic (Deerfield, EE.UU.). La albúmina fue determinada por un ensayo inmunoturbidimétrico realizado en un autoanalizador ADVIA 2400 Chemistry System de Siemens Health Care Diagnostic (Deerfield, EE.UU.).

La creatinina sérica utilizada para el cálculo del FG y la creatinina urinaria para el cálculo del cociente microalbúmina/creatinina fueron medidas usando el método de Jaffé, en un autoanalizador ADVIA 2400 Chemistry System de Siemens Health Care Diagnostic (Deerfield, EE.UU.).

Se empleó la ecuación MDRD4 para estimar el FG⁷.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado usando la hoja de cálculo Excel (Office software) y el programa estadístico SPSS para Windows.

El análisis descriptivo fue realizado usando como medidas centrales y de dispersión la media y la desviación estándar (DE) después de comprobar la normalidad de los grupos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Los intervalos de referencia fueron calculados usando la media $\pm$ 2 DE.

Las correlaciones entre variables fueron evaluadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

La comparación de medias entre variables con dos categorías fue realizada en función de la naturaleza de las variables mediante el test de la χ^2 y el test de la t de Student y en el caso de variables con más de dos categorías por el análisis de la varianza ANOVA.

Utilizamos una curva de eficacia diagnóstica ROC (*receiver-operating characteristic*) para establecer un punto de corte y determinar la capacidad de la cistatina C de predecir un FG <60 ml/min/1,73 m² (patrón oro o *gold standard*).

RESULTADOS

Se estudiaron los pacientes del grupo C, del grupo ERC y del GR en función de la edad, de los valores de cistatina C y del FG (FGe) como se expone en la tabla 1, y se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los valores obtenidos de cistatina C y el FG de todos los pacientes de los tres grupos ($R^2 = 0,931$), y entre la cistatina C y la edad en el GR ($R^2 = 0,460$).

Se compararon también los valores de cistatina C entre los tres grupos, y se obtuvieron diferencias estadísticamente signifi-

Tabla 1. Características de la población en estudio

		Grupo C Media (DE)	Grupo ERC Media (DE)	GR Media (DE)
Edad (años)		35,42 (12,65)	61,07 (17,17)	64,24 (15,38)
Sexo	Hombres	6	44	137
	Mujeres	55	26	187
Filtrado glomerular (FG) (ml/min/1,73 m ²)		105 (15,60)	41,28 (14,16)	88,51 (28,23)
Cistatina C (mg/l)		0,58 (0,069)	3,46 (1,04)	0,77 (0,03)

C: grupo control; ERC: grupo con enfermedad renal crónica; GR: grupo de riesgo; DE: desviación estándar.

cativas ($p < 0,05$) entre el grupo C y el grupo ERC, así como entre el GR y el grupo ERC. Se calculó, además, el punto de corte para diagnosticar ERC (FG < 60 ml/min/1,73 m²) de todos los pacientes de nuestro estudio, con un valor de cistatina C de 0,95 mg/l para una sensibilidad de un 92% y una especificidad de un 82,2%.

Con respecto a la edad, fue común a los pacientes del GR que los valores de cistatina C aumentaran al incrementarse su edad, relación que ha resultado ser estadísticamente significativa ($R^2 = 0,460$; $p < 0,05$), en contra de lo que ocurría en el grupo C, en el que observamos que estos valores permanecían constantes al aumentar la edad ($R^2 = 0,05$; $p > 0,05$) (figura 1). Cuando calculamos la correlación entre la cistatina C y la edad en este grupo observamos que para los pacientes con valores de cistatina C $< 0,718$ mg/l, valores entre 0,718 y 0,95 mg/l y valores superiores a 0,95 mg/l, los resultados obtenidos fueron $R^2 = 0,283$ ($p < 0,05$), $R^2 = 0,395$ ($p < 0,05$) y $R^2 = 0,093$ ($p > 0,05$). No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas en pacientes con valores de cistatina C $> 0,95$ mg/l, ni diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes comprendidos entre estos tres valores de cistatina C.

Además, observamos en el GR que los valores de cistatina C superiores a 0,95 mg/l (punto de corte para diagnosticar ERC [FG < 60 ml/min/1,73 m²]) sólo se observaban en individuos mayores de 50 años, mientras que los valores de cistatina C $< 0,718$ mg/l (valor alto de cistatina C en el grupo C) y entre 0,718 y 0,95 mg/l, se detectaron en todo el rango de edad, con una edad de comienzo de 20 años aproximadamente (figura 2).

En relación con el FG en el GR, observamos cómo los valores de cistatina C aumentaban al disminuir el FG (figura 3), correlación que ha sido estadísticamente significativa ($R^2 = 0,502$; $p < 0,05$). Así, los pacientes de este grupo con un FG > 90 ml/min/1,73 m² (152 pacientes) tenían un valor medio de cista-

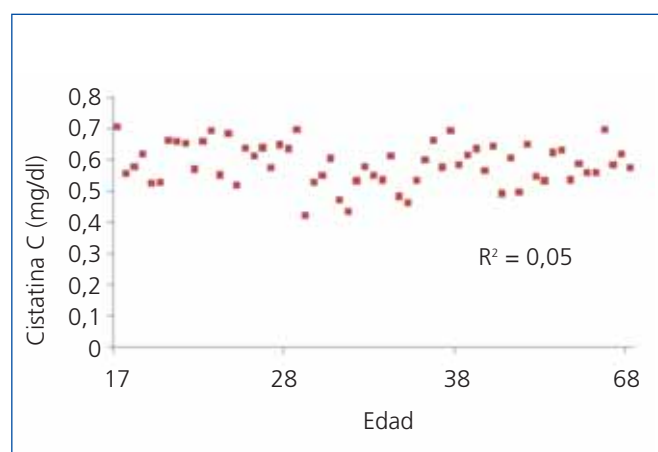


Figura 1. Relación entre cistatina C y edad en el grupo control.

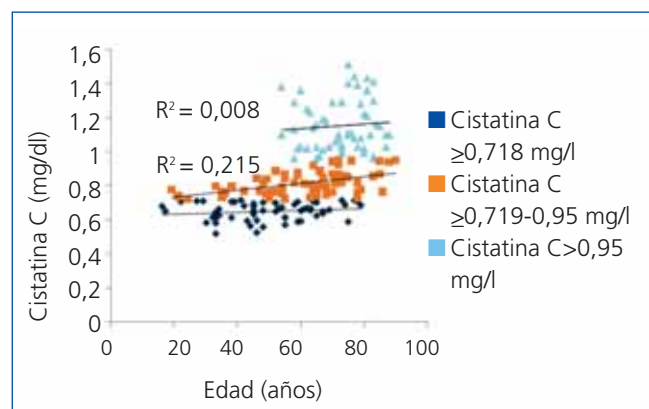


Figura 2. Clasificación de los pacientes del grupo de riesgo en función de los valores de cistatina C y la edad.

tina C de 0,700 mg/l (0,664-0,736 mg/l). Los 172 pacientes restantes de este grupo con un FG comprendido entre 60 y 89 ml/min/1,73 m² tenían un valor medio de cistatina C de 0,824 mg/l (0,524-1,124 mg/l), observando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los valores de cistatina C de los pacientes con FG en estadios 1 y 2.

Con respecto a la determinación de albúmina en orina en el GR, encontramos un 40,43% de pacientes con elevación aislada de cistatina C, un 12,96% de pacientes con microalbuminuria de forma aislada y un 19,44% de los pacientes con elevación de cistatina C y microalbuminuria de forma conjunta. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de cistatina C de pacientes con normoalbuminuria (cistatina C = 0,850 mg/l [0,386-1,314 mg/l]) y microalbuminuria (cistatina C = 0,888 mg/l [0,458-1,318 mg/l]).

Al estudiar de nuevo a este grupo en función del FG (tabla 2) observamos que en los pacientes con FG 1, el porcentaje de casos que presentaban cistatina C elevada con normoalbuminuria (27,6%) es ligeramente superior al porcentaje de pa-

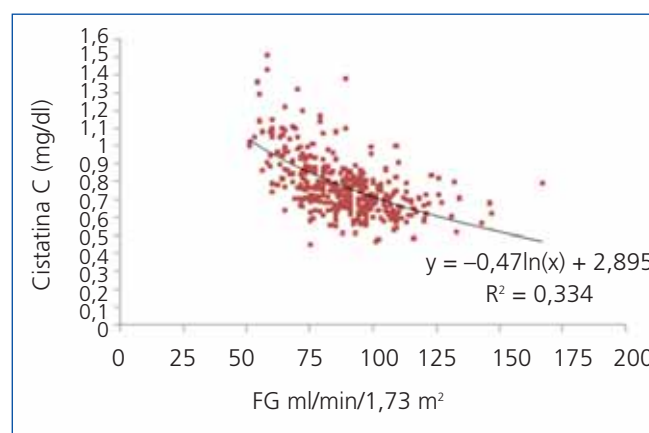


Figura 3. Relación entre cistatina C y filtrado glomerular en el grupo de riesgo.

Tabla 2. Pacientes con microalbuminuria y/o cistatina C elevadas en el grupo de riesgo

	Cistatina C <0,718 mg/l		Cistatina C >0,718 mg/l	
	NMAU	MAU	NMAU	MAU
FG 1 (n = 152)	57 (37,5%) ^a	31 (20,3%) ^a	42 (27,6%) ^a	22 (14,4%) ^a
FG 2 (n = 172)	31 (18%) ^a	11 (6,4%) ^a	89 (51,7%) ^a	41 (23,8%) ^a

Test de la chi cuadrado, ^ap >0,05; FG: filtrado glomerular; NMAU: normoalbuminuria; MAU: microalbuminuria.

cientes en los que existe microalbuminuria aislada, sin elevación de cistatina C (20,3%) o elevación de ambos parámetros (14,4%). Sin embargo, en los pacientes con un FG 2, la elevación de cistatina C sin microalbuminuria (51,7%) es muy superior a los pacientes que presentaban microalbuminuria tanto de forma aislada, esto es, sin elevación de la cistatina C (6,4%), como con elevación de ambos parámetros (23,8%). No se encontró, sin embargo, relación estadísticamente significativa en ninguno de los casos (p >0,05).

DISCUSIÓN

El aumento en la esperanza de vida y la evolución de los tratamientos han incrementado la prevalencia de una serie de patologías como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipemia que, a su vez, han aumentado la prevalencia de ERC y de enfermedades cardiovasculares².

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la cistatina C como marcador ideal de función renal¹¹ y la relación existente entre los valores de cistatina C y el incremento de riesgo cardiovascular y renal en distintos grupos de población y con distintas patologías asociadas^{23,24}. En nuestro trabajo intentamos establecer la importancia de la determinación de cistatina C junto con parámetros clásicamente estudiados, como la microalbuminuria, en un grupo de pacientes con factores de riesgo cardiovascular claramente establecidos (hipertensión, diabetes e hiperlipemia), pero en estadios muy precoces de afectación renal, que presentaban una función renal en estadio 1 o 2 (FG >60 ml/min/1,73 m²), niveles de urea y creatinina normales para su sexo y edad y sin anomalidades en el sedimento urinario.

Diversos autores han descrito el incremento de los valores de cistatina C con el aumento de la edad^{26,27}. Sin embargo, las poblaciones de estos estudios están formadas por un grupo heterogéneo de individuos de diferentes edades, incluyendo tanto a individuos sanos como a individuos con factores de riesgo.

Nosotros hemos diferenciado entre personas sanas y personas con factores de riesgo, observando cómo en el grupo C

los valores de cistatina C no aumentaban al incrementarse la edad, como describen algunos autores¹⁵⁻¹⁷; sin embargo, en el GR hemos observado lo contrario, que la cistatina C sí se incrementaba al aumentar la edad de los pacientes, al igual que lo publicado por otros autores²⁴, que han encontrado una importante asociación entre valores de cistatina C elevados y diversos factores de riesgo (aumento de la edad, de la presión arterial sistólica, de hemoglobina A_{1c}, de triglicéridos, disminución del cHDL y microalbuminuria, entre otros).

Así, dentro de este GR, en los pacientes con unos valores de cistatina C <0,718 mg/l, con un intervalo de edad entre 20 y 78 años y de FG entre 65 y 146 ml/min/1,73 m², se observa una correlación estadísticamente significativa entre los valores de cistatina C y la edad (R² = 0,283; p <0,05), al igual que lo que sucede con los pacientes con unos valores de cistatina C de 0,718-0,95 mg/l, con un intervalo de edad de 19-89 años y un FG de 64-123 ml/min/1,73 m², con una R² = 0,395 (p <0,05). De estos datos podríamos deducir que este aumento de cistatina C en los pacientes comprendidos en estos dos intervalos de edad se debería a los factores que causan una disminución del FG dependiente de la edad; sin embargo, hay que tener en cuenta que estos pacientes presentan factores de riesgo (hipertensión, diabetes e hiperlipemia) que aumentan la prevalencia de ERC. Además, observamos cómo esta tendencia se rompe cuando los valores de cistatina C son >0,95 mg/l, y no se encuentra una correlación estadísticamente significativa (p >0,05) entre la edad y los valores de cistatina C en este grupo, con una R² = 0,093, para un intervalo de edad de 51-86 años y de FG 60-99 ml/min/1,73 m², lo que sugiere que en estos pacientes el aumento de cistatina C, más que dependiente de la edad, es dependiente del tiempo de evolución de su patología y control, ya que es a partir de los 50 años cuando comienza la disminución del FG dependiente de la edad (aproximadamente 12 ml/min por década)²⁷. Si conociéramos con exactitud el tiempo de evolución de los factores de riesgo, esto nos podría indicar que los pacientes de más de 50 años serían los que tendrían un alto riesgo de desarrollar enfermedad vascular y ERC, debido a una peor evolución de su patología mantenida a lo largo de los años; de este modo se justificarían las cifras de cistatina C obtenidas por un mal control de su

patología. Los pacientes con niveles de cistatina C menores de 0,718 mg/l serían los que estarían bien controlados, mientras que los que presentaron una cistatina C entre 0,718 y 0,95 mg/l merecerían una especial atención, ya que serían los candidatos a presentar un riesgo de daño vascular y renal precoz.

La microalbuminuria es un marcador de disfunción renal ampliamente estudiado, ya que su presencia es un riesgo establecido de mortalidad, de alteraciones cardiovasculares y de resultados adversos, tanto en la población general como en pacientes con hipertensión y diabetes.

Algunos autores²⁵ han establecido una relación entre la elevación de cistatina C y la posterior aparición de microalbuminuria. Cuando nosotros cuantificamos la albúmina en orina en el GR, no encontramos correlación alguna entre los valores obtenidos de cistatina C y de albúmina en orina, ni diferencias estadísticamente significativas entre los valores de cistatina C en los pacientes con normoalbuminuria y microalbuminuria.

Sin embargo, la cuantificación de cistatina C en pacientes con FG 1 y 2, de acuerdo con los resultados obtenidos, pondría de manifiesto que los pacientes presentan daño renal y vascular temprano que no tienen microalbuminuria y que podrían beneficiarse de unas correctas medidas preventivas y terapéuticas, junto con aquellos pacientes que sí tienen microalbuminuria. La cuantificación seriada de ambos parámetros nos permitiría detectar a un mayor número de pacientes en estadios tempranos de ERC y nos indicaría cómo evoluciona la patología de estos pacientes, permitiendo adoptar medidas precoces para su control.

Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio se basa en la incapacidad de detectar el daño renal y vascular a través de métodos de referencia, como podría ser el empleo de isótopos radiactivos para medir la función renal o el grosor íntima-media para detectar el daño vascular al tratarse de un estudio descriptivo transversal. Tampoco pudimos conocer con exactitud el tiempo de evolución de los diferentes factores de riesgo en el GR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch EC, Hsu CH. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
2. Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;68(Suppl 99):S16-S19.
3. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular Risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;66(Suppl 92):S11-S15.
4. Foley RN, Wang C, Collins A. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1270-7.
5. S. Gracia R, Montañés J, Bover A, Cases R, Deulofeu AL, Martín de Francisco AI, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26(6):658-65.
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Corehs J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
9. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
10. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:219-26.
11. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
12. Levin A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2005;142:586-8.
13. Dworkin LD. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:551-3.
14. Roos JF, Doust J, Tett SE, Tett SE, Carl MJ, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
15. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function-A review. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:389-95.
16. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875-81.
17. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Invest* 1999;59:587-92.
18. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101.
19. Bruce AP, Robert GN, Betsy EP, Kristina LB, Andrzej SK, Bryan DM, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-12.

20. Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci* 2007; 105:1-5.
21. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum Cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998;44:2556-7.
22. Colle A, Tavera C, Prevot D, Leung-Tack J, Thomas Y, Manuel Y, et al. Cystatin C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection. A new avidin-biotin ELISA assay for its measurement. *J Immunoassay* 1992;13:47-60.
23. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Bagnis CI. Is serum cystatin C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med* 121;5:426-31.
24. Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Martín-Iranzo R, Fernández-Rodríguez E, Riesgo-García A, García-Casas J, et al. Cystatin C and cardiovascular risk in the general population. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(4):415-22.
25. Palatini P, Benetti E, Zainer A, Santonastaso M, Mazzer A, Cozzio S, et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension. *Nephron Clin Pract* 2009;113:309-1.
26. Eric L, Jacobien C, Donna S, Hans L, Dick Z, Gary C, et al. Factors influencing serum Cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
27. Hazel F, David N, Christopher P. Adult reference ranges for serum Cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000;37:49-59.

Diagnóstico y tratamiento precoz del carcinoma renal de riñón nativo en trasplante renal

T. García Álvarez¹, A. Mazuecos Blanca¹, N. Navas García², L. Calle García¹, E. Vallejos Roca³, A. Moreno Salazar¹, J. Soto Villalba⁴, R. Collantes Mateos¹, M. Rivero Sánchez¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

³ Servicio de Radiología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

⁴ Servicio de Urología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

Nefrología 2011;31(5):567-72

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10929

RESUMEN

Antecedentes: La frecuencia de tumores en pacientes con trasplante renal (TR) está aumentando. El carcinoma de células renales (CCR) en riñones nativos es uno de los más frecuentes y su evolución puede ser más agresiva que en la población general. **Objetivo:** Evaluar la incidencia y pronóstico del CCR en los pacientes sometido a trasplante renal de nuestra unidad. **Métodos:** Desde enero de 1997 hasta diciembre de 2009 se realizaron en nuestro hospital 683 TR. Para la detección precoz de esta patología, en todos los pacientes sometidos a trasplante realizamos una ecografía abdominal anual de forma sistemática. Los casos sospechosos se confirmaron con tomografía computarizada (TC) antes de proceder a la nefrectomía. **Resultados:** Por sospecha de CCR se realizaron 14 nefrectomías radicales en 12 pacientes. En 11 nefrectomías (correspondientes a 9 pacientes), el diagnóstico anatomopatológico fue de CCR (incidencia del 1,5%). Todos fueron diagnosticados en estadio T1N0M0. En los tres pacientes restantes, en los que no se detectó tumor, el diagnóstico fue de quiste renal complicado en el contexto de poliquistosis hepatorenal. En los pacientes con CCR, el tiempo en diálisis antes del diagnóstico fue de $36,7 \pm 24,3$ meses y el intervalo entre el TR y el diagnóstico fue de $39 \pm 25,8$ meses. Tras un seguimiento medio de $58,6 \pm 38,6$ meses, la evolución en todos ha sido excelente, sin recurrencia del tumor. **Conclusiones:** La realización de ecografías anuales permite un diagnóstico precoz del CCR. El tratamiento de esta patología en estadios iniciales se asocia con un excelente pronóstico en los pacientes con TR.

Palabras clave: Carcinoma de células renales. Riñón nativo. Trasplante renal.

Correspondencia: Teresa García Álvarez

Servicio de Nefrología.

Hospital Puerta del Mar.

Fernández Ballesteros, 2, 11.º B. 11009 Cádiz.

teresa_garcia_alvarez@yahoo.es

ildefonsovbv@arquitectosdecadiz.com

Early diagnosis and treatment of renal cell carcinoma of native kidney in kidney transplantation

ABSTRACT

Background: The frequency of malignancies in renal transplant (RT) patients is increasing. Renal cell carcinoma (RCC) of native kidneys is one of the most frequent and its outcome can be more aggressive than in general population. **Objective:** To evaluate the incidence and prognosis of RCC in renal transplant patients followed in our transplantation unit. **Methods:** Between January 1997 and December 2009, 683 patients underwent kidney transplant at our hospital. Ultrasonography of the native kidneys was annually performed in all renal transplant patients. When suspect solid masses were found at ultrasonography, patients underwent computed tomography. If the suspicion was confirmed, nephrectomy was performed. **Results:** 14 radical nephrectomies were performed in 12 patients due to suspect CCR. In 11 nephrectomies (corresponding to 9 patients), anatomopathologic diagnosis was CCR (incidence 1.5%). Histologic stage was T1N0M0 in all cases. In the other 3 RT, the diagnosis was complicated renal cyst. Those patients without carcinoma had polycystic kidney disease. The time on dialysis before CCR diagnosis was 36.7 ± 24.3 months and the interval between RT and diagnosis was 39 ± 25.8 months. After a mean follow-up of 58.6 ± 38.6 months, the outcome of all cases has been excellent, without tumor recurrence. **Conclusions:** Annual renal ultrasonography plays a key role in the early diagnosis of CRR. The early treatment of this pathology is associated with an excellent prognosis in RT patients.

Keywords: Renal cell carcinoma. Native kidney. Renal transplantation.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la supervivencia del paciente y del injerto renal ha aumentado en relación con la introducción de nuevos inmunosupresores y el mejor manejo de las compli-

caciones a corto y largo plazo¹. Sin embargo, esta mayor supervivencia, así como el progresivo incremento de la edad media de los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante renal (TR), han hecho que aumente la incidencia de cáncer en esta población^{1,2}.

Uno de los tumores cuya incidencia ha aumentado más es el carcinoma de células renales (CCR) en riñones nativos³. Su aparición se ha relacionado con diversos factores de riesgo como el tratamiento inmunosupresor, la edad, historia previa de CCR y la enfermedad renal quística adquirida (ERQA), entre otros³⁻⁶. Muchos estudios confirman que el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico influye de forma importante en el pronóstico, y que éste es mucho mejor en tumores pequeños⁵.

La ecografía abdominal es un método diagnóstico sencillo y útil en la detección precoz de estos tumores. Sin embargo, no existe aún consenso sobre la frecuencia óptima con la que deben realizarse estas exploraciones^{4,7}.

El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia y el pronóstico del CCR en los TR realizados en los pacientes de nuestro servicio desde enero de 1997 hasta diciembre de 2009, vigilados todos ellos para el desarrollo de estos tumores mediante ecografías anuales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde 1997, todos los pacientes que han recibido TR en nuestra unidad han sido seguidos regularmente con un protocolo de detección de neoplasias. Como prueba habitual de detección para el CCR en riñones nativos realizamos una ecografía abdominal anual de forma sistemática en todos los pacientes sometidos a TR. En los pacientes en los que ecográficamente se encuentran lesiones sospechosas de CCR, completamos el estudio con tomografía computarizada (TC) abdominal, y si esta sospecha se confirma, se procede a la nefrectomía y al estudio histopatológico de la pieza tumoral. Hemos analizado los resultados en los 683 TR realizados en nuestro hospital desde enero de 1997 hasta diciembre de 2009.

Se recogieron datos demográficos y clínicos de los pacientes con CCR como: edad, sexo, enfermedad renal primaria, modalidad de diálisis previa al TR, duración de la diálisis, número de TR, inmunosupresión recibida, tiempo desde el TR hasta el diagnóstico de CCR y función renal en el momento de la nefrectomía.

En relación con el diagnóstico de CCR, se analizaron la vía de abordaje quirúrgico, la localización, el tamaño, el tipo histológico y el grado del tumor. Este último se estratificó según la clasificación internacional TNM⁸, y en los carcinomas de células claras, el grado nuclear se clasificó según los criterios propuestos por Fuhrman⁹.

También se valoró la coexistencia de ERQA, la aparición de tumores en otras localizaciones, así como si se realizó modificación del tratamiento inmunosupresor tras el diagnóstico de CCR. Finalmente, recogimos la evolución de los pacientes tras la nefrectomía, analizando recurrencia o no del tumor, supervivencia y función renal durante el seguimiento.

Los resultados aparecen expresados como mediana y media $\pm$ desviación estándar para variables cuantitativas, y como frecuencia absoluta y/o relativa para variables cualitativas.

RESULTADOS

Por sospecha de CCR, se realizaron 14 nefrectomías radicales en 12 pacientes. En tres pacientes, sometidos cada uno de ellos a una nefrectomía unilateral, no se encontraron tumores. Estos tres enfermos tenían como enfermedad renal primaria poliquistosis hepatorenal. Como en todos, en estos tres casos se realizó también una TC prenefrectomía, con el diagnóstico de masa renal quística Bosniak III. En los tres se realizó, además, una ecografía Doppler con ecopotenciador (con hexafluoruro de azufre como contraste i.v.), que fue indicativa de neoplasia en dos casos, y dudosa en el tercero. Finalmente, se realizó la nefrectomía en los tres, y el diagnóstico anatomopatológico fue de quiste renal complicado.

En los nueve sometidos a TR restantes (siete pacientes con nefrectomía unilateral y dos con nefrectomía bilateral) se detectaron 11 casos de CCR (cinco carcinomas de células claras, cinco carcinomas papilares y un carcinoma de células cromóforas). En los dos pacientes con nefrectomía bilateral, en uno de ellos se realizó nefrectomía bilateral por CCR bilateral en el mismo acto quirúrgico, y el otro, al año de la primera nefrectomía, fue sometido a una segunda por aparición de otro CCR en el riñón contralateral.

En nuestra serie, la incidencia de CCR de riñones nativos ha sido del 1,5%. Las características demográficas de los pacientes con CCR aparecen recogidas en la tabla 1. En el momento del diagnóstico del tumor, todos los pacientes, salvo uno, llevaban más de seis años en tratamiento renal sustitutivo con diálisis y trasplante. No hubo ningún caso de nefropatía por analgésicos y sólo un paciente tenía una ERQA.

Todos los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor con micofenolato mofetil y anticalcineurínicos desde el TR. Sólo uno de ellos recibía tratamiento con ciclosporina A, estando el resto con tacrolimus. Tres pacientes recibieron inducción con anticuerpos anti-CD25. Ningún paciente tenía antecedentes de episodios de rechazo agudo. Todos los pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo éste un hallazgo casual en la ecografía abdominal sistemática.

Las características de los tumores se exponen en la tabla 2. En todos los casos se realizó nefrectomía radical: en siete por

Tabla 1. Características de los pacientes

	n	Mediana	Media $\pm$ DE (rango)
Sexo (M/H)	5/4		
Edad al TR (años)		47	48.5 $\pm$ 11.1 (28-66)
Tº diálisis pre-TR (meses)		31	36 $\pm$ 24.3 (14-82)
Tipo de diálisis (DP/HD)	1/8		
Etiología ERC:			
No filiada	4		
GNM IgA	2		
NIC	1		
Nefroangiosclerosis	1		
Amiloidosis	1		
Número TR (1º/2º)	7/2		
Ttº IS inicial:			
AntiCD25+E+Tac+MMF	3		
E+Tac+MMF	5		
E+Tac+MMF	1		
Edad al Dº de CCR (años)		53	53 $\pm$ 11,8 (29-72)
Tº desde el TR al CCR (meses)		52	39 $\pm$ 25 (4-66)
Ttº IS al Dº de CCR:			
E+Tac+MMF	8		
E+CsA+MMF	1		
Crp al Dº de CCR (mg/dl)		1.3	1,47 $\pm$ 0,5 (0,8-2,4)
Crp al final seguimiento (mg/dl)		1	1,12 $\pm$ 0,3 (0,7-1,5)
Tº seguimiento tras nefrectomía (meses)		68	58,6 $\pm$ 38,6 (15-110)

DE: desviación estándar; M: mujer; H: hombre; TR: trasplante renal; Tº diálisis pre-TR: tiempo en diálisis hasta el trasplante; DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; ERC: enfermedad renal crónica; GNM IgA: glomerulonefritis mesangial IgA; NIC: nefropatía intersticial crónica; Ttº IS: tratamiento inmunosupresor; E: esteroides; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; Dº: diagnóstico; Crp: creatinina plasmática; Tº seguimiento tras nefrectomía: tiempo de seguimiento desde la nefrectomía.

laparotomía (aquellos casos más antiguos en los que aún no se había incorporado la laparoscopia en nuestro hospital), en tres por vía laparoscópica, y en un paciente fue necesaria la conversión a cirugía abierta por complicaciones de la cirugía laparoscópica. El tamaño medio del tumor fue de $2,6 \pm 0,45$ cm (1,3-5). Todos los tumores, salvo uno, fueron inferiores a 3,5 cm de diámetro. Todos los casos de CCR fueron diagnosticados en estadio T1N0M0. En los cinco carcinomas de células claras, el grado nuclear de Furhman fue II.

En todos los pacientes se procedió a una modificación del tratamiento inmunosupresor. En cinco de ellos se realizó conversión del anticalcineurínico a un inhibidor de m-TOR, con buena tolerancia en todos, salvo en un caso en el que hubo que reintroducir el anticalcineurínico por edemas incontrolables y proteinuria. En los cuatro casos restantes el uso de inhibidores de m-TOR estaba contraindicado (insuficiencia renal y/o proteinuria), por lo que se realizó descenso del tratamiento inmunosupresor, con disminución de la dosis del anticalcineurínico y/o micofenolato mofetil, o suspensión de este último.

Tras un seguimiento medio de $58,6 \pm 38,6$ meses (15-110), la evolución en todos ha sido excelente, con una supervivencia del paciente del 100% y sin recurrencia del tumor. Tres de los pacientes han sido diagnosticados posteriormente de un nuevo tumor en otra localización (dos fueron diagnosticados de carcinoma basocelular de piel y en otro se diagnosticó un tumor vesical y un carcinoma basocelular de piel).

En cuanto a la evolución del injerto renal, dos pacientes precisaron nueva inclusión en diálisis por nefropatía crónica del injerto, ya diagnosticada antes del hallazgo de CCR. La reinclusión en diálisis fue a los 44 y 47 meses, respectivamente, desde el diagnóstico del CCR. En el resto, la función renal es óptima, con una cifra media de creatinina sérica de $1,12 \pm 0,3$ mg/dl (0,7-1,5) al final del seguimiento.

DISCUSIÓN

La mayor supervivencia de los pacientes sometidos a TR, así como el progresivo aumento de la edad media de los pa-

Tabla 2. Características de los carcinomas de células renales

	n	Mediana	Media ± DE (rango)
Localización:			
Derecho	3		
Izquierdo	4		
Bilateral	2		
Vía quirúrgica:			
Laparoscopia	3		
Laparotomía	7		
Ambas técnicas	1		
Tamaño tumoral (cm)		2,5	2,6 ± 0,4 (1,3 -5)
Tipo histológico:			
Carcinoma de células claras	5		
Carcinoma papilar	5		
Carcinoma cromóforo	1		
Clasificación TNM:			
pT1a N0 M0	10		
pT1b N0 M0	1		

CCR: carcinoma de células renales; pT1a: tumor menor de 4 cm, limitado al riñón; pT1b: tumor mayor de 4 cm, pero menor de 7 cm, limitado al riñón; N0: sin metástasis en los nódulos linfáticos regionales; M0: sin metástasis a distancia.

cientes incluidos en lista de espera de TR, ha hecho que complicaciones a largo plazo, como la enfermedad cardiovascular y el cáncer, adquieran cada vez mayor importancia en esta población². Aunque la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en estos pacientes, la incidencia de cáncer ha aumentado considerablemente en los últimos años, en especial en los receptores de mayor edad¹.

El riesgo de desarrollar una neoplasia está aumentado en el paciente con enfermedad renal crónica, en general. Entre los principales factores de riesgo asociados se pueden incluir la edad, la exposición previa a agentes oncogénicos (tabaco, alcohol, exposición solar), la predisposición genética, así como la etiología de la enfermedad renal, el tiempo en diálisis y la disfunción inmune de la uremia²⁻⁶. No obstante, la incidencia de cáncer es aún mayor tras el TR debido, principalmente, al papel de la inmunosupresión, junto a otros factores como la reactivación de virus con potencial oncogénico, la edad en el momento del trasplante y el tiempo transcurrido desde éste¹⁻⁵. Por otro lado, el cáncer en el paciente sometido a TR se caracteriza, por lo general, por un comportamiento más agresivo, con una progresión más rápida y una peor respuesta al tratamiento^{3,5}.

Los tumores más frecuentes en la población sometida a TR son los tumores de piel, los genitourinarios y los trastornos linfoproliferativos. Kasiske, et al. encuentran que la incidencia de los tumores de piel no melanocíticos, del sarcoma de Kaposi y del linfoma no hodgkiniano es 20 veces superior a

la de la población general⁴. En los últimos años se ha observado también un aumento en la aparición de CCR en riñón nativo en pacientes sometidos a TR, que es 10-100 veces más frecuente que en la población general³. Su incidencia es muy variable, y oscila entre un 0,3 y un 4,8% según las series, debido probablemente a que aún no existe acuerdo en la forma de realizar el cribado diagnóstico de esta enfermedad⁵.

Se han asociado varios factores de riesgo con la aparición de CCR en la población sometida a TR como son el tratamiento inmunosupresor, tiempo en diálisis, edad, historia previa de CCR, abuso de analgésicos, y la ERQA^{3-6,10-13}. En nuestra experiencia, el tiempo en tratamiento renal sustitutivo fue prolongado en casi todos los casos, con una mediana de 31 meses en diálisis previo al TR y de 52 meses desde el TR hasta el desarrollo del CCR. De nuestros pacientes, sólo uno tenía ERQA, y era el que llevaba más tiempo en diálisis (82 meses) antes del diagnóstico de CCR. Esta entidad se considera un factor independiente de riesgo de CCR, aunque su ausencia no lo excluye¹⁴, como comprobamos en nuestra serie.

El curso de CCR en el TR es más agresivo que en la población general, con un pronóstico menos favorable y una peor respuesta al tratamiento^{5,15}. Por otro lado, muchos estudios confirman que el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico influye de forma importante en la evolución de la enfermedad, y que el pronóstico es mucho mejor en tumores menores de 3 cm de diámetro⁵. Sabemos también que el tratamiento de esta patología en estadios iniciales se asocia con una excelente evolución, de ahí, por tanto, la importancia del

diagnóstico precoz de este cuadro, especialmente en los pacientes con TR^{5,16,17}.

La ecografía abdominal es un método diagnóstico sencillo y no invasivo, útil en la detección del CCR en el riñón primitivo de los pacientes con TR. Sin embargo, las guías de las Sociedades americanas y europeas de nefrología y urología aún no han establecido con qué frecuencia deben realizarse estas exploraciones para la detección precoz de CCR de riñones nativos en TR^{4,7}. Algunos grupos aconsejan realizar estudios ecográficos anuales en los pacientes asintomáticos, y semestralmente en pacientes de alto riesgo^{5,15}. Otros autores, en cambio, los realizan cada tres años³. En nuestra experiencia, todos los pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo éste un hallazgo casual en el cribado habitual que llevamos a cabo en nuestra unidad. La realización anual de ecografía nos permitió diagnosticar muy precozmente todos los casos.

En nuestro estudio, igual que se describe en otras series^{10,18}, los tres casos de falsos positivos fueron pacientes con poliquistosis hepatorenal con quistes complicados Bosniak III, lo cual resalta la dificultad del diagnóstico de CCR en esta patología, dado que esas dos lesiones no son siempre fáciles de distinguir. Según la clasificación Bosniak para masas quísticas renales, un estadio III, como en nuestros pacientes, es de alto riesgo de lesión maligna¹⁹. Por otro lado, la incidencia de CCR en pacientes poliquísticos con quistes complicados puede ser elevada (hasta de un 50% según Schwarz, et al.)²⁰. Por todo ello, en los pacientes con quistes renales Bosniak III se aconseja la realización de nefrectomía, como finalmente decidimos en nuestros casos^{20,21}.

Entre los factores pronósticos más importantes del CCR, además del tamaño del tumor, se encuentran la estadificación (clasificación TNM) y el grado nuclear de Fuhrman^{9,10}. Así, la supervivencia a los cinco años varía claramente según el estadio TNM; ésta es del 90-100% en el estadio I (T1N0M0), mientras que en el estadio IV es menor del 10%, si ya existen metástasis a distancia^{17,22}. Según el grado nuclear de Fuhrman, los CCR se dividen en bajo (I y II) y alto (III y IV) grado. En nuestra serie, el diagnóstico precoz mediante ecografía ha permitido que, en el momento del diagnóstico, los tumores fueran de pequeño tamaño, todos en estadio T1N0M0 y con bajo grado nuclear de Fuhrman. Esto, con toda probabilidad, ha influido en la excelente evolución observada.

Un paciente de nuestra serie, tras una primera nefrectomía por CCR, desarrolló otro CCR en el riñón contralateral un año después y otros tres pacientes fueron diagnosticados con posterioridad al CCR de tumores en otras localizaciones. Ello sugiere que estos enfermos tienen una mayor predisposición a desarrollar cáncer, como han observado también otros grupos¹¹. En estos pacientes, por tanto, creemos que hay que ser especialmente cuidadosos en el seguimiento y vigilancia de otras posibles nuevas neoplasias.

La asociación del tratamiento inmunosupresor con un mayor riesgo de tumores en el paciente sometido a trasplante es bien conocida²³. Los inhibidores de la calcineurina se han relacionado, en general, con un aumento en la incidencia de cáncer y, en algún estudio, se ha encontrado que esta incidencia es mayor con tacrolimus que con ciclosporina²⁴. En nuestro caso, casi todos los pacientes estaban en tratamiento con tacrolimus, aunque ello es lo esperable teniendo en cuenta que ésta es la pauta de inmunosupresión más habitual en el período de tiempo en el que se desarrolla el estudio. Por el contrario, los inhibidores de la señal de proliferación han demostrado tener un papel antitumoral. Varios estudios han comunicado que los inhibidores de m-TOR pueden ser beneficiosos en el tratamiento del sarcoma de Kaposi, cáncer de piel recurrente, carcinoma de células renales y otros tumores sólidos²⁵⁻²⁹. En todos nuestros pacientes se procedió a una modificación del tratamiento inmunosupresor, con conversión del anticalcineurínico a inhibidores de m-TOR en los pacientes en los que fue posible, y descenso de la inmunosupresión en todos ellos. Esto, junto al tratamiento quirúrgico precoz del CCR, probablemente ha contribuido también a nuestros buenos resultados.

La evolución en todos los pacientes ha sido excelente, con una supervivencia del 100%, y sin que la enfermedad haya recurrido durante el tiempo de seguimiento. Aunque el número de pacientes es pequeño, nuestra experiencia muestra que, a pesar de la mayor incidencia de CCR en el paciente sometido a TR en comparación con la población general, el pronóstico de esta enfermedad es excelente si el tratamiento se realiza en estadios iniciales. Por todo ello, consideramos conveniente la realización de una ecografía abdominal anual en los pacientes sometidos a TR como método de detección precoz del CCR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009;87(Suppl 8):S19-22.
2. Kanter J, Pallardó LM, Crespo JF, Gavela E, Beltrán S. Diagnóstico de neoplasias en una consulta de trasplante renal. *Nefrología* 2009;29(4):311-7.
3. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon W, Brown RS, Danovitch GM. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(Suppl 15):S1-S86.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4(6):905-13.
5. Filocamo MT, Zanazzi M, Li Marzi V, Guidoni L, Villari D. Renal cell carcinoma of native kidney after renal transplantation: clinical relevance of early detection. *Transplant Proc* 2009;41(10):4197-201.
6. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. *Am J Transpl* 2009;9(Suppl 3):S1-S155.

7. Expert Group on Renal Transplantation. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 43).
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
9. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Overview of the prognosis and treatment of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655-63.
10. Tillou X, Demailly M, Hakami F, Westeel PF, Saint F. *De novo* renal carcinoma in renal transplant recipients: effect of early treatment. *Transplant Proc* 2009;41(8):3314-6.
11. Szmjdt J, Durlik M, Galazka Z, Nazarewski S, Górnicka B. Low-stage renal carcinoma of the native kidney in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34(2):583-4.
12. Goh A, Vathsala A. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am J Transpl* 2011;11(1):86-92.
13. Shapiro R, Kaplan B. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am J Transpl* 2011;11(1):10.
14. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 1997;158(1):42-4.
15. Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y. *De novo* renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer* 2005;103(2):251-7.
16. Ianhez LE, Lucon M, Nahas WC, Sabbaga E, Saldanha LB. Renal cell carcinoma in renal transplant patients. *Urology* 2007;69(3):462-4.
17. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173(6):1889-92.
18. Sasagawa I, Terasawa Y, Ishizaki M, Takahashi H, Suzuki K, Imai K, et al. Comparison of ultrasonography, computerized tomography and angiography in dialysis patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 1992;49:206.
19. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005;66:484-8.
20. Schawarz A, Vatandaslar S. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:750-6.
21. Scandling J. Acquired cystic kidney disease and renal cell cancer after transplantation: time to rethink screening? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:621-2.
22. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malgi S, Wood L. Validation and extension of the memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):832-41.
23. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(9):511-9.
24. Navarro MD, López-Andreu M, Rodríguez-Benot A, Agüera ML, Del Castillo D. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2008;40(9):2936-40.
25. Garnock-Jones KP, Keating GM. Everolimus: in advanced renal cell carcinoma. *Drugs* 2009;69(15):2115-24.
26. Ruangkanhasetr P, Kanjanapayak B, Jungmeechoke K. Prolonged survival in renal transplant recipient with advanced renal cell carcinoma by everolimus and sorafenib. *Nephrology (Carlton)* 2011;16(1):118-9.
27. Campistol J, Albanell J, Arns W, Boletis I, Dantal J. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies-clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 1):i36-41.
28. Reddy GK, Mughal TI, Rini BI. Current data with mammalian target of rapamycin inhibitors in advanced-stage renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2006;5(2):110-3.
29. Hernández D, Martínez D, Gutiérrez E, López V, Gutiérrez C. Evidencias clínicas sobre el uso de los fármacos anti-mTOR en el trasplante renal. *Nefrología* 2011;31(1):27-34.

Eficiencia diagnóstica de la predicción de concentraciones de digoxina en función de la tasa de filtración glomerular mediante un modelo hiperbólico

J. González-López¹, J.C. Tutor²

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS). Santiago de Compostela. A Coruña

² Unidad de Monitorización de Fármacos. Laboratorio Central. Hospital Clínico Universitario. Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS). Santiago de Compostela. A Coruña

Nefrología 2011;31(5):573-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.10893

RESUMEN

Objetivos: Los pacientes con insuficiencia renal presentan una prevalencia elevada de dosis inapropiadas y de concentraciones elevadas de digoxina, y se ha recomendado el ajuste de la dosificación en función de la tasa de filtración glomerular (TFG). El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el grado de dependencia con respecto a la TFG del aclaramiento total (CL) de digoxina, y la eficiencia diagnóstica de un modelo predictivo para la concentración sérica de digoxina en el estado de equilibrio (Css) en función de la TFG estimada por la ecuación de Cockcroft-Gault. **Métodos:** En 400 pacientes ambulatorios tratados por vía oral con digoxina se determinaron las Css séricas (inmunoanálisis de polarización de fluorescencia, Abbott Laboratories), calculándose el CL total. La predicción de Css se hizo mediante un modelo hiperbólico desarrollado por Konishi, et al. (*J Clin Pharm Ther* 2002;27:257), y las constantes de la ecuación fueron modificadas para la población caucásica. **Resultados:** Sólo el 26% de la variabilidad interindividual del CL de digoxina puede ser explicado por diferencias de la TFG, y este hecho constituye una seria limitación para los modelos predictivos derivados. Se obtuvo una eficiencia diagnóstica del 65% para los modelos predictivos original y modificado en la clasificación correcta de las Css predichas como subterapéuticas, terapéuticas o supratrapéuticas con respecto a las Css obtenidas. **Conclusiones:** La eficiencia diagnóstica obtenida en la predicción de las concentraciones séricas de digoxina en función de los valores estimados de TFG es inaceptable para el ajuste de la dosificación del fármaco en la práctica clínica.

Palabras clave: Aclaramiento de digoxina. Concentraciones predichas. Ajuste de dosificación. Tasa de filtración glomerular.

Correspondencia: Jose Carlos Tutor Valcarce

Unidad de Monitorización de Fármacos. Laboratorio Central.
Hospital Clínico Universitario. Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS).
17706 Santiago de Compostela. A Coruña.
josecarlostutor@redfarma.org
jocatuva@hotmail.com

Diagnostic accuracy of a hyperbolic model in predicting digoxin concentrations based on glomerular filtration rates ABSTRACT

Background: Inappropriate doses and high serum concentrations of digoxin are highly prevalent in patients with renal impairment, and the drug dosage adjustment according to the glomerular filtration rate (GFR) is recommended. The aim of our study was to evaluate the dependence degree of digoxin total clearance (CL) on GFR, and the diagnostic efficiency of a predictive model for serum digoxin steady-state concentrations (Css) from estimated GFR by Cockcroft-Gault formula. **Methods:** In 400 outpatients treated orally with digoxin, serum Css were determined (fluorescence polarization immunoassay from Abbott Laboratories), and total CL was calculated. The prediction of Css was carried out using a hyperbolic model developed by Konishi et al in Japan (*J Clin Pharm Ther* 2002;27:257), and the constants of the equation were modified for a Caucasian population. **Results:** Only 26% of the digoxin CL interindividual variability may be explained by differences in GFR, and this fact is a serious limitation for the derived predictive models. A 65% diagnostic efficiency was obtained for original and modified hyperbolic models in the correct classification of predicted Css as subtherapeutic, therapeutic or supratherapeutic with respect to obtained Css concentrations. **Conclusions:** The diagnostic efficiency obtained in the prediction of serum digoxin concentrations from estimated GFR values is unacceptable for the drug dosage adjustment in clinical practice.

Keywords: Digoxin clearance. Predicted concentrations. Dosage adjustment. Glomerular filtration rate.

INTRODUCCIÓN

La digoxina se utiliza desde hace más de dos siglos, y la preocupación por su toxicidad se remonta a los comienzos de su introducción en terapéutica. Sin embargo, teniendo en cuenta

su efecto beneficioso sobre la reducción de la mortalidad y hospitalización de pacientes con insuficiencia cardíaca progresiva, su relación coste-efectividad y su fácil disponibilidad en todo el mundo, la digoxina no debe ser considerada un fármaco del pasado, sino más bien un fármaco del presente y, probablemente, del futuro¹.

Habitualmente la digoxina se administra por vía oral, alcanzando la concentración sérica máxima a las dos o tres horas posteriores a la administración de la dosis, aunque para su monitorización terapéutica se utiliza la concentración valle (inmediatamente antes de la próxima dosis), o al menos una vez finalizada la fase de distribución². La determinación de la concentración sérica de digoxina es fundamental para un uso seguro y adecuado del fármaco, que presenta un estrecho índice terapéutico, lo cual es la razón principal de morbilidad y mortalidad asociadas con su empleo; actualmente se recomienda que la dosificación se haga para alcanzar concentraciones séricas comprendidas entre 0,5 y 1,1 ng/ml^{1,3-5}. Una importante fracción de la dosis absorbida de digoxina es eliminada por los riñones, siendo su aclaramiento sistémico un importante determinante de la dosis de mantenimiento^{1,6}, por lo que frecuentemente el deterioro de la función renal es la causa de aparición de efectos tóxicos¹.

La tasa de filtración glomerular (TFG) es ampliamente aceptada como una medida adecuada de la función renal, y el ajuste de la dosificación de digoxina en función de la TFG es un hecho ampliamente recomendado en la bibliografía⁶⁻¹¹; sin embargo, estudios recientes sugieren una frecuente dosificación inapropiada de digoxina en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal^{7,12}. Utilizando procedimientos farmacocinéticos convencionales para el cálculo del aclaramiento (CL) y la predicción de la concentración de digoxina, se han realizado previamente estudios comparativos de la estimación de la TFG en función la cistatina C¹³ y creatinina mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)^{13,14}. En el presente artículo, con los datos obtenidos en 400 pacientes adultos, se indica la eficiencia diagnóstica de un modelo hiperbólico para la estimación de la concentración de digoxina en función de la TFG¹⁵.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudió un grupo de 400 pacientes de ambos sexos (158 hombres y 242 mujeres) con insuficiencia cardíaca, y presentando una edad media ($\pm$ desviación estándar de la media [DEM]) de $78,6 \pm 0,64$ años (rango, 24-97 años), que fueron atendidos en forma ambulatoria en los servicios de urgencias, cardiología y medicina interna de nuestro hospital. En todos los casos recibían digoxina por vía oral en forma de tabletas, con una dosificación de 0,125-0,25 mg/24-48 horas y que no había sido cambiada al menos desde hacía 20 días antes de la toma de las muestras de sangre. Ésta se hizo después que se

completase la fase de distribución, 24-48 horas después de la última dosis, por lo que los niveles de digoxina corresponden a la concentración mínima del estado de equilibrio (Css). El estudio se realizó de acuerdo con las normas de buenas prácticas para investigación en humanos de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

La concentración sérica de digoxina se determinó por inmunoanálisis de polarización de fluorescencia, utilizando reactivos de Abbott Laboratories (Abbott Park, EE.UU.). La determinación de creatinina sérica se hizo en un Advia 2400 Chemistry System (Siemens Health Care Diagnostics Inc., Newark, EE.UU.). La cistatina C se determinó por PENIA (Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay) en un nefelómetro BN ProSpec (Siemens Health Care Diagnostics, Inc.). La estimación de la TFG mediante las concentraciones séricas de creatinina y cistatina C se hizo mediante el empleo de las fórmulas de Cockcroft-Gault¹⁶ y de Hoeck, et al.¹⁷, respectivamente. El aclaramiento aparente de la digoxina se calculó mediante un procedimiento farmacocinético convencional¹⁸: $CL = (dosis/intervalo\ dosificación)/Css$, expresando los resultados en ml/min. La predicción de la concentración de digoxina se hizo de acuerdo con el modelo hiperbólico de Konishi, et al.¹⁵: $Css/D = 1/(2,22\ TFGCG + 25,7)$, en donde Css = nivel de digoxina (ng/ml), D = dosis (μ g/día) y $TFGCG$ = TFG estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (ml/min).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa StatGraphics Plus (v.5.0), utilizando la prueba de Shapiro-Wilks para la evaluación de la distribución de los datos. En caso de distribución gaussiana se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, y en caso contrario el coeficiente de correlación de Spearman. El análisis de regresión se hizo por el método no paramétrico de Passing-Bablok. El ajuste hiperbólico de la relación entre el cociente $Css/dosis$ y la $TFGCG$ se hizo mediante al programa Microcalc Origin® (v. 8.0).

RESULTADOS

En un grupo de 300 de los pacientes estudiados (120 hombres y 180 mujeres) con una edad de $79,2 \pm 0,5$ años (rango, 24-97 años), se encontraron correlaciones significativas de las Css de digoxina, CL de digoxina, y cociente CL digoxina/TFG, con la TFG como se indica en la figura 1. De acuerdo con trabajos previos^{9,11,12}, las Css de digoxina presentaron una correlación inversa con la TFG (figura 1A). Sin embargo, aunque el CL de digoxina es significativamente dependiente de la TFG (figura 1B), el modesto coeficiente de determinación ($r^2 = 0,257$) entre ambas variables indica que únicamente un 26% de la variabilidad interindividual del CL de digoxina podría ser explicado en función de la variación de la TFG¹⁹. Una dicotomía de los datos en función del sexo,

la normalización del CL digoxina por kg de peso (ml/min/ μ g), o la utilización de las ecuaciones MDRD con cuatro o seis variables para la estimación de la TFG, no introdujeron una mejora significativa para este coeficiente de determinación. Para valores de TFG menores de 70 ml/min se produciría un aumento de tipo exponencial de la proporción relativa del CL no renal con respecto al CL total de digoxina, como se pone de manifiesto en la figura 1C.

En 60 de estos pacientes se determinaron las concentraciones séricas de cistatina C, y las correlaciones obtenidas entre CL de digoxina y la TFG estimada por creatinina ($r = 0,403$; $p < 0,005$) y cistatina C ($r = 0,500$; $p < 0,005$), sugieren una modesta mejora del coeficiente de determinación entre CL de digoxina y la TFG estimada por cistatina C.

Como Konishi et al.¹⁵ desarrollaron su modelo predictivo en un grupo de población japonesa con vistas a su optimización se calcularon las constantes de la ecuación hiperbólica para nuestro grupo de 300 pacientes, obteniendo la expresión: $C_{ss}/D = 1/(2,42 \pm 0,18 \text{ TFGCG} + 29,44 \pm 4,06)$. En la figura 2 se indican los resultados obtenidos en el grupo de los 100 pacientes restantes (38 hombres y 62 mujeres) con una edad de $77,2 \pm 1,0$ años (rango, 24-92 años), para la relación entre las concentraciones de digoxina obtenidas experimentalmente y las predichas mediante el modelo original de Konishi, et al.¹⁵ y el modelo modificado para nuestro grupo poblacional de 300 pacientes. Las concentraciones de digoxina predichas por el modelo original fueron por término medio un 10% mayores que las proporcionadas por el modelo modificado para nuestro grupo de población (figura 2A). La diferencia proporcional entre las concentraciones predichas por ambos modelos (expresada como cociente) presentó una correlación altamente significativa de signo negativo con la TFG como se indica en la figura 3.

Se obtuvieron modestos coeficientes de correlación y una amplia dispersión entre las concentraciones de digoxina obtenidas y predichas por los modelos de estimación original (figura 2B) y modificado (figura 2C), presentando las concentraciones obtenidas y las predichas por ambos modelos una concordancia del 65% en su clasificación como subterapéuticas, terapéuticas o supratrapéuticas.

DISCUSIÓN

En la actualidad distintos autores²⁰⁻²⁴, así como la US Food and Drug Administration y la National Kidney Foundation²², recomiendan el uso de la ecuación de Cockcroft-Gault para la estimación de la TFG en estudios farmacocinéticos y para ajustes posológicos.

Consecuentemente, en el presente estudio la estimación de la TFG se hizo mediante la ecuación de Cockcroft-Gault¹⁶, que

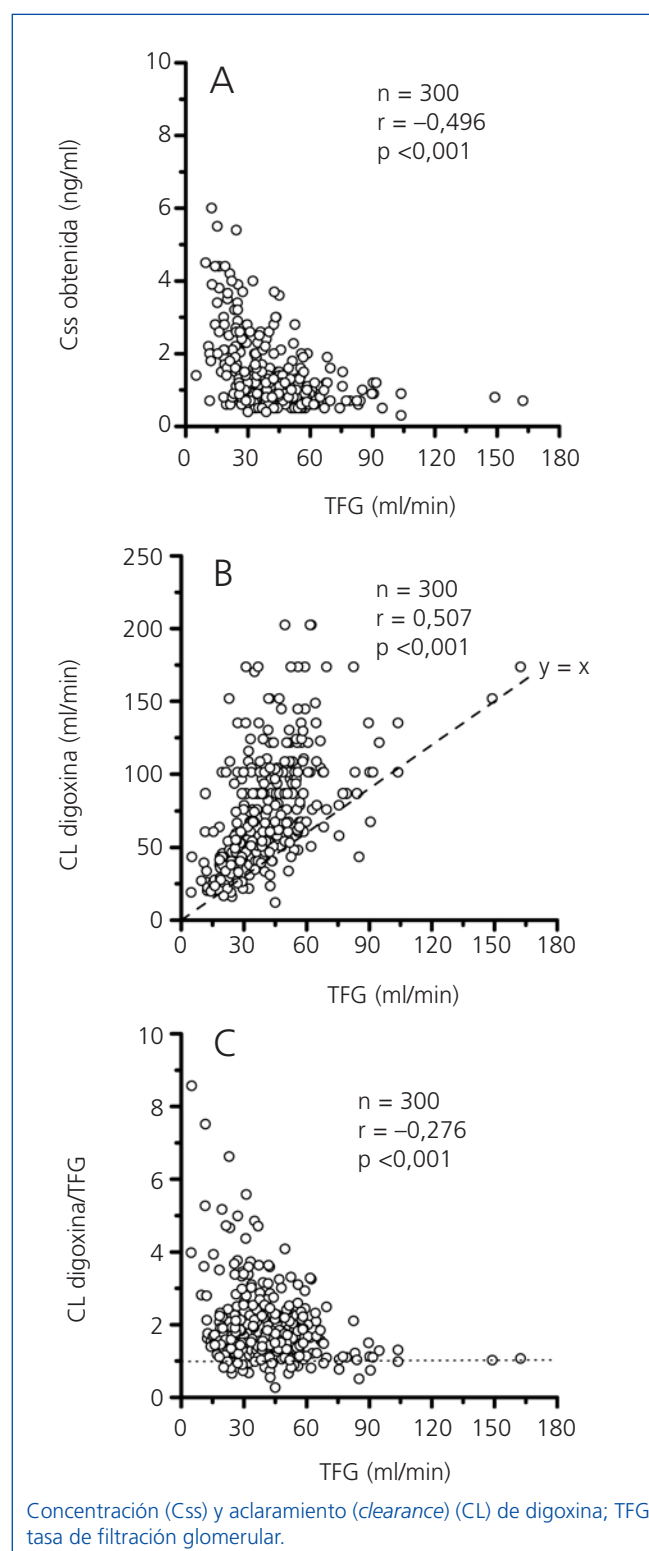


Figura 1. Correlación entre tasa de filtración glomerular y concentración de digoxina obtenida (A), aclaramiento de digoxina (B) y relación aclaramiento de digoxina/tasa de filtración glomerular (C).

es también el método utilizado por Konishi, et al.¹⁵ para el desarrollo de su modelo predictivo.

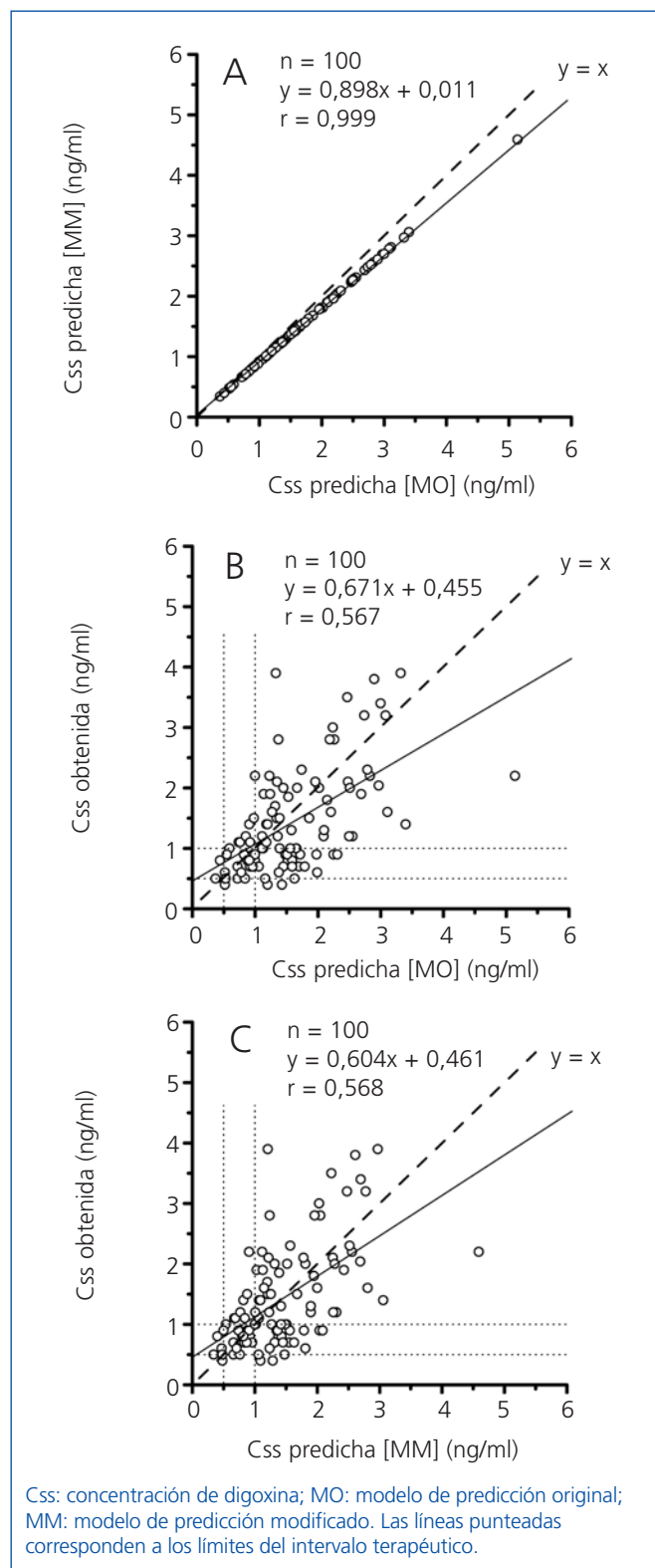


Figura 2. Correlación y regresión entre Css predicha [MO] y Css predicha [MM] (A), Css predicha [MO] y Css obtenida (B) y Css predicha [MM] y Css obtenida (C).

Estudios recientes han puesto de manifiesto que pacientes con mayor o menor grado de insuficiencia renal reciben fre-

cuentemente dosis inadecuadas de digoxina^{7,12}, y en estos casos la estimación de la TFG permitiría un mejor ajuste de la dosificación⁶⁻¹¹. De acuerdo con estudios previos^{9,11,12}, en nuestros pacientes se encontró una correlación inversa de la concentración de digoxina con la TFG (figura 1A), con una prevalencia del 54% de casos con inadecuada dosificación de digoxina (de los cuales un 94% tenían TFG <60 ml/min) y presentaban concentraciones séricas mayores de 1,1 ng/ml, que se considera el límite de seguridad en el tratamiento crónico^{1,3-5}. En este sentido, debe indicarse que los pacientes de edad avanzada con disfunción renal son particularmente susceptibles a presentar elevadas concentraciones de digoxina, con mayor predisposición a toxicidad cardíaca, lo que aumenta, en consecuencia, el riesgo de mortalidad²⁵.

Sin embargo, los resultados indicados en la figura 1B muestran el pobre coeficiente de determinación ($r^2 = 0,257$) existente entre el CL de digoxina y la TFG, lo que indica que las diferencias de esta variable sólo explicarían el 26% de la variabilidad interindividual del CL de digoxina. Aunque previamente se ha señalado que la concentración sérica de cistatina C presenta algunas ventajas sobre la de creatinina en la estimación de la TFG para la predicción de niveles de digoxina^{10,13}, el uso de cistatina C para la estimación de la TFG no mejoró a efectos prácticos el coeficiente de determinación entre esta variable y el CL de digoxina. Por otra parte, los resultados indicados en la figura 1C muestran que para una TFG <60-70 ml/min aumenta significativamente la variabilidad interindividual del cociente CL digoxina/TFG, con un incremento significativo de la proporción relativa del CL no renal con respecto a CL total del fármaco. Estos resultados ya indicarían *a priori* que en pacientes con TFG <60-70 ml/min existen factores claramente limitantes para una correcta predicción de las concentraciones (o dosis) de digoxina en función de la TFG.

Las concentraciones de digoxina predichas por el modelo original de Konishi, et al.¹⁵ fueron, por término medio, un 10% mayores que las predichas por el modelo modificado para nuestro grupo de población (figura 2A), aunque en ningún caso se alcanzó una diferencia del 15%, que es el límite de desviación aceptado según las normas de validación de métodos para determinación de fármacos y sus metabolitos en medios biológicos²⁶. Debe considerarse la posibilidad de una mayor biodisponibilidad de las tabletas administradas a los pacientes japoneses, así como la diferente metodología analítica utilizada por nosotros para la determinación de digoxina. Sin embargo, como a medida que disminuye la TFG aumenta la diferencia proporcional entre las concentraciones predichas por ambos modelos (figura 3), así como la proporción relativa del CL no renal con respecto al CL total de digoxina (figura 1C), las mayores concentraciones predichas por el modelo original podrían deberse a un menor CL no renal de la digoxina en la población japonesa.

La eficiencia diagnóstica de una prueba de laboratorio es el porcentaje del total de resultados que son verdaderos (exclu-

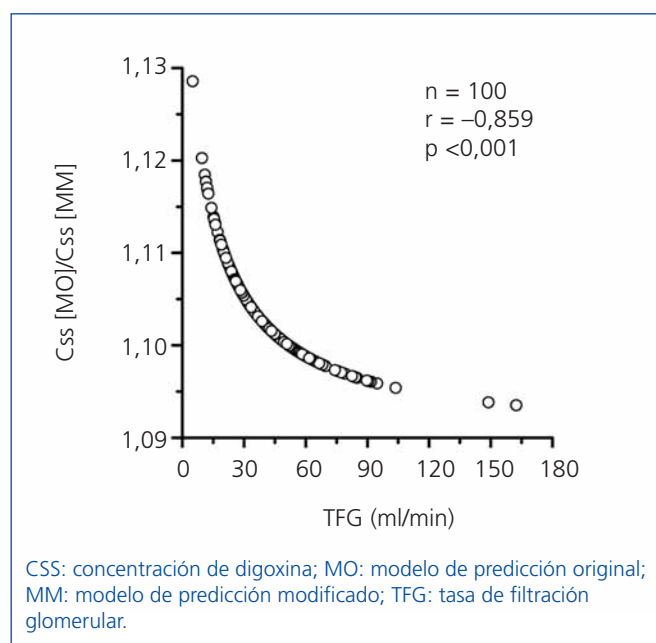


Figura 3. Correlación del cociente C_{ss} predicha [MO]/ C_{ss} predicha [MM] con TFG.

yendo falsos positivos y falsos negativos), y se acepta como norma general que la prueba no es clínicamente válida si la eficiencia diagnóstica es menor del 80%²⁷. La concordancia en la clasificación como subterapéuticas, terapéuticas o supratrapéuticas entre las concentraciones de digoxina obtenidas y predichas fue solamente del 65%, lo que indica que tanto el modelo predictivo original como el modificado para nuestra población tienen una eficiencia diagnóstica inaceptable.

En conclusión, aunque para evitar la intoxicación con digoxina se ha destacado la importancia de ajustar la dosificación en función de la TFG⁷⁻⁹, esta variable explicaría solamente un 25% de la variabilidad interindividual del CL de digoxina. Por otra parte, en la eliminación de digoxina en casos con TFG <60-70 ml/min aumenta de forma muy variable la contribución del CL no renal, que es dependiente de distintos factores²⁸⁻³⁰ de muy difícil consideración en los modelos predictivos. Estos hechos conducen a que la eficiencia diagnóstica de los modelos predictivos de niveles (o dosis) de digoxina en función de la TFG sea clínicamente inaceptable. De acuerdo con Schentag, et al.³¹, nos parece de mayor utilidad práctica asumir que a medio plazo para un mismo paciente la biodisponibilidad y CL de digoxina (si no se producen cambios importantes para TFG o medicación concomitante con posible interacción farmacocinética) permanecen estables, y que en el estado de equilibrio existe una relación lineal entre dosis y C_{ss} . Se podría entonces, en función de la C_{ss} obtenida experimentalmente para una dosis D que deba ser ajustada, hacer una predicción de la C_{ss}^* para una nueva dosis D* mediante la expresión: $C_{ss}^*/D^* = C_{ss}/D$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pervaiz MH, Dickinson MG, Yamani M. Is digoxin a drug of the past? *Clev Clin J Med* 2006;73:821-33.
2. Bernard DW, Bowman RL, Grimm FA, Wolf BA, Simson MB, Shaw LM. Nighttime dosing assures postdistribution sampling for therapeutic drug monitoring of digoxin. *Clin Chem* 1996;42:45-9.
3. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bistow MR, Krumholz HM. Association of mortality risk with high serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.
4. Morris SA, Hatcher HF, Reddy DK. Digoxin therapy for heart failure: an update. *Am Fam Physician* 2006;74:613-8.
5. Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, Waagstein F, White M, Love TE, et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: a propensity matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol* 2008;123:138-46.
6. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;57:6-14.
7. Markota NP, Markota I, Tomic M, Zeleneka A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J Nephrol* 2009;22:97-501.
8. Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med* 2006;166:2539-45.
9. Cepeda Piorro J, Pobes Martínez de Salinas A, González García ME, Fernández Rodríguez E. Utilidad de la ecuación MDRD para detectar insuficiencia renal oculta y disminuir el riesgo de sobredosificación digitalica. *Nefrología* 2009;29:150-5.
10. Nakamura T, Ioroi T, Sakaeda T, Horinouchi M, Hayashi N, Saito K, et al. Serum cystatin C levels to predict serum concentration of digoxin in Japanese patients. *Int J Med* 2006;3:92-6.
11. Hallberg P, Melhus H, Hansson LO, Larsson A. Cystatin C vs creatinine as markers of renal function in patients on digoxin treatment. *Upsala J Med Sci* 2004;109:247-54.
12. Pita-Fernández S, Lombardía-Cortina M, Orozco-Veltran D. Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. *Arch Gerontol Geriatr* 2011 (in press).
13. García A, Hermida J, Tutor JC. Estimation of the glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C with regard to therapeutic digoxin monitoring. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1450-56.
14. Vázquez-Hernández M, Bouzas L, Tutor JC. Glomerular filtration rate estimation using the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas for digoxin dose adjustment in patients with heart failure. *Upsala J Med Sci* 2009;114:154-9.
15. Konishi H, Shimizu S, Chiba M, Minouchi T, Koida M, Yamaji A. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:257-65.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-4.
17. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18:2024-31.
18. Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

19. Mehvar R. Estimation of pharmacokinetic parameters based on the patient-adjusted population data. *Am J Pharm Educ* 2006;70:article 96.
20. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:153-60.
21. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
22. Roblin I, De Sobarnitsky S, Basselin C, Vial F, Bard E, Dufrene, et al. Estimated glomerular filtration rate for drug dose adjustment: Cockcroft-Gault or abbreviated MDRD equation? *Clin Biochem* 2009;42:111-3.
23. Wargo KA, Eiland EH, Hamm W, English TM, Philippe HM. Comparison of modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother* 2006;40:1248-53.
24. Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs based on two methods for assessing kidney function: Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease. *Pharmacotherapy* 2008;42:1758-65.
25. Vaz Pérez A, Ottawa K, Zimmermann AV, Stockburger M, Müller-Werdan K, Werdan K, et al. The impact of impaired renal function on mortality in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:122-8.
26. Shah V, Midha KK, Findlay JWA, Hill HM, Hulse JD, McGilveray IJ, et al. Bioanalytical method validation. A revisit with a decade of progress. *Pharm Res* 2000;17:1551-7.
27. Gornall AG. Basic concepts in laboratory investigation. En: Gornall AG, ed. *Applied Biochemistry of Clinical Disorders*, 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1986:3-13.
28. Nakamura T, Kakumoto M, Yamashita K, Takara K, Tanigawara Y, Sakaeda T, et al. Factors influencing the prediction of steady state concentrations of digoxin. *Biol Pharm Bull* 2001;24:403-8.
29. Tsujimoto M, Kinoshita Y, Hirata S, Otagiri M, Othani H, et al. Effects of uremic serum and uremic toxins on hepatic uptake of digoxin. *Ther Drug Monit* 2008;30:576-82.
30. Tsujimoto M, Dan Y, Hirata S, Ohtani H, Sawada Y. Influence of SLCO1B3 gene polymorphism on the pharmacokinetics of digoxin in terminal renal failure. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008;23:406-11.
31. Schentag JJ, Bang AJ, Kozinski-Tober JL. Digoxin. En: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, eds. *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2006:410-39.

Características de los pacientes registrados con enfermedad renal crónica en Castilla y León y análisis de supervivencia de los trasplantados y de sus injertos

A. Dorado Díaz¹, C. Estébanez Álvarez², P. Martín Pérez¹, C. Fernández Renedo³, R. González Fernández³, M.P. Galindo Villardón⁴, J.C. Espinosa Gutiérrez¹

¹ Servicio de Estadística. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Valladolid

² Servicio de Concertación. Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León. Valladolid

³ Coordinación Autonómica de Trasplantes. Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León. Valladolid

⁴ Departamento de Estadística. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca

Nefrología 2011;31(5):579-86

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.10922

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema importante de salud pública. El trasplante renal se relaciona con el aumento de la supervivencia y con la mejora en la calidad de vida. **Objetivos:** Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes registrados en Castilla y León. Realizar un análisis de supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante y de sus injertos. Evaluar la supervivencia en función del centro de trasplante. **Métodos:** Estudio descriptivo con datos recogidos hasta 31 de diciembre de 2008 en el Registro de Diálisis y Trasplante Renal de la Comunidad de Castilla y León (REDI). Descripción general de los pacientes, diferenciando incidentes de prevalentes. Se realizaron análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** A 31 de diciembre de 2008, había 2.498 pacientes en tratamiento sustitutivo renal (TSR) (976,8 pacientes por millón de población, pmp); en 2008, 337 iniciaron tratamiento (131,8 pmp) y 94 fueron sometidos a trasplante (36,8 pmp). La causa más frecuente de ERC en pacientes incidentes es la diabetes (25,0%), seguida de las enfermedades vasculares (18,1%). En pacientes prevalentes las causas más frecuentes son glomerulonefritis (16,5%) y diabetes (14,4%). Hay diferencias ($p = 0,0021$) en la edad de inicio del tratamiento, según grupo de enfermedad (en prevalentes también, $p < 0,0001$). En los 11 años estudiados, se

realizaron 1.062 trasplantes (1.012 pacientes). En este período, la probabilidad de supervivencia del paciente es del 81,076% ($\pm 0,023$). De los 838 pacientes con primer injerto funcionante, la probabilidad es del 89,336% ($\pm 0,016$). Del total de injertos practicados, 879 son funcionantes (83%). La supervivencia media del injerto está comprendida entre 8,7 y 9,3 años, con un intervalo de confianza del 95%. **Conclusiones:** La gran mayoría de trasplantes realizados en los últimos 11 años siguen funcionando. No hay diferencias al comparar la supervivencia del injerto en los centros autorizados en Castilla y León ($p = 0,358$).

Palabras clave: Trasplante renal. Diálisis. Insuficiencia renal crónica. Tratamiento sustitutivo renal. Supervivencia. Kaplan-Meier.

Characteristics of patients registered with chronic renal disease in Castilla y León and survival analysis of transplanted patients and their grafts

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is an important public health problem. Kidney transplantation is associated with increase survival and improvement of quality of life. **Objectives:** To describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients registered in Castilla y León. To perform a survival analysis of transplant patients and their grafts. To evaluate survival depending on the transplant centre. **Methods:** Descriptive study with data collected until 31 December 2008 from the Registro de Diá-

Correspondencia: Ana Dorado Díaz

Servicio de Estadística.

Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León.

P.º Zorrilla, 1. 47007 Valladolid.

dordiaan@jcy.es

anadorado.diaz@gmail.com

lisis y Trasplante Renal de la Comunidad de Castilla y León (REDI). The data was described differentiating prevalent and incident patients. Survival data was assessed with the Kaplan-Meier method. Results: On 31 December 2008, 2.498 patients were on Renal Replacement Therapy (RRT) (976.8 pmp); in 2008, 337 started treatment (131.8 pmp) and 94 received kidney transplant (36.8 pmp). The first cause of CKD for incident patients is diabetes (25.0%), followed by vascular diseases (18.1%). For prevalent patients: glomerulonephritis (16.5%) and diabetes (14.4%). Differences ($p = 0.0021$) were observed for the treatment initiation age, group of disease and prevalent patients ($p < 0.0001$). During 11 years 1.062 transplants were performed in 1.012 patients and 879 are still functioning (83%). In this period, the survival probability for the transplant patients is 81.076% (± 0.023), and for the 838 patients with first functioning graft is 89.336% (± 0.016). Median graft survival is between 8.7 and 9.3 years (95% confidence). Conclusions: Most of the transplants during the last 11 years are still functioning. There are no differences when comparing graft survival at the approved centers in Castilla y León ($p = 0.358$).

Keywords: *Kidney transplantation. Dialysis. Chronic kidney disease. Renal replacement therapy. Survival. Kaplan-Meier.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema importante de salud pública. En España, la ERC, según recientes estudios, podría afectar a unos 4.425.000 adultos (el 9,16% de la población), de los cuales aproximadamente un 7% sufriría el grado más avanzado de insuficiencia renal¹⁻³.

Cuando la ERC llega a ser terminal, el paciente necesita tratamiento sustitutivo renal (TSR), que incluye dos técnicas depuradoras: diálisis peritoneal o hemodiálisis y trasplante. En la actualidad en España, más de 45.000 pacientes están sometidos a TSR, y cada año 6.000 pacientes nuevos optan por una de las modalidades de tratamiento⁴⁻⁶. El número de pacientes afectados podría llegar a los 80.000 en los próximos diez años debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento de otros procesos crónicos como la diabetes mellitus, que causan ERC con frecuencia⁷⁻⁹.

Estas cifras dan idea de lo que pueden suponer en España los costes sanitarios, sociales y personales del tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal terminal, lo que lo convierten en un problema de especial relevancia.

Para dar respuesta a la continua demanda de información evolutiva fiable sobre los pacientes con ERC, en marzo de 2001 la Consejería de Sanidad creó el Registro de Diálisis y Trasplante de la Comunidad de Castilla y León (REDI), que per-

mite conocer la evolución de los pacientes con dicha enfermedad, así como de los pacientes sometidos a trasplantes, con el fin de evaluar la eficacia de la red asistencial desde los órganos de gestión. El REDI forma parte del *Registro Español de Enfermos Renales*, gestionado y coordinado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) desde el año 2006. La ONT elabora informes comunes que permiten comparar la información nacional y entre las diferentes comunidades. El REDI, además, participa en el Registro Europeo de Diálisis y Trasplante (ERA-EDTA Registry), que permite analizar y comparar enfermedades y tratamientos entre distintos países¹⁰.

En la actualidad, es necesario plantear alternativas eficientes que puedan ayudar a tomar decisiones que mejoren la calidad y cantidad de vida que se ofrece a los pacientes con ERC.

Es importante tener en cuenta tanto la cantidad de vida ganada gracias a un tratamiento o terapia como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que se gana o se pierde en cada elección.

Hasta el momento no se han evidenciado diferencias importantes en el resultado clínico cuando se compara hemodiálisis frente a diálisis peritoneal¹¹, ya sea en supervivencia o en CVRS, lo que es contrario a lo que hace años algunos autores escribían¹²; pero sí se han encontrado diferencias si se comparan las técnicas de diálisis frente al trasplante renal¹³⁻¹⁶; el trasplante renal es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal terminal.

El trasplante renal se relaciona con un aumento de la supervivencia y una mejora en la calidad de vida, además de ser el tratamiento más eficiente, ya que su coste es sensiblemente inferior al de las demás técnicas⁴.

Dado que en la actualidad no existen publicaciones sobre la situación de los pacientes con ERC registrados en Castilla y León, se considera que el presente trabajo aporta información que puede resultar de interés para los registros de otras áreas geográficas.

Evaluada estas cuestiones y dada la importancia que tiene la ERC en nuestra sociedad, se plantean como objetivos del presente estudio:

1. Describir la problemática y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes registrados, para tratar de enmarcar la situación en un contexto adecuado.
2. Llevar a cabo un estudio de la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplantes en la Comunidad de Castilla y León a lo largo de los años que lleva creado el Registro.
3. Estudiar la supervivencia de los injertos realizados a los residentes en esta Comunidad.
4. Evaluar la supervivencia de los injertos en función del centro de trasplante regional en el que se ha llevado a cabo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional descriptivo con los datos recogidos hasta 31 de diciembre de 2008 en el REDI, responsabilidad de la Coordinación Autonómica de Trasplantes (Dirección General de Desarrollo Sanitario, Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León).

En primer lugar, se realizó una descripción general de los pacientes incluidos en el Registro mediante distribuciones de frecuencias y análisis gráficos, así como cálculo de medidas de síntesis adecuadas. En algunos casos de interés se realizaron comparaciones con los tests correspondientes, previa comprobación del supuesto de normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Los análisis se llevan a cabo diferenciando pacientes incidentes (nuevos en 2008), de prevalentes (los que continuaban en TSR a 31 de diciembre, tanto los pacientes en diálisis como los sometidos a trasplante con injerto funcionante).

En segundo lugar, se llevaron a cabo análisis de supervivencia, por el método de Kaplan-Meier, tanto para los pacientes sometidos a trasplante como para los injertos. Se evalúa la supervivencia del paciente, independientemente de que haya perdido o no haya perdido el injerto. Se compararon las curvas de supervivencia de los dos centros de trasplante autorizados en Castilla y León (Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y Hospital Clínico Universitario de Valladolid), mediante la prueba de los rangos logarítmicos (log-rank).

La supervivencia se calculó desde tres ópticas diferentes:

1. **Supervivencia global de los pacientes trasplantados:** independientemente de que el injerto hubiera o no funcionado. Se estudió el tiempo de permanencia de los pacientes en estudio desde que se les realizó el trasplante hasta el 31-12-2008 o hasta su muerte (en su caso).
2. **Supervivencia de los pacientes con primer injerto funcionante:** de aquellos pacientes en los que el primer trasplante continuaba funcionando. Sólo en el grupo de pacientes que no retornaron a diálisis tras su primer trasplante se estudió el tiempo de permanencia en el Registro desde la fecha del trasplante hasta el 31-12-2008 o hasta su muerte (en su caso).
3. **Supervivencia del injerto:** se estudió el tiempo de duración del injerto desde que se les realizó el trasplante hasta su vuelta a diálisis (caso de haber vuelto), hasta su muerte (en su caso) o hasta el 31-12-2008.

RESULTADOS

El REDI fue creado en marzo de 2001; sin embargo, los datos analizados en este estudio se corresponden con pacientes en TSR desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2008.

Según los datos disponibles en el Registro, en el año 2008 hubo 337 pacientes en Castilla y León que iniciaron TSR en la modalidad de diálisis, lo que supone una incidencia de 131,8 pacientes por millón de población (pmp).

A 31 de diciembre, había un total de 2.498 pacientes en TSR, lo que supone una prevalencia de 976,8 pmp. De éstos, 1.283 eran pacientes en tratamiento de diálisis y los otros 1.215, pacientes con un injerto renal funcionante.

Durante los últimos ocho años de estudio, la incidencia creció un 19%, mientras que la prevalencia aumentó más de un 26% (figura 1).

A lo largo del año en estudio fueron sometidos a trasplante 94 pacientes (36,8 pmp). El número de fallecimientos ascendió a 222, lo que equivale a una tasa de mortalidad en 2008 de 8,9 fallecimientos por cada 100 pacientes en TSR.

La proporción de hombres de nuevo ingreso con ERC (70,0%) era superior a la de mujeres (30,1%). Este predominio por el sexo masculino se manifiesta en todos los años del estudio (el número total de mujeres ascendió a 902 y el de hombres a 1.596).

La edad media de los pacientes que inician TSR fue de 67,4 años ($\pm 14,3$). La mediana fue de 71,7 años (el recorrido intercuartílico, RI = 20,1). Al estudiar la mediana de edad por sexos se observó que el año 2008, las mujeres iniciaron tratamiento con una edad similar (67,9 años; RI = 19,3) a la de los hombres (67,2 años; RI = 19,6). Lo mismo sucede con las edades de los pacientes prevalentes según sexo (figura 2).

Entre las causas de ERC en los pacientes nuevos, hubo un alto porcentaje de enfermedad renal primaria no filiada (17,8%); la causa conocida más frecuente de ERC dependien-

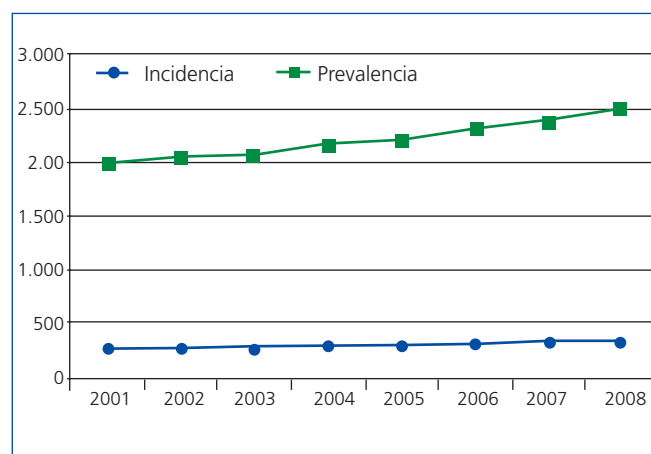


Figura 1. Evolución de la incidencia y la prevalencia de pacientes en tratamiento sustitutivo renal. Años 2001 a 2008.

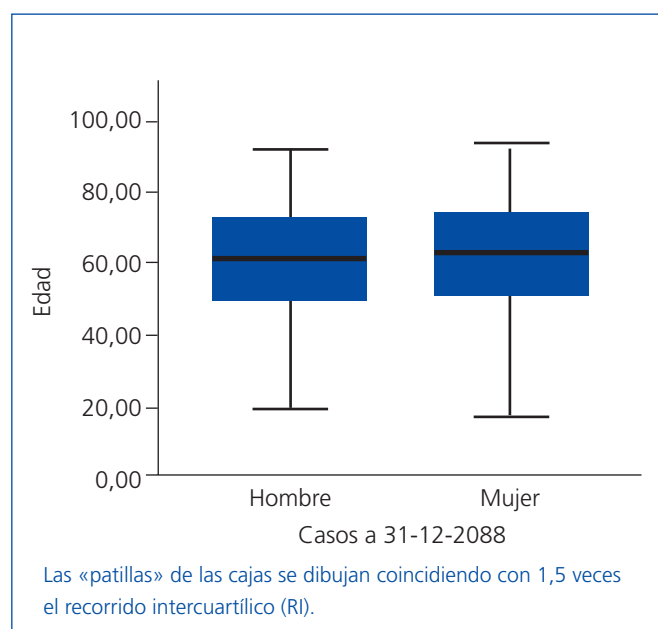


Figura 2. Distribución de la edad de los pacientes prevalentes en tratamiento sustitutivo renal a 31-12-2008 según sexo.

te de TSR fue la diabetes (25,0%), seguida de las patologías de tipo vascular (18,1%) y glomerular (12,8%) (tabla 1).

Al estudiar la enfermedad renal primaria en los pacientes prevalentes, cabe destacar que la causa conocida más frecuente entre las nefropatías fue la glomerulonefritis (16,5%), seguida de la diabetes mellitus (14,4%) y la causa vascular (12,8%) (tabla 1).

Se observaron diferencias en la edad a la que los pacientes iniciaron tratamiento en función del grupo de enfermedad renal

primaria. La edad mediana es mayor en los pacientes que inician tratamiento con enfermedades vasculares (75,8; RI = 11,6) y menor para pacientes con enfermedades sistémicas (56,5; RI = 42,6). Lo mismo sucedió con las edades medias (tabla 2).

En cuanto a la prevalencia, las diferencias de edad según enfermedad renal primaria también fueron significativas ($p < 0,0001$); las edades medianas más elevadas fueron las correspondientes a pacientes con enfermedades vasculares (73,2; RI = 18,3) y con diabetes (69,0; RI = 18,9); la menor correspondió a la de los pacientes con enfermedades hereditarias (52,7; RI = 23,0). Lo mismo sucedió con las edades medias.

Entre los pacientes que recibieron TSR a 31 de diciembre, el 51,3% se encontraba en diálisis (45,4% en hemodiálisis y 5,9% en diálisis peritoneal) y el otro 48,7% habían sido sometidos a trasplante. Entre los casos nuevos, la técnica de inicio mayoritaria fue la hemodiálisis (84,0%) frente a sólo un 16,0% que inició tratamiento con diálisis peritoneal.

Se llevó a cabo un seguimiento de los 94 pacientes sometidos a trasplante en 2008, desde el momento del trasplante hasta el 31 de diciembre: 88 mantenían el injerto funcionando, cuatro volvieron a diálisis y uno falleció. El paciente que resta regresó a diálisis y se le practicó un segundo trasplante que de nuevo fracasó y volvió a diálisis.

Se realizó un análisis de supervivencia sobre 1.012 pacientes a los que se realizaron trasplantes entre 1998 y 2008. A lo largo de estos 11 años, el número de trasplantes practicados fue 1.062. El 77,2% de los trasplantes se realizaron en Salamanca o en Valladolid. A 31 de diciembre, el 90% de los pacientes continuaban en el Registro, el 9,8% había fallecido y un 0,2% se trasladó a otra comunidad.

Tabla 1. Incidencia y prevalencia de pacientes en tratamiento sustitutivo renal según la enfermedad renal primaria

	Incidencia ^a		Prevalencia ^b	
	Pacientes incidentes	pmp	Pacientes prevalentes	pmp
No filiada	60	23,46	832	325,34
Glomerulonefritis	43	16,81	411	160,71
Túbulo-intersticial	43	16,81	259	101,28
Quísticas	24	9,38	175	68,43
Hereditarias	1	0,39	37	14,47
Vasculares	61	23,85	320	125,13
Diabetes	84	32,85	360	140,77
Sistémicas	15	5,87	51	19,94
Otras	6	2,35	53	20,72
Total	337	131,78	2.498	976,80

^a Pacientes que entran en el Registro entre el 1-1-2008 y el 31-12-2008; ^b pacientes que continúan en el Registro a 31-12-2008.

pmp: pacientes por millón de población.

Tabla 2. Descripción de la edad de los pacientes que inician tratamiento según enfermedad renal primaria

	Media	Desviación típica	Mediana	Recorrido intercuartílico	Mínimo	Máximo
No filiada	69,6	13,6	72,8	18,0	33,1	93,5
Glomerulonefritis	64,2	16,7	71,2	25,2	21,4	83,7
Túbulo-intersticial	67,5	14,4	70,0	17,0	23,8	88,7
Quísticas	61,1	12,7	62,4	18,0	30,6	82,0
Hereditarias	59,6	–	59,6	0,0	59,6	59,6
Vasculares	75,5	8,8	75,8	11,6	40,0	88,7
Diabetes	64,8	13,7	67,9	19,8	29,0	83,3
Sistémicas	57,7	20,0	56,5	42,6	29,4	81,7
Otras	73,1	7,1	73,2	7,7	64,8	85,0
Total	67,4	14,3	71,7	20,1	21,4	93,5

La distribución de los pacientes en cuanto al sexo y edad de los trasplantados en los dos centros de trasplante de Castilla y León son comparables. La edad media en Salamanca es de 56,3 años ($\pm 13,19$) y en Valladolid de 56,0 años ($\pm 12,96$). En ambos centros, el 36% eran mujeres y el 64% hombres.

A continuación se exponen los análisis de supervivencia realizados por el método de Kaplan-Meier desde las tres ópticas descritas.

Supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplante

La probabilidad de supervivencia del paciente, independientemente de que el injerto hubiera funcionado o no, al cabo de un año era del 97,560% ($\pm 0,005$) y al cabo de cinco años del 90,806% ($\pm 0,011$). Transcurridos 11 años desde el trasplante, la probabilidad de supervivencia del paciente era del 81,076% ($\pm 0,023$). La supervivencia media era 9,9 años ($\pm 0,101$; intervalo de confianza [IC] 95% [9,720-10,117]). Dado que el número de eventos (fallecimientos) es muy reducido (sólo 99 de los 1.012 pacientes), no es posible calcular el tiempo mediano exacto de supervivencia, pero en todo caso es superior a 11 años.

Supervivencia de los pacientes con primer injerto funcionante

De los 838 pacientes con primer injerto funcionante, fallecieron en este período el 6,9% (58 sucesos). La probabilidad de supervivencia del paciente con primer injerto funcionante al cabo de un año era del 97,160% ($\pm 0,006$) y al cabo de cinco años del 92,132% ($\pm 0,011$). Transcurridos los 11 años de estudio, la probabilidad de sobrevivir era del 89,336% ($\pm 0,016$). La supervivencia media resultó ser de 10,2 años ($\pm 0,100$; IC 95%, 10,014-10,404). Dado que el número de eventos (fallecimientos) es muy reducido (sólo 58 de los 838 pacientes con primer injerto funcionante), no es posible calcular el

tiempo mediano exacto de supervivencia, pero en todo caso es superior a 11 años.

Supervivencia del injerto

De los 1.062 injertos realizados, había 879 funcionantes (casi el 83% del total de trasplantes). La probabilidad de supervivencia del injerto al cabo de un año era del 90,834% ($\pm 0,009$) y al cabo de cinco años del 82,689% ($\pm 0,013$). A los 11 años de estudio, la probabilidad de que el injerto funcionara era del 72,452% ($\pm 0,023$). La supervivencia media del injerto era 9,0 años ($\pm 0,132$; IC 95%, 8,749-9,265). Dado que el número de eventos (fallo del injerto) es muy reducido (sólo 183 de los 1.062 injertos), no es posible calcular el tiempo mediano exacto de supervivencia, pero en todo caso es superior a 11 años.

Del total de injertos, 820 se llevaron a cabo en Castilla y León y un 84,8% siguieron funcionando a 31 de diciembre de 2008. Se comparó la supervivencia de los injertos realizados en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (figura 3). Aunque a partir del séptimo año parece que hay divergencia entre las curvas de supervivencia, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Se estimaron los tiempos medios de supervivencia por centro de trasplante con sus correspondientes IC al 95%. No se encontraron diferencias significativas con la prueba de los rangos logarítmicos ($p = 0,358$) (tabla 3).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La tasa de incidencia de los pacientes que iniciaron TSR en Castilla y León en la modalidad de diálisis en 2008 aumentó ligeramente respecto del año anterior (131,8 pmp en 2008 y 127,8 pmp en 2007), siguiendo la misma tendencia ascenden-

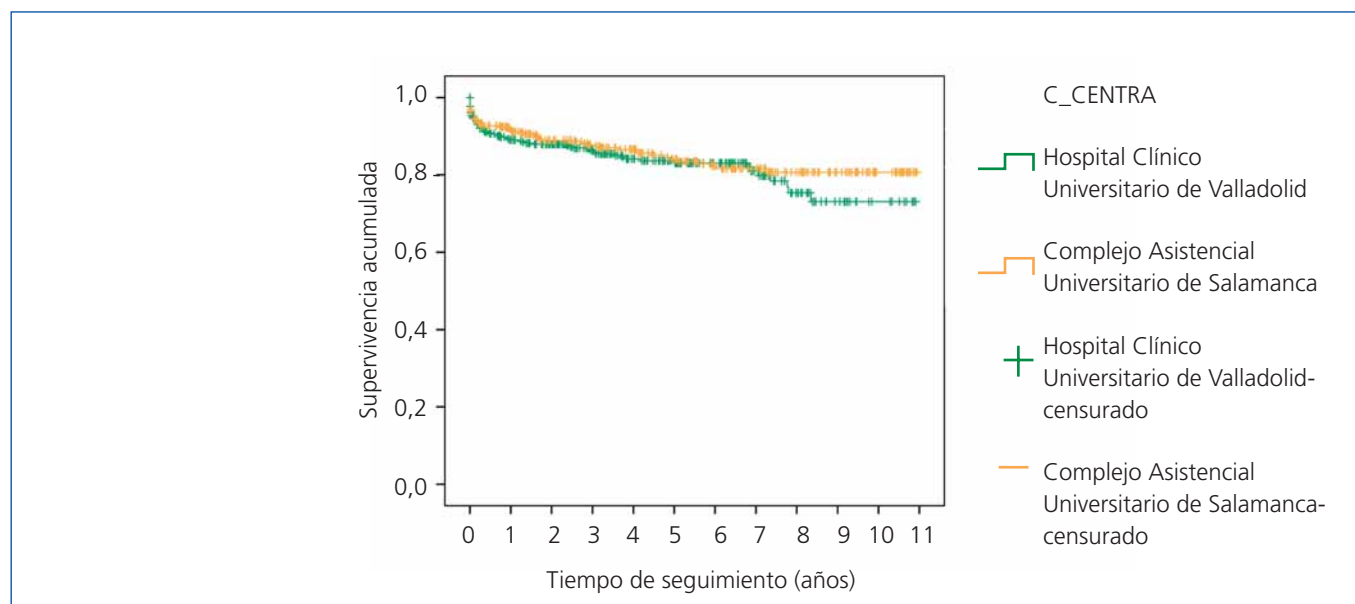


Figura 3. Funciones de supervivencia del injerto por centro de trasplante.

te que en años anteriores. La incidencia media española en el 2008 fue de 127,8 pmp (123,2 si no se incluye la población menor de 15 años) y también ha experimentado un leve crecimiento respecto al año anterior^{8,17}.

Conviene tener en cuenta que REDI no recoge a pacientes menores de 15 años, por lo tanto los resultados obtenidos serán comparables con los de otras regiones, en la medida que éstos permitan ser analizados con la desagregación por edad descrita. Diversos autores se centran en el estudio de la ERC en la población pediátrica¹⁸.

No sólo la tasa de incidencia de Castilla y León está por encima de la de España, sino que la de prevalencia también lo está. A 31 de diciembre de 2008, en Castilla y León había un total de 2.498 pacientes en TSR, lo que corresponde a una tasa de prevalencia de 976,8 pmp; en España la tasa se sitúa

en 930,9 pmp (35.771 pacientes)⁸. Al estudiar la evolución de las tasas a lo largo de los últimos ocho años, se observa una tendencia similar a la nacional, esto es, estabilización de la incidencia, con un incremento de la prevalencia de aproximadamente un 5% anual^{8,19,20}.

En cuanto a la edad media de los pacientes que iniciaron TSR en 2008, es de 67,4 años, similar a la de 2007¹⁷. El paciente más joven tenía 20,1 años y el de mayor edad, 93,5. Por sexos se observa que las mujeres iniciaron tratamiento con una edad superior a la de los hombres, al igual que sucedía en años anteriores¹⁷.

Entre las causas de ERC en los pacientes nuevos, la causa conocida más frecuente es la diabetes (25,0%) seguida de las patologías de tipo vascular (18,1%), porcentajes similares a los encontrados en otros estudios e informes^{8,19,20}. Destaca la

Tabla 3. Comparación del tiempo medio de supervivencia del injerto (en años) en cada centro de trasplante

Centro de trasplante	Estimación del tiempo medio ^a	Error típico	Log rank (Mantel-Cox)	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hospital Clínico Universitario de Valladolid	8,932	0,221	0,843 1 g.l. p = 0,358	8,500	9,365
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca	9,274	0,204		8,873	9,675
Total	9,133	0,148		8,843	9,424

^aLa estimación que se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

disminución de enfermedad renal primaria no filiada y el correspondiente ascenso de las patologías quísticas y túbulo-intersticiales, respecto al año anterior¹⁷. En los pacientes prevalentes, predomina la etiología no filiada con un 33,3% y la causa más frecuente entre las nefropatías es la glomerulonefritis (16,5%). Los datos son concordantes con los de otros autores^{12,19}. Tanto en pacientes incidentes como prevalentes, existen diferencias significativas en la edad según la enfermedad renal primaria. En ambos casos, la edad mediana más elevada corresponde a enfermedades vasculares y la menor a hereditarias, tal y como sucede en otros informes¹⁹.

Entre los casos nuevos, la técnica de inicio mayoritaria, al igual que sucede en todas las Comunidades Autónomas y por lo tanto también a nivel nacional^{18,19,20}, es la hemodiálisis (84,0%) frente a sólo un 16,0% que inicia tratamiento con diálisis peritoneal.

Ya se ha mencionado anteriormente que a 31 de diciembre había en el Registro 1.215 pacientes con un injerto renal funcionante. Esto supone un 48,7%, de todos los pacientes en TSR y corresponde a una prevalencia de trasplante de 475,1 pmp. En el ámbito nacional, en la misma situación, había 17.501 pacientes, lo que supone un 48,9% de los pacientes diagnosticados de patología renal terminal en el país y una prevalencia de 490,0 pmp⁸. Durante el año de estudio se han realizado 94 trasplantes a pacientes castellanos y leoneses, lo que corresponde a una tasa de trasplante de 36,8 pmp, menor que la de 2007¹⁷. La tasa de trasplante nacional este año ha sido de 48,9 pmp, ligeramente superior a la del año anterior, con mayor contribución del donante a corazón parado y el donante vivo⁸. Cabe resaltar que todos los trasplantes realizados en Castilla y León son de donante cadáver. La tasa de trasplante renal cadáver de España se mantiene a la cabeza mundial de este tipo de trasplantes^{8,21}.

A la hora de estudiar la supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplantes, tras 11 años de seguimiento ésta se sitúa en el 81,1%. Si se excluye del análisis a los pacientes que tuvieron que volver a diálisis por un fallo del injerto, la supervivencia, como es lógico, aumenta al 89,3%. El 82,8% del total de trasplantes realizados a los pacientes registrados en los últimos 11 años siguen funcionando. Si contabilizamos únicamente los injertos realizados en Castilla y León, este porcentaje asciende al 84,8%. No se encuentran diferencias significativas al comparar la supervivencia del injerto en los dos centros de trasplante autorizados en Castilla y León.

Sería interesante ampliar el estudio y comprobar, en la misma línea en la que lo hacen otros autores^{12,22,23} que, efectivamente, la supervivencia es más alta en pacientes sometidos a trasplantes que en pacientes en lista de espera. Por otro lado, algunos autores advierten que es un hecho relativamente frecuente el aumento de cánceres *de novo* en pacientes sometidos a trasplante renal²⁴,

lo cual podría plantearse a medio/largo plazo, tras la adaptación del Registro existente, como otra posible línea de estudio.

Para terminar, debe mencionarse como limitación del presente estudio que las comparaciones realizadas adolecen de la ausencia de ajuste por posibles variables de confusión que pueden afectar a la supervivencia. Actualmente no se dispone de las características clínicas de los receptores del trasplante y sus donantes, ni de otras variables con posible impacto en la supervivencia, como la inmunosupresión, tiempo de isquemia, etc.

Ésta es la primera vez que se publican resultados sobre el REDI, pero esperamos que no sea la última. Trataremos de ir completando el Registro para que todas estas mejoras puedan ser llevadas a cabo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos potenciales de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Castela A, De Francisco ALM, Gorri J, Alcázar R, Orte L. Estrategias en Salud Renal: Un proyecto de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2009;29(3):185-92.
2. De Francisco ALM, Otero A. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en España. *Nefrología* 2003;23(6):475-7.
3. De Francisco ALM, Piñera C, Gago M, Ruiz J, Robledo C, Arias M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefrología* 2009;29(5)(Supl Ext):101-5.
4. Arrieta J. Evaluación económica del TSR (Hemodiálisis, Diálisis Peritoneal y Trasplante) en España. *Nefrología* 2010;1(1)(Supl Ext):37-47.
5. De Francisco ALM. El futuro del tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología* 2010;30(1):1-9.
6. Otero A, De Francisco ALM, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):78-86.
7. Martínez Castela A. Repercusiones clínicas y sociales de la epidemia de diabetes mellitus. *Nefrología* 2008;28(3):245-8.
8. Registros de diálisis y trasplante. Registros de Enfermos Renales. Informes [20-1-2011]. Available at: <http://www.senefro.org>.
9. Alcázar R, Orte L, González Parra E, Gorri J, Navarro JF, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28(3):273-82.
10. Estébanez C, Lara M, Rubio JM, Martín Pérez P. Creación del Registro de Enfermos Renales de Castilla y León. *Nefrología* 2004;24(6):536-45.
11. Traynor JP, Thomson PC, Simpson K, Ayansina DT, Prescott GJ. Comparison of patient survival in non-diabetic transplant-listed patients initially treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:245-52.
12. Gentil MA, Pavón MI, Ramos B, Castillo D, Milán JA. Supervivencia del paciente en diálisis en Andalucía, 1984-1994. *Nefrología* 1997;17(6):503-11.

13. European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association. ERA-EDTA Registry. Annual Report 2008.
14. Remón Rodríguez C, Quirós Ganga PL, Portolés J, Marrón B. Análisis crítico de los estudios de supervivencia en diálisis. *Nefrología* 2010;1(1)(Supl Ext):8-14.
15. Rebollo P, Ortega F, Badía X, Álvarez-Ude F, Baltar J. Salud percibida en pacientes mayores de 65 años en TSR (TSR). *Nefrología* 1999;19(Supl 1):73-83.
16. Rebollo P, Álvarez-Ude F, Valdés C, Estébanez C. Different evaluations of the health related quality of life in dialysis patients. *J Nephrol* 2004;17(6):833-40.
17. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Registro de diálisis y trasplante renal de Castilla y León. Informe estadístico año 2007.
18. Grimaldi IA, Briones LM, Ferraris JR, Rodríguez Rilo L, Sojo E. Enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante. Estudio multicéntrico: 1996-2003. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(6):552-9.
19. Registro español de enfermos renales. Informe 2006 de diálisis y trasplante renal en España. *Nefrología* 2009;29(6):525-33.
20. Amenábar JJ, García López F, Robles NR, Caracho R, Pinilla J. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología* 2002;22(4):310-7.
21. Valentín MO, Garrido G, Martín Escobar E, De la Rosa G, Mahillo B. Actividad de donación y trasplante renal en España 2006. *Nefrología* 2007;27(4):434-8.
22. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, De Jager DJ, Leivestad T. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1680-7.
23. Cuba M, Barak A, Pérez Rodríguez M. Supervivencia de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en Holguín. *Nefrología* 1996;16(3):249-52.
24. Virto J, Orbe J, Lampreabe I, Zárraga S, Urbizu JM, Gaínza FJ. Análisis estadístico de la incidencia de cánceres «de novo» en pacientes trasplantados renales: una nueva metodología de estudio. *Nefrología* 2003;23(5):395-8.

Papel del nefrólogo en la acidosis láctica grave por metformina

L. Gómez-Navarro¹, G. de Arriba², M. Sánchez-Heras², K.M. Pérez del Valle¹,
B. Hernández-Sevillano¹, M.A. Basterrechea¹, S. Tallón¹, M. Torres-Guinea¹,
J.R. Rodríguez-Palomares¹

¹ Sección de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara.

² Sección de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.

Nefrología 2011;31(5):587-90

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10955

RESUMEN

La metformina es un fármaco ampliamente utilizado en sujetos con diabetes mellitus y su eficacia para descender la glucemia y la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) es notable. Sin embargo, en algunos pacientes, sobre todo en los que presentan comorbilidades, puede provocar una acidosis láctica grave que origina una elevada morbimortalidad. El tratamiento de esta complicación se basa en la utilización de medidas de soporte y, en los casos más graves, en procedimientos de depuración extrarrenal, como la hemodiálisis o la hemodiafiltración continua.

Palabras clave: Metformina. Acidosis láctica. Hemodiálisis. Hemofiltración.

INTRODUCCIÓN

La metformina es la principal biguanida ampliamente utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus¹. Es un fármaco antihiper glucemiante que favorece el aumento de entrada de glucosa a los tejidos y reduce la gluconeogénesis hepática y la síntesis de glucosa; es capaz de disminuir la glucemia en ayunas y posprandial y la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), con reducción de peso y mejora del perfil lipídico de los pacientes¹. Estudios como el UKPDS también han demostrado que disminuye la morbimortalidad en pacientes con diabetes tipo 2². Se absorbe bien por vía oral y su eliminación es fundamentalmente renal, por lo que puede acumularse en casos de deterioro de la función renal. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal y vómitos. Sin

The nephrologist's role in metformin-induced lactic acidosis

ABSTRACT

Metformin is an antihyperglycemic agent commonly used in diabetic patients. It is very effective and is able to reduce the plasma glucose and HbA_{1c}. However, in some patients, specially those with comorbidities, metformin can provoke severe lactic acidosis with high morbimortality. Treatment of the lactic acidosis induced by metformin is based on the use of supportive general measures; in severe cases, procedures of extrarrenal purification like hemodialysis or continuous hemodiafiltration have been successfully used.

Keywords: Metformin. Lactic acidosis. Hemodialysis. Hemofiltration.

embargo, un pequeño porcentaje de pacientes pueden sufrir la grave complicación de la acidosis láctica inducida por metformina³⁻⁵. Es más frecuente en sujetos con comorbilidades, sobre todo enfermedades hepáticas, cardíacas o renales graves y es la principal razón para que su utilización esté contraindicada en pacientes con enfermedad renal crónica.

Describimos a cinco pacientes con acidosis láctica grave inducida por metformina, analizando la influencia que la enfermedad renal pudo tener en su patogenia y evolución, así como el papel que pueden tener las técnicas de depuración extrarrenal en su tratamiento.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 78 años con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, artrosis generalizada, insuficiencia

Correspondencia: Gabriel de Arriba

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario de Guadalajara.

Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.

gabriel.arriba@uah.es

cardíaca congestiva en estadio II de la NYHA y fibrilación auricular crónica. Estaba siendo tratada con metformina (850 mg/8 horas), glipizida (5 mg/día), lercanidipino (10 mg/día), lisinopril-hidroclorotiazida (20/12,5 mg/día), acenocumarol y, ocasionalmente, ibuprofeno. Dos días antes del ingreso por aumento de dolores óseos recibe ibuprofeno (600 mg/8 horas), comenzando posteriormente con deterioro general, vómitos y disminución del nivel de conciencia.

En urgencias estaba hipotensa y mal perfundida en coma (Glasgow 6/15) y en la analítica se objetivó creatinina plasmática de 1,79 mg/dl, glucemia de 215 mg/dl y tiempo de protrombina del 7%. La gasometría arterial tenía un pH de 7,03 con bicarbonato de 10 mEq/l y un ácido láctico plasmático de 14 mmol/l (tabla 1). La radiografía de tórax reveló un infiltrado en la base izquierda.

Fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se le realizó intubación orotraqueal con ventilación mecánica y administración de fármacos vasoactivos y antibióticos. Se indicó punción lumbar, cuyo resultado fue compatible con meningitis neumocócica. Se realizó hemodiálisis con baño de bicarbonato teniendo posteriormente una mejoría analítica con creatinina (Cr) plasmática de 1,2 mg/dl y bicarbonato sérico de 22 mEq/l. No obstante, la paciente permaneció en coma, con EEG con ondas de bajo voltaje, falleciendo a las 72 horas del ingreso.

Tabla 1. Datos clínicos, analíticos y del tratamiento recibido por los pacientes

Caso	1	2	3	4	5
Clínica					
Deterioro neurológico	Sí	No	Sí	Sí	No
Síntomas digestivos	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Infección asociada	Sí	No	No	Sí	Sí
AINE/bloqueo SRAA	Sí	Sí	No	No	No
Muerte	Sí	No	No	No	Sí
Analítica (ingreso)					
pH	7,03	7,23	6,87	6,85	6,6
Bicarbonato (mEq/l)	10	15	2,2	2,7	2,6
Creatinina (mg/dl)	1,79	9	10,3	21,4	8,21
Potasio (mEq/l)	7	8,6	6,0	6,6	6,2
Glucosa (mg/dl)	215	189	20	126	45
Actividad de protrombina (%)	7	100	64	48	12
Ácido láctico (mmol/l)	14	6,3	20	10,2	18
Tratamiento					
Hemodiálisis	X	X	X		
Hemofiltración			X	X	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Caso 2

Mujer de 76 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y síndrome depresivo. Estaba en tratamiento con metformina 850 mg/8 horas, escitalopram 20 mg/24 horas, mirtazapina 30 mg/24 horas y simvastatina 40 mg/24 horas. En una analítica realizada seis meses antes tenía una Cr de 0,81 mg/dl.

Dos semanas antes del ingreso comenzó tratamiento con ibuprofeno (600 mg/8 horas) por lumbalgia. Una semana antes tuvo náuseas, vómitos y diarrea, por lo que acudió a urgencias. En la exploración tenía sequedad de piel y mucosas y en la analítica la Cr plasmática fue de 9 mg/dl, glucosa de 189 mg/dl, urea de 196 mg/dl, hemoglobina de 10,9 g/dl, sodio de 125 mEq/l, potasio de 8,6 mEq/l y ácido láctico de 6,3 mmol/l. En la gasometría arterial tenía pH de 7,23 y bicarbonato de 15 mEq/l (tabla 1). Se realizó una ecografía abdominal en la que aparecía una ureterohidronefrosis bilateral por neoplasia vesical. Ante la inestabilidad hemodinámica de la paciente se realizó hemodiálisis durante dos horas, teniendo posteriormente una Cr de 5,9 mg/dl, potasio de 6,1 mEq/l, pH de 7,39 y bicarbonato de 22 mEq/l. Posteriormente se colocó nefrostomía bilateral con mejoría de cuadro clínico y normalización de cifras analíticas con Cr de 1,1 mg/dl, pH de 7,31 y bicarbonato de 23 mEq/l.

Caso 3

Hombre de 47 años, con diabetes tipo 2 de larga evolución en tratamiento con metformina (850 mg/8 h) y glimepirida (4 mg/día), fumador activo y bebedor habitual. Había tenido varios episodios de pancreatitis aguda no litiasica. Una semana antes de su ingreso tuvo un cuadro sincopal mientras trabajaba en el campo. Posteriormente presentó astenia intensa, hiporexia y malestar general con ortostatismo. Acudió al centro de salud con una presión arterial de 70/35 mmHg y glucemia capilar de 20 mg/dl, por lo que se administró glucagón i.v. En urgencias persistía la hipotensión, con signos de depleción de volumen extracelular y taquipnea. En la analítica tenía Cr plasmática de 10,3 mg/dl, glucemia de 287 mg/dl y ácido láctico de 20 mmol/l. La gasometría arterial reveló un pH de 6,87 con bicarbonato de 2,2 mEq/l (tabla 1). Se realizó intubación orotraqueal e ingresó en la UCI con ventilación asistida y administración de inotrópicos. Posteriormente se realizó hemodiálisis durante cuatro horas seguida de hemofiltración venovenosa continua con mejoría analítica. En el momento del alta tenía una Cr de 1,20 mg/dl, pH de 7,46 y bicarbonato de 24,6 mEq/l.

Caso 4

Hombre de 65 años, con diabetes tipo 2 con antecedentes de cardiopatía isquémica revascularizada con disfunción sistóli-

ca leve y ateromatosis generalizada. Estaba en tratamiento con enalapril (40 mg/día), atenolol (50 mg/día), ácido acetil-salicílico (300 mg/día), fenofibrato (200 mg/día) y una combinación fija de rosiglitazona/metformina (2/500 mg/12 horas). Es ingresado en urgencias por deterioro agudo del estado general, disminución del nivel de conciencia y taquipnea. Había presentado cinco días antes epigastralgia asociada con náuseas, vómitos y diarrea, continuando su tratamiento habitual. En la exploración física tenía una presión arterial de 100/60 mmHg, saturación de oxígeno del 84% y en la auscultación se objetivaron crepitantes en base pulmonar derecha y soplo vascular abdominal.

En la analítica tenía Cr plasmática de 21,4 mg/dl, glucosa de 126 mg/dl, potasio de 6,6 mEq/l, creatín fosfoquinasa (CPK) de 315 con troponina I normal, y ácido láctico de 10,2 mmol/l (tabla 1). Además, tenía leucocitos de 16.210/ μ l, con hemoglobina de 13,3 g/dl y plaquetas de 407 x 1.000/ μ l. En la radiografía de tórax se objetivó condensación en base derecha. Fue trasladado a la UCI, donde se le realizó intubación orotraqueal, ventilación mecánica y tratamiento con fármacos vasoactivos, a pesar de lo cual presentó parada cardiorrespiratoria de la que fue reanimado. Se inició tratamiento con hemofiltración venovenosa continua que se mantuvo durante cinco días con mejoría progresiva; fue dado de alta de la UCI con Cr plasmática de 3,5 mg/dl, potasio 3,3 mEq/l, pH de 7,39 y bicarbonato plasmático de 20,6 mEq/l.

Caso 5

Mujer de 87 años, con antecedentes de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución. Además, presentaba fibrilación auricular crónica e hipertensión pulmonar grave (por lo que estaba siendo anticoagulada con acenocumarol) y polimialgia reumática. Recibía tratamiento con deflazacort (6 mg/día), metformina (850 mg/8 h), repaglinida (2 mg/8 h), candesartán/hidroclorotiazida (16/12,5 mg/día), omeprazol (20 mg/día), torasemida (5 mg/día) y nifedipino (30 mg/día). La Cr plasmática tres meses antes era de 1,22 mg/dl. Desde dos días antes del ingreso presentó diarrea importante con náuseas y vómitos y desorientación. Se realizó una glucemia capilar obteniendo 45 mg/dl. En urgencias, la presión arterial fue de 101/79 mmHg, la temperatura de 38 °C y la saturación de oxígeno del 98%. Presentaba sequedad de mucosas y disminución del nivel de conciencia leve con Glasgow de 13.

En la analítica tenía Cr plasmática de 8,21 mg/dl, glucosa 262 mg/dl, potasio de 6,2 mEq/l, leucocitos 19.220/ μ l, hemoglobina de 9,9 g/dl y ácido láctico de 18 mmol/l. La actividad de protrombina fue del 12%. La gasometría arterial reveló un pH de 6,6 con bicarbonato de 2,6 mmol/l. Dado que se desestimó su ingreso en la UCI por comorbilidades asociadas, se inició tratamiento con bicarbonato intravenoso e inotrópicos, sin mejoría. La paciente falleció a las 10 horas del ingreso.

DISCUSIÓN

La metformina es un agente antihiper glucemiante ampliamente utilizado en el tratamiento de los pacientes diabéticos, tanto en monoterapia como asociado con antidiabéticos orales e incluso a insulina. Las guías de práctica clínica recomiendan especialmente su uso en pacientes con diabetes tipo 2 con obesidad e incluso se ha comenzado a emplear en sujetos con glucemia alterada en ayunas^{6,7}. Tras su administración oral, la metformina alcanza niveles máximos en el plasma a las 2,5 horas. Su unión a proteínas es insignificante, su volumen de distribución es alto y su eliminación es primordialmente renal. Estas características favorecen la eliminación del fármaco mediante técnicas de depuración extrarrenal.

Los efectos secundarios principales de la metformina son gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) y, ocasionalmente, alteraciones cutáneas o reacciones de hipersensibilidad¹. La acidosis láctica por metformina es una complicación excepcional, pero potencialmente muy grave y su incidencia se ha estimado en tres casos por 100.000 pacientes y año⁸. Su patogenia no es bien conocida, aunque parece alterar el metabolismo oxidativo mitocondrial por un lado y aumentar la producción intestinal de ácido láctico junto con una disminución de la absorción intestinal de glucosa⁹⁻¹¹. No obstante, una revisión sistemática reciente de la biblioteca Cochrane concluye que no hay evidencia de que la metformina esté claramente asociada con un aumento del riesgo de acidosis láctica¹².

Entre los factores predisponentes al desarrollo de acidosis láctica por metformina destacan la depleción de volumen, deterioro de función renal, hepatopatías graves, insuficiencia cardíaca congestiva o utilización de fármacos que interfieren con la autorregulación renal, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o los antiinflamatorios no esteroideos³. En nuestros pacientes existió una situación de depleción de volumen con fracaso renal agudo en dos casos, tres habían recibido tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una, antiinflamatorios no esteroideos.

Se ha relacionado la mortalidad con un pH sanguíneo más bajo y con concentraciones más elevadas de ácido láctico o metformina en plasma¹³, aunque otros autores han encontrado una asociación con alteraciones de la coagulación⁵. De hecho, en nuestra serie, los dos pacientes que fallecieron tenían una importante alteración de la coagulación y evolucionaron favorablemente los demás, que tenían una coagulación normal.

El tratamiento inicial está basado en la estabilización hemodinámica y ventilatoria. Además, se debe corregir el trastorno metabólico, aunque la utilización de bicarbonato sódico es controvertida¹⁴, ya que puede provocar un des-

plazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, sobrecarga de sodio y, en ocasiones, alcalosis metabólica de rebote^{14,15}.

En los casos más graves se han utilizado técnicas de depuración extrarrenal, tanto hemodiálisis intermitente como hemodiafiltración continua¹⁶. La hemodiálisis con baño de bicarbonato corrige de forma más rápida la acidosis aunque, en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, deben considerarse las técnicas continuas⁹. También se puede realizar una combinación de ambas dependiendo de la evolución de cada paciente¹⁷.

El efecto beneficioso de la hemodiálisis parece estar relacionado con la corrección de la acidosis metabólica y con la remoción del fármaco, recomendándose la realización de sesiones prolongadas para aumentar el aclaramiento^{5,15,18}.

En nuestros casos realizamos hemodiálisis en dos pacientes, otro recibió ambas técnicas y el último fue tratado con hemodiafiltración continua. La razón fundamental para la elección del tipo de técnica fue la situación hemodinámica de cada paciente, de modo que se prefirieron las técnicas continuas en los que presentaban mayor inestabilidad hemodinámica. A pesar del tratamiento el pronóstico fue malo en el 40% de nuestros pacientes, probablemente relacionado con las enfermedades asociadas graves que presentaban.

En conclusión, se debería sospechar el diagnóstico en aquellos casos tratados con el fármaco que presenten acidosis láctica grave. Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedades graves asociadas como insuficiencia hepática o renal, situaciones de depleción de volumen o tratamiento concomitante con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o antiinflamatorios no esteroideos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-9.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
3. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010;33(9):727-40.
4. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338(4):265-6.
5. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008;12(6):R149.
6. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. *Endocrinol Nutr* 2010;57(5):220-6.
7. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-61.
8. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008;31(11):2086-91.
9. Bruijstens LA, Van Luin M, Buscher-Jungerhans PM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth J Med* 2008;66(5):185-90.
10. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):4059-67.
11. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000;348(Pt 3):607-14.
12. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(4):CD002967.
13. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009;54(6):818-23.
14. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998;53(7):698-701.
15. Ortega Carnicer J, Ambrós Checa A, Martín Rodríguez C, Ruiz Lorenzo F, Portilla Botelho M, Gómez Grande L. Sobredosis de metformina secundaria a insuficiencia renal aguda. A propósito de 6 observaciones. *Med Intensiva* 2007;31(9):521-5.
16. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy. *Drugs* 1999;58(Suppl 1):55-60 [discussion 75-82].
17. Panzer U, Kluge S, Kreymann G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(8):2157-8.
18. Almirall J, Bricullé M, González-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2436-8.

Afectación renal en la enfermedad falciforme

K. López Revuelta¹, M.P. Ricard Andrés²

¹ Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

² Unidad de Hematología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Nefrología 2011;31(5):591-601

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10737

RESUMEN

La enfermedad falciforme (EF) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en el mundo. Su afectación renal clínicamente significativa ocurre más frecuentemente en los individuos homocigotos que en los heterocigotos o con hemoglobinopatías mixtas, con la excepción del carcinoma medular renal, que es más frecuente en los portadores del rasgo falciforme. Como en otras manifestaciones de la EF, los fenómenos vasooclusivos son el principal mecanismo etiopatogénico. Sus manifestaciones más frecuentes son la hematuria macroscópica asintomática, las alteraciones funcionales tubulares y la necrosis papilar. Menos frecuentes, pero de peor pronóstico, son la glomerulopatía que conduce a enfermedad renal crónica y el carcinoma medular renal. Debido a la alta tasa de inmigración en España y a una mayor supervivencia de estos pacientes se espera una prevalencia creciente en nuestro país. En 2009, la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia elaboró las Guías de manejo de la enfermedad falciforme. Este artículo reproduce el capítulo sobre afectación renal actualizado para su difusión en NEFROLOGÍA.

Palabras clave: Enfermedad falciforme. Afectación renal.

Kidney abnormalities in sickle cell disease

ABSTRACT

Patients with sickle cell disease exhibits numerous kidney structural and functional abnormalities, changes that are seen along the entire length of the nephron. Changes are most marked in patients with homozygous sickle cell anemia, but are also seen in those with compound heterozygous states and the sickle cell trait. The renal features of sickle cell disease include some of the most common reasons for referral to nephrologists, such as hematuria, proteinuria, tubular disturbances and chronic kidney disease. Therapy of these conditions requires specialized knowledge of their distinct pathogenic mechanisms. Spanish Haemathology and Hemotherapy Association has recently publicated their Clinical Practice Guidelines of SCD management. Renal chapter is reproduced in this article for NEFROLOGÍA diffusion.

Keywords: Sickle cell disease. Renal features.

INTRODUCCIÓN

La hemoglobina S (HbS) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente y más conocida en el mundo. Es la causante de la enfermedad falciforme (EF), grupo de trastornos que incluyen el estado homocigoto y más grave HbSS y las dobles heterocigocías HbSC y HbS β talasemia (β^0 o β^+). Cursa con anemia hemolítica crónica y amplia variedad de eventos vasooclusivos y sus consecuencias, vasculopatía proliferativa, así como predisposición a infecciones con importante morbilidad y mortalidad temprana, representa una enfermedad cró-

nica con una importante carga económica y psicosocial. El diagnóstico precoz de la EF permite adoptar medidas preventivas necesarias (profilaxis antibiótica y vacunación) que reducen su morbilidad y mortalidad. La afectación renal en la EF comienza en la infancia, siendo su manifestación más común la hematuria (la primera causa en afroamericanos), la necrosis papilar renal y los defectos de la función tubular, todos ellos desencadenados por fenómenos vasooclusivos. La consecuencia crónica son las glomerulopatías falciformes (albuminuria hasta en un 68% de los adultos con EF) con evolución a insuficiencia renal crónica hasta en un 20% de los pacientes homocigotos¹. Ya que la esperanza de vida de los pacientes con EF se ha incrementado en la última década, la prevalencia de ERC secundaria a EF ha aumentado de forma significativa y constituye un factor independiente de mortalidad para

Correspondencia: Katia López Revuelta

Unidad de Nefrología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

klopez@fhacorcon.es

estos pacientes^{2,4}. El carcinoma medular renal está asociado al rasgo falciforme (HbAS) y con menor frecuencia a la EF.

Se estima una prevalencia global del gen S en el mundo en 30 millones de personas; afecta especialmente a individuos del África tropical y subtropical, Península Arábiga, India, América Central y EE.UU. Las estimaciones epidemiológicas mundiales cifran en unos 300.000-400.000 los nacimientos anuales afectados de enfermedades hereditarias de la hemoglobina (83% EF, 17% síndromes talasémicos)⁵⁻⁷. En EE.UU. existe una prevalencia de portadores heterocigotos del gen HbS del 8% de la población afroamericana y nacen anualmente 1.500 niños homocigotos. La prevalencia de portadores del gen HbS en la población subsahariana se sitúa entre el 15 y el 30%, con EF en el 2-3% de dicha población, calculándose en torno a 180.000 nacidos anualmente afectados de EF en el África subsahariana⁶. Las hemoglobinopatías en América son el resultado de migraciones y mestizaje con otros pueblos. El mercado de esclavos africanos tuvo un impacto decisivo en la presencia de hemoglobinas anormales en el Caribe y América tropical, de forma que en Latinoamérica la prevalencia al nacimiento de anemia falciforme es de 0,16%, y de 6,1-18% la frecuencia de portadores del gen HbS en población de origen africano de países del Caribe.

Desde el año 2000, España ha presentado una de las mayores tasas de inmigración del mundo. Según datos de diciembre de 2010⁸, el 12,2% de los residentes en España son extranjeros, el 44,22% latinoamericanos y el 39% africanos. De ahí el aumento

progresivo de la incidencia de hemoglobinopatías en España, junto a la creciente natalidad del colectivo inmigrante, que ya en 2005 superaba el 15% en las Comunidades Autónomas del nordeste, centro y este de la península. Según datos del Programa de Prevención de Minusvalías en Recién Nacidos de la Comunidad de Madrid (CAM), que incluye el cribado universal de hemoglobinopatías desde mayo de 2003, se ha observado un aumento progresivo en la prevalencia las mismas, desde un 5,13% en 2004 a un 6,17 en 2005, con una prevalencia global de 5,57% para la serie 2003-2005 (comunicación personal). Sin duda, esto se debe al aumento de inmigración desde países de riesgo recibida en los últimos años y su natalidad en nuestro país (el 74,21% del total de extranjeros nacidos en España son de origen africano, especialmente marroquíes, con el 59,13% de nacidos en España)⁸.

Ante la escasa experiencia clínica en nuestro país y los recientes avances en el tratamiento de la enfermedad (tratamiento con hidroxiurea [HU], tratamiento de complicaciones de riesgo vital como accidentes cerebrovasculares y síndrome torácico agudo, trasplante de progenitores hemopoyéticos, programas transfusionales y de tratamiento quelante) que mejoran la calidad de vida y prolongan la supervivencia media de los pacientes, el Grupo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia ha tenido la iniciativa de elaborar una guía de tratamiento de la EF que ha sido recientemente publicada⁹. En este artículo reproducimos el capítulo sobre afectación renal para su difusión en NEFROLOGÍA. En la tabla 1 se resumen las distintas manifestaciones de la EF a nivel renal.

Tabla 1. Manifestaciones renales de la enfermedad falciforme

Tipo de manifestación renal	Comentarios
Alteraciones funcionales de la nefrona distal: - Hipostenuria - Acidosis tubular renal distal	No debida a anemia
Función tubular proximal supranormal: - Reabsorción aumentada de sodio - Reabsorción aumentada de fosfatos - Secreción aumentada de uratos - Reabsorción aumentada de β_2-microglobulina	Sin significación patológica No requiere tratamiento adicional Precaución con el uso de retenedores de potasio, AINE
Hematuria	La manifestación más frecuente 80% procede de riñón izquierdo
Necrosis papilar renal	Aparece en un 30-40% de los homocigotos Coexiste frecuentemente con infección urinaria
Glomerulopatía falciforme: Albuminuria-proteinuria-insuficiencia renal	Su prevalencia aumenta con la edad La estimación de FG mediante fórmulas para cribado de ERC en la EF no es recomendable hasta que FG <35-40 ml/min/1,73 m ² Útiles los inhibidores del SRAA
Fracaso renal agudo	Plurietiológico
Hipertensión arterial	Prevalencia menor que en la población general Tratar en rango de prehipertensión
Carcinoma medular renal	Detección obligada en hematuria macroscópica

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERC: enfermedad renal crónica; EF: enfermedad falciforme; FG: filtrado glomerular.

HEMATURIA Y NECROSIS PAPILAR RENAL

Hematuria asintomática

Es la manifestación más frecuente en la EF. Puede ser microscópica o más a menudo macroscópica y autolimitada. Frecuentemente es unilateral, procedente del riñón izquierdo por la mayor longitud de la vena renal izquierda y su localización anatómica que por compresión entre la aorta y la arteria mesentérica superior estaría sometida a una mayor presión venosa con hipoxia relativa en la médula renal que favorece la falciformación. Puede producirse a cualquier edad y se ha descrito sobre todo en el rasgo falciforme (HbAS, mucho más frecuente que la forma homocigota HbSS).

Necrosis papilar renal e infartos renales

Son también una complicación común de la EF, con una prevalencia estimada entre un 30-40% de los pacientes HbSS homocigotos¹⁰. Su presentación clínica varía desde hematuria macroscópica asintomática (no siempre presente) hasta un cuadro agudo acompañado de dolor, fiebre e incluso fracaso renal agudo (FRA) obstructivo. Sin embargo, se ha reportado una frecuencia similar de necrosis papilar renal (NPR) en individuos sintomáticos y asintomáticos (65 y 62%, respectivamente)¹¹. A menudo coexiste con infección del tracto urinario (61,5%), por lo que se considera un factor favorecedor o modificador de riesgo.

Anatomía patológica

Los cambios histológicos que suelen estar presentes en la hematuria aislada son relativamente menores y primariamente se produce una congestión medular. Los *vasa recta*, tras la fase inicial de dilatación y congestión, quedan destruidos dentro de áreas de fibrosis. Las papilas son dependientes de los *vasa recta*, de forma que tras la destrucción de éstos se producen pequeños infartos focales repetidos de las papilas. La NPR subsiguiente es un proceso focal, y algunos túbulos colectores sobreviven dentro de un área difusa de fibrosis. Los cambios más importantes en la médula renal afectan a la médula interna y a las papilas, cambios todos ellos que resultan en disfunción predominante de los túbulos colectores de las nefronas yuxtamedulares.

Etiopatogenia

La hematuria es probablemente consecuencia de la falciformación en la médula renal combinada con obstrucción vascular y extravasación de hematíes. El ambiente medular es proclive por naturaleza a la falciformación por su presión parcial de O₂ de 35-40 mmHg, por debajo del umbral de falciformación (45 mmHg), además de su elevada osmolaridad

que deshidrata los hematíes concentrando la HbS y de su pH ácido que aumenta la probabilidad de falciformación.

Diagnóstico

La hematuria macroscópica continuada o persistente en un paciente con EF o con rasgo falciforme (HbAS) suele representar una crisis falciforme renal. Sin embargo, deben excluirse otras causas de hematuria tratables más graves, como el carcinoma medular renal. Si existe dolor intenso el diagnóstico diferencial es más amplio, especialmente con crisis renoureteral (por litiasis o papila renal) o infarto renal. La hematuria puede ser asintomática o aparecer dolor lumbar moderado que si es unilateral suele indicar la localización del sangrado.

Para el diagnóstico de NPR es muy importante la sospecha clínica. La ecografía renal es la técnica de elección para su detección y diagnóstico diferencial con la litiasis o el carcinoma medular renal. El hallazgo más precoz de la NPR es una ecogenicidad aumentada de las pirámides medulares (la zona más interna medular), lo que en ausencia de hiper calciuria en un paciente con EF y hematuria sugiere NPR. Posteriormente puede aparecer la calcificación de las pirámides medulares con un patrón típico de sombra «en guirnalda» que rodea la pelvis renal o defecto de ecogenicidad en alguna pirámide por desprendimiento de la papila. La urografía intravenosa que debe evitarse en estos pacientes por el riesgo elevado de nefrotoxicidad por contrastes yodados, demostraba en las series originales de EF un 39% de deformidad calicial del tipo *clubbing* o abombamiento, no acompañado de cicatrización cortical como la observada en la pielonefritis crónica. En casos dudosos puede recurrirse a la TC helicoidal, que es más sensible que la ecografía para detectar precozmente NPR, así como carcinoma medular renal, siempre utilizando medidas profilácticas para la nefrotoxicidad por contrastes yodados, fundamentalmente expansión de volumen.

Tratamiento

En cuanto a las medidas terapéuticas que deben tomarse, dada la patología generalmente benigna y autolimitada de la hematuria falciforme, es apropiado su tratamiento conservador con reposo en cama para evitar el desprendimiento de los microtrombos.

Es aconsejable mantener una diuresis forzada (objetivo 4 l/1,73 m² diarios) mediante hidratación, preferiblemente con sueros hipotónicos y el uso de diuréticos tiazídicos o del asa. Esta medida disminuiría la osmolaridad medular y podría aminorar la falciformación en los *vasa recta*. Además, ayuda a eliminar los coágulos de la vía urinaria. Se debe evitar la expansión de volumen con suero fisiológico, ya que sería inefectiva para disminuir la osmolaridad plasmática y con las transfusiones puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca.

La administración combinada con vasopresina es defendida por algunos autores, ya que induciría la hidratación de los hematíes disminuyendo la concentración de HbSS y, por tanto, la falciformación¹².

También se recomienda la alcalinización, potencialmente útil para aumentar la afinidad de la Hb por el O₂ y reducir la falciformación, además de disminuir la toxicidad tubular de la hemoglobinuria, aunque no ha demostrado su eficacia como medida terapéutica.

El uso de ácido ϵ -aminocaproico quedaría reservado para aquellos casos en los que las medidas anteriores hubieran fallado y requiere mucha precaución por el riesgo de trombosis.

En casos aislados de hematuria severa, refractaria a las medidas anteriores, podría requerirse la localización arteriográfica y embolización selectiva del segmento renal afectado que obviaría la nefrectomía.

En cualquier caso, el tratamiento de la hematuria debe realizarse como parte del tratamiento general de la EF, principalmente con hidroxurea (HU), que ha demostrado su eficacia tanto en el niño como en el adulto en la reducción de la incidencia de las crisis con un perfil de seguridad aceptable¹³. El uso de antioxidantes como el ácido ascórbico podría proteger frente al daño oxidativo de la HU y aumentar su seguridad.

DEFECTOS TUBULARES FUNCIONALES

Alteraciones funcionales de la nefrona distal

1. *Hipostenuria*. El defecto en la concentración urinaria o hipostenuria es la anomalía tubular más precoz en la EF, así como la más frecuente. La concentración de orina máxima que pueden alcanzar estos pacientes es de 400-450 mOsm/kg. Esta alteración generalmente no tiene repercusión clínica. En los individuos homocigotos puede aparecer en edad muy temprana y se manifiesta como enuresis y un mayor riesgo de deshidratación que puede sobrevenir en el caso de que coexistan pérdidas extrarrenales o aporte insuficiente si no es posible la ingesta. Puede ser reversible en menores de 10 años de edad con transfusión sanguínea. En edad más avanzada, generalmente a partir de los 15 años, los fenómenos de microtrombosis de los *vasa recta* condicionan una pérdida progresiva de los mismos, con obliteración y tortuosidad de los restantes, apreciable por técnicas angiográficas y fibrosis de la médula renal. En este caso estaríamos ante una diabetes insípida nefrogénica irreversible cuyas manifestaciones clínicas habituales son nicturia, poliuria y polidipsia.
2. *Acidosis tubular distal*. La anomalía más incipiente es una acidosis tubular distal incompleta que acompaña a la hipostenuria. La aparición de hiperpotasemia es rara a no ser que concurren circunstancias que afecten a los meca-

nismos compensatorios renales como la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, β -bloqueantes o insuficiencia renal.

Función tubular proximal supranormal

La función del túbulo proximal en la EF está alterada de manera que existe una reabsorción aumentada de sodio y una disminución de su excreción urinaria por lo que la respuesta a los diuréticos del asa está disminuida o abolida. Estas alteraciones podrían ser adaptativas para compensar la incapacidad medular para reabsorber agua y sodio. La reabsorción proximal de fosfato que generalmente acompaña a la reabsorción de sodio está también aumentada, por lo que puede existir hiperfosfatemia, sobre todo en presencia de una sobrecarga de fosfato como en la hemólisis. Ya que la secreción tubular de creatinina (cr) está preservada, la determinación de cr sérica y el aclaramiento de cr (Ccr) sobrestiman el filtrado glomerular (FG). Se han observado diferencias de hasta un 30% en la estimación de FG mediante aclaramiento de inulina y Ccr en estos casos.

La secreción de ácido úrico está aumentada posiblemente como mecanismo adaptativo a un aumento en su generación condicionado por la hemólisis, por lo que suele coexistir con niveles séricos elevados y riesgo de gota úrica. También está descrito un incremento en la reabsorción de β 2-microglobulina con el consiguiente aumento en sus niveles séricos.

Etiopatogenia

Para concentrar la orina es necesario un tubo colector intacto en proximidad estrecha con los *vasa recta* medulares. Las nefronas yuxtamedulares son las más implicadas en los mecanismos de concentración urinaria, ya que sus túbulos colectores llegan a las zonas más profundas de la médula renal. Si el sodio reabsorbido no puede ser lavado por la circulación de los *vasa recta* esta reabsorción se ve afectada. Ya que la falciformación, como hemos explicado anteriormente, se produce inicialmente en los *vasa recta* donde el medio es altamente hipertónico, ácido y con hipoxia relativa, la obliteración de éstos altera los mecanismos de contracorriente medulares impidiendo la reabsorción de agua libre y conduce a la congestión medular.

Sin embargo, la capacidad de dilución urinaria se mantiene intacta, así como la secreción de ADH por la preservación de la porción superficial de las asas de Henle de las nefronas corticales, irrigadas por los capilares peritubulares.

La excreción de ácido requiere un gradiente de protones desde el ápex celular tubular a la luz y se lleva a cabo en el tubo colector. Aunque se desconoce el mecanismo etiopatogénico exacto de la acidosis tubular renal distal que puede verse en

los pacientes con EF, se cree que el daño de la vascularización medular renal y la hipoxia secundaria puede afectar al aporte energético suficiente para mantener el gradiente electroquímico y de hidrogeniones en los túbulos colectores. Ya que el daño protagonista en la EF ocurre en el segmento más profundo del asa de Henle es muy raro que exista un defecto severo de la acidificación urinaria en la EF y por eso la acidosis es incompleta. Sin embargo, pueden verse trastornos en la acidificación y excreción de potasio tras la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), betabloqueantes o diuréticos ahorradores de potasio, o bien cuando existe insuficiencia renal.

En cuanto a la función tubular proximal supranormal, el mecanismo etiopatogénico apuntado por algunos autores¹⁴ sería la liberación de prostaglandinas estimulada por la isquemia en la médula renal. Se ha observado un efecto inhibitor en la reabsorción proximal de sodio por la indometacina mayor en pacientes con EF que en pacientes sin EF¹⁵. La inhibición de prostaglandinas reestablece a la normalidad la reabsorción proximal de sodio incrementada en la EF que es responsable de la disminución en la respuesta natriurética a los diuréticos del asa observada en estos pacientes. Por otra parte, los niveles aumentados de prostaciclina y prostaglandina E₂ encontrados en pacientes con EF¹³ podrían mediar, al menos en parte, la secreción de renina plasmática y de síntesis de aldosterona (se han encontrado niveles de renina plasmática elevados en pacientes con EF)¹⁶, aunque la tendencia a hiperpotasemia es fundamentalmente independiente de aldosterona.

Diagnóstico

Los pacientes con EF e hipostenuria alcanzan una osmolaridad máxima urinaria 400-450 mOsm/kg tras 8-10 h de sed en comparación con 900-1.200 mOsm/kg en sujetos normales. Además, no responde a vasopresina.

La acidosis tubular renal distal incompleta se pondría de manifiesto tras sobrecarga con cloruro amónico que conseguiría una acidificación urinaria disminuida (pH 5,8 frente a 5,1) en sujetos normales a pesar de una excreción de amonio normal. La acidez titulable por tanto está reducida en estos sujetos.

La afectación y desestructuración de los *vasa recta* tanto en el rasgo falciforme como más severo en la EF puede evidenciarse mediante técnicas angiográficas (figura 1).

Tratamiento

La mayoría de los defectos tubulares en los pacientes con EF no requieren medidas terapéuticas adicionales al tratamiento sintomático en circunstancias patológicas precipitadoras bien de deshidratación o por el contrario de sobrecarga de volumen según la alteración funcional predominante.

Es aconsejable por tanto establecer medidas preventivas en estos casos así como tener precaución con el uso de fármacos favorecedores de hiperpotasemia como los betabloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y evitar nefrotóxicos especialmente en aquellos pacientes con hipostenuria.

GLOMERULOPATÍA FALCIFORME

Los pacientes con EF pueden desarrollar proteinuria e insuficiencia renal que progresa a enfermedad renal crónica (ERC) terminal. La afectación renal responsable es una glomerulopatía cuyo marcador inicial es la albuminuria. Su prevalencia aumenta con la edad, de forma que entre los 3 y 20 años se ha descrito albuminuria en un 21,3%¹⁷ a un 28%¹⁸ de los casos, de los cuales un 10,5% progresan a proteinuria en un tiempo de seguimiento de 20 meses que en la mayoría de los casos (72%) conduce con el paso de los años a insuficiencia renal, aunque estas series son retrospectivas. Según un estudio transversal realizado a 90 niños, la prehipertensión e hipertensión, así como el grado de anemia, se asocian de forma independiente con la presencia de albuminuria¹⁹. Se necesitan estudios prospectivos que determinen la relación causal de estos hallazgos, así como el beneficio potencial de su tratamiento sobre el desarrollo de albuminuria.

En un estudio prospectivo reciente en 300 adultos entre 20 y 70 años de edad¹ se ha encontrado una prevalencia de albuminuria de un 68% (26% proteinuria) en individuos homocigotos frente a un 32% (10% proteinuria) en heterocigotos. En esta misma serie, un 21% de los pacientes presentaban insuficiencia renal mediante estimación por fórmula de Cockcroft-Gault. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este tipo de afectación glomerular la *cr* sérica e incluso la estimación de FG partiendo de su valor, parámetro para estandarizar la ERC según la clasificación vigente²⁰, no serían útiles en la EF hasta fases avanzadas de enfermedad (FG <30-40 ml/min/1,73 m²)²¹, ya que la secreción tubular de *cr* se mantiene intacta con FG afectado, como hemos explicado anteriormente. Cuando aparece la albuminuria en los pacientes con EF existe una disminución significativa del coeficiente de ultrafiltración glomerular comparado con pacientes con EF sin albuminuria, incluso en aquellos con FG preservado, indicando que la albuminuria es un marcador muy sensible de daño glomerular establecido en la EF y no como ocurre en otras nefropatías como por ejemplo en la diabetes tipo 2. Por esta razón algunos autores¹⁵ han recomendado la determinación plasmática de cistatina C como mejor aproximación al FG que las derivadas de la *cr* sérica, aunque se necesitan estudios más amplios que lo confirmen.

Aunque la proteinuria puede alcanzar rango nefrótico su incremento es gradual con la edad y por tanto su curso clínico es diferente a la instauración brusca de síndrome nefrótico de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) idiopática o la glomerulonefritis de cambios mínimos.

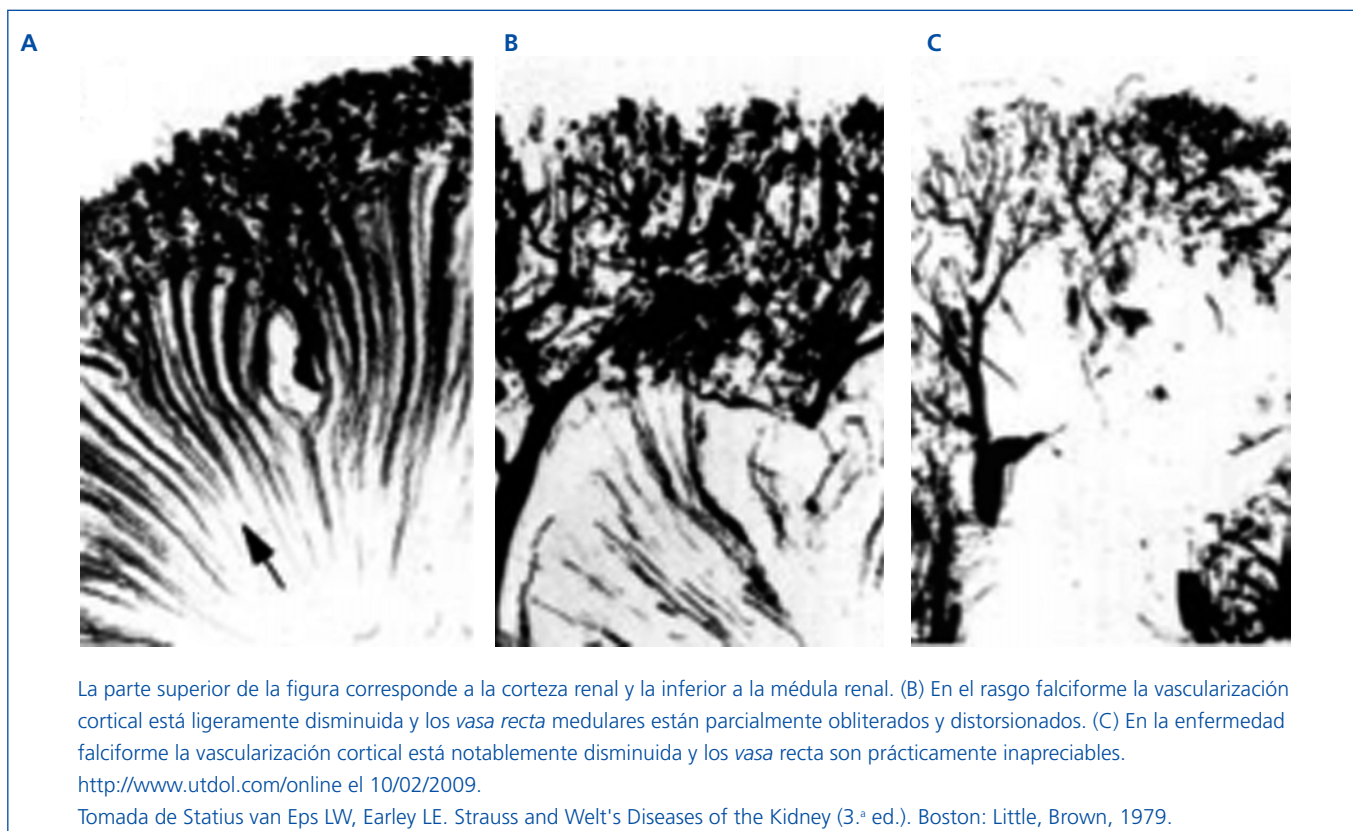


Figura 1. Arteriografía de un sujeto normal (A), con rasgo falciforme (B) y con enfermedad falciforme (C).

La proteinuria se asocia a mayor anemia, hemólisis y reticulocitosis²² y también se ha relacionado con la incidencia de crisis dolorosas, coleditiasis, síndrome torácico agudo y accidente vascular cerebral (ACVA). Es más prevalente con cuatro genes α -globina intactos, y menos entre los α -talasémicos, con prevalencias del 40% en adultos HbSS sin α -talasemia y de sólo el 13% en los adultos HbSS con α -talasemia. Además, la tensión arterial (TA) media es superior con cuatro genes α -globina intactos que en los α -talasémicos²³.

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la ERC de la EF es notablemente menor que en otras causas de ERC¹⁷, lo que se comenta posteriormente.

Anatomía patológica

Existen cuatro tipos de glomerulopatía descritos en la EF, la GESF, la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), la glomerulopatía específica de la EF (GEF) y la microangiopatía trombótica (MAT)²⁴. Independientemente de la lesión glomerular encontrada, en todas las biopsias renales de pacientes con EF los glomérulos se encuentran hipertrofiados, con capilares distendidos por los eritrocitos falciformes, lo que se describe como GEF, también encontrada en sujetos con EF sin evidencia clínica de ERC. Un hallazgo casi universal son los depósitos de hemosiderina en las células

tubulares. La glomerulopatía más frecuente es la GESF^{24,25}, que se ha referido en un 39 % de las biopsias renales realizadas a 18 pacientes con EF y proteinuria y/o insuficiencia renal, hasta ahora la serie más amplia recientemente publicada²⁴. De acuerdo con la clasificación de Columbia pueden verse la formas NOS, tip, perihiliar o colapsante, así como formas mixtas²⁴. Frecuentemente existe fibrosis intersticial con atrofia tubular adyacente a los glomérulos esclerosados. Ya que afecta preferentemente a los glomérulos yuxtamedulares que están vascularizados por los *vasa recta*, suele acompañarse de fibrosis medular prominente. Tanto la inmunofluorescencia como la microscopia electrónica evidencian la ausencia de depósitos inmunes. En una menor proporción de casos se encuentra esclerosis glomerular global²⁶. También se han descrito infartos corticales focales.

El segundo tipo en frecuencia es la GNMP, que fue la primera afectación glomerular reportada originalmente en la EF. Aunque se ha asociado a nefropatía por VHC y VIH, ninguno de los cinco casos descritos en la serie de Maigne, et al.²⁴ puede ser atribuible a esta asociación. La inmunofluorescencia indirecta puede demostrar depósitos inmunes predominantes en la pared capilar de IgG, IgM, IgA, C3 y C1q. En la mayoría de los casos existe fibrosis intersticial.

Lesiones características de MAT son evidentes en un 17% de los casos acompañados de algún grado de fibrosis intersticial.²⁴

Etiopatogenia

Se cree que el mecanismo inicial para el desarrollo de glomerulopatía sería la hiperfiltración o aumento de FG, común en los pacientes con EF, especialmente en niños¹⁴. Además, el flujo plasmático renal está aumentado incluso más que el FG, por lo que la fracción de filtración está disminuida en el paciente con EF en comparación con sujetos normales¹⁵. Una explicación para este hallazgo sería que el aumento del flujo plasmático cortical causado por el efecto vasodilatador de las prostaglandinas podría disminuir la eficacia de la difusión por la velocidad del flujo aumentada (la inhibición de las prostaglandinas restablece a la normalidad el flujo plasmático renal y la fracción de filtración). Sin embargo, la hiperfiltración en la EF no sólo se asocia con cambios hemodinámicos sino que la permeabilidad glomerular y el coeficiente de filtración glomerular (Kf) también están aumentados²⁷. Se especula que el incremento en el tráfico transglomerular de macromoléculas asociado con los defectos en la barrera podocitaria condicionados por la hipertrofia glomerular podrían desempeñar un papel en la etiopatogenia de la glomeruloesclerosis asociada a la EF²⁷, de forma similar a lo que ocurre en la diabetes mellitus no insulino dependiente²⁸.

La hipertrofia glomerular que es un hallazgo constante en la EF, al menos en parte podría ser secundaria a la anemia crónica (concordante con una menor prevalencia de daño renal en pacientes con otros tipos de EF menos anémicos como HbSC). Sin embargo, la proteinuria no es universal en la EF ni se relaciona con el número ni severidad de las crisis, por lo que otros factores deben estar implicados.

La hiperfiltración, la hipertrofia glomerular y la GESF no son necesariamente secuenciales ni causales. Algún mecanismo común podría actuar en las tres condiciones como factores de crecimiento y citokinas inflamatorias. La GESF podría ser la causa y no consecuencia de la fibrosis intersticial que podría obstruir las arteriolas eferentes incrementando la presión intraglomerular, resultando en esclerosis glomerular.

Ya hemos comentado el papel protector de la α -talasemia frente al desarrollo de glomerulopatía falciforme, más prevalente con cuatro genes α -globina intactos, no relacionado con el grado de anemia. Se apunta la mejor reología y disminución de la adhesividad eritrocitaria asociada que supondrían menor efecto lesivo sobre el endotelio y, por ende, menor daño orgánico²¹.

Otros genes podrían estar implicados en el desarrollo de ERC en la EF. Recientemente se ha demostrado que el haplotipo del gen MYH9 se asocia a ERC por estar involucrado en la disfunción podocitaria debido a defectos en la estructura de la miosina IIA²⁹. Este gen se da con frecuencias muy elevadas ($\geq 60\%$) en afroamericanos y subsaharianos, poblaciones en las que además es particularmente frecuente la EF. A día de hoy, en la bibliografía científica no existe evidencia de que se haya investigado el papel que desempeñan las mutaciones del gen MYH9 como moduladoras de la expresión fenotípica

de la EF. En un estudio recientemente publicado sobre moduladores genéticos de la severidad de la EF realizado a 1.265 pacientes del Cooperative Study of Sickle Cell Disease no se menciona el gen MYH9³⁰.

Diagnóstico

Los pacientes con EF deben ser considerados como pacientes de riesgo de ERC y en ellos determinar periódicamente (mínimo una vez al año) la ratio albúmina/cr en orina (RACu) para su detección en la edad infantil, por ejemplo a partir de los 7 años, particularmente en los pacientes con EF más grave.

Es recomendable determinar preferiblemente en primera orina de la mañana. En los casos en los que el RACu es positivo confirmar con una segunda determinación. Los criterios de positividad para albuminuria (RACu ≥ 30 mg/g) y proteinuria (RACu ≥ 300 mg/g) son los vigentes para ERC¹⁸.

En los casos de albuminuria positiva recomendamos determinación de creatinina C plasmática o la medición de FG mediante estudios isotópicos (⁹⁹Tm-DTPA, ¹²⁵I-iotalamato) para valorar el FG. La estimación de éste mediante fórmulas recomendada por guías internacionales para cribado de ERC no es recomendable en la EF hasta que existe una afectación importante del FG < 35 - 40 ml/min/1,73 m².

Debe testarse la seropositividad para virus de la hepatitis y VIH por la elevada prevalencia en pacientes con EF y su asociación con glomerulopatías.

Debe plantearse biopsia renal en casos de síndrome nefrótico de rápida instauración o enfermedad renal rápidamente progresiva.

Tratamiento

Se recomienda seguir la evolución de los pacientes con albuminuria y tratar al menos a los enfermos con proteinuria, por su mayor probabilidad de deterioro de la función renal. La nefropatía falciforme, al igual que otras glomerulopatías proteinúricas, probablemente es modificable con medidas que frenan su progresión, esto es, bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existe más evidencia con los IECA, que han demostrado reducir la proteinuria en adultos y en niños con EF^{16,26}. El uso de estos fármacos conlleva más riesgo de hipotensión en los pacientes con EF debido a la hemólisis, por lo que estarían especialmente recomendadas las medidas preventivas y la monitorización de los niveles de potasio e incluso la suspensión del tratamiento en las crisis hemolíticas²⁶.

Es posible que la HU o el tratamiento transfusional tengan cierto papel protector, especialmente por la importancia de la anemia y la hemólisis como factores de riesgo de enfermedad renal. Se ha señalado que el tratamiento con HU en

niños previene el desarrollo de proteinuria e incluso disminuye la tasa de albuminuria¹⁶. El fármaco mejora la anemia y la reología eritrocitaria, disminuye la leucocitosis y modula la expresión de moléculas de adhesión. El uso combinado de IECA y HU puede prevenir la progresión de la microalbuminuria a proteinuria franca³¹, si bien su efecto sobre la prevención de insuficiencia renal no ha sido evaluado.

Steinberg, et al.³² han publicado recientemente los resultados sobre el seguimiento a largo plazo de 299 pacientes incluidos en el Multicenter Study of Hidroxyurea in sickle cell Anemia seguidos durante 17,5 años. Estos autores encuentran una prevalencia global de ERC del 17,4%, desde un 19% en los pacientes que recibieron HU durante un período acumulado inferior a cinco años a un 5% en los tratados con HU 15 años o más. Dada la seguridad y disminución de la mortalidad observada en los grupos de tratamiento prolongado con HU señalan que la ERC podría constituir uno de los criterios expandidos para la indicación de tratamiento con HU en pacientes con EF sin eventos vasooclusivos frecuentes³².

FRACASO RENAL AGUDO

El fracaso renal agudo (FRA) no es raro en la EF, se ha estimado que un 10% de los pacientes que requieren ingreso hospitalario duplican al menos la cifra de *cr* sérica y puede deberse a distintas etiologías que a menudo coexisten. El factor precipitante más frecuente es la depleción de volumen. El uso de AINE probablemente es responsable al menos en parte de muchos episodios de fracaso renal agudo por inhibir los mecanismos compensadores renales mediados por prostaglandinas ya comentados. Suele asociarse con infecciones, rabdomiólisis y anemización (promedio de Hb 6,4 g/d frente a Hb 8,7 g/dl de los enfermos sin elevación aguda de la cifra de *cr*). La mayoría de los pacientes sobreviven y recuperan la función renal³³.

La incidencia de FRA durante las crisis agudas vasooclusivas es baja (4,3%) y parece relacionarse con la severidad de las mismas, un 13,6% en el síndrome torácico agudo severo. Parece estar limitado a pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) por lo que se sugiere que la congestión venosa podría estar implicada como fenómeno patogénico³⁴. En el caso de que exista fallo agudo de al menos dos sistemas mayores (riñón, corazón, pulmón, etc.) durante una crisis aguda vasooclusiva dolorosa se trataría de un fracaso multiorgánico. En estos casos puede estar indicado el intercambio de hematíes de forma individualizada según se establece en las guías americanas sobre aféresis terapéutica³⁵.

Puede producirse un FRA obstructivo por necrosis papilar o hematuria macroscópica.

En sujetos con rasgo falciforme (HbAS) se ha descrito FRA asociado a rabdomiólisis y coagulación intravascular diseminada tras un entrenamiento militar riguroso.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los pacientes con enfermedad falciforme tienen niveles de tensión arterial (TA) menor que controles afroamericanos sanos ajustando por edad, no así los sujetos con rasgo falciforme que presentan cifras de TA similares¹⁷. Se ha estimado una prevalencia de HTA menor que en la población general (2-6% frente al 28%, respectivamente).

Los mecanismos etiopatogénicos potenciales son la obstrucción de los *vasa recta* y la isquemia reiterada en la médula renal, implicados en la hipostenuria, así como el menor índice de masa corporal y la menor rigidez arterial descritos en estos pacientes. Existen estudios recientes que sugieren disfunción endotelial y vasculopatía sistémica asociada con reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico en los pacientes con EF. Incluso dentro del rango de TA normal la aparición de ACVA³⁶ se ha asociado con cifras de TA sistólica de 120-139 mmHg o diastólica de 70-89 mmHg, lo que definiría la categoría de HTA sistémica relativa en pacientes con EF, asociada también con mayor riesgo de HTP y disfunción renal³⁷.

La asociación entre HTP y cifras más elevadas de TA en los adultos con EF apoya la posibilidad de un mecanismo fisiopatológico común a ambos problemas. Además, la HTA contribuye a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, que ha demostrado ser un factor predictivo independiente de muerte en los pacientes con EF. Incluso aumentos leves de presión arterial pulmonar son mal tolerados por el paciente con enfermedad falciforme, lo que podría extrapolarse a la HTA.

Por todas estas evidencias, se postula la posible indicación de instaurar tratamiento antihipertensivo en la categoría de prehipertensión³⁶ (TA sistólica 130-139 mmHg o diastólica 80-89 mmHg) o incluso antes en los pacientes con EF debido al riesgo de daño en órganos diana (corazón, pulmón, riñón). Sería una condición a añadir a las seis situaciones que recoge el séptimo informe del la Joint National Committee³⁸ con indicación de tratamiento antihipertensivo en fase de prehipertensión: insuficiencia cardíaca, postinfarto de miocardio, riesgo elevado de enfermedad coronaria, diabetes mellitus, ERC y prevención de la recurrencia de ACVA, aunque se necesitan ensayos clínicos para establecer las guías de tratamiento y objetivos de TA en los pacientes con EF.

Debido a los mecanismos etiopatogénicos apuntados en la ERC de la EF y a extrapolación de otras glomerulopatías, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona serían de elección en el tratamiento de la pre-HTA en la EF con albuminuria o HTP. En el caso de HTA se mantendría esta recomendación con las medidas para evitar la hiperpotasemia, en especial las referidas a la asociación de varios fármacos retenedores de potasio, ya comentadas anteriormente.

Recomendamos especial precaución en el uso de diuréticos porque la deshidratación puede precipitar las crisis vasooclusivas y debemos recordar, además, la predisposición a ésta por la hipostenuria casi universal en los pacientes con EF.

CARCINOMA MEDULAR RENAL

El carcinoma medular renal es raro, de muy mal pronóstico y descrito casi exclusivamente en la población negra con rasgo falciforme y menos frecuente en la EF. Aparece en la mayoría de los casos antes de los 20 años de edad, con una mayor incidencia en el sexo masculino. Se sugiere una predisposición genética y se distingue del carcinoma de tubo colector por determinados marcadores, incluyendo un factor inducible por hipoxia. La hipoxia medular en la EF puede promover su desarrollo.

Su presentación clínica habitual es hematuria macroscópica, dolor lumbar y masa abdominal y/o síndrome constitucional. Es frecuente la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico, por lo que la extirpación del tumor no es curativa. La supervivencia tras el diagnóstico no supera los 6-12 meses.

La aparición de hematuria macroscópica debe alertar su posibilidad diagnóstica en el niño con rasgo falciforme o EF, por lo que debe descartarse mediante tomografía computarizada (TC) en estas situaciones.

INFECCIONES URINARIAS

Los pacientes con EF pueden tener afectada la inmunidad humoral debido a los infartos esplénicos, lo que les predispone a infecciones por bacterias encapsuladas, entre ellas las infecciones urinarias (ITU). Debe prestarse especial atención a su aparición en la gestación y ya se ha mencionado que pueden contribuir a la NPR.

Al igual que otras infecciones, las ITU pueden precipitar una crisis falciforme, lo que debe alertar en el niño por la mayor frecuencia de ITU asintomáticas.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

La EF constituye menos del 1% de los pacientes que inician TRS en EE.UU.³⁹.

En este trabajo se han revisado las distintas manifestaciones renales de la EF, sus mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Ya se ha comentado la frecuencia de ERC en los pacientes con EF adultos y niños, casi siempre secundaria a glomerulopatía falciforme. En principio, cualquier avance en el tratamiento de la EF que limite la frecuencia y gravedad de la falciformación afectaría beneficiosamente las consecuencias renales de la EF. En este apar-

tado comentaremos las particularidades del tratamiento de la ERC estadios 3b-5 en la EF.

La anemia en la EF con ERC suele ser multifactorial, por disminución de la eritropoyesis y hemólisis, pero también es muy frecuente un componente ferropénico por pérdidas gastrointestinales. Por lo tanto, su tratamiento debe contemplar estos aspectos para instaurar el adecuado.

El tratamiento se basaría en el uso de transfusiones y/o agentes estimuladores de la eritropoyesis solos o en combinación con HU⁴⁰, aunque la utilidad del tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis no está establecida. Tampoco lo está el nivel objetivo de hemoglobina, aunque en general se recomienda no corregir por encima de valores de hemoglobina de 10 g/dl y en la fase de corrección evitar incrementos de hematocrito superiores a un 1-2% semanal, pues niveles superiores de hemoglobina o una corrección más rápida pueden precipitar crisis vasooclusivas.

La HU es de eliminación renal, por lo que debe ajustarse su dosis en insuficiencia renal.

Diálisis

En un estudio usando datos del registro americano USRDS sobre 397 pacientes incidentes en diálisis con EF⁴¹, la mortalidad global a los dos años era similar a la de los pacientes ERC terminal (ERCT) sin EF (33 y 37%, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con EF tenían una edad mucho menor al inicio del tratamiento renal sustitutivo (edad media 40 frente a 60 años). Ajustando por edad, los pacientes con EF demostraban una supervivencia menor que los pacientes sin EF, de forma que para una edad media de 35 años la supervivencia en los pacientes ERCT con EF era del 60% a los tres años y del 40% a los 5 años respecto a un 80 y 70% en la población ERCT sin EF, respectivamente.

Trasplante

En un estudio reciente⁴² se refiere una supervivencia ajustada por edad en trasplante renal al cabo de un año similar de los pacientes e injertos en la EF a la de los pacientes sin EF. Sin embargo, la pérdida de injerto aumenta de forma significativa con el tiempo de seguimiento en los trasplantados con EF respecto a los pacientes sin EF. Scheinman, et al.⁴³ analizaron los datos del USRDS hasta el año 2000. En total 237 pacientes con EF trasplantados con una supervivencia global del 56% respecto a una supervivencia del 14% en 1.419 pacientes con EF en diálisis. Además de los trasplantados, sólo 53 correspondían al período de la era de los anticalcineurínicos, esto es, a partir de 1991 frente a 957 pacientes ERCT con EF en el mismo período. Por ello, pensamos que la mejor opción de tratamiento renal sustitutivo para los pacientes con

ERCT es el trasplante renal, aunque se ha descrito una mayor frecuencia de crisis postrasplante en relación con la corrección de la anemia y existe recurrencia de nefropatía falciforme en el injerto incluso a los 3,5 años, aunque la pérdida del mismo por esta causa es rara. Se baraja que la HU podría prevenir la recurrencia.

Debido a la alta tasa de hiperinmunizados en los pacientes con EF los nuevos tratamientos de inmunosupresión podrían ofrecer ventajas en el pronóstico del trasplante renal en la EF.

Los pacientes deben ser informados sobre los potenciales beneficios y complicaciones antes de ser incluidos en lista de trasplante.

RASGO FALCIFORME

La prevalencia de rasgo falciforme (HbAS) es de aproximadamente un 8-10% en la población afroamericana, y hasta de un 25-30% en ciertas áreas de África occidental. Existen aproximadamente 30 millones de personas en el mundo (2,5 millones en EE.UU.), heterocigotas para el gen HbS. El rasgo falciforme es un estado de portador benigno sin manifestaciones hematológicas, con parámetros eritroides (morfología, índices corpusculares, reticulocitos) normales. Son individuos sin anemia, sin necesidad de tratamiento o restricciones ocupacionales.

Siendo asintomático en la inmensa mayoría de personas afectadas, son posibles algunas complicaciones clínicas por vasooclusión en caso de fiebre muy alta y/o en condiciones de hipoxia significativa (como en el montañismo a alturas elevadas), ejercicio vigoroso y complicaciones anestésicas. Existe un bajo riesgo de muerte súbita asociada al ejercicio vigoroso, particularmente en altitudes elevadas y complicado con deshidratación y acidosis, circunstancias que pueden desembocar en rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada y fracaso renal.

Puede producirse falciformación espontánea en la papila renal (normalmente con tensión de oxígeno baja) con NPR, de forma que el 5% de los afectados de rasgo falciforme (HbAS) pueden sufrir episodios de hematuria en algún momento de la vida (causa común de hematuria en afroamericanos). La mayoría presentan un deterioro de la capacidad de concentración de la orina, directamente relacionada con el porcentaje de HbS intraeritrocitario. La hipostenuria progresa con los años, y es reversible hasta cierta edad con transfusiones. Pueden aumentar las infecciones urinarias y existe asociación con el carcinoma medular renal.

Las gestantes con rasgo falciforme tienen una mayor incidencia de bacteriuria y pielonefritis, así como de hipertensión asociada al embarazo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Grupo de Eritropatología de la Asociación española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) el permiso para la publicación de este artículo que forma parte de la Guía de Manejo de la Enfermedad Falciforme del Grupo, para su difusión en NEFROLOGÍA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guasch A, Navarrete J, Nass K, et al. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlations of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2228-35.
2. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
3. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a decade observational study of 1056 patients. *Medicine* 2005;84:363-76.
4. Powars DR, Elliot-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM, et al. Chronical renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course and mortality. *Ann Intern Med* 1991;115:614-20.
5. Weatherall DJ. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization* 2001;79:704-12.
6. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010;115:4331-6.
7. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:480-7.
8. Observatorio Permanente de la Inmigración. Secretaría de Estado de Inmigración y Emigración. Informe Trimestral de 30 de diciembre de 2010.
9. Guía de manejo de las enfermedades falciformes. Grupo de Eritropatología. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Madrid: Ed. Grupo de Acción Médica, S.A., 2009.
10. Odita JC, Ugbodaga CI, Okafor LA, Ojogwu LI, Ogisi OA. Urographic changes in homozygous sickle cell disease. *Diagn Imaging* 1983;52:259-63.
11. Pandya KK, Koshy M, Brown N, Presman D. Renal papillary necrosis in sickle cell hemoglobinopathies. *J Urol* 1976;115:497-501.
12. Van Eps S, De Jong PE. Sickle cell disease. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds.). Boston: Little, Brown and Company, 1988;2561-81.
13. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi C, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148:932-8.
14. De Jong PE, Statius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 1985;27:711-7.
15. Allon M, Lawson L, Eckman JR, Delaney V, Bourke E. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988;34:500-6.
16. Hatch FE, Crowe LR, Miles DE, Young JP, Portner ME. Altered vascular reactivity in sickle hemoglobinopathy. A possible protective factor for hypertension. *Am J Hypertens* 2005;23:2041-7.

17. Álvarez O, López-Mitnik G, Zilleruelo G. Short-Term Follow-Up of Patients With Sickle Cell Disease and Albuminuria. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1236-9.
18. McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, Prevention, and Treatment of Microalbuminuria and Proteinuria in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:140-4.
19. Becton LJ, Kalpatthi RV, Rackoff E, Disco D, Orak JK, Jackson SM, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1505-11.
20. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
21. Guasch A, Cua M, Mitch WE. Extent and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. *Kidney Int* 1996;49:786-91.
22. Zayas CF, Platt J, Eckman JR, Elsas L, Clark WS, Mitch WE, et al. Prevalence and predictors of glomerular involvement in sickle cell anemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1401.
23. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007;21:37-47.
24. Maigne G, Ferlicot S, Galacteros F, Belenfant X, Ulinski T, Niaudet P, et al. Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. *Medicine* 2010;89:18-27.
25. Bhatena DB, Sondheimer JH. The glomerulopathy of homozygous sickle haemoglobin (SS) disease: morphology and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 1991;1:1241-52.
26. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 1992;326:910-5.
27. Schmitt F, Martinez F, Brillet G, Giatras L, Choukroun G, Girot R, et al. Early glomerular dysfunction in patients with sickle cell anemia. *Am J Kidney Dis* 1998;32:208-14.
28. Scandling JD, Myers BD. Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int* 1992;41:840-6.
29. Oleksyk TK, Nelson GW, An P, Kopp JB, Winkler CA. Worldwide distribution of the MYH9 kidney disease susceptibility alleles and haplotypes: evidence of historical selection in Africa. *PLoS ONE* 2010;5:e11474.
30. Sebastiani P, Solovieff N, Hartley SW, Milton JN, Riva A, Dworkis DA, et al. Genetic modifiers of the severity of sickle cell anemia identified through a genome-wide association study. *Am J Hematol* 2010;85:29-35.
31. Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:982-5.
32. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al, and investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia and MSH Patients Follow up. *Am J Hematol* 2010;85:403-8.
33. Sklar AH, Perez JC, Harp RJ, Caruana RJ. Acute renal failure in sickle cell anemia. *Int J Artif Organs* 1990;13(6):347-51.
34. Audard V, Homs S, Habibi A, Galacteros F, Bartolucci P, Godeau B, et al. Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2524-9.
35. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society of Apheresis. *J Clin Apheresis* 2010;25:83-177.
36. Pegelou CH, Colangelo L, Steinberg M. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: Risks of stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med* 1997;102:171-7.
37. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic Hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol* 2008;83:15-8.
37. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic Hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol* 2008;83:15-8.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
39. http://www.usrds.org/2010/pdf/v2_02.pdf (consultado 12/12/2010)
40. Little JA, McGowan VR, Kato GL, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, et al. Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review. *Haematologica* 2006;91:1076-83.
41. Abbott KC, Hypolite IO, Agodoa LY. Sickle cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2002;58:9.
42. Ojo AO, Govaerts TC, Schmoeder RL, et al. Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1999;67:291.
43. Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. In Avner ED (ed.). *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;917-30.

Regresión de la calcificación vascular en un paciente tratado con cinacalcet: informe de un caso

M. Salgueira, A.I. Martínez, J.A. Milán

Servicio de Nefrología. Área Hospitalaria Virgen Macarena. Sevilla

Nefrología 2011;31(5):602-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.May.10869

RESUMEN

El propósito de este informe de caso es describir la regresión de las calcificaciones vasculares (CV) en una paciente con hiperparatiroidismo secundario (HPTS) tras añadir cinacalcet a su tratamiento. Presentamos un caso clínico de una mujer de 48 años de edad con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía túbulo-intersticial, tratada con hemodiálisis (HD) de larga duración y sometida a dos trasplantes renales con trasplantectomías. La paciente presentaba HPTS grave causado por la hipertrofia de la glándula paratiroidea; la radiología mostró signos de CV en las arterias radiales e interdigitales y la mamografía, CV lineales múltiples en ambas mamas. Se añadió cinacalcet al tratamiento previo con derivados de la vitamina D y agentes quelantes del fósforo, lo que dio como resultado un buen control del metabolismo mineral. La radiología mostró que las calcificaciones de la arteria interdigital habían desaparecido y que el hueso presentaba un aspecto más estructurado. La mamografía también mostró una regresión de las CV. En conclusión, cinacalcet puede tener potencial para la regresión de las CV en pacientes con HPTS.

Palabras clave: Calcificación vascular. Cinacalcet. Mamografía. Hiperparatiroidismo secundario. Insuficiencia renal crónica.

Regression of vascular calcification in a patient treated with cinacalcet: A case report

ABSTRACT

The purpose of this case report is to describe the regression of vascular calcifications (VC) in a patient with secondary hyperparathyroidism (SHPT) after having added cinacalcet to her treatment. We present the clinical case of a 48-year-old woman with chronic renal failure secondary to tubulointerstitial disease. She was being treated with long-term haemodialysis (HD) and underwent two kidney transplants with transplantectomies. The patient presented with severe SHPT caused by parathyroid gland hypertrophy. The radiology test showed signs of VC in the radial and interdigital arteries, and VC in a linear arrangement were observed in both breasts on the mammography. Cinacalcet was added to her treatment with vitamin D derivatives and phosphate-binding agents, which resulted in a good control of mineral metabolism. The radiology test showed that the calcification in the interdigital artery had disappeared and that the bone appeared to be more structured. The mammography also showed regression of the VC. To conclude, cinacalcet may have potential for regression of VC in patients with SHPT.

Keywords: Vascular calcification. Cinacalcet. Mammography. Secondary hyperparathyroidism. Chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La presencia de calcificaciones vasculares (CV) se ha asociado tradicionalmente con la enfermedad renal crónica (ERC); sin embargo, hasta hace pocos años se consideraba un fenómeno pasivo al que se le atribuía poca importancia clínica. En la última década diversos estudios epidemiológicos han identificado la calcificación vascular como un factor pronós-

tico independiente de mortalidad cardiovascular, tanto en la población general como en la población urémica¹⁻⁵.

Aunque los mecanismos etiopatogénicos de la CV no se conocen con precisión y son múltiples los factores relacionados con su aparición, las alteraciones del metabolismo mineral son factores claves de este proceso. Hiperfosfatemia, tratamiento con vitamina D, sobredosis de sales de calcio, episodios de hipercalcemia, alteraciones en el remodelado óseo, etc., son causantes directos de la importante carga de CV que sufren los pacientes con problemas renales¹⁻⁶.

Correspondencia: M. Salgueira

Servicio de Nefrología. Área Hospitalaria Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, 3. 41071 Sevilla.
msalgueira@yahoo.es

Hasta ahora, las CV se han considerado un proceso irreversible, y el esfuerzo del nefrólogo se ha encaminado a enlentecer la progresión de las mismas^{6,7}. Aunque la regresión es improbable, la utilización de las alternativas terapéuticas surgidas en los últimos años y el adecuado control conseguido del hiperparatiroidismo (HPTS) han generado expectativas en este sentido.

La calcificación de la arteria mamaria detectada en la mamografía es una prueba de enfermedad vascular aterosclerótica generalizada, tanto en la población general como en los pacientes diabéticos. La mamografía es una técnica diagnóstica que ofrece una alta sensibilidad para la caracterización de calcificaciones, incluidas las CV, y puede ser una herramienta potencialmente útil para el diagnóstico de CV en mujeres con ERC⁸.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 48 años de edad con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía túbulo-intersticial. La paciente había recibido tratamiento de sustitución con HD de larga duración y había sido sometida a dos trasplantes renales con trasplantectomías: el primero fue debido a un rechazo humoral agudo y el segundo debido a un rechazo humoral y vascular agudo. Retomó el tratamiento de hemodiálisis en marzo de 2005.

Los valores séricos de la hormona paratiroidea intacta (iPTH) fueron altos de forma intermitente. Previamente, la paciente había sido tratada con calcitriol durante períodos cortos de tiempo, ya que la administración provocó hipercalcemia e hiperfosfatemia.

En enero de 2006, presentó HPTS grave (con niveles más elevados de iPTH que los presentados en los meses anteriores). La ecografía paratiroidea reveló una imagen seudonodular hiperecogénica en la zona posteromedial del lóbulo tiroideo izquierdo, que era compatible con una hipertrofia de la glándula paratiroidea. Una serie radiológica mostró signos de hiperparatiroidismo en los huesos de ambas manos y muñecas y CV en las arterias radiales e interdigitales. En la mamografía se observaron múltiples CV lineales en ambas mamas (figuras 1A, 2A, 3A y 4A; imágenes de las manos y de las glándulas mamarias en 2006).

La paciente fue tratada únicamente con carbonato cálcico. Posteriormente, se añadieron a la pauta calcitriol oral y sevelamer (800 mg con las comidas principales), un agente quelante del fosfato (P), y se redujo la dosis de carbonato cálcico. La figura 5 muestra los niveles de Ca, P y iPTH sérica. La hiperfosforemia se logró controlar tras dos meses de tratamiento, y el nivel del producto Ca-P fue adecuado, pero los niveles de iPTH aumentaron hasta los 734 pg/ml, por lo que se cambió el tratamiento. Se sustituyó el

calcitriol oral por 30 mg de cinacalcet oral una vez al día y alfacalcidol intravenoso (2 µg) inmediatamente después de la hemodiálisis. Las dosis de carbonato cálcico y sevelamer no se modificaron.

Dos meses después, la dosis del calcimimético se redujo debido a los niveles de hipocalcemia (7,6 mg/dl). Se mantuvo el tratamiento con vitamina D intravenosa y carbonato cálcico, y se cambió el calcio del dializado de 2,5 a 3 mEq/l.

Durante los seis meses siguientes, los niveles de todos los parámetros se mantuvieron dentro del intervalo recomendado por las directrices KDOQI. En noviembre de 2006 se observaron una supresión excesiva de la iPTH (138 pg/ml) y una hipercalcemia potencial (9,4 mg/dl), por lo que se suspendió el tratamiento con carbonato cálcico y alfacalcidol. En enero de 2007 se continuó con el tratamiento con sevelamer (800 mg con las comidas principales) y una dosis semanal mínima de calcimimético (30 mg de cinacalcet los lunes y los viernes), lo que dio como resultado un buen control del metabolismo mineral.

Durante este período, se pudo observar que en la serie radiológica las calcificaciones de la arteria interdigital habían desaparecido y que el hueso presentaba un aspecto más estructurado (figuras 1B y 2B; imagen de la mano, 2007). También la mamografía mostró una regresión de las CV. Las calcificaciones lineales iniciales fueron sustituidas por calcificaciones irregulares (figuras 3B y 4B; glándulas mamarias en 2007).

DISCUSIÓN

La enfermedad metabólica ósea asociada con la ERC (EMO-ERC) se define como un trastorno sistémico progresivo y multifactorial, que incluye el conjunto de alteraciones bioquímicas, anomalías óseas y calcificaciones extraesqueléticas anormales que acontecen en los pacientes con ERC. Cada una de estas complicaciones da como resultado importantes consecuencias clínicas que condicionan, a su vez, una elevada morbilidad y mortalidad en los pacientes urémicos⁹.

La presencia de CV altera la estructura y la función vascular, siendo éstas las responsables de la aparición de eventos cardiovasculares potencialmente mortales como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad vascular periférica. Estudios clínicos han mostrado asociación entre la presencia de calcificación en la íntima y/o en la media arterial y mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y global¹⁻⁶.

En consecuencia, en los últimos años, el examen de los pacientes para determinar si presentan CV se ha convertido en parte esencial de la práctica clínica diaria para los nefrólogos. Las directrices KDOQI y las propuestas de KDIGO tienen

como objetivo alcanzar un diagnóstico temprano e individualizar los tratamientos para evitar la aparición de aquéllas o atenuar su progresión, ya que la regresión, una vez establecidas, parece poco probable^{7,9-11}.

Los tratamientos tradicionales para el HPTS y los trastornos minerales (una dieta baja en P, agentes quelantes del P basados en sales de calcio y suplementos de vitamina D) no sólo son insuficientes para la mayoría de los pacientes, sino que a menudo han dado como resultado extensas CV. Las concentraciones elevadas de P, Ca y producto Ca-P predisponen a la aparición de CV e incrementan el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos^{1-6,9-11}. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento debería ser cumplir los criterios de las guías de práctica clínica en la mayor medida de lo posible, minimizando los efectos adversos.

En nuestra paciente, el uso combinado de cinacalcet con vitamina D normalizó los niveles de Ca, P, producto Ca-P y iPTH y se consiguió mantenerlos en los rangos recomendados.

Los diferentes estudios clínicos desarrollados con cinacalcet han puesto de manifiesto su efectividad a la hora de conseguir un adecuado control de las alteraciones bioquímicas asociadas a la EMO-ERC, así como que el tratamiento combinado cinacalcet más vitamina D permite reducir las dosis necesarias de vitamina D disminuyendo, por tanto, sus efectos

secundarios¹²⁻¹⁵. En el caso que presentamos, la combinación de cinacalcet con el tratamiento con vitamina D intravenosa permitió controlar de forma adecuada los niveles de iPTH sin condicionar la aparición de hipercalcemia ni hiperfosforemia. Cuando se administra vitamina D sola, se desarrollan hipercalcemia e hiperfosforemia debido a una mayor absorción intestinal del Ca y el P. En contraste, las concentraciones séricas de Ca y P se reducen con cinacalcet, ya que éste disminuye el flujo desde el hueso como respuesta a las reducciones de la PTH sin una fuente intestinal adicional de mineral¹⁶. El uso conjunto de ambos fármacos disminuye los efectos indeseables de la vitamina D al contrarrestarse mutuamente e incrementa la inhibición de la secreción de PTH, con lo que se consigue un mejor control de las alteraciones bioquímicas asociadas con la EMO-ERC.

Trabajos experimentales realizados con animales han demostrado que añadir calciomiméticos al tratamiento reduce significativamente la CV en ratas tratadas con calcitriol y paricalcitol, y puede inducir una regresión de la calcificación extraósea. Las ratas urémicas tratadas con calciomiméticos presentan una disminución del grosor de la pared aórtica con un incremento en la expresión de receptores del calcio en la pared de la íntima vascular y atenuación la presencia de CV¹⁷⁻¹⁹. En humanos este efecto protector del cinacalcet sobre las CV también ha sido publicado en casos clínicos de pacientes con ERC e HPTS, como en el caso que nos ocupa^{20,21}.

Los agentes quelantes sin contenido en calcio como sevelamer retrasan el desarrollo de las calcificaciones y mejoran su aspecto, si se comparan con sales cálcicas, y también se han asociado con una reducción de la mortalidad²²⁻²⁴. Por otra parte, son muchos los estudios que han mostrado que la ingestión de sales de calcio y la consiguiente acumulación de calcio en el cuerpo se asocia con las CV^{1-6,24}. En el caso presentado, se han utilizado ambos quelantes. Es un hecho documentado que el uso de cinacalcet suele asociarse con un incremento en la dosis de carbonato cálcico^{25,26}. Las sales de calcio fueron necesarias en esta paciente para controlar la hipocalcemia que indujo inicialmente el tratamiento con cinacalcet. Se puede observar que en los primeros meses la paciente presentó un balance negativo de calcio, que a nuestro entender podría haber sido determinante en la regresión de las CV en este caso. Por tanto, la pauta terapéutica utilizada en esta paciente, sumando efectos sinérgicos y antagónicos de los fármacos empleados, fue altamente eficaz para controlar el HPT y tuvo como resultado la regresión de las CV.

La regresión es evidente en las imágenes mamográficas, en las que se observa cómo la calcificación lineal fue sustituida por zonas más pequeñas de calcificación parcheada e irregular. En las imágenes se pone de manifiesto la claridad con la que puede observarse la presencia de CV en las mamografías, lo que permite realizar un seguimiento preciso de la evolución de las mismas. Es, por tanto, una técnica útil, económica y accesible para el diagnóstico y el seguimiento de las CV en mujeres con ERC^{8,27}. La presencia de CV en la mamografía se con-

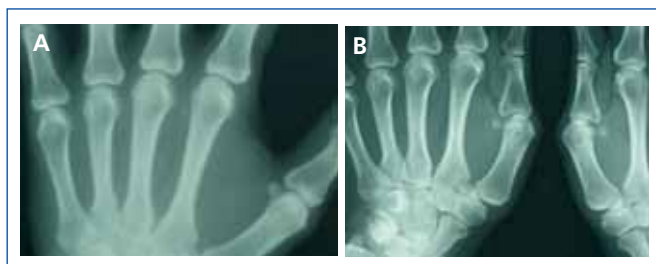


Figura 1. (A) Imagen radiográfica anteroposterior de la mano izquierda en el año 2006. (B) Imagen radiográfica anteroposterior de la mano izquierda en el año 2007.

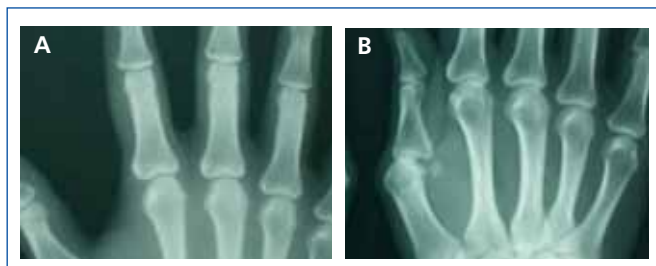


Figura 2. (A) Imagen radiográfica anteroposterior de la mano derecha en el año 2006. (B) Imagen radiográfica anteroposterior de la mano derecha en el año 2007.

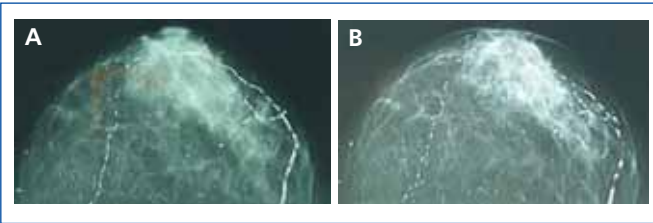


Figura 3. (A) Imagen radiográfica anteroposterior de la glándula mamaria en el año 2006. (B) Imagen radiográfica anteroposterior de la glándula mamaria en el año 2007.

sidera un marcador de riesgo cardiovascular en la población general, relacionado con aterosclerosis y diabetes mellitus. Sin embargo, en la población urémica, un estudio recientemente publicado establece la existencia de correlación histológica entre la presencia de CV en la mamografía y la calcificación de la capa media de las arterias²⁸. Mientras que la calcificación intimal se relaciona fundamentalmente con ateromatosis e inflamación, la calcificación arterial medial guarda una mayor relación con la ERC y las alteraciones metabólicas asociadas⁵. En el caso que presentamos, al tratarse de una mujer joven sin factores de riesgo cardiovascular añadidos, se podría pensar que la calcificación presente en las arterias mamarias estuviera más en relación con la propia ERC y ser de predominio medial. De ser así, se podría justificar la

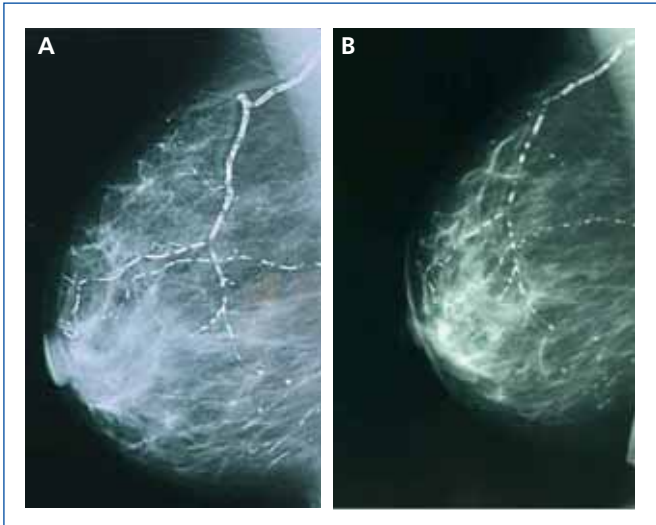


Figura 4. A) Imagen radiográfica craneocaudal de la mama en el año 2006. (B) Imagen radiográfica craneocaudal de la mama en el año 2007.

regresión observada de la calcificaciones mamarias al controlar de forma adecuada las alteraciones del EMO-ERC, regresión tan difícil de observar en otros pacientes, en quienes CV intimal y medial confluyen como consecuencia de la interacción de otros muchos factores, lo que hace más difícil conseguir el deseado efecto de la regresión.

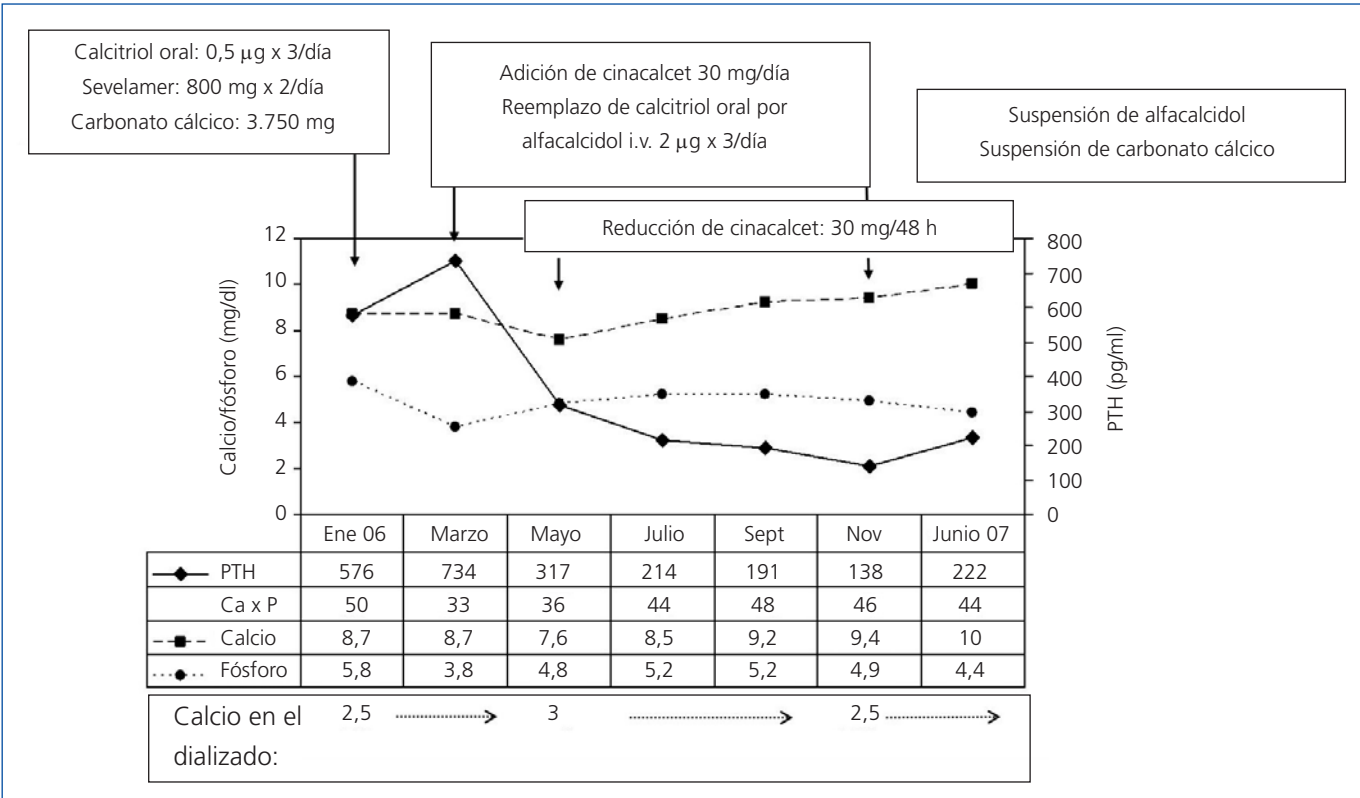


Figura 5. Evolución de los niveles de Ca, P y PTH intacta sérica.

En conclusión, este caso demuestra que el uso de un tratamiento adecuado puede dar como resultado una regresión de las CV, y se pone de manifiesto el potencial efecto beneficioso del calciomimético en su regresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and Ca x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):607-17.
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):1014-21.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-42.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-40.
- Goodman WG, London G. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):572-9.
- Drüeke TB, Rosstand SG. Progression of vascular calcification in uraemic patients: can it be stopped? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1365-8.
- Salgueira M, Palma A. Diagnóstico y seguimiento de las calcificaciones vasculares en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2004;24:215-22.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definición, evaluación y clasificación de la osteodistrofia renal: propuesta de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). *Kidney Int* (ed. esp.) 2006;2:57-65.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- KDIGO Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 (Supp 113): s44-s49
- Block GA, Martin KJ, De Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516-25.
- Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, Von Albertini B, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36-45.
- Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1718-25.
- Arruche Herrero M, Ruiz García V, Castillo Escudero A, Gómez Miranda C, Rodríguez Espinosa N, Villavivencio Luján C, et al. Cinacalcet en el tratamiento de la hipercalcemia y control del hiperparatiroidismo por glándula paratiroides ectópica. *Nefrología* 2011;31(1):126-7.
- Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
- López I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Pérez J, Guerrero F, Martín D, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extrasosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73(3):300-7.
- López I, Mendoza FJ, Guerrero F, Almadén Y, Henley C, Aguilera Tejero E, et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extrasosseous calcification in uremics rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(6):F1376-F1385.
- Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML. A calcimimetic (R568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009;75(1):60-71.
- Zerbi S, Ruggiero P, Pedrini LA. Massive soft tissue calcifications and cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1121-2.
- Aladrén Regidor MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009;71(2):207-13.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(5):438-41.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-52.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Driesbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815-24.
- Arenas MD, Rebollo P, Álvarez Ude F, Prieto L, Gil MT, Malek T, et al. ¿Es el cinacalcet un tratamiento coste-efectivo en el hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes en hemodiálisis? *Nefrología* 2008;28(5):511-6.
- Segura Torres P, Borrego Utiel FJ, Sánchez Perales MC, García Cortés MJ, Bienchy Baldán MM, Pérez Bañasco V. Análisis de eficacia y de los factores que influyen en la respuesta del hiperparatiroidismo secundario de pacientes en hemodiálisis a cinacalcet. *Nefrología* 2010;30(4):443-51.
- Canabal A, Sabaté J, Salgueira M, Palma A. Cardiovascular risk in women with chronic renal failure: mammographic study of vascular calcifications. *Radiología* 2008;50:54-60.
- Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S, D'Orsi DJ, Adams ML, O'Neill WC. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:377-82.

A) COMENTARIOS A ARTÍCULOS PUBLICADOS

Commentary on Treatment of HCV infection in chronic kidney disease

Nefrologia 2011;31(5):607

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10983

Dear Editor:

I read with interest the published article by Aoufi Rabih¹ in your journal recently. The prevalence of Hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis (HD) patients varies markedly from country to country². The main risk factors for HCV infection in this special group are blood transfusions, length of dialysis time and nosocomial routes of transmission including the use of contaminated equipment and patient-to-patient exposure³⁻⁶. Control of HCV infection in hemodialysis setting is possible^{7,8}. Integration of surveillance system for early detection, treating all of treatable patients with alpha interferon, putting HCV-infected patients on the top list for renal transplantation, training the staffs in hemodialysis patients and using more the erythropoietin instead blood transfusion. The prevalence of HCV infection may be underestimated according to an antibody assay alone⁹. First of all, i would like to present a dilemma regarding liver biopsy in hemodialysis patients with HCV infection. Liver biopsy in hemodialysis patients is with higher risk of bleeding and other complication and it should do by Trans-jugular or in very specialized center. In treatment of HCV infection in hemodialysis patients, we are not sure regarding superiority of pegylated interferon (IFN) on conventional IFN^{10,11} and in a meta-analysis The pooled sustained virologic response (SVR) for standard and pegylated IFN monotherapy in random effects model was 39.1% (95% confidence interval [CI], 32.1 to 46.1) and 39.3% (95% CI, 26.5 to 52.1), respectively¹⁰. The difference was not signifi-

cant, but it is important to treat the patients before 40 years old and as soon as possible^{10,12}. Individuals on dialysis with chronic hepatitis C who were treated with interferon or pegylated interferon plus ribavirin can have higher SVR rate than dialysis patients treated with interferon or pegylated interferon alone. Administration of ribavirin with close monitoring of CBC and serum ribavirin concentration can be safe¹³.

1. Aoufi Rabih S, García Agudo R. Treatment of HCV infection in chronic kidney disease. Nefrologia 2011;31(3):260-7.
2. Alavian SM, Tabatabaei SH, Mahboobi N. Epidemiology and risk factors of HCV infection among hemodialysis patients in countries of the Eastern Mediterranean Regional Office of WHO (EMRO): a quantitative review of literature. J Public Health (Oxf) 2011;19:191-203.
3. Alavian SM. A shield against a monster: Hepatitis C in hemodialysis patients. World J Gastroenterol 2009;15(6):641-6.
4. Alavian SM, Kabir A, Ahmadi AB, Lankarani KB, Shahbabaie MA, Ahmadzad-Asl M. Hepatitis C infection in hemodialysis patients in Iran: A systematic review. Hemodial Int 2010;14(3):253-62.
5. Mansour-Ghanaei F, Sadeghi A, Mashhour MY, Joukar F, Besharati S, Roshan ZA, et al. Prevalence of hepatitis B and C infection in hemodialysis patients of Rasht (Center of Guilan Province, Northern Part of Iran). Hepat Mon 2009;9(1):45-9.
6. Alavian SM, Einollahi B, Hajarizadeh B, Bakhtiari S, Nafar M, Ahrabi S. Prevalence of hepatitis C virus infection and related risk factors among Iranian haemodialysis patients. Nephrology (Carlton) 2003;8(5):256-60.
7. Alavian SM. Hepatitis C, chronic renal failure, control is possible! Hepat Mon 2006;6(2):51-2.
8. Nemati E, Taheri S, Einollahi B. Hepatitis C among hemodialysis patients: impact of strict adherence to universal precautions. Hepat Mon 2007;7(4):245-6.
9. Einollahi B, Alavian SM. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: a review for clinicians. Iran J Kidney Dis 2010;4(1):1-8.
10. Alavian SM, Tabatabaei SV. Meta-analysis of

factors associated with sustained viral response in patients on hemodialysis treated with standard or pegylated interferon for hepatitis C infection. Iran J Kidney Dis 2010;4(3):181-94.

11. Hosseini Moghaddam SM, Alavian SM, Rahnavardi M. Therapeutic aspects of hepatitis C in hemodialysis patients. Am J Nephrol 2009;29(2):123-8.
12. Alavian SM, Hosseini-Moghaddam SM, Rahnavardi M. Hepatitis C among hemodialysis patients: a review on epidemiologic, diagnostic, and therapeutic features. Hepat Mon 2007;7(3):153-62.
13. Alavian SM, Tabatabaee V, Lankarani KB. Ribavirin combination therapy of chronic hepatitis C patients with end stage renal disease: review of evidences on efficacy and safety. Int J Nephrol Urol 2011;3(1):1-7.

S.M. Alavian

Director of Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Disease. Tehran (Iran).

Correspondence: S.M. Alavian

Director of Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Disease. 14155/3651. Tehran. Iran. alavian@thc.ir

Respuesta al comentario sobre el Manejo de la infección por el virus de la hepatitis C en la enfermedad renal crónica

Nefrologia 2011;31(5):607-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Aug.11119

Sr. Director:

Las diferencias en las políticas sanitarias y los protocolos de cada unidad de hemodiálisis hacen que la prevalencia de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) sea altamente variable en la población en hemodiálisis¹⁻³.

Factores clásicos de contagio, como el material contaminado por la reutilización o las transfusiones sanguíneas, han sido sustituidos en algunos países por la adición a drogas por vía parenteral o la transmisión sexual^{4,5}. No cabe duda de que la prevención es la medida de control más adecuada y de menor coste en estos pacientes.

El tratamiento de la infección crónica por el VHC antes del trasplante renal no figura a día de hoy como un criterio imprescindible para la inclusión del paciente VHC-positivo en lista de espera de trasplante renal, aunque los riesgos de la hepatitis C crónica en el postrasplante y la dificultad para el tratamiento en esta fase de la enfermedad renal crónica han sido constatados⁶⁻¹¹.

La superioridad del interferón pegilado sobre el interferón convencional ha sido demostrada en ensayos clínicos, así como la superioridad de la asociación de interferón y ribavirina, aunque las diferencias son pequeñas. La suma de ribavirina a interferón pegilado, que precisa de un seguimiento estrecho en hemodiálisis por la gravedad de los efectos secundarios, ha aumentado la tasa de respuesta viral sostenida, aunque sigue siendo inferior a la de la población sin enfermedad renal crónica¹². Este hecho, junto a la dificultad de tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 4 y 5 en prediálisis, destaca la importancia de combatir la infección en fases tempranas de la enfermedad renal.

La biopsia hepática transyugular disminuye los riesgos hemorrágicos asociados a este procedimiento y al paciente renal, aunque hay poca experiencia descrita en la literatura^{13,14}. Esta técnica permite además la medición del gradiente de presión venoso hepático, que aporta información diagnóstica y pronóstica.

Son necesarios estudios que determinen si la asociación de inhibidores de la proteasa (telaprevir, boceprevir) a interferón y ribavirina es segura en pacientes renales y puede aumentar las tasas de respuesta viral.

1. Aoufi Rabih S, García Agudo R. Manejo de la infección por el VHC en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31(3):260-7.
2. Fissell RB, Bragg-Gresaham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004;65(6):2335-42.
3. Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF, Lorch J, Sepkowitz KA. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(6):319-24.
4. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE; PHV Study Group. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002;51(3):429-33.
5. Huraib S, Al-Rashed R, Aldrees A, Aljefry M, Arif M, Al-Faleh FA. High prevalence of and risk factors for hepatitis C in haemodialysis patients in Saudi Arabia: a need for new dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(4):470-4.
6. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998;66(4):471-6.
7. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78(5):745-50.
8. Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez-Algarra G, Pereira P, López R, Bernal G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2455-60.
9. Gheith OA, Saad MA, Hassan AA, A-Eldeeb S, Agroudy AE, Esaza H, et al. Hepatic dysfunction in kidney transplant recipients: prevalence and impact on graft and patient survival. *Clin Exp Nephrol* 2007;11(4):309-15.
10. Kamar N, Ribes D, Izopet J, Rostaing L. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation* 2006;82(7):853-6.
11. Toth CM, Pascual M, Chung RT, Graeme-Cook F, Dienstag JL, Bhan AK, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998;66(9):1254-8.
12. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2010. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01405.x. [Epub ahead of print]
13. De Paula Farra K, Carmo RA, De Figueiredo Antunes CM, Serufo JC, Nobre Júnior VA. Hepatitis C, HCV genotypes and hepatic siderosis in patients with chronic renal failure on haemodialysis in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2027-31.
14. García Agudo R, Aoufi Rabih S, Pérez Roldán F, Guzmán Ames F, González Carro P, Ruiz Carrillo F, Cuesta Domínguez R. El gradiente de presión venoso hepático y la biopsia hepática transyugular en la evaluación de los pacientes con insuficiencia renal y hepatopatía crónica. *Nefrología* 2011; 31(4):490-2.

R. García Agudo¹, S. Aoufi Rabih²

¹Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

²Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

Correspondencia: R. García Agudo

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro. Enebro, 17. 13600, Alcázar de San Juan. Ciudad Real. rgarciaagudo@hotmail.com rganefrologia@hotmail.com

Cyclophosphamide-induced lupus flare?: the role of C4 and interferon-gamma in lupus flare

Nefrología 2011;31(5):608-9

doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10942

Dear Editor:

We read with great interest the contribution by Heras, et al.¹. They reported a significant case that seemed not to res-

pond to intravenous (IV) cyclophosphamide (CPM) induction treatment at 1 g but to respond to increased CPM dose to 1.5 g. Reading the case report, we wondered whether CPM certainly induced the lupus flare or other mechanisms were involved in the pathogenesis. They speculated that the lupus flare might have been due to the initial underdosing of cyclophosphamide. This explanation is plausible, but we would like to say that lupus flares can occur during or after stopping CPM treatment, suggesting the possible pathomechanisms of lupus flare.

In the immunological test after the first treatment of IV CPM, the patient had increased C3 level, but C4 was decreased. According to a previous study by Ho, et al.², a decrease in C4 was associated with a concurrent increase in renal disease activity ($p = 0.02$). A decrease in C4 was especially associated with concurrent decreases in the hematocrit levels ($p = 0.009$), and previous increases in C3 were also associated with a higher frequency of decrease in platelet counts ($p = 0.02$). These data show that the renal and hematologic systemic lupus erythematosus (SLE) activity and flares are strongly associated with decreased C4.

Recently, Finke, et al.³ demonstrated that complement C4-deficient mice result in elevated intravascular levels of apoptotic DNA, targeted to the splenic marginal zone where it accumulates and induces type I interferon-gamma (IFN- γ). Type I IFN- γ is important for the initiation and potentiation of SLE activity and correlated with the renal disease and the presence of cutaneous manifestations⁴.

Therefore, we suggest that CPM is not an inducer but an inhibitor of lupus flare, and decreases in C4 and increased type I IFN- γ might play the central role in the development of lupus activity and flares. However, further studies are necessary to elucidate the exact molecular roles of complement deficiency and elevated levels of IFN- γ . The potential therapeutic antibodies directed to either type I IFN- γ or IFN α chain of the receptor 1 (IFNAR1)/IFNAR2 should also be further evaluated in the future.

1. Heras M, Saiz A, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Zurita P, Urrego C. Cyclophosphamide-induced lupus flare in diffuse proliferative lupus nephropathy. *Nefrologia* 2011;22;31.
2. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2350-7.
3. Finke D, Randers K, Hoerster R, Hennig H, Zawatzky R, Marion T, et al. Elevated levels of endogenous apoptotic DNA and IFN- α in complement C4-deficient mice: implications for induction of systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol* 2007;37:1702-9.
4. Dall'era MC, Cardarelli PM, Preston BT, Witte A, Davis JC Jr. Type I interferon correlates with serological and clinical manifestations of SLE. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1692-7.

S.J. Park¹, J.H. Kim², T.S. Ha³, J.I. Shin²

¹ Pediatrics Department.
Ajou University School of Medicine.
Suwon (Republic of Korea).

² Pediatrics Department.
Yonsei University College of Medicine.
Seoul (Republic of Korea).

³ Pediatrics Department.
Chungbuk National University College of Medicine. Cheongju (Republic of Korea).

Correspondence: J.I. Shin

Pediatrics Department.
Yonsei University College of Medicine.
120-752, Seoul. Republic of Korea.
shinji@yuhs.ac

Brote lúpico durante la inducción con ciclofosfamida en la nefropatía lúpica proliferativa difusa

Nefrologia 2011;31(5):609-10

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.11029

Sr. Director:

En relación con nuestra carta científica «Brote lúpico durante la inducción con

ciclofosfamida en la nefropatía lúpica proliferativa difusa»¹, nos gustaría agradecer la aportación realizada por Park, et al., con la sugerencia de los posibles mecanismos inmunológicos involucrados en la aparición de una recaída lúpica. Sin embargo, nos gustaría aclarar que, a pesar de que en su carta se preguntan si realmente la ciclofosfamida induce la recaída o son otros mecanismos moleculares los involucrados, nos gustaría aclarar que el título que apareció en la versión inglesa (*cyclophosphamide-induced lupus flare*) puede inducir al error de que en nuestro caso estemos considerando que el tratamiento con ciclofosfamida indujo la recaída y, sin embargo, es justo lo contrario lo que queríamos comunicar. De hecho, como reflejábamos en la «Discusión», el tratamiento con ciclofosfamida es el mejor inmunosupresor y con mejor resultado en la inducción de remisión en las formas graves de nefropatía lúpica (NL)². Como apuntan en su carta Park, et al., la recaída lúpica puede ocurrir durante o después del tratamiento con ciclofosfamida. En el caso que nosotros comunicábamos, fue durante el período de inducción con ciclofosfamida (en menos de 15 días, tras la primera dosis de ciclofosfamida se comprobó la recaída). Por esta razón, tras haber descartado diversas causas (trombosis de vena renal, infección etc.), adelantar el tratamiento con otra dosis más de ciclofosfamida (la segunda dosis de 1,5 g) fue lo que permitió la mejoría clínica y analítica del paciente y, por tanto, una remisión, sin haber presentado nuevas recaídas hasta el momento actual. Con el caso que presentábamos nos gustaría hacer hincapié en la importancia de la dosis de ciclofosfamida administrada (con la pauta Euro-Lupus Nephritis Trial de 500 mg cada 15 días³, en este paciente posiblemente la recaída habría sido más precoz, puesto que con 1 g de ciclofosfamida de la primera dosis en menos de 15 días presentó la recaída). Por ello, antes de considerar el tratamiento con ciclofosfamida ineficaz, es importante haber tenido en cuenta la dosis administrada. Por último, debemos señalar que en ningún momento nos planteamos que la ciclofosfamida hubiera sido la inductora de la

recaída lúpica. Por un error en la traducción a la versión inglesa el título debería haber sido: *Flare lupic during induction with cyclophosphamide therapy in diffuse proliferative lupus nephropathy*.

1. Heras M, Saiz A, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Zurita P, Urrego C. Brote lúpico durante la inducción con ciclofosfamida en la nefropatía lúpica proliferativa difusa. *Nefrología* 2011;31(2):231-3.

2. Burchadi C, Schlöndorff D. Induction therapy for active lupus nephritis: mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:314-5.
3. Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:53-8.

M. Heras¹, A. Saiz², M.J. Fernández-Reyes¹, R. Sánchez¹, P. Zurita³, C. Urrego³

¹ Servicio de Nefrología.

Hospital General de Segovia.

² Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

³ Servicio de Reumatología.

Hospital General de Segovia.

Correspondencia: M. Heras

Servicio de Nefrología.

Hospital General de Segovia. 40002 Segovia.

manuhebe@hotmail.com

mherasb@saludcastillayleon.es

B) COMUNICACIONES BREVES DE INVESTIGACIÓN O EXPERIENCIAS CLÍNICAS

Acidosis láctica grave por metformina: utilidad de la medición de niveles y terapia con hemodiálisis de alto flujo

Nefrología 2011;31(5):610-1

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jul.10899

Sr. Director:

La acidosis láctica en pacientes con diabetes mellitus tratados con metformina es una complicación muy rara con una elevada tasa de mortalidad y que suele estar asociada con alguna situación subyacente que por sí sola podría ocasionar este trastorno hidroelectrolítico tan grave. La metformina es un antidiabético oral ampliamente utilizado que se elimina por secreción activa tubular renal, y que se acumula en los pacientes con insuficiencia renal¹. Clínicamente, la acidosis láctica asociada a metformina (ALAM) se caracteriza por un inicio brusco acompañado de hiperventilación, dolor abdominal, somnolencia y coma. Los datos de laboratorio anormales indicadores de la ALAM son el anión GAP elevado, exceso de base en la gasometría arterial y la medición de los niveles plasmáticos de lactato (valor pronóstico) y de metformina. La monitorización de los niveles de lactato y de metformina es una medida muy útil para valorar la evolución y las posibles modificaciones en el tratamiento que debe realizarse. El tratamiento de la

ALAM es controvertido; el empleo de bicarbonato es habitual, aunque no existe evidencia científica de que se asocie a un mejor pronóstico. La escasa unión de la metformina a las proteínas plasmáticas permite emplear las técnicas de hemodiálisis con soluciones de bicarbonato en su sobredosificación. Esta técnica ha demostrado ser eficaz en la eliminación de la metformina plasmática y permite, además, la corrección de la acidosis^{2,3}. La diálisis parece contribuir de forma significativa en el tratamiento de esta grave patología y en la mejora en los resultados en los casos en los que la ALAM se asocia con insuficiencia renal aguda⁴. Si comparamos la ALAM con la acidosis láctica grave de otro origen, el pronóstico de la ALAM es significativamente mejor. Su diagnóstico debe ser considerado en todos aquellos pacientes tratados con metformina que presenten acidosis láctica⁵.

Mujer de 81 años con hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo 2 y miocardiopatía dilatada (fracción de eyección [FE] del 30%). Tratamiento habitual: telmisartán, torasemida, metformina a dosis de 850 mg/8 horas, atorvastatina, carvedilol y omeprazol. Acude a urgencias por diarrea mucosanguinolenta y vómitos de una semana de evolución acompañados de oligoanuria en las últimas 24 horas.

Exploración física: presión arterial, 120/70 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) de 95 lpm, temperatura (T^a), 36 °C.

Neurológicamente: Glasgow 12, desorientación temporoespacial y bradipsiquia, sin signos de focalidad. Tonos cardíacos rítmicos sin soplos, crepitantes hasta campos medios y nada que señalar en abdomen y miembros inferiores.

Analítica: hemoglobina 11,7 g/dl, leucocitos 18.030 (78,9% neutrófilos), plaquetas 307.000, glucosa 68 mg/dl, urea 133 mg/dl, creatinina 6,89 mg/dl, sodio 134 mEq/l, potasio 4,4 mEq/l, pH 6,89, pCO₂: 29 mmHg, bicarbonato 6,9 mmol/l, calcio iónico 3,85 mg/dl, anión gap 28. Coagulación normal. Orina: pH 6, creatinina 71 mg/dl, proteinuria 400 mg/dl, 100 hematíes/campo, 60 leucocitos/campo, cuerpos cetónicos positivos y drogas negativas (benzodiazepinas, barbitúricos). Ecografía abdominal normal con riñones simétricos de 12 cm, con buena delimitación corticomedular.

Electrocardiograma: bloqueo cardíaco de rama izquierda del haz de His (BCRIHH) a 93 lpm. Radiografía de tórax: cardiomegalia y tomografía computarizada (TC) craneal normal. Fue diagnosticada de insuficiencia renal crónica estadio 2 secundaria a nefropatía diabético-hipertensiva, reagudizada prerrenal en fase de necrosis tubular y acidosis metabólica láctica anión gap elevado. Se inicia tratamiento replectivo con suero salino fisiológico (SSF) al 0,9% más suero glucosado al 5%, diuréticos de asa y bicarbonato sódico 1M, a pesar de lo cual continúa en anuria y sigue deteriorándose la función cogniti-

Tabla 1. Evolución de los niveles de metformina

Evolución	Niveles de metformina (mg/l)
Al ingreso (prediálisis)	34,4
24 horas	21,3
48 horas	10,2
96 horas	4,8

va, por lo que se decide realizar una primera sesión de hemodiálisis de dos horas sin ultrafiltración. Tras comprobar hiperlactacidemia (10,7 mmol/l), niveles de metformina elevados (34,4 mg/l; niveles terapéuticos, 1,3-5) y posterior cuadro de sobrecarga cardíaca con alteración hemodinámica, se decide dializar diariamente durante cuatro días y posteriormente cada 48 horas hasta conseguir descenso mantenido de lactato y niveles no tóxicos de metformina (tabla 1), recibiendo un total de siete sesiones. Recibió antibioterapia empírica con cefalosporina de tercera generación resultando el urocultivo y el coprocultivo negativos.

Fue dada de alta asintomática desde el punto de vista neurológico y renal, con creatinina de 1,6 mg/dl y con el siguiente tratamiento: carvedilol a dosis de 6,25 mg/24 horas, repaglinida a dosis de 1,5 mg/8 horas, telmisartán, atorvastatina, torasemida a dosis de 10 mg/24 horas y omeprazol, 20 mg/24 horas.

Actualmente presenta 1,26 mg/dl de creatinina y se encuentra estable desde el punto de vista neurológico.

1. Gainza FJ, Jimeno I, Muñoz R. Acidosis láctica asociada con la utilización de metformina: Papel de la hemodiálisis en el tratamiento. *Nefrología* 1998;18(5):427-30.
2. Solano M, González C, Álvarez M. Acidosis láctica en paciente diabético tratado con metformina. *An Med Interna (Madrid)* 2004;21(6):288-90.
3. Holanda MS, Suberviola B, González A. Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. *Nutr Hosp* 2007;22(1):124-5.
4. Devetzi V, Passadakis P, Panagoutsos S. Metformin-related lactic acidosis in patients with acute kidney injury. *Int Urol*

Nephrol 2010. doi: 10. 1007/s11255-010-9845-1.

5. Friessecke S, Abel P, Roser M. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Critical Care* 2010;14:R226. doi: 10.1186/cc9376.

M.A. Martín Gómez¹, M.D. Sánchez Martos¹, S.A. García Marcos¹, J.L. Serrano Carrillo de Albornoz²

¹ Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

² Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

Correspondencia: M.A. Martín Gómez
Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente.
Ctra. de Almerimar, s/n.
04700 El Ejido. Almería.
doritamg@gmail.com
mda2505@gmail.com

Alerta ante medicación inesperada en hemodiálisis

Nefrología 2011;31(5):611-2

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10921

Sr. Director:

Los nefrólogos estamos acostumbrados a hilar muy fino con las medicaciones de los pacientes con insuficiencia renal avanzada. Sin embargo, la patología múltiple de nuestros pacientes hace necesaria la solicitud de valoraciones a distintos compañeros no nefrólogos. Se generan consultas de diversa índole, a menudo, con un tiempo por consulta reducido para enfermos de gran complejidad, y se prescriben fármacos, sin duda acertadamente, pero en ocasiones sin ajuste al grado de funcionalismo renal. Es nuestra responsabilidad supervisar la dosificación de estos fármacos

que se añaden a la medicación habitual para evitar sorpresas, como las que pasamos a describir.

Hombre de 78 años diagnosticado de insuficiencia renal terminal (IRT) en situación de hemodiálisis periódica que acude a urgencias por descoordinación motora. Neurológicamente se objetivan ataxia, afasia motora y alucinaciones visuales. Cinco días antes presentó dolor costal izquierdo, con aparición posterior de lesiones eritematosas y vesículas en la misma zona. Se prescribió terapia con aciclovir a dosis de 400 mg, con dosis subsiguientes de 200 mg cada 24 horas. El paciente erróneamente ingirió 400 mg cada ocho horas. Tras una sesión de hemodiálisis experimentó una rápida mejoría y fue dado de alta al día siguiente. La primera sospecha diagnóstica en urgencias de intoxicación etílica fue descartada por niveles de etanol cero.

Hombre de 75 años en hemodiálisis periódica por nefropatía diabética con necesidad de hemodiálisis diaria por calambres intensos, especialmente durante las sesiones. Aquejado de polineuritis, se solicitó consulta especializada, prescribiéndose tratamiento con baclofeno (relajante muscular). A los dos días de iniciada dicha terapia, acude a urgencias aquejado temblores intensos. Se observan pupilas fijas mióticas y mioclonías de gran intensidad, que ceden inicialmente con clonazepam, dializándose posteriormente con desaparición de las mismas. Fue dado de alta en 24 horas. La primera sospecha diagnóstica a la llegada a urgencias fue de mioclonías de etiología urémica.

Con estos dos casos, referidos repetidamente en la literatura¹⁻⁶ y reseñados en nuestra Revista de NEFROLOGÍA^{3,4}, se pretende recordar la facilidad de intoxicación de nuestros pacientes y la dificultad en el diagnóstico en el área de urgencias, que conlleva múltiples exploraciones innecesarias (tomografía computarizada [TC] craneal, etc.), si no se considera o se carece de datos sobre las medicaciones prescritas *de novo* al paciente. No es descabellado que en el primero de los casos se contemple una po-

sible intoxicación ética, y en el segundo se considere sintomatología secundaria a la uremia. En consideración con este último fármaco, baclofeno, se han descrito intoxicaciones graves con dosis bajas⁶, e incluso se considera contraindicado en estos enfermos; si bien la clínica es muy variable, sí están descritas las mioclonías/convulsiones y la confusión mental. En nuestro ámbito, contamos con la ayuda de la revisión continua de los pacientes, cada dos días por el turno de diálisis, y el valor diagnóstico y terapéutico de este tratamiento, como ocurrió en ambos casos. Sobre todo en el segundo, la mejoría fue espectacular y mantenida tras la supuesta eliminación del fármaco finalizada la sesión.

1. Onuigbo MA, Nye D, Iloanya PC. Drug-induced encephalopathy secondary to non renal dosing of common medications in two dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2009;25:89-91.
2. Davenport A, Goel S, Mackenzie JC. Neurotoxicity of acyclovir in patients with end-stage renal failure treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992;20(6):647-9.
3. Gil Paraiso A, Sierra M, Gómez Alamillo C, Sánchez Casajús A. Toxicidad neurológica por aciclovir en hemodiálisis. *Nefrología* 1996;16:96-7.
4. Peces R, Sánchez Núñez ML. Neurotoxicidad por aciclovir en hemodiálisis. *Nefrología* 1997;17(2):184.
5. Chen KS, Bullard MJ, Chien YY, Lee SY. Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function. *Ann Pharmacother* 1997;11: 1315-20.
6. Quintana LF, Lladó A, Butjosa M, Santamaría J, Torras A. Encefalopatía asociada a baclofen como tratamiento el hipo refractario en un paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 2006;26(4):486-8.

**L. Quiñones Ortiz¹, A. Suárez Laurés¹,
A. Pobes Martínez², M. de la Torre¹,
A. Torres Lacalle¹, R. Forascepi Roza¹**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Cabueñes. Gijón. Asturias.

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

Correspondencia: L. Quiñones Ortiz
Servicio de Nefrología. Hospital Cabueñes.
Gijón. Asturias.

Effect of fluorescein on renal function among diabetic patients

Nefrología 2011;31(5):612-3

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jun.10945

Dear Editor:

One of the most important complications of diabetes is retinopathy. Intravenous fluorescein angiography has been widely used for evaluation of diabetic retinopathy. Although numerous reports have been published about the iodinated contrast media induced nephropathy¹⁻³, there is a few researches about renal injury secondary to fluorescein (as a noniodinated contrast media)⁴. In this investigation, we have been tried to evaluate effect of fluorescein sodium on the renal function among diabetic patients who have more susceptible to the renal injury compared with general population⁵.

This study was conducted on diabetic patients undergoing fluorescein angiography to assess retinopathy at the Department of Ophthalmology, Imam Khomeini Hospital, Ahvaz, Iran in 2006. Exclusion criteria were pregnancy, lactation, having received contrast media within 7 days of study entry, acute renal failure, endstage renal disease requiring dialysis, history of hypersensitivity reaction to contrast media, parenteral use of diuretics, and use or start of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or angiotensin receptor binding, or angiotensin converting enzyme inhibitor within 48 h of the procedure. The protocol was approved by the Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. All patients provided informed, written consent. Upon fluorescein angiography, 500 mg sodium fluorescein solution was injected into the antecubital vein over 5 seconds. Serum creatinine (SCr) was measured before and on days 2 and 3 after the angiography. Renal injury was defined as a relative increase in SCr from the baseline of $\geq 25\%$ or an absolute increase of ≥ 0.5 mg/dl during days 2 and 3. Data was analyzed by SPSS software, version 13.

All data are presented as percentages or as mean $\pm$ standard deviation. The paired Student's t test was used to compare SCr between various groups; and all p values < 0.05 were considered statistically significant.

A total of 44 diabetic patients (22 male and 22 female) met the inclusion criteria and were studied; mean age of participants was 53.1 ± 9.2 years; range 30-72 years (male, 51.8 ± 9.5 and female, 54.3 ± 9.0 ; $p = 0.38$). Mean of SCr before fluorescein angiography was 1.09 ± 0.07 mg/dl (male, 1.13 ± 0.56 and female, 1.05 ± 0.40 ; $p = 0.60$), and after angiography was 1.16 ± 0.08 mg/dl (male, 1.23 ± 0.62 and female, 1.11 ± 0.50 ; $p = 0.49$). Nine patients (20.5%) had an increase in SCr from baseline within 72 hours of fluorescein administration (7 male and 2 female). In the present study, we did not observe any significant adverse effects after fluorescein usage.

Although, Kameda and colleagues use the estimated glomerular filtration rate to show renal injury secondary to fluorescein sodium and did not find any hardly effects on renal function⁴, but current study demonstrated that fluorescein could cause to renal injury in diabetic patients following angiography. Because lack of enough data, prospective studies will be required to determine whether fluorescein angiography is associated with higher incidence of adverse effects on renal function especially in diabetic patients.

1. Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:679-88.
2. Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;122:2451-5.
3. Weisbord SD. Iodinated contrast media and the kidney. *Rev Cardiovasc Med* 2008;9(Suppl 1):S14-23.
4. Kameda Y, Babazono T, Haruyama K, Iwamoto Y, Kitano S. Renal function following fluorescein angiography in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2009;32:e31.

5. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakan L, Tabande M, Roozbeh J, Ganbar Ali RJ, et al. Comparison of risk factors for contrast-induced acute kidney injury between patients with and without diabetes. *Hemodial Int* 2010;14:387-92.

M.J. Alemzadeh-Ansari¹,

S.S. Beladi-Mousavi², M. Feghhei³

¹ Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Ahvaz. Khuzestan (Iran)

² Department of Nephrology. Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Ahvaz. Khuzestan (Iran)

³ Department of Ophthalmology. Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Ahvaz. Khuzestan (Iran).

Correspondence: S.S. Beladi-Mousavi

Department of Nephrology. Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Ahvaz. Khuzestan. Iran. beladimusavi@yahoo.com

Valoración de la resistencia a gentamicina tras su uso diario en curas de catéteres peritoneales

Nefrología 2011;31(5):613-4

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.10995

Sr. Director:

Las infecciones siguen siendo el principal problema de la diálisis peritoneal (DP). El porcentaje de peritonitis por grampositivos ha disminuido en los últimos años en relación con las mejoras de los sistemas de conexión; no obstante, el porcentaje de peritonitis por gramnegativos continúa siendo invariable. La prevención de las infecciones del orificio de salida (IOS) puede ser de crucial importancia para prevenir estas complicaciones¹.

Existen estudios que demuestran que la gentamicina tópica es más efectiva que la mupirocina para reducir las infecciones por *Pseudomonas*, y tan efectiva como ésta en la reducción de infecciones por *Staphylococcus aureus*; además, existen estudios que alertan acerca de la aparición de *S. aureus* resistentes a la mupirocina².

La gentamicina tópica se asocia con pocos efectos secundarios; el más importante son las infecciones por *Candida*, que generalmente se solucionan con tratamiento antifúngico oral sin mayores consecuencias³. Por otra parte, la absorción sistémica de la aplicación tópica de gentamicina al 0,1% es del 2% o incluso menor⁴.

Se realiza un estudio retrospectivo de todas las peritonitis e IOS ocurridas en nuestra unidad desde enero de 2008 hasta junio de 2011.

En enero de 2009 se decide realizar un cambio de protocolo en la realización de las curas del orificio de salida de catéter peritoneal, mediante la aplicación de gentamicina tópica una vez al día, con el fin de disminuir la incidencia de peritonitis por gramnegativos.

Antes del cambio de protocolo, se realizó un exudado del orificio del catéter a 44 pacientes, sin que presentasen datos de infección aguda; un 14% de los casos estaban colonizados por un germen gramnegativo.

Los porcentajes de peritonitis fueron los siguientes:

En 2008 (51 pacientes): 33 episodios, un 51% de gérmenes grampositivos, un 40% de gramnegativos y un 9%, cultivo negativo.

En 2009 (49 pacientes): 32 episodios, un 71% de grampositivos, un 22% de gramnegativos y un 8%, cultivo negativo.

En 2010 (43 pacientes): 24 episodios, un 58% grampositivos, un 29% gramnegativos y un 13%, cultivo negativo.

En 2011 (43 pacientes) (seguimiento 5 meses): 11 episodios, un 90% grampositivos y un 10% gramnegativos.

Los porcentajes y los gérmenes responsables de las IOS se exponen en la tabla 1.

Se valoró la sensibilidad a la gentamicina de los gérmenes responsables de las IOS durante todo el período de estudio. Los resultados se exponen en la tabla 2.

Durante todo el período de estudio ningún paciente presentó IOS por hongos ni ningún otro efecto secundario al tratamiento tópico.

El porcentaje de peritonitis por gérmenes gramnegativos disminuyó de forma

Tabla 1. Evolución de gérmenes causales en las infecciones del orificio de salida

Año	2008 n = 51	2009 n = 49	2010 n = 43	2011 n = 43 (5 meses)
N.º de episodios	28	9	14	5
Grampositivos	20 (71%)	6 (66%)	11 (78%)	3 (60%)
Gramnegativos	7 (29%)	3 (34%)	3 (22%)	1 (40%)
SAMR	3			1
SAMS	6		4	1
<i>Corynebacterium</i>	6	1	3	
<i>S. epidermidis</i>	3	5	3	1
<i>Aerococcus</i>	1			
<i>Serratia</i>	3			
<i>Klebsiella</i>	1			
<i>E. coli</i>	1	3	1	1
<i>Micrococcus</i>	1			
<i>Prov. stuarti</i>	1			
<i>Proteus</i>	1		2	
<i>Enterococcus</i>			1	

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente; SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible.

Tabla 2. Sensibilidad de gérmenes causales al tratamiento pautado

Año	2008	2009 n = 49	2010 n = 43	2011 n = 43 (5 meses)
N.º de episodios	28	9	14	5
SAMR	66% sensible			100% sensible
SAMS	100% sensible		100% sensible	100% sensible
<i>Corynebacterium</i>	66% sensible	0% sensible	No testado	
<i>S. epidermidis</i>	66% sensible	20% sensible	0% sensible	100% sensible
<i>Aerococcus</i>	100% sensible			
<i>Serratia</i>	100% sensible			
<i>Klebsiella</i>	100% sensible			
<i>E. coli</i>	100% sensible	100% sensible	100% sensible	100% sensible
<i>Micrococcus</i>	100% sensible			
<i>Prov. stuarti</i>	100% sensible			
<i>Proteus</i>	1 (intermedio)		0% sensible	
<i>Enterococcus</i>			No testada	

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente; SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible.

considerable desde el cambio de protocolo en la realización de las curas del orificio de salida. La gentamicina probablemente no influya en la incidencia de peritonitis por gramnegativos cuya fuente sea la contaminación intestinal, pero sí en las que guardan relación con contaminación pericatóter.

En cuanto a las IOS, desde el cambio de protocolo no se objetivó una disminución en la incidencia del porcentaje de infección por gramnegativos, pero sí en la incidencia global. Hay que destacar, a la hora de interpretar los resultados, que un porcentaje importante de las IOS por gramnegativos ocurrieron en un paciente que no realizaba de forma regular las curas del orificio de salida.

Durante todo el período no se observó un importante aumento de resistencia de los gérmenes a la gentamicina, salvo en el caso de *S. epidermidis* que, durante los años 2009 y 2010, presentó una elevada resistencia; durante el 2011 sólo se ha presentado un caso de infección por este germen, que fue sensible a dicho antibiótico.

En conclusión, el uso de gentamicina tópica para la realización de curas del orificio de salida del catéter peritoneal puede ser una buena medida terapéutica para prevenir IOS y peritonitis; ade-

más, en nuestra muestra no se ha asociado con un aumento de resistencias durante un período de seguimiento de 29 meses, ni con ningún otro efecto secundario.

1. Strippoli GFM, Tong A, Johnson D. Antimicrobial agents to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;44:591-603.
2. Pérez-Fontán M, Rosales M, Rodríguez-Carmona A, Falcón TG, Vales F. Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:337-41.
3. Bernardini J, Bender F. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:539-45.
4. Cox CE. Gentamicin. *Med Clin North Am* 1970;54:1310.

E. Iglesias Lamas, O. Conde Rivera,

J. Santos Nores, M.P. Borrajo Prol

Sección de Nefrología.

Complejo Hospitalario de Orense.

Correspondencia: E. Iglesias Lamas

Sección de Nefrología. Complejo Hospitalario de Orense. Ramón Puga, 54. 32005 Ourense. elei1983@yahoo.es

Tratamiento multidisciplinar. Una opción terapéutica en la calcifilaxis

Nefrología 2011;31(5):614-6

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jun.10954

Sr. Director:

La calcifilaxis es una rara pero importante causa de morbilidad en pacientes con insuficiencia renal crónica, en terapia renal sustitutiva. Su prevalencia está aumentando y oscila entre el 1 y el 4% de pacientes en diálisis^{1,2}. Se caracteriza por isquemia y necrosis cutánea secundaria a la calcificación, fibrodisplasia de la íntima y trombosis de pequeñas arteriolas dermoepidérmicas^{1,2}.

Su patogenia es poco conocida, aunque se asocia con diferentes factores de riesgo como sexo femenino, obesidad, diabetes, síndrome metabólico y alteraciones del metabolismo calcio-fósforo^{3,4}. Otro factor que puede favorecer esta enfermedad es el uso de anticoagulantes cumarínicos, que favorecen la calcificación vascular mediante la inhibición de la g-carboxilación vitamina K-dependiente de la proteína de matriz Gla (proteína inhibidora de la calcificación vascular)^{1,4}.

Presentamos el caso de un hombre de 55 años con antecedentes personales de síndrome antifosfolípido primario en tratamiento con anticoagulantes orales desde 2003, carcinoma renal de células claras, portador de marcapasos por bloqueo auriculoventricular, insuficiencias mitral y aórtica graves, tuberculosis ganglionar e hidrocele derecho intervenido. En 1993 es incluido en programa de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica de origen vascular. Recibió tres injertos renales, el último en 1997, presentando trombosis posterior, por lo que inició diálisis peritoneal en marzo de 1998. Fue transferido a hemodiálisis en noviembre de 1999, a causa de una sepsis por peritonitis por *Pseudomonas*.

Se practicó paratiroidectomía subtotal en el año 2000, por hiperparatiroidismo secundario grave, en controles analíticos cifras elevadas de hormona paratiroidea (PTH), en tratamiento con análogos de la vitamina D y cinacalcet.

Ingresa en diciembre de 2008 por un cuadro de insuficiencia cardíaca y datos de malnutrición proteico-calórica. En la exploración destaca la presencia de dos úlceras tálares en el pie izquierdo, una de aproximadamente 3,5 x 2 cm, ulcerada, redondeada, de bordes enrojecidos, con escara necrótica, muy dolorosa, y con pulsos distales conservados.

Analíticamente destacaban: fósforo 4,5 mg/dl, calcio corregido 10,1 mg/dl, PTH 537 pg/ml, albúmina 2,2 mg/dl, prealbúmina 7,44 mg/dl, hemoglobina (Hb) 11,5. En los cultivos se aislaron *Staphylococcus aureus* y *Clostridium perfringens*. Ante la sospecha de calcifilaxia se realizó una biopsia cutánea que confirmó dicho diagnóstico.

Se adopta una actitud multidisciplinar: desbridamiento y cuidado exhaustivo de las lesiones e inicio de antibioterapia intravenosa de acuerdo con el antibiograma. Se suspenden los quelantes del fósforo con calcio y aporte de vitamina D, y se incrementa la dosis de cinacalcet. Ante la situación clínica del paciente (disnea de mínimos esfuerzos y mala tolerancia a sesiones convencionales) y con el fin de intensificar la dosis de diálisis se inicia hemodiálisis larga nocturna diaria; posteriormente, para un mejor control de la calcemia se utiliza líquido de diálisis con calcio bajo (1,75 mmol/l). Al finalizar la sesión de diálisis se inicia tratamiento con tiosulfato sódico (TS) al 25% a dosis de 25 g/1,73 m².

Se mantuvo tratamiento con TS hasta conseguir la resolución completa de la lesión cutánea, lo que se consiguió tras nueve meses de tratamiento. Como único efecto secundario el paciente presentó náuseas y vómitos, que se resolvieron con procinéticos y antieméticos.

No existe un tratamiento específico para la calcifilaxia. Actualmente se hace



Figura 1. Evolución de la lesión.

especial hincapié en el control del producto calcio-fósforo y del hiperparatiroidismo^{4,5}, suspender el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, aumentar la frecuencia de las diálisis a cinco-seis sesiones semanales, disminuir la concentración de calcio del baño de diálisis a 1,5-1 mEq/l y cuidado exhaustivo de las lesiones¹. También se han empleado medidas encaminadas a mejorar la hipoxia tisular, como el tratamiento con oxígeno hiperbárico^{4,6}.

Recientemente han cobrado importancia otras líneas terapéuticas como el TS intravenoso, antioxidante capaz de unirse a la enzima óxido nítrico sintetasa y quelante del calcio. En los casos descritos, el TS se asocia a una rápida mejoría del dolor y una más lenta resolución de las úlceras isquémicas^{1-4,6,7}. Sus propiedades antioxidantes ayudan a corregir la disfunción endotelial y favorecen la vasodilatación. Además, forma, con el calcio, tiosulfato cálcico, que es más soluble que el fosfato cálcico (presente en la calcificación vascular), lo que podría favorecer la eliminación de los depósitos vasculares de calcio^{1-4,7}. No existe consenso en cuanto a la duración del tratamiento, pero la mayoría de los autores coinciden en mantenerlo hasta conseguir la cicatrización completa de las úlceras. Las reacciones adversas suelen ser leves e incluyen náuseas, vómitos, cefalea, rinorrea y acidosis metabólica¹. Otras menos frecuentes son desorientación, alucinaciones, artralgias, calambres o hipotensión arterial, entre otras¹.

Existen también casos descritos en la literatura de pacientes tratados con bifosfonatos en quienes se objetivó la regre-

sión de las lesiones^{4,7-9}. El uso de cinacalcet también ha demostrado ser beneficioso. A pesar de los tratamientos actuales sigue presentando un mal pronóstico, con una mortalidad entre el 60 y el 80%, y la sepsis es la causa más frecuente de mortalidad^{1-4,7}.

Según nuestra experiencia, somos partidarios de la utilización de un tratamiento multidisciplinar en la calcifilaxia.

1. Araya C, Fennell R, Neilberger R, Dharnidharka V. Sodium thiosulfate treatment for calcific uremic arteriolopathy in children and young adults. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1161-6.
2. Verdalles U, De la Cueva P, Verde E, García de Vinuesa S, Goicochea M, Mosse A. Calcifilaxis: complicación grave del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad renal terminal (ERCT). Nefrología 2008;28(1):32-6.
3. Fernández E. La arteriopatía calcificante urémica (calcifilaxis) en el contexto del síndrome metabólico y la diabetes mellitus. Perspectiva actual. Nefrología 2008;28(1):20-4.
4. Rogers N, Teubner D, Coates T. Calcific uremic arteriolopathy: advances in aetiology and treatment. Semin Dial 2007;20(2):150-7.
5. Esteve V, Almirall J, Luelmo J, Sáez A, Andreu X, García M. Arteriopatía urémica calcificante: incidencia, formas de presentación y evolución. Nefrología 2007; 27(5):599-604.
6. Arenas MD, Gil MT, Gutiérrez MD, Malek T, Moledous A, Salinas A, et al. Management of calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis) with a combinations of treatments, including hyperbaric oxygen therapy. Clin Nephrol 2008;70(3):261-4.

7. Raymond C, Wazny L. Sodium thiosulfate, bisphosphonates, and cinacalcet for treatment of calciphylaxis. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1419-29.
8. Schliep S, Schuler G, Kiesewetter F. Successful treatment of calciphylaxis with pamidronate. *Eur J Dermatol* 2008;18(5):554-6.

9. León LR. Tratamiento de calcifilaxis distal con terapia asociada de sevelamer y bifosfonatos. *Nefrología* 2009;29(1):92-3.

O. Conde Rivera, M. Camba Caride, E. Novoa Fernández, M. Borrajo Prol,

J. Santos Nores, E. Iglesias Lamas, W. López Alarcón

Servicio de Nefrología.
Complejo Hospitalario de Ourense.

Correspondencia: M. Camba Caride

Servicio de Nefrología.
Complejo Hospitalario de Ourense.

C) CASOS CLÍNICOS BREVES

Varicela herpes zóster: complicación en una vasculitis ANCA positiva

Nefrología 2011;31(5):616-8

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jun.10826

Sr. Director:

La infección por el virus de la varicela zóster (VVZ) puede manifestarse como dos cuadros principales: la primoinfección, conocida por varicela y consistente en lesiones vesiculares en diferente estadios distribuidas principalmente por tronco, cara y extremidades, y su posterior reactivación que da lugar al herpes zóster (HZ). Las complicaciones del HZ son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos con alta incidencia en trasplante de médula ósea. Puede coexistir una diseminación visceral de difícil diagnóstico si no se asocia con las habituales lesiones dérmicas y, por tanto, con tratamiento específico tardío, que conlleva una alta morbilidad, principalmente por síndrome de distrés respiratorio, hepatitis fulminante, pancreatitis o meningoencefalitis^{4,5}.

Presentamos el caso de un paciente hombre de 79 años con antecedentes personales: vasculitis p-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) diagnosticada en el año 2004 tras cuadro de hemorragia alveolar y síndrome nefrítico tratado con corticoides y ciclofosfamida, insuficiencia renal crónica (IRC) e inicio de hemodiálisis en año 2006, hemorragia pulmonar en diciembre del 2008 secundaria a reactivación en tratamiento con corticoides y ciclofosfamida y posterior mantenimiento con prednisona a

dosis de 5 mg/día asociada a micofenolato (MMF) sódico a dosis de 180 mg/12 horas, que mantenía en la actualidad, resección transuretral (RTU) vesical en el año 2009 por neoformación vesical y fibrilación auricular. Como tratamiento habitual tomaba: ácido acetilsalicílico 100 mg, bisoprolol 2,5 mg cada 24 horas, omeprazol 20 mg/24 horas, carbonato cálcico 2,5 g/24 horas, dacortín 5 mg/24 horas y MMF 180 mg/24 horas. En hemodiálisis se le administraban Eprex 2000 y Venofer semanal.

Acude al servicio de urgencias por cuadro de disnea de varios días de evolución asociado con tos y escasa expectoración, acompañado de dolor abdominal de intensidad variable. Refiere sensación distérmica, sin otra sintomatología de interés, y es dado de alta. Acude de nuevo cuatro días después, por lo que es remitido a nuestro hospital; refiere la misma clínica y presenta en la exploración física lesiones vesiculares delimitadas al abdomen en dermatomas D9, D10 y D11, que aparecieron dos días antes. Destaca una presión arterial (PA) de 80/40 mmHg, saturación de oxígeno basal del 84%, taquipnea, dolor a la palpación profunda en el hipocondrio derecho y tiraje intercostal. En la auscultación destacan estertores bilaterales hasta campos medios. Los datos analíticos y radiológicos al ingreso son:

1. Hemoglobina (Hb) 11,7 g/dl, leucocitos 4.200 (N: 91,4%, L: 5,3%), plaquetas 77.000.
2. Aspartatoaminotransferasa (GOT) 6.926 U/l, alaninoaminotransferasa (GPT) 3.587 U/l, amilasa 100 U/l, lactato deshidrogenasa (LDH) 1.995 U/l, creatinina (CK) 152 U/l,

mioglobina 708 U/l, creatinina (Cr) 6,3 mg/dl, urea 88 mg/dl, K 6 mmol/l, Na 144 mmol/l, bilirrubina total 2,17 mg/dl.

3. pH 7,21, CHO_3 12 mEq/l, pCO_2 32 mmHg, pO_2 59 mmHg.
4. Índice normalizado internacional (INR) 1,7, actividad de protrombina del 37%, fibrinógeno 663 mg.
5. Radiografía de tórax: patrón alveolo-intersticial bilateral con disposición periférica y de distribución algodonosa que no mejora tras ultrafiltración (figura 1).

Ante un paciente inmunodeprimido con datos de fallo hepático más insuficiencia respiratoria aguda asociada con un cuadro dérmico, con alta sospecha de VVZ, se decide solicitar serología de atípicas, positiva para VVZ, e iniciar tratamiento empírico con aciclovir a dosis de 250 mg/12 horas asociado con tratamiento antibiótico (levofloxacino 250mg/48 h más cefotaxima 1 g/24 h). El diagnóstico de HZ complicado con diseminación visceral se confirma por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ADN viral asociado, con resto del estudio negativo.



Figura 1. Radiografía de tórax realizada al ingreso.

La evolución del cuadro es satisfactoria tras el inicio del tratamiento con aciclovir, tanto en el aspecto clínico, con recuperación de insuficiencia respiratoria y lesiones dérmicas, como radiológico, con desaparición del infiltrado alvéolo-intersticial y analítico, que se expone en la tabla 1.

Las complicaciones secundarias a reactivación del VVZ son frecuentes en pacientes inmunodeprimidos. Datos recogidos en trasplantes de medula ósea aportan una incidencia que varía, según diferentes series publicadas, entre el 17 y el 52%^{5,9}. En trasplantes de órgano sólido cabe destacar un estudio retrospectivo con un total de 869 pacientes que refiere una incidencia del 8,6%. Cabe destacar una alta afectación en el trasplante pulmonar (15,1%) y en el trasplante renal³.

Las formas clínicas son variables: zóster local con o sin diseminación visceral, afectación visceral sin lesión dérmica o como zóster generalizado sin afectación visceral^{1,2}. La reactivación tiene lugar desde los ganglios de la médula espinal; su mecanismo es aún poco conocido y se muestra como la causa principal del desarrollo de VHZ en todas sus formas. Sin embargo, en la literatura existen datos contradictorios sobre casos secundarios a reinfección¹.

Como ocurre en nuestro caso, puede coexistir diseminación visceral. Oscila entre el 3 y el 15% de los HZ^{1,3}. Presenta

una alta mortalidad, con series que muestran hasta un 55%³ secundaria a complicaciones como meningoencefalitis, pancreatitis o fallo hepático fulminante⁵. El órgano más afectado tras la piel es el pulmón, seguido por el hígado^{1,3}. Su diagnóstico se ve dificultado si la afectación dérmica no precede a la diseminación visceral; como se ha demostrado en una serie de laparotomías blancas en pacientes con importante dolor abdominal, tres de los 123 casos presentaron cuadros por VHZ⁷. Se puede mostrar, por tanto, como un cuadro clínico variable con un síndrome constitucional asociado con síntomas propios de la afectación visceral, dolor abdominal por distensión de cápsula de Glisson o pancreatitis, insuficiencia respiratoria, etc., que posteriormente suele esclarecerse tras iniciarse la neuritis y el exantema vesicular habitual del cuadro por HZ.

Su diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica en aquellos pacientes con historia previa de zóster no diseminado y con potente inmunosupresión. Entre los factores previos de la historia clínica que deben destacarse se encuentran la carga de inmunosupresión, el tratamiento con esteroides y/o MMF y la serología previa positiva³. En nuestro paciente desconocemos la serología previa, pero entre sus antecedentes destaca una importante inmunosupresión por su proceso de base, en la última etapa en tratamiento con MMF y corticoides, a lo que se suma la disfunción inmunitaria propia del estado urémico.

El diagnóstico en pacientes inmunodeprimidos o en cuadros atípicos puede confirmarse por diferentes técnicas de laboratorio, ya que una sospecha clínica asociada con serología positiva podría no ser suficiente para confirmarlo. La amplificación del ADN viral en sangre o líquido vesicular en casos de diseminación visceral es una prueba rápida con bajo riesgo de contaminación y mayor sensibilidad en comparación con la técnica de cultivo convencional o la inmunofluorescencia directa^{1,6}.

En definitiva, es preciso que el tratamiento se adelante a las complicaciones. Ante una alta sospecha clínica puede ser recomendable iniciar tratamiento específico y temprano. El aciclovir a dosis plenas parece ser el agente más efectivo. Su duración aún no está definida en la literatura y es recomendable asociar antibioterapia de amplio espectro para evitar complicaciones por sobreinfecciones⁸.

A modo de conclusión podemos decir que la diseminación visceral del HZ es una complicación de frecuencia variable, pero de elevada morbilidad, que requiere un manejo terapéutico rápido basado en una alta sospecha clínica.

Tabla 1. Evolución analítica

	Ingreso	Tres días de tratamiento	Una semana de tratamiento	Alta
Leucocitos	4.200	5.800	5.400	6.300
GOT/GGT (U/l)	6.926/3.587	1.451/1.223	104/178	48/79
Bilirrubina total (mg/dl)/actividad de protrombina	2,17/37%	1,87	1,15	1,07/82%
LDH (U/l)	3.320	578	483	320
Plaquetas (mil/μl)	84.000	97.000	115.000	142.000
pH/pO ₂ /pCO ₂	7.21/59/32			7.53/77/40

GOT: aspartatoaminotransferasa; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; LDH: láctico deshidrogenasa.

1. Stratman E. Visceral zoster as the presenting feature of disseminated herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:771-4.
2. Fuks L, Shitrit D, Fox BD, Amital A, Raviv Y, Bakal I, et al. Herpes zoster after lung transplantation: incidence, timing, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;87:423-6.
3. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004;4:108-15.
4. Yagi T, Karasuno T, Hasegawa T, Yasumi M, Kawamoto S, Murakami M, et al. Acute abdomen without cutaneous signs of varicella zoster virus infection as a late complication of allogeneic bone marrow transplantation: Importance of empiric therapy with acyclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1003-5.

5. O'Loughlin CJ. Visceral varicella zoster after bone marrow transplantation. An obscure cause of an "acute abdomen". Dig Dis Sci 1964;47(9):1962-4.
6. Albrecht MA. Diagnosis of varicella-zoster virus infection. In: Hirsch MS (ed.). Uptodate, september 28, 2010.
7. Schiller GJ, Nimer SD, Gajewski SD, Golde DW. Abdominal presentation of varicella zoster virus infection in recipients of allogenic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1991;7:481-91.
8. Yagi T, Karasuno T, Hasegawa T, Yasumi M, Kawamoto S, Murakami M, et al. Acute abdomen without cutaneous signs of varicella zoster virus infection as a late complication of allogenic bone marrow transplantation: Importance of empiric therapy with acyclovir. Bone Marrow Transplant 2000;25:1003-5.
9. Locksley R, Flournoy N, Sullivan K, Meyers J. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. J Infect Dis 1985;152:1172-81.

M.A. Suárez Santisteban,

**M.V. García-Bernalt Funes, M. Mora Mora,
R.A. Novillo Santano, G. Rangel Hidalgo,
C. Cebrián**

Sección de Nefrología.

Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Correspondencia: M.A. Suárez Santisteban
Sección de Nefrología.

Hospital San Pedro de Alcántara.

La Higuera, 5, 3.º F. 10004 Cáceres.

rosami28@hotmail.com

vgbernalt@hotmail.com

Papel de la necrosis tubular aguda por cilindros hemáticos en la glomerulonefritis proliferativa endocapilar

Nefrología 2011;31(5):618-9

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jun.10934

Sr. Director:

La glomerulonefritis aguda postinfecciosa puede manifestarse como un sín-

drome nefrítico. La hematuria macroscópica (HM) es autolimitada y aparece en más de la mitad de los casos. El deterioro renal se debe a las lesiones inflamatorias glomerulares. Por otro lado, algunos pacientes con HM como manifestación de nefropatía IgA pueden tener un cierto deterioro de función renal explicado por mecanismos tubulares¹. Recientemente, se han descrito casos de nefropatías diferentes a la IgA (vasculitis, de Goodpasture y otras) en las que el deterioro renal se debe no sólo al daño glomerular sino también a lesiones tubulares por cilindros hemáticos intraluminales².

Describimos un caso de glomerulonefritis proliferativa endocapilar con hematuria e insuficiencia renal y lesiones glomerulares y cilindros hemáticos intratubulares.

Mujer de 38 años, sometida a polipectomía laríngea 20 días antes, con odinofagia y fiebre. Tres días antes de ingresar tiene malestar, erupción cutánea pruriginosa y orina hemática, seguida de anuria. Exploración física: presión arterial (PA) 98/51 mmHg, exantema puntiforme en resolución y resto normal. Analítica: anemia hipocroma, sin datos de hemólisis. Creatinina 8,1 mg/dl, urea 166 mg/dl; cociente proteína/creatinina 1,3 g/g y sedimento con incontables hemátíes. Inmunoglobulinas normales. Anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN, C3, C4 y anticuerpos antiestreptococos betahemolíticos del tipo A (ASLO), negativos. Ecografía abdominal normal.

Ante el deterioro rápidamente progresivo de la función renal recibe tratamiento con esteroides (en bolo y por vía oral [p.o.] y hemodiálisis. En la biopsia renal se detectan: 17 glomérulos, hiperplasia endocapilar difusa y neutrófilos en luces capilares, semilunas epiteliales en dos glomérulos. Intersticio con frecuentes cilindros hemáticos y epitelio de los túbulos con cilindros hemáticos desnudos (figura 1). Inmunofluorescencia, depósitos mesangiales y en paredes capilares de C₃ e IgM (glomerulonefritis proliferativa endocapilar).

La evolución fue favorable, indicada en la figura 2, con recuperación completa de la función renal.

Nuestra paciente tiene, pues, una glomerulonefritis aguda endocapilar, posiblemente postinfecciosa, manifestada con hematuria macroscópica y deterioro agudo de función renal. Aunque en la mayoría de las biopsias renales el estudio del área intersticial y tubular es clave y se analiza con detalle, en necesario buscar la presencia de cilindros hemáticos intratubulares como causa de necrosis tubular, que se puede sumar a proliferación extracapilar masiva o vasculitis. En nuestro caso, las lesiones glomerulares justifican el fracaso renal agudo, pero la necrosis tubular, dada la evolución, ha podido desempeñar un papel quizá más importante.

La fisiopatología del trastorno de la función renal en el paciente con HM no es del todo bien conocida, sobre todo si tenemos en cuenta el hecho que no to-

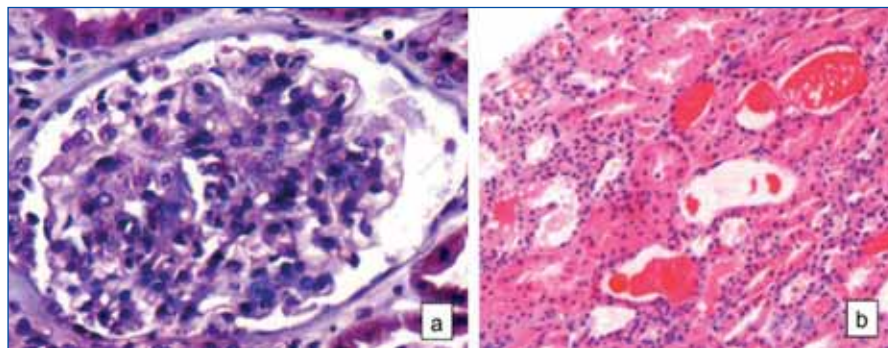


Figura 1.

dos los episodios de hematuria se asocian con insuficiencia renal aguda. El daño tóxico del hierro y de la hemoglobina, junto a la obstrucción tubular son los principales mecanismos^{3,4}, favorecido por expresión de proteínas inducidas por la hemoglobina libre intratubular, por las lesiones tubulares⁵ y, en ocasiones, por la asociación de nefritis intersticial⁶. Praga, et al.¹ describieron la relación entre los cambios tubulares agudos y el porcentaje de cilindros hemáticos y la duración de la HM, si bien pueden existir otros mecanismos, como la presencia de lesiones necrosantes glomerulares o de proliferación extracapilar^{2,7} como posibles desencadenantes de FRA en el episodio de HM.

La evolución es favorable al ceder la hematuria macroscópica^{3,6}; no obstante, algunos pacientes se benefician del tratamiento con esteroides si tienen hematuria prolongada, edad superior a 50 años o daño renal previo⁸. No se recomienda el uso de inmunosupresores, a menos que coexista una proliferación masiva extracapilar o signos de vasculitis aguda.

En resumen, la HM en casos de glomerulonefritis distintas a la IgA puede

complicarse con deterioro agudo por necrosis tubular y cilindros hemáticos intratubulares. Su patogenia no es del todo conocida y parece que los esteroides pueden ser eficaces en los casos más graves.

1. Praga M, Gutiérrez-Millet V, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcázar JM, et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985;28:69-74.
2. Fogazzi GB, Imbasciati E, Moroni G, Scalia A, Mihatsch MJ, Ponticelli C. Reversible acute renal failure from gross haematuria due to glomerulonephritis: not only in IgA nephropathy and not associated with intratubular obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:624-9.
3. Feith GW, Assmann KJ, Wetzels JF. Acute renal failure in patients with glomerular diseases: a consequence of tubular cell damage caused by haematuria? *Neth J Med* 2003;61:146-50.
4. August C, Atzeni A, Köster L, Heidenreich S, Lang D. Acute renal failure in IgA nephropathy: aggravation by gross hematuria due to anticoagulant treatment. *J Nephrol* 2002;15:709-12.
5. Cleary CM, Moreno JA, Fernández B, Ortiz A, Parra EG, Gracia C, et al. Glomerular haematuria, renal interstitial

haemorrhage and acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:4103-6.

6. Kveder R, Lindic J, Ales A, Kovac D, Vizjak A, Ferluga D. Acute kidney injury in immunoglobulin A nephropathy: potential role of macroscopic hematuria and acute tubulointerstitial injury. *Ther Apher Dial* 2009;13:273-7.
7. Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int* 1983;23:393-400.
8. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of Ig A nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:51-7.

M.D. Sánchez de la Nieta¹, L. González², E. Olazo¹, S. Anaya¹, M. Arrambarri¹, A. Romera¹, C. Vozmediano¹, I. Ferreras¹, F. Rivera¹

¹ Servicio de Nefrología.

Hospital General de Ciudad Real.

² Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital General de Ciudad Real.

Correspondencia: M.D. Sánchez de la Nieta

Servicio de Nefrología.

Hospital General de Ciudad Real.

Avda. Tomelloso, s/n. 13005 Ciudad Real.

sanchezdelanieta@senefro.org

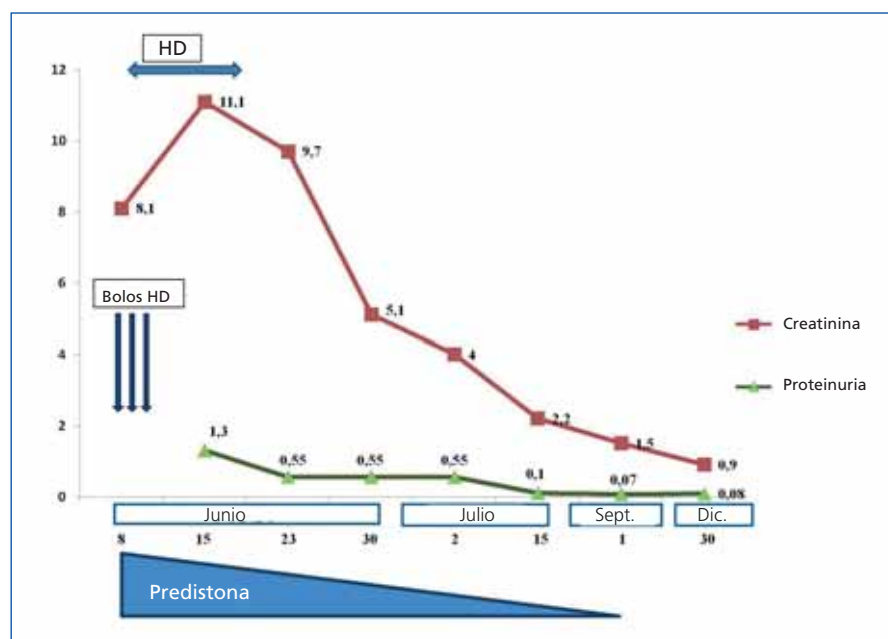


Figura 2.

Endocarditis de Libman-Sacks e insuficiencia aórtica grave en un paciente con lupus eritematoso sistémico en diálisis peritoneal

Nefrología 2011;31(5):619-21

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jun.10939

Sr. Director:

La endocarditis de Libman-Sacks es la afección cardíaca más clásica del lupus eritematoso sistémico (LES) y supone una causa grave de morbilidad. En algunos pacientes en diálisis perito-

neal (DP), los marcadores de actividad lúpica se mantienen positivos tras el inicio de la terapia, con actividad clínica acompañante, especialmente serositis o vasculitis.

Presentamos el caso de una mujer de 46 años, afectada de nefropatía lúpica IV evolucionada, en programa de DP desde febrero de 2009. Desde entonces mantiene marcadores positivos. Tuvo un brote cutáneo-articular, por lo que recibía con micofenolato sódico a dosis de 180 mg y prednisona a dosis de 5 mg diarios. Está en lista de espera de trasplante renal. Como única complicación de la DP, en junio del mismo año presentó un episodio de peritonitis.

Ingresa por disnea y malestar general progresivo, de 15 días de evolución. En los últimos días apareció un dolor torácico en el hemitórax izquierdo que aumenta con la inspiración profunda y que mejora relativamente en anteversión. No refiere síndrome febril, ni otra clínica acompañante.

En la exploración física destaca la presencia de un soplo diastólico en el foco aórtico, irradiado a las carótidas, con roce pericárdico importante, sin signos de fallo cardíaco. El resto de la exploración física fue anodina.

En la analítica destacan: leucocitos * 21,3 K/ μ l (4,4-11,3), cayados 3%, neutrófilos * 92,0% (50-70), linfocitos * 3,0% (25-40), proteína C reactiva (PCR) * 17,73 mg/dl (0,1-0,5), procalcitonina * 4,84 ng/ml (<0,5). Anticuerpos antinucleares (IFI) 320-640 u arb (0-80), anticuerpos anti-ADN (EIA) 1,3/ml (<10 U/ml), anticuerpos anti-ADN (IFI) <80 u arb (0-80), anticuerpos cardiolipina (IgG) 3,5 U GPL/ml, IgM 2,5 U GPL/ml (negativos), C3 118 mg/dl (79-152), C4 24,4 mg/dl (16-38), urea 127, creatinina 8,46 mg/dl, hemoglobina (Hb) 9,6 g/dl, hematocrito 29%. Tiempo de cefalina 27,9/30 segundos (29-31 s), anticoagulante lúpico positivo.

Se realiza ecocardiograma transtorácico que informa de insuficiencia aórtica

(IAo) masiva con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada (69%); se evidencian tres vegetaciones en la válvula aórtica, la mayor de las cuales mide 20 mm. También se observa un derrame pericárdico grave sin signos de taponamiento cardíaco ni presencia de trombos (figuras 1 y 2).

Todos los hemocultivos y serología son negativos. Las tomografías computarizadas (TC) torácica, abdominal y craneal no tienen alteraciones significativas.

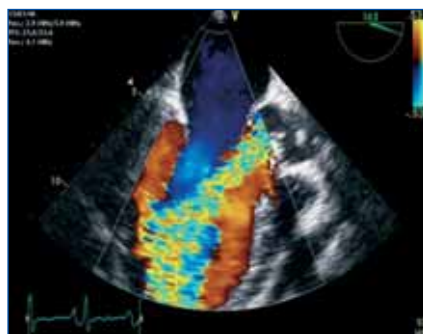
Ante la evidencia de pericarditis con el trasfondo urémico se decide el inicio de hemodiálisis diarias. Con el diagnóstico de endocarditis y a la espera de hemocultivos se inicia tratamiento antibiótico empírico con vancomicina +

ceftazidima + gentamicina. Ante la duda de la existencia de actividad lúpica se incrementa la dosis de prednisona a 60 mg diarios y de micofenolato sódico a 180 mg cada 12 horas.

Tras ocho días de tratamiento, se hace un ecocardiograma de control, que muestra disminución del derrame pericárdico con persistencia de la IAo grave, con una imagen de vegetación bamboleanante. Los hemocultivos fueron, finalmente, negativos.

Ante la gravedad de la IAo, se decide realizar una reparación valvular quirúrgica, con colocación de prótesis mecánica. El diagnóstico anatomopatológico de la pieza valvular se informa de endocarditis aórtica sin evidencia de microorganismos (endocarditis de Libman-Sacks). En el pericardio se aprecia una pericarditis crónica fibrinosa.

En la actualidad, después de dos meses de la cirugía cardíaca, la paciente regresa a programa de DP, sin evidencia clínica de actividad lúpica, manteniendo marcadores inmunológicos positivos y en tratamiento con micofenolato sódico a dosis de 180 mg cada 12 horas y prednisona a dosis de 50 mg diarios.



Reflujo en el ventrículo izquierdo compatible con una insuficiencia aórtica masiva.

Figura 1. Insuficiencia aórtica masiva.



Insuficiencia aórtica grave con gran vegetación adherida a la sigmoidea coronaria derecha.

Figura 2. Gran vegetación adherida a la sigmoidea coronaria derecha.

1. Bouma W, Klinkengerg TJ, Van der Horst ICC, Wijdh-den Hamer IJ, Erasmus ME, Bijl M, et al. Mitral valve surgery for mitral regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis: a report of four cases and a systemic review of literature. *J Cardiothor Surg* 2010;5:1-13.
2. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and role of antifosfolipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1127-34.
3. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasillous A, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007;120:636-42.
4. Grzegorzewska AE, Leander M. Lymphocyte subsets in the course of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial* 2001;17:10-4.

5. Young Suck Goo, Hyeon Cheon Park, Hoon Young Choi. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J* 2004;45(2):199-206.
6. Chih-Chia Liang, Chiu-Ching Huang, I-Kuan Wang, Chiz-Tzung, Kuan-Hsing Chen, Cheng-Hao Weng, et al. Impact of renal survival on the course and outcome of systemic lupus erythematosus patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2009;14:35-42.
7. Yui Pong Siu, Kay Tai Leung, Matthew Ka Hang Tong, Tze Hoi Kwan, Chi Chiu Mok. Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2797-802.
8. Szeto CC, Li PK. Reactivation of systemic lupus erythematosus after end-stage renal disease. *J Rheumatol* 1998;25:1520-5.

Y. Barreiro Delgado¹, I. García Méndez², N. Martín Alemany¹, J. Calabia Martínez¹, M. Morales Fornos³, M. Fuertes³, M. Vallès Rats¹

¹Unidad de Nefrología. Hospital Josep Trueta. Girona.

²Unidad de Nefrología. Hospital Josep Trueta. Girona.

³Unidad de Cardiología. Hospital Josep Trueta. Girona.

Correspondencia: Y. Barreiro Delgado
Unidad de Nefrología. Hospital Josep Trueta.
Avda. França, s/n. 17007 Girona.
yai_1980@hotmail.com

Hemólisis intravascular y fracaso renal

Nefrología 2011;31(5):621-2

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10941

Sr. Director:

La hemólisis aguda es una causa bien conocida de insuficiencia renal aguda por daño tubular debido al depósito de pigmentos en el túbulo proximal. La hemólisis mantenida puede producir daño renal crónico, por mecanismos diferentes.

Presentamos a dos pacientes con hemólisis intravascular producida por distintas causas, ambos con insuficiencia renal aguda y distinta evolución.

Hombre de 57 años, fumigador, que ingresó en hematología por anemia hemolítica no inmune (Coombs directo negativo), debida a toxicidad de productos organofosforados, de cuatro días de evolución, con oligoanuria e insuficiencia renal aguda. La hemólisis cedió con dos sesiones de plasmáferesis. Al ingreso presentaba: hemoglobina (Hb) 6,3 g/dl, hematocrito (Hto) 19%, leucocitos 30.630/ μ l (Ne 77,7%), plaquetas 217.000/ μ l. Frotis sanguíneo: anisocitosis intensa, policromatofilia, microesferocitos (7-8/campo). Punteado basófilo ocasional, presencia de eritroblastos. No había esquistocitos. Haptoglobina 10,4 mg/dl. Bilirrubina total 8,60 mg/dl. Bilirrubina conjugada 2,70 mg/dl. Bilirrubina indirecta 5,90 mg/dl. Mioglobina 170,5 μ g/l, láctico deshidrogenasas (LDH) 4.637 U/l (figura 1). Fe 242 μ g/dl, ferritina 2.754 ng/ml. Urea 188 mg/dl, creatinina 2,95 mg/dl (figura 2). Orina: proteínas +++. Hemoglobina +++++, 10 hematíes/campo. La función renal empeoró progresivamente, presentando anuria y filtrado glomerular de 6 ml/min 24 horas después, por lo que precisó 17 sesiones de hemodiálisis, con recuperación completa de la función renal a los dos meses.

Hombre de 71 años, con prótesis metálica aórtica y mitral por valvulopatía reu-

mática. Ingresó en cardiología para cerrar una fuga periprotésica en la válvula mitral. Presentaba anemia hemolítica aguda secundaria al intento del cierre percutáneo de la misma, y hemólisis crónica, con Hb basal de 10,6 g/dl y LDH de 1.500-2.000 U/l, función renal basal: 71,86 ml/min, con Cr 1,85 mg/dl. En este episodio presentaba: Hb 7,6 g/dl, Hto 25,2%, leucocitos 7.070/ μ l (Ne 74,5%), plaquetas 261.000. Frotis: abundantes esquistocitos. Haptoglobina <7,56 mg/dl. Bilirrubina total: 4,80 mg/dl, bilirrubina directa 0,6 mg/dl, LDH 10.500 U/l (figura 1), perfil férrico normal, urea 83 mg/dl, Cr 2,46 mg/dl (figura 2). Orina: proteínas 150 mg/dl, hemoglobina: +++++, 47 hematíes/campo. La función renal se mantuvo estable con tratamiento conservador. Tras el cierre quirúrgico de la fuga cedió la hemólisis y se recuperó la función renal hasta un filtrado glomerular de 57 ml/min, con Cr 1,7 mg/dl.

La hemólisis intravascular de cualquier causa puede producir necrosis tubular aguda, debido a hemoglobinuria. Cursa con orina y plasma rojo-marrón, haptoglobina baja, LDH elevada, deterioro de la función renal y excreción fraccional de sodio menor del 1%. La incidencia es desconocida, llegando al 50% en hemólisis masivas^{1,2}.

La hemoglobina se libera al plasma, se une a la haptoglobina y es degradada

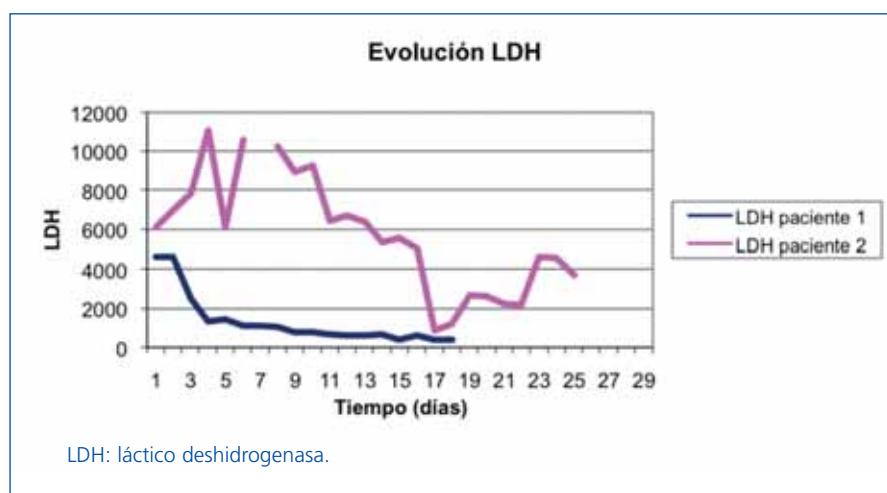


Figura 1. Comparación de la evolución de la LDH de los dos pacientes.



Figura 2. Comparación de la evolución de las cifras de creatinina de los pacientes.

por el sistema reticuloendotelial. Cuando la haptoglobina se satura, la hemoglobina libre pasa de su habitual forma tetramérica a dimérica, es filtrada por el glomérulo e interiorizada en el túbulo proximal, al unirse al receptor megalina-cubulina de la superficie apical de éste³. Allí se disocia en globina y grupo hemo. El incremento intracelular de las proteínas del grupo hemo produce nefrotoxicidad por hipoperfusión renal, citotoxicidad directa y formación de cilindros intratubulares al interactuar con la proteína de Tamm-Horsfall, que obstruyen los túbulos⁴.

En la hemólisis masiva se observan los efectos deletéreos de la depleción de óxido nítrico: desregulación del tono del músculo liso, constricción vascular, trombosis y vasoconstricción intrarrenal⁵.

Se produce daño crónico por exposición continuada del riñón al grupo hemo, mediado por MCP-1 (proteína quemoattractante 1 del monocito) y TGFβ1, que reclutan monocito-macrófagos y provocan fibrosis⁴.

Estos casos pueden representar las dos formas de expresión del daño renal en la hemólisis, aguda y crónica. El primero, con hemólisis aguda requirió hemodiálisis, con recuperación completa de la función renal. El segundo, con hemólisis crónica y daño renal crónico por exposición mantenida al grupo

hemo, necesitó sólo tratamiento conservador, manteniendo cierta insuficiencia renal.

1. Evenepoel P. Acute toxic renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(1):37-52.
2. Sánchez R, Blanco I, Mampaso F, Macías S, Heras M, et al. Acute renal failure with multiorgan failure secondary to hemolytic-uremic syndrome-trombocitopenic purpura. *Nefrología* 2004;24(6):512-8.
3. Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, et al. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):E17.
4. Qian Q, Nath KA, Wu Y, Daoud TM, Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis* 2010;56(4):780-4.
5. Dukkupati R, Yang EH, Adler S, Vintch J. Acute kidney injury caused by intravascular hemolysis after mechanical thrombectomy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5(2):112-6.

**C. Rosado Rubio¹, P. Fraile Gómez¹,
P. García Cosmes¹, R. Díez Bandera²,
C. González Álvarez¹**

¹Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Salamanca.

²Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario de Salamanca.

Correspondencia: C. Rosado Rubio

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Salamanca.

P.º de San Vicente, 58-182. 37007

Salamanca.

crosadorubio@hotmail.com

Tuberculosis de localización atípica en trasplantados renales

Nefrología 2011;31(5):622-4

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jun.10958

Sr. Director:

Los receptores de trasplante renal tienen un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, con una presentación frecuentemente atípica y extrapulmonar. Presentamos el caso de dos pacientes sometidos a trasplante renal con tuberculosis extrapulmonar en localización infrecuente.

Mujer de 66 años, con insuficiencia renal crónica secundaria a poliquistosis hepatorrenal, que recibió un trasplante renal de cadáver y tratamiento con baxilisimab, esteroides, micofenolato mofetil y tacrolimus. Sufrió un rechazo agudo tipo IIB córtico-resistente que precisó tratamiento con OKT3. A los cuatro meses ingresó por fiebre, malestar general y astenia intensa. Fue diagnosticada de tuberculosis pulmonar sospechada por tomografía computarizada (TC) torácica y fibrobroncoscopia y confirmada por tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo de Löwenstein. Se pautó tratamiento con rifampicina, isoniazida y piracinamida durante dos meses, y rifampicina e isoniazida cuatro meses más. A los 15 días reingresó por confusión, cefalea occipital y alteraciones visuales. En una resonancia cerebral se vieron múltiples nódulos hiperintensos en T2, con realce focal nodular, en áreas frontal derecha, subcortical, suprasilviana, occipital derecha y en pedúnculos cerebelosos, indicativos de infiltración granulomatosa secundaria a tuberculosis (figura 1). El tratamiento con isoniazida y rifampicina se amplió hasta nueve meses y consiguió la recuperación de la paciente.

Hombre de 41 años, diagnosticado de poliquistosis hepatorrenal, que recibió un trasplante renal de cadáver, con inmunosupresión con ciclosporina y esteroides. Sufrió un rechazo agudo inters-

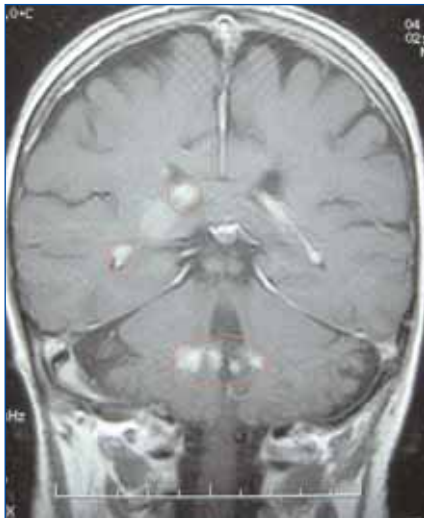


Imagen de resonancia magnética en la que se aprecian múltiples imágenes compatibles con granulomas tuberculosos en diferentes localizaciones.

Figura 1. Tuberculomas cerebrales.

ticial grado IIb, tratado con tres bolos de 500 mg de 6-metilprednisolona. Tres y 9 años después del trasplante presentó dos episodios de disfonía; en ambos se observaron lesiones blanquecinas en los cartílagos aritenoides y la epiglotis. El diagnóstico anatomopatológico fue de laringitis crónica granulomatosa tipo tuberculoide (figura 2). La tinción de



Imagen de laringoscopia en la que se aprecian múltiples lesiones blanquecinas, localizadas en cartílagos aritenoides, epiglotis y cuerdas vocales, compatibles con laringitis tuberculosa.

Figura 2. Laringitis tuberculosa.

Ziehl-Neelsen y el Löwenstein fueron positivos. El enfermo recibió en ambas ocasiones tratamiento con isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses e isoniazida y rifampicina hasta completar nueve meses.

La tuberculosis en receptores de órganos se considera una infección oportunista en la mayoría de casos, por reactivación de infección latente, con una incidencia de 20 a 70 veces mayor que en la población general. En Europa es del 0,07 al 1,7%, con una mortalidad del 20 al 30%¹.

Aunque la inmunosupresión para el trasplante renal es menos intensa que para otros órganos, éste se asocia con mayor riesgo de tuberculosis, debido a que la función de las células T está particularmente alterada por la uremia y por la mayor exposición al contagio en las unidades de diálisis².

El hecho de que en el 30% de los casos la enfermedad sea diseminada y el tratamiento antirrechazo favorecen que la infección se localice en sitios insospechados, lo que puede dificultar el diagnóstico y retrasar el tratamiento³.

El diagnóstico de la infección latente por el test de la tuberculina presenta muchos falsos negativos. La medida de la respuesta del interferón gamma a las células T estimuladas por los antígenos de *M. tuberculosis* (Quantiferon TB gold) puede ser más sensible que el anterior⁴.

Es conveniente tratar a los pacientes con tuberculosis latente antes de someterse al trasplante, con isoniazida a dosis de 300 mg/día durante nueve meses; del mismo modo, en el enfermo sometido recientemente a trasplante se recomienda profilaxis con isoniazida durante al menos seis meses ante la sospecha de infección pasada⁵.

El tratamiento de la infección activa no difiere del habitual, aunque hay que tener en cuenta que algunos fármacos deben ajustarse en presencia de insuficiencia renal y que otros alteran el

citocromo P450, por lo que pueden interaccionar con inmunosupresores que emplean ese sistema enzimático, fundamentalmente anticalcineurínicos y anti-mTOR (mammalian target of rapamycin)⁵.

Nuestros pacientes presentaron una infección tuberculosa de localización poco frecuente, favorecida por la inmunosupresión propia del trasplante renal y el tratamiento del rechazo. El tratamiento fue eficaz para controlar la enfermedad.

1. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis 2009;48(9):1276-84.
2. López de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 2010;12(2):106-12.
3. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. Transplantation 2010;90(7):695-704.
4. Palomar R, Arias Guillén M, Robledo C, Agüero R, Agüero J, et al. Detection of latent tuberculosis infection in peritoneal dialysis patients: new methods. Nefrología 2011;31(2):169-73.
5. EBPG. Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 4):39-43.

C. Rosado Rubio¹, P. García Cosmes¹, P. Fraile Gómez¹, S. Valverde Martínez², R. Díez Bandera³, C. González Álvarez¹, A. Iglesias Gómez⁴

¹ Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Salamanca.

² Servicio de Urología.

Hospital Universitario de Salamanca.

³ Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario de Salamanca.

⁴ Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Universitario de Salamanca.

Correspondencia: C. Rosado Rubio

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. P.º de San Vicente, 58-182.

37007 Salamanca.

crosadorubio@hotmail.com

Caso clínico: paciente en diálisis peritoneal con líquido peritoneal turbio tras la toma de antagonistas del calcio

Nefrología 2011;31(5):624

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10968

Sr. Director:

La turbidez del líquido (LP) de diálisis peritoneal (DP) puede deberse a incrementos de constituyentes celulares o no celulares del fluido peritoneal. Los leucocitos polimorfonucleares pueden aumentar por inflamación intraperitoneal o yuxtaperitoneal o bien en el contexto de una peritonitis química inducida por fármacos. El incremento de eosinófilos representa una respuesta a aire peritoneal o por reacción alérgica a algún componente del sistema de diálisis. La presencia de hemáties puede deberse a muchas causas. Los monocitos o células malignas son poco frecuentes. En cuanto a las causas no celulares con cultivo negativo, se limitan a fibrina o a triglicéridos elevados: obstrucción linfática, pancreatitis, traumatismo del catéter, antagonistas del calcio (AC) dihidropiridínicos o síndrome de vena cava superior.

Se ha publicado la presencia de quiloperitoneo con lercanidipino, manidipino y algún caso con nifedipino. En 1993 se describió la presencia de LP turbio secundario a la administración de manidipino en cinco de ocho pacientes en DP en las primeras 24 horas tras el inicio del tratamiento (10-20 mg/día). El aspecto del LP era indistinguible del LP turbio de origen infeccioso, si bien los pacientes no presentaban las manifestaciones clínicas habituales (náuseas, vómitos, fiebre o dolor abdominal), leucocitos <10 células/ μ l y

cultivo para hongos y bacterias aeróbicas y anaeróbicas, negativo. Destacaban cifras de triglicéridos comprendidas entre 120 y 320 mg/dl. En ningún caso hubo modificación de los niveles séricos de triglicéridos ni antes ni después de la toma de manidipino, pero sí se normalizaron las cifras de triglicéridos en LP tras la retirada del fármaco.

Posteriormente, un estudio retrospectivo con 251 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) en tratamiento con AC observó LP turbio en 19 casos. Cuatro pacientes que recibían AC tuvieron LP turbio: con benidipino (dos de dos pacientes [100%]), con manidipino (15 de 36 [42%]), con nisoldipino (uno de 11 [9%]) y con nifedipino (uno de 59 [0,6%]). Ninguno de los pacientes que tomaron nifedipino (25), nilvadipino (siete), nitrendipino (dos), barnidipino (uno) o diltiazem (ocho) presentaron turbidez del líquido.

Un grupo de Taiwán describe la presencia de quiloperitoneo en 14 de 222 pacientes en relación con la toma de lercanidipino.

Presentamos el caso de una mujer de 44 años con insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, en programa de DPCA desde junio de 2010, sin episodios previos de peritonitis bacteriana, en tratamiento con furosemida 160 mg/día, olmesartán 40 mg/día, ramipril 10 mg/día, nifedipino oros 60 mg/día, bisoprolol 10 mg/día, doxazosina 16 mg/día, carbonato cálcico 3 g/día, carbonato de lantano 1.500 mg/día, rosuvastatina 5 mg/día, ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg, Nepro[®] y aranesp 60 μ g/quincenal.

Consulta por LP turbio, sin fiebre ni dolor abdominal. Dos días antes se había modificado el tratamiento hipotensor, cambiando nifedipino por manidipino, en un intento de mejorar sus edemas periféricos crónicos. Se descarta una peritonitis bacteriana y es citada 48 horas después para control de citología. Aporta LP turbio de aspecto lechoso con presencia de 4 leucocitos/ μ l y triglicéridos

(119 mg/dl). En el plasma, los niveles de colesterol y triglicéridos son normales (180 y 76 mg/dl, respectivamente). Ante la sospecha de quiloperitoneo secundario a la toma de manidipino, se suspende dicho fármaco y se realiza nuevo control en 24 horas, constatándose LP claro y ausencia de triglicéridos en él.

Dada la hipertensión severa mantenida de la paciente, se añade aliskiren a dosis de 300 mg/día y se reintroduce el nifedipino oros a dosis de 30 mg/día.

Por tanto, podemos concluir que el aspecto lechoso del LP en nuestra paciente estaba relacionado con la introducción de manidipino, puesto que tras su retirada se normalizan tanto el aspecto como la cifra de triglicéridos del LP. Sin embargo, a pesar de haber estado previamente en tratamiento con nifedipino, en ningún momento presentó dichos cambios, lo que a su vez coincide con los resultados obtenidos en los estudios anteriormente citados.

1. Yang WS, Huang JW, Chen HW, Tsai TJ, Wu KD. Lercanidipine-induced chyloperitoneum in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008;28(6):632-6.
2. Yoshimoto K, Saima S, Echizen H. A drug-induced turbid peritoneal dialysate in five patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1993;40(2):114-7.
3. Yoshimoto K, Saima S, Nakamura Y. Dihydropyridine type calcium channel blocker-induced turbid dialysate in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1998;50(2):90-3.
4. Teitelbaum I. Cloudy peritoneal dialysate: it's not always infection. *Contrib Nephrol* 2006;150:187-94.

M.C. Viñolo López, P.C. Gutiérrez Rivas, A. Liébana Cañada, J.M. Gil Cunquero, E. Merino García

Área de Nefrología.

Complejo Hospitalario de Jaén.

Correspondencia: M.C. Viñolo López

Área de Nefrología. Complejo Hospitalario

de Jaén. Hospital, 14, 2.º B. 04002 Jaén.

sonrisajaj@hotmail.com

capguti@hotmail.com

Chemical peritonitis in a patient treated with icodextrin and intraperitoneal vancomycin

Nefrologia 2011;31(5):625-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10989

Dear Editor:

Peritonitis is the principal cause of peritoneal dialysis (PD) catheter loss and the primary reason why patients switch from PD to hemodialysis¹. It causes death in 6% of patients, particularly when it is caused by *Staphylococcus aureus*, enteric organisms and fungus².

Prompt initiation of antibiotics is critical and they should be started as soon as a cloudy effluent is seen, even without confirmation of the cell count from laboratory³. *Guidelines* recommend empirical treatment with an association of vancomycin or a cephalosporin with aminoglycoside or third-generation cephalosporin³.

Chemical peritonitis, described as peritoneal inflammation caused by a non-infectious agent (such antibiotics and dialysis solutions) is a rarer condition.

Chemical peritonitis induced by vancomycin was first described in 1986⁴ and near 90 similar cases were reported in the 80-90th decade^{5,6}. Since then no other case was noted.

Icodextrin-induced peritonitis has first described in 1999⁷, but its prevalence is not clear. An epidemic outbreak occurred in Europe in 2002, related to solution contamination⁸. Few cases were reported after improving manufacturing process, all related to "sensibilization" during that period or to other contaminations⁸.

We reported a case of chemical peritonitis in a patient treated with icodextrin and intraperitoneal vancomycin, in which vancomycin seems to be the offending agent.

A 34-year-old man, with renal failure secondary to diabetic nephropathy, was in PD since 2006. Icodextrin was introduced

one year after PD initiation. No peritonitis episodes were detected in the following years.

In 2009, he came to hospital with mild abdominal pain with four hours of evolution. He hadn't other symptoms, exit-site hadn't inflammatory signs and effluent was clear. Effluent analysis revealed 26 cells/ μ l (table 1), abdominal radiography and ultrasound were normal.

Intraperitoneal vancomycin (2 g each 5 days) and ceftazidime (1 g each day) were administrated and patient was discarded, maintaining icodextrin.

In the next day, he returned with cloudy effluent (table 1). The same treatment was maintained and cloudy effluent disappeared in the two following days.

At the 5th day, he was asymptomatic and came for second vancomycin administration. Latter in that day, abdominal pain and cloudy effluent reappeared (table 1).

PD was suspended and hemodialysis was started. Vancomycin and ceftazidime were switch to intravenous route and an extra daily dose of intraperitoneal ceftazidime (500 mg) was maintained. He became asymptomatic and cloudy effluent disappeared in the following two days. All cultures, including fungus and *Mycobacterium tuberculosis* were sterile.

At the 9th day, he reassumed PD (with icodextrin) and at 10th day intraperitoneal vancomycin was delivered. Cloudy effluent reappeared after vancomycin administration. At 12th day, he was asymptomatic and discarded (table 1).

Three months later, he remains asymptomatic, with preserved ultrafiltration and clean effluent.

Patients with peritonitis usually present with cloudy fluid and abdominal pain. Effluent's leukocytes superior to 100/ml (with 50% polymorphonuclear cells) indicate the presence of inflammation, with infectious peritonitis being the most likely cause³. However, in short dwell time leukocytes may not reach 100/ml³ and peri-

tonitis may present with abdominal pain and no cloudy effluent³.

In our patient, other causes of abdominal pain such as gastroenteritis, pancreatitis, appendicitis or pneumoperitoneum were excluded and empirical treatment for infectious peritonitis was started. The cloudy effluent present in the following day was assumed to be a late expression of peritonitis in fluid of a longer dwell time.

Abdominal pain and cloudy effluent reappeared after second vancomycin administration and he was admitted with suspicion of refractory peritonitis. If the suspicion was confirmed, peritoneal catheter should be removed and patient switched to hemodialysis⁹. However, he didn't present the typical evolution of a refractory infectious peritonitis and other causes of cloudy effluent, such as hemoperitoneum, malignancy, eosinophilic and chylous effluent were excluded¹⁰. Chemical peritonitis related to icodextrin or vancomycin remained a plausible diagnosis^{5,6}.

Icodextrin induced-peritonitis seems to be caused by contamination of solution by peptidoglycans released from bacteria (*Alicyclobacillus acidocaldarius*) during the manufacturing process⁸. Improvement in the process decreased its frequency from a peak of 0.912% in 2002 to 0.013% in 2003⁸.

Patients present with mild abdominal pain and cloudy effluent, without rebound, fever or rash^{11,12}. Effluent leukocytes vary from 100 to 6,000/ μ l^{11,13}, with mononuclear predominance¹¹. Culture is always sterile¹¹.

Delay between the initiation of the icodextrin and first symptoms varies from few hours to several years^{7,12}. Clinical course is undulating, with intermittent pain and dialysate cloudiness after each icodextrin dwell, without response to antibiotics¹². Discontinuation of icodextrin leads to relief of the symptoms and normalization of leukocytes within 24-48 hours, but relapse is invariably induced after rechallenge¹².

Table 1. Evolution of effluent characteristics

	Day 0	Day 1	Day 5	Day 10	Day 12
Pancreatic amylase (U/l)	3	3	3	–	–
DHL (U/l)	29	59	22	–	–
Erythrocytes (cel/μl)	10	0	10	60	2
Leukocytes (cel/μl)	26	340	3000	7162	163
Neutrophils (cel/μl)	0	238	2250	5819	31
Eosinophils (cel/μl)	0	0	0	0	0
Basophils (cel/μl)	0	0	0	149	0
Monocytes (cel/μl)	26	102	450	1044	87
Lymphocytes (cel/μl)	–	–	–	298	45
Macrophages (cel/μl)	–	–	–	0	47
Mesothelial cells (cel/μl)	10	–	–	–	–
Effluent culture	Sterile	–	Sterile	Sterile	–

In our patient, neither temporal relation with icodextrin administration was detected nor was relapse noted after re-challenge.

A temporal relation with the vancomycin administration supported the diagnosis of vancomycin-induced chemical peritonitis.

The clinical presentation ranges from cloudy effluent alone to severe abdominal pain and fever. It begins 2-12 hours after vancomycin administration⁵ and resolves within 3 to 4 days after suspension⁶. There is a predominantly of neutrophils, with eosinophils ranging from 0-10%^{5,6}.

The reported incidence of vancomycin (Vancoled®)-induced peritonitis was 23%⁶. The underlying mechanism is unknown^{5,14}. Some patients experience recurrence of abdominal pain and/or effluent leukocytes elevations on re-exposure to intraperitoneal vancomycin, without complaints when intravenous or intraperitoneal vancomycin from another manufacturer's brand is administered⁵. These results support the suspicion that inflammation is not completely due to vancomycin itself but to another constituent of its preparation^{14,15}.

Vancomycin include 5.2-16.7% impurities, depending both on the brand and the lot of the preparation^{14,15}. The varying amount of impurities present in individual lots may determine whether inflammatory reaction occurs⁶.

No fatalities were reported^{6,7} and no treatment is recommended except for suspension of offending agent⁷.

Although it is clinically benign with spontaneous resolution, the long-term sequelae are still unknown. Moreover, it could be confused with infectious peritonitis and lead to unnecessary antibiotic prescription or to catheter removal and PD suspension⁷.

In last 15 years, none case of vancomycin-induced peritonitis was reported, maybe due to progressive improvement in purifications. In a time where generic preparations are in increasing use, our case may alert physicians to the presence of this forgotten adverse effect.

1. Woodrow G, Turney JH, Brownjohn AM. Technique failure in peritoneal dialysis and its impact on patient survival. *Perit Dial Int* 1997;17(4):360-4.
2. Pérez-Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García-Naveiro R, Rosales M, Villaverde P, Valdés F. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005;25(3):274-84.
3. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005;25(2):107-31.
4. Piraino B, Bernardini J, Sorkin M. Chemical peritonitis due to intraperitoneal vancomycin (Vancoled). *Perit Dial Bul* 1986;7:156-9.
5. Freiman JP, Graham DJ, Reed TG,

McGoodwin EB. Chemical peritonitis following the intraperitoneal administration of vancomycin. *Perit Dial Int* 1992;12(1):57-60.

6. Wong PN, Mak SK, Lee KF, Fung LH, Wong AK. A prospective study of vancomycin (Vancoled) induced chemical peritonitis in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1997;17(2):202-4.
7. Pinerolo MC, Porri MT, D'Amico G. Recurrent sterile peritonitis at onset of treatment with icodextrin solution. *Perit Dial Int* 1999;19:491-2.
8. Goffin E. Aseptic peritonitis and icodextrin. *Perit Dial Int* 2006;26:314-6.
9. Krishnan M, Thodis E, Ikonomopoulos D, Vidgen E, Chu M. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002;22(5):573-81.
10. Rocklin MA, Teitelbaum I. Noninfectious causes of cloudy peritoneal dialysate. *Sem Dial* 2001;14(1):37-40.
11. Tintillier M, Pochet JM, Christophe JL, Scheiff JM, Goffin E. Transient sterile chemical peritonitis with icodextrin: clinical presentation, prevalence and literature review. *Perit Dial Int* 2002;22:534-7.
12. Boer WH, Vos PF, Fieren MWJA. Culture-negative peritonitis associated with the use of icodextrin-containing dialysate in twelve patients treated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2003;23:33-8.
13. Rozenberg R, Magen E, Weissgarten J, Korzets Z. Icodextrin-induced sterile peritonitis: the Israeli experience. *Perit Dial Int* 2006;26:402-4.
14. Wang A, Li P, Lai K. Comparison of intraperitoneal administration of two preparations of vancomycin in causing chemical peritonitis. *Perit Dial Int* 1996;16:172-4.
15. Charney D, Gorge SF. Chemical peritonitis associated with intraperitoneal vancomycin. *Am J Kidney Dis* 1991;17(1):76-9.

C. Freitas, A. Rodrigues, M.J. Carvalho, A. Cabrita

Unidad de Nefrología. Hospital Santo António. Porto (Portugal).

Correspondence: C. Freitas

Unidad de Nefrología.

Hospital Santo António. Largo Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto. Portugal.

crislmf@yahoo.com.br

resúmenes

XXXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Nefrología

Jaén, 7-9 de abril de 2011

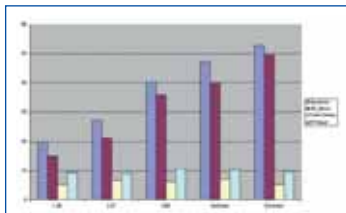
Jornadas Andaluzas de Diálisis Peritoneal

Antequera, 25 de junio de 2011



1 EFECTO DE DIFERENTES LÍQUIDOS DE DIÁLISIS SOBRE LAS CÉLULAS DEL EFLUENTE PERITONEALK. TOLEDO, A. MERINO, L. GONZÁLEZ-BURDIEL, M.J. PÉREZ-SÁEZ, M. AGÜERA, R. RAMÍREZ, D. DEL CASTILLO, P. ALJAMA
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA

Introducción: El peritoneo es una membrana biológica que se ve afectada por la pérdida mesotelial. La apoptosis es el principal mecanismo de disminución progresiva del número de células mesoteliales (CM). La integridad del peritoneo es fundamental para realizar DP a largo plazo. **Objetivo:** Estudiar la influencia de diferentes líquidos comerciales de DP sobre las CM, estudiando el efluente peritoneal y utilizando como marcador el porcentaje de apoptosis. **Material y métodos:** Realizamos un estudio experimental de pacientes estables en DP. Los criterios de inclusión eran: pacientes estables en DP y ausencia de peritonitis al menos en los cuatro meses previos. El número total de pacientes fue 11. Se excluyeron tres pacientes, uno por presentar peritonitis, uno fue trasplantado y otro falleció. El día antes del estudio se infundió a cada paciente una bolsa de 2.000 cc. A cada paciente se le realizó el estudio con los siguientes líquidos: 1,36%, 2,27%, 3,86%, solución con aminoácidos (Aa), solución con icodextrina, con un tiempo de permanencia de 10 horas intraperitoneal. Se procedió a la obtención de células del efluente del peritoneo. Se calculó el número total de células y de ésta el número total de CM. Para identificar las CM apoptóticas se utilizó el marcaje: CD45-/Cytochrome-karatin8+/Anexina V+. El estrés oxidativo se midió con CD45-/HE-PE. Se realizó un estudio estadístico comparando la apoptosis y el estrés oxidativo entre los diferentes líquidos de diálisis peritoneal. **Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 46,5 ± 19 años, el 100% (8) eran mujeres. El tiempo medio en DP fue de 42,3 ± 35,2 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número de células ni en el número de CM entre los diferentes líquidos (p = 0,3 y 0,8, respectivamente). Sí encontramos diferencias en la apoptosis y el estrés oxidativo, objetivando que a mayor concentración de glucosa (1,36 vs 3,86) se produce mayor cantidad de apoptosis (19,9 ± 11,4 vs 40,3 ± 8,5; p = 0,012) y estrés oxidativo (15,1 ± 6,3 vs 35,8 ± 12,2; p = 0,012). Sin embargo, tras la utilización Aa/icodextrina la apoptosis (47,2 ± 9,8/52,8 ± 8,5; p < 0,02) y el estrés oxidativo (40,1 ± 13,3/49,6 ± 10,8; p < 0,02) fueron claramente superiores (figura). **Conclusiones:** La pérdida de CM por apoptosis y estrés oxidativo se ve afectada por los líquidos de diálisis empleados: a mayor concentración de glucosa encontramos mayor porcentaje de apoptosis y de estrés oxidativo, sin llegar a alcanzar los valores tan elevados que se obtienen con Aa/icodextrina.

**3 EXPERIENCIA MULTICÉNTRICA CON EL USO DE PARICALCITOL ORAL EN PACIENTES DE HEMODIÁLISIS**A. SUÁREZ¹, M. SALGUEIRA¹, E. JIMÉNEZ², N. DEL TORO³, M. PARALLÉ⁴, M. CRUZ⁵, S. BARROSO¹, R.M. RUIZ²¹ HOSPITAL VIRGEN MACARENA. SEVILLA. ² CENTRO DE DIÁLISIS SIERRA ESTE. SEVILLA.³ CENTRO DE DIÁLISIS MONTEQUINTO. SEVILLA. ⁴ CENTRO DE DIÁLISIS FMC EXTREMADURA.BADAJOZ. ⁵ HOSPITAL PERPETUO SOCORRO E INFANTA CRISTINA. BADAJOZ

Introducción: El activador selectivo del receptor de la vitamina D (paricalcitol) (AsRVD) es un fármaco de reciente aparición que ha permitido un mejor control de las alteraciones bioquímicas propias del trastorno del metabolismo óseo-mineral asociado a la enfermedad renal crónica (MBC-CKD). Nuestro grupo pretende valorar los efectos del paricalcitol oral en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis (ERC-HD). **Objetivos:** Evaluar la experiencia clínica este fármaco en pacientes con ERC-HD, analizando: respuesta bioquímica, respuesta hormonal y variación del tratamiento concomitante. **Pacientes y métodos:** Se trata de un estudio descriptivo de pacientes pertenecientes al área de Sevilla-Badajoz (seis centros de hemodiálisis), tratados durante seis meses ininterrumpidos con AsRVD oral. Valoraremos datos globales de la muestra, dosificación, respuesta bioquímica (Ca/P), respuesta hormonal (iPTH), variación del tratamiento concomitante y seguridad del fármaco. **Resultados:** Incluimos a 32 pacientes (edad media; 62 ± 13,5 años), siendo 17 hombres y 15 mujeres. El tiempo medio en HD era de 7 años. La etiología principal de la ERC era nefropatía isquémica (28,13%). La dosis media inicial fue 1 µg diario. El calcio sérico (mg/dl) se incrementó (8,71-8,63-9) a lo largo del seguimiento. Con respecto a la iPTH (mg/dl), comprobamos un descenso progresivo (518-390-307). No objetivamos modificaciones en el fósforo sérico (mg/dl) (5,25-5,2-5,2). Las cifras de hemoglobina y de albúmina se mantuvieron estables, mientras que sí hubo un descenso en las cifras de PCR (51,7-22,7). Sólo hubo dos casos de intolerancia digestiva. Evidenciamos un aumento de las dosis de acetato de sevelamero y carbonato de lantano, junto con menor dosis de carbonato cálcico, precisadas. En general, no hubo cambios en la dosis prescrita de calcimiméticos. **Conclusiones:** El uso continuado de paricalcitol oral permite un mejor control de los valores de iPTH en aquellos pacientes con cifras más elevadas de inicio. Dicho efecto no es tan evidente en los casos menos severos. Se consiguió un incremento del cumplimiento de las guías, para este parámetro, del 44% tras seis meses de tratamiento. De igual forma, se evidenció un descenso significativo en los valores de PCR. Por tanto, el uso de paricalcitol por vía oral es otra alternativa terapéutica eficaz para intentar la normalización endocrina del paciente renal crónico.

2 LA PROFILAXIS CON SELLADO INTRALUMINAL DE GENTAMICINA DE LAS RAMAS DEL CATÉTER VENOSO CENTRAL PERMANENTE TUNELIZADO NO CAUSA RESISTENCIA BACTERIANA

J. FERNÁNDEZ-GALLEGO, C. JIRONDA, E. GUTIÉRREZ, M. MARTÍN, P. HIDALGO, T. JIMÉNEZ, L. BLANCA, L. FUENTES

SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL CARLOS HAYA. MÁLAGA

Introducción: La profilaxis con sellado intraluminal de gentamicina de las ramas del catéter venoso central permanente tunelizado en hemodiálisis (HD) crónica disminuye la morbilidad infecciosa bacteriana asociada a la bacteriemia del catéter (BCVC). **Objetivo:** Valorar en un estudio prospectivo observacional de siete años de duración de 101 pacientes en HD con catéter tratados con profilaxis la aparición de resistencia bacteriana a gentamicina en gérmenes habitualmente sensibles a su acción y la ototoxicidad clínica. **Material y métodos:** Protocolo de asepsia universal en el manejo del catéter. Sellado intraluminal de las ramas post-HD con gentamicina 5 mg/rama + heparina sódica al 1%, monitorizando el nivel valle en sangre de gentamicina, modificando la dosis por un protocolo establecido. Diagnóstico de BCVC por criterios habituales. Variables principales: diagnóstico por el servicio de bacteriología de resistencia bacteriana en gérmenes habitualmente sensibles a gentamicina. Diagnóstico de ototoxicidad clínica. Variables secundarias: pacientes diagnosticados y hospitalizados/BCVC; no de BCVC/catéter/1.000 días; mortalidad infecciosa y retirada del catéter/BCVC. Gérmenes causantes de BCVC. **Resultados:** Variables principales: no hay resistencia de gérmenes habitualmente sensibles al antibiótico. Tampoco ototoxicidad clínica. La media en meses que cada paciente está en el estudio es de 23 (1-84). Variables secundarias: diagnosticados de BCVC, siete pacientes (7%); hospitalizados/BCVC, tres (3%); no de BCVC, ocho, *Staphylococcus aureus*, cinco, *Streptococcus bovis*, uno, *Escherichia coli*, uno, negativo, uno; no de BCVC catéter/1.000 días, 0,11; mortalidad infecciosa/BCVC, un paciente (1%); retirada del catéter/BCVC, dos (2%). Diagnosticados de endocarditis o espondilodiscitis, 0 pacientes. La media del nivel valle de gentamicina/paciente es 0,17 µg/ml (0,05-0,31), y la dosis media de sellado de gentamicina intraluminal/rama/paciente, 3 mg (2-5), similar a 1,1-1,7 mg/ml/rama/paciente según el volumen de la rama dependiente del catéter implantado. **Conclusiones:** Este estudio prospectivo observacional de siete años de duración de 101 pacientes en HD crónica con catéter venoso central permanente tunelizado objetiva: 1) La profilaxis con sellado intraluminal de gentamicina de las ramas del catéter no causa resistencia bacteriana en gérmenes sensibles a su acción. 2) No se observa ototoxicidad clínica. 3) La profilaxis con dosis baja de gentamicina administrada (comparada a dosis mayores empleadas en otras investigaciones) puede influir en la no aparición de resistencia y ototoxicidad.

4 DOSIS ELEVADAS DE FACTORES ESTIMULADORES ERITROPOYÉTICOS PREDICEN LA MORTALIDAD EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

G. MARTÍN REYES, S. GARCÍA MARCOS, S. SORIANO CABRERA, M.J. GARCÍA CORTES, G. SÁNCHEZ MÁRQUEZ, J. GARCÍA VALDECASAS, L. GIL SACALUGA, M.A. PÉREZ VALDIVIA, P. CASTRO, F. FERNÁNDEZ MORA

COMISIÓN DE CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL MÓDULO DE CALIDAD EN HEMODIÁLISIS DE SICATA

Introducción: Altas dosis de eritropoyetina son predictoras de mortalidad. La posibilidad de que esta relación entre dosis y curso refleje factores confundentes debido a comorbilidad e inflamación no ha sido excluida. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es examinar la relación entre dosis elevada de eritropoyetina, factores comórbidos y mortalidad. **Método:** Usando los datos de anemia del Registro de Calidad en Hemodiálisis de Andalucía de los años 2004 a 2008 se analizaron 20.038 registros estudiando la supervivencia al año con método de Kaplan-Meier, mortalidad para cada cohorte de pacientes de cada año y las posibles asociaciones de distintas variables recogidas en el Registro con la mortalidad (regresión de Cox). Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de la dosis de EPO administrada: dosis altas ≥20.000 U/semana y dosis bajas <20.000 U/semana. **Resultados:** En todos los años se observaron diferencias significativas en la supervivencia al año (tabla 1), las curvas de supervivencia fueron similares en cada año y el porcentaje de mortalidad fue casi el doble en para el grupo de dosis altas frente al de dosis bajas (tabla 2). Las variables que entraron en la ecuación de regresión de Cox fueron: edad, hemoglobina, diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y dosis de eritropoyetina, aunque no en todos los años. Los pacientes con dosis altas tuvieron un riesgo relativo entre 1,59 y 2,03 en los diferentes años. **Conclusión:** Dosis altas de eritropoyetina son un factor predictor independiente de mortalidad en pacientes en hemodiálisis después de ajustar para distintas variables. La mortalidad en estos pacientes al año es prácticamente el doble frente a los pacientes con bajas dosis. Los pacientes con pobre respuesta a la eritropoyetina no se benefician de aumento de dosis.

■ Tabla 1. Media estimada de supervivencia (meses)

	2004	2005	2006	2007	2008
Dosis <20.000	11,27	11,40	11,33	11,21	11,24
Dosis >20.000	10,17	10,69	10,77	10,61	10,61
Log Rank	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

■ Tabla 2. Porcentaje de mortalidad al año

	2004	2005	2006	2007	2008
Dosis <20.000	11,87	9,61	11,10	12,06	12,85
Dosis >20.000	25,81	19,53	19,75	22,11	22,10
Log Rank	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

resúmenes

COMUNICACIONES ORALES

5 LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE UNA FÓRMULA MAGISTRAL O COUPAGE ECOLÓGICO DE ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA PUEDE MODIFICAR FAVORABLEMENTE EL PERFIL LIPÍDICO Y POTENCIALMENTE REDUCIR LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

P. SEGURA TORRES, F.J. BORRERO UTIEL, M.M. BIECHY BALDÁN, V. PÉREZ BAÑASCO, M.C. SÁNCHEZ PERALES, M.J. GARCÍA CORTÉS, V.G. VILLARRUBIA¹, M. GASSÓ CAMPOS², B. SÁNCHEZ MUÑOZ³, M.V. CAMACHO REINA⁴, P. SERRANO ÁNGELES⁵, A. LIÉBANA
SERVICIO DE NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAÉN. ¹ BIOAVEDA[®]. ² SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS. COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAÉN. ³ CENTRO DE DIÁLISIS NEFROLINARES. JAÉN

Introducción: El complejo oxidación-inflamación-malnutrición contribuye al elevado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes en hemodiálisis. El aceite de oliva virgen ha mostrado efectos que podrían ser potencialmente beneficiosos en pacientes con alto riesgo cardiovascular, pero la composición de los aceites virgen es diferente, pudiendo ejercer efectos también distintos. Nos propusimos evaluar el efecto de una formulación magistral o coupage ecológico (FM-oHo, mezcla de aceites de cultivo ecológico y libre de pesticidas) de aceite de oliva virgen extra sobre el estado inflamatorio, perfil nutricional y lipídico de pacientes en hemodiálisis. **Pacientes y métodos:** Realizamos un ensayo aleatorizado con grupo control en paralelo noiego. Seleccionamos a pacientes estables en HD >tres meses, con edad entre 18 y 75 años, no diabéticos, sin evidencia de inflamación y todos con fístula AV. Se administraron por vía oral 30 mL/día de aceite «FM-oHo» durante dos meses a 15 pacientes. Analizamos la evolución de parámetros inflamatorios (PCRhs, alfa-1-glicoproteína ácida, alfa-2-macroglobulina, IL-6, homocisteína y ferritina), nutricionales (bioquímica incluyendo IGF-1, IGFBP-3, peso, pliegues grasos, circunferencias y composición corporal por impedanciometría) y perfil lipídico. Comparamos la evolución en el momento basal (B) y a los dos meses (2m) de tomar el aceite. **Resultados:** Grupo control: el peso no se modificó (64 ± 12,7; 2m 64,9 ± 12,5 kg, 4m 64,5 ± 12,3; p = NS), ni tampoco los pliegues grasos ni circunferencias musculares de los miembros. Descendió el HDL (B 52 ± 18 vs 2m 48 ± 18 mg/dl; p = 0,002), sin cambios en LDL, TGD ni lipaA. Subieron PCRhs (B 7,4 ± 10,4, 2m 8,5 ± 10,5 mg/l; p = NS), IL-6 (B 6,1 ± 4,3; 2m 7,8 ± 5,1 pg/ml; p = 0,02), alfa-2-macroglobulina (B 180 ± 45; 2m 197 ± 56 mg/dl; p = 0,01) y homocisteína (B 23,6 ± 8,2 vs 2m 27,5 ± 8,6 mol/l; p = 0,002); albúmina y prealbúmina no cambiaron; transferrina descendió (B 182,8 ± 40,9 vs 4m 171,0 ± 39,4 mg/dl; p = 0,003). La TAS subió (B 123 ± 31; 2m 136 ± 24 mmHg; p = 0,06), pero no la TAD. Grupo aceite: el peso posdiálisis no cambió (B 64,2 ± 9,2; 2m 64,3 ± 10 kg; 4m 63,1 ± 10,4; p = NS), ni los pliegues ni las circunferencias musculares de los miembros. Descendieron el colesterol total (B 175 ± 35; 2m 164 ± 35 mg/dl; p = 0,006) y LDL (B 94 ± 29; 2m 86 ± 28 mg/dl; p = 0,03), sin modificaciones en el HDL (B 47 ± 12; 2m 45 ± 13 mg/dl; p = NS). La homocisteína subió (B 25,8 ± 9,4; 2m 32,3 ± 9,2 mol/l; p <0,001). La albúmina y la prealbúmina no cambiaron, pero la transferrina descendió discretamente (B 177 ± 21; 2m 166 ± 31 mg/dl; p = 0,06). Subió IGFBP3 (B 3,4 ± 1,8; 2m 5,5 ± 1,6 g/ml; p = 0,002) y descendió la alfa-1-glicoproteína ácida (B 134 ± 34; 2m 118 ± 30 mg/dl; p = 0,005), IGF1/IGFBP-3 (B 50,0 ± 24,5 vs 2m 28,1 ± 14,3 ng/g; p = 0,007), sin cambios en IGF1 (B 144 ± 67; 2m 141 ± 48 ng/ml; p = NS). La tensión arterial no se modificó. **Conclusiones:** 1) Tras la ingesta oral de aceite «FM-oHo» se observa un descenso de colesterol total, colesterol LDL y se frena el descenso del colesterol-HDL. 2) Tras la ingesta oral de aceite «FM-oHo» no se observan cambios sobre el estado nutricional estimado por antropometría y bioimpedancia. 3) Tras la ingesta de aceite «FM-oHo» desciende la alfa-1-glicoproteína ácida y se frena el ascenso de IL-6.

6 ELIMINACIÓN DE BETA-2-MICROGLOBULINA MEDIANTE LA TÉCNICA HDF-HFR

E. ESQUIVIA DE MOTTA, M.A. ÁLVAREZ DE LARA, R. OJEDA LÓPEZ, C. RABASCO RUIZ, J. GÓMEZ PÉREZ, V. GARCÍA MONTEMAYOR, K. TOLEDO PERDOMO, A. MARTÍN MALO, P. ALJAMA GARCÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA

Introducción: La hemodiálisis de alto flujo y la hemodiafiltración permiten la eliminación de altas cantidades de beta-2-microglobulina (beta-2-M), aunque a largo plazo no consiguen prevenir por completo la aparición de amiloidosis de la diálisis. Por otra parte, estas técnicas, incluso utilizando dializadores super-flux, no eliminan otras toxinas de bajo peso molecular pero fuertemente unidas a la albúmina, como el p-cresol. El inconveniente que tienen las membranas super-flux es que pueden eliminar albúmina e inducir hipoalbuminemia. La técnica de hemodiafiltración HFR (HDF-HFR) o hemodiafiltración con reinfusión del ultrafiltrado utiliza un dializador con doble cámara, que permite separar el proceso convectivo del difusivo, más un cartucho de resina. En la primera cámara, con una membrana superflux, se hace ultrafiltración y en la segunda cámara se hace difusión. El ultrafiltrado obtenido en la primera cámara pasa por el cartucho de resina donde se adsorbe la beta-2-M y después se reinfunde, antes de la segunda cámara. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la HDF-HFR en la eliminación de beta-2-M y su impacto sobre las cifras de albúmina. **Material y método:** Se incluyeron siete pacientes, de edad media 55,29 ± 14,53 años. Todos estaban en tratamiento con técnicas de hemodiálisis de alto flujo y se cambiaron a la técnica HDF-HFR. Se midieron urea, creatinina, iones, albúmina y beta-2-M en sangre pretratamiento y postratamiento. Para valorar la eficacia de la resina y su posible saturación a lo largo de la sesión, se determinó la concentración de las mismas moléculas en el ultrafiltrado, precartucho y poscartucho de resina, al inicio y al final de la sesión. Además, se midió la albúmina antes y después de la resina. Se han guardado muestras para la posterior medición de p-cresol. **Resultados:** No encontramos diferencias en las cifras de urea, creatinina, iones o albúmina precartucho y poscartucho. Se observó una reducción estadísticamente significativa en los valores de beta-2-M tanto en sangre (reducción del 48,6%) como en el ultrafiltrado (reducción del 96,7% prerresina a posresina). Los resultados se exponen en la tabla adjunta. Asimismo, observamos que la resina presenta un grado bajo de saturación, ya que cinco minutos antes del final de la sesión, el porcentaje de depuración de beta-2-M continúa siendo muy elevado (82,38%). **Conclusión:** La HDF-HFR se erige como una técnica muy eficaz para depurar sustancias de alto peso molecular como la beta-2-M y tiene la ventaja de conservar la albúmina, ya que ésta no se adsorbe a la resina. Es preciso estudiar su efecto sobre otras toxinas unidas a proteínas, como el p-cresol.

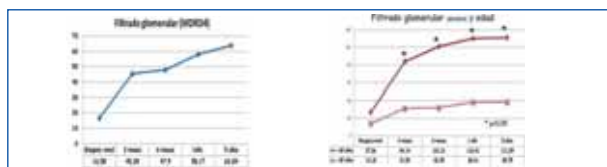
■ Tabla			
Ultrafiltrado	Beta-2-microglobulina	Albúmina (g/dl)	
10 min prerresina	18.667,77	0,514	
10 min posresina	600,00	0,500	
235 min prerresina	10.528,06	0,500	
235 min posresina	1.854,54	0,500	
Suero	Beta-2-microglobulina	Albúmina (g/dl)	
Pre-HDF-HFR	25.025,37	3,97	
Post-final sesión	12.847,36	4,12	
% modificación	Beta-2-microglobulina	p	Albúmina p
Suero (pre-post)	-48,66	0,003	+3,78 0,29
LD (10 min prefinal y posresina)	96,78	0,0001	2,72 0,35
LD (5 min prefinal y posfinal sesión)	82,38	0,0001	0 -

7 LA NEFRITIS TÚBULO-INTERSTICIAL AGUDA NO EVOLUCIONA A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

M.J. PÉREZ-SÁEZ, M.D. REDONDO, M. ESPINOSA, K. TOLEDO, M.V. GARCÍA-MONTEMAYOR, C. RABASCO, E. ESQUIVIA, J.M. GÓMEZ-CARRASCO, P. ALJAMA
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA

Introducción: La nefritis túbulo-intersticial aguda (NTIA) es una causa frecuente de fracaso renal agudo. Sin embargo, son pocas las series de casos biopsiados que se han publicado y la repercusión sobre la función renal a largo plazo no está claramente establecida. **Objetivo:** Analizar los casos de NTIA biopsiados en nuestro centro, su etiología, y la evolución de la función renal a largo plazo de estos pacientes, así como los factores que condicionan su pronóstico. **Material y métodos:** Se recogieron un total de 670 biopsias renales realizadas en nuestro centro entre los años 2000 y 2010, de las que 43 correspondían al diagnóstico de NTIA. **Resultados:** La edad media fue de 65,8 ± 14,5 años. El 51,2% eran hombres. Un 25,6% eran fumadores, un 20,9% eran diabéticos y un 72,1% tenían hipertensión arterial (HTA). El 86% recibieron tratamiento con corticoides, el 44,2% eritropoyetina. En cuanto a la etiología, la más frecuente fue NTIA secundaria a antibióticos (39,5%), seguida de las secundarias a síndrome de Sjögren (18,6%). Al año, los pacientes presentaban un filtrado glomerular estimado por MDRD4 de 58,17 ± 25,60 ml/min. La evolución de la función renal se muestra en la figura 1. De los 43 pacientes analizados, sólo tres llegaron a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) con necesidad de terapia renal sustitutiva. La etiología condicionó el pronóstico renal, siendo las NTIA secundarias a AINE y antibióticos las que presentan un mejor pronóstico a los tres meses, con un MDRD4 de 50,58 (21,27) ml/min vs las secundarias otras etiologías, que presentan un MDRD4 de 29,23 (13,02) ml/min (p = 0,01). Los pacientes mayores de 65 años presentan una peor evolución comparados con los pacientes más jóvenes (figura 2). La HTA y el porcentaje de glomerulosclerosis en la biopsia renal también fueron factores condicionantes de peor evolución de la función renal. **Conclusiones:** El fracaso renal agudo por NTIA tiene un excelente pronóstico, siendo excepcional la evolución a ERCT. Las NTIA secundarias a fármacos (AINE y antibióticos) presentan una rápida recuperación de función renal a los tres meses. La HTA, la edad mayor de 65 años y el grado de glomerulosclerosis en la biopsia renal condicionaron una peor evolución de la función renal a largo plazo.

■ Figura. Evolución del filtrado glomerular (FG) y de la creatinina (mg/dl).



8 FUNCIÓN Y VOLUMEN RENAL «CRÍTICO» EN EL PACIENTE CON POLQUISTOSIS RENAL

M.J. TORRES, N. OLIVA, R.J. ESTEBAN, M.J. RUIZ, K. LUCANA, M.A. ESTEBAN¹, R. FERNÁNDEZ-CASTILLO, J.A. BRAVO
GRANADA
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA. ¹ DISTRITO METROPOLITANO.

Introducción: La poliquistosis renal (PQR) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente responsable del 10% de todos los pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS). Se caracteriza por crecimiento progresivo de quistes renales que finalmente conducen a desestructuración del parénquima y a fallo renal. Una forma de estimar la progresión de la enfermedad consiste en medir el volumen renal total (VRT, cc) por medio de resonancia magnética (RM). **Objetivo:** Nuestro objetivo es evaluar la relación entre volumen renal medido por RM y función renal en pacientes con PQR durante un año. **Método:** Estudiamos a pacientes con diagnóstico de PQR revisados en nuestra consulta entre 2008 y 2009 en un instante basal y al año. Se evaluó función renal en términos de creatinina sérica (Cr, mg%), urea (mg%) y filtrado glomerular estimado (eFG) según las fórmulas MDRDa (ml/min/1,73 m²) y C-Gault (ml/min). Se realizó RM de abdomen sin contraste estimando el volumen renal empleando el método de «suma de discos». Registramos características sociodemográficas de la muestra. Los datos se expresan como media ± desviación típica (DT) o porcentaje (%). Se realizaron estudio descriptivo y test de la t para muestras pareadas empleando el paquete SPSS 19. El test fue significativo cuando p <0,05. **Resultados:** Evaluamos a 20 pacientes con PQR de edad media 50,8 ± 12,90 años, el 70% de ellos, mujeres. El 85% tenían antecedentes familiares de PQR. Sufrían HTA e hipercolesterolemia el 90 y el 35%, respectivamente. Durante el seguimiento la función renal empeoró significativamente (Cr 2,4 ± 1,62 vs 3,0 ± 2,25; eFG-MDRDa 43 ± 32,8 vs 36 ± 28,7; eFG-C-Gault 55 ± 38,9 vs 46 ± 33,7; p <0,05), si bien aunque las medias fueron diferentes no detectamos cambios significativos respecto al VRT (2.110 ± 1.392,9 vs 2.283 ± 1.799,7; p = 0,18). En el instante basal el 60% de los pacientes se encontraban en estadio 4-5 (K/DOQI), mientras que el 25% estaban en estadio 1-2; por el contrario, al año los pacientes estaban en estadio 4-5 y 1-2 en el 65 y en el 20%, respectivamente. **Conclusiones:** No hemos observado paralelismo evolutivo entre volumen y función renal, lo que nos hace pensar que en la PQR debe existir un volumen renal «crítico» a partir del cual no crezca el riñón de forma significativa y el fallo renal se establezca de manera progresiva.

9 PARICALCITOL, UNA OPCIÓN SEGURA PARA EL CONTROL DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIOL. BLANCA, S. ROS, M. MARTÍN, M. PALOMARES, P. HIDALGO, D. HERNÁNDEZ
HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO CARLOS HAYA. MÁLAGA

Introducción: Paricalcitol es un activador del receptor de la vitamina D que regula de forma selectiva la concentración elevada de hormona paratiroidea, a la vez que reduce al mínimo los efectos en los niveles de calcio y fósforo. Este fármaco plantea la posibilidad de activar los receptores de vitamina D disminuyendo el riesgo de hipercalcemia. A su vez se ha observado una reducción de la proteinuria significativamente mayor en los pacientes tratados con este fármaco. **Objetivo:** Determinar el efecto de paricalcitol oral sobre el control del metabolismo fosfo-cálcico y excreción de proteínas en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 4-5. **Material y método:** Se incluyeron pacientes con filtrado glomerular (FGR) (calculado con el empleo de la ecuación MDRD4) de 15-30 ml/min/1,73 m²; una concentración de hormona paratiroidea intacta (PTHi) superior a 90 pg/ml y concentración sérica de fósforo y calcio menor de 5 mg/dl y menor de 10 mg/dl, respectivamente. Se pautó una dosis inicial de 1 g/48 h-1 g/24 horas dependiendo de la necesidad basal y se fueron realizando mediciones de PTHi, calcio, Pi, creatinina, FGR y proteinuria cada tres meses hasta un total de nueve meses. Se recogieron variables demográficas basales. **Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes de 64,5 ± 15,4 años, el 53% de ellos, hombres (25/39), cuya etiología de la IRC más frecuente fue la nefroangiosclerosis (33,3%, 13/39), seguida de la nefropatía túbulo-intersticial (15,4%, 6/39) y la nefropatía diabética (12,8%, 5/39). Un 41% (16/39) presentaban diabetes mellitus. El FGR basal era de 21,4 ± 8,6 ml/min/1,73 m². Al final del seguimiento la calcemia aumentó discretamente, sin que dicho incremento llegara a ser significativo (9,2 ± 0,5 a 9,4 ± 0,8 mg/dl; NS); la fosforemia se mantuvo estable (4,0 ± 0,8 a 3,9 ± 0,7 mg/dl); la PTHi se redujo, aunque sin llegar a ser significativo (235,3 ± 115,6 a 200,2 ± 122,9 g/ml); se produjo una disminución de la proteinuria del 33% (p < 0,0001). **Conclusiones:** Paricalcitol produjo una reducción significativa de la excreción de proteínas y un buen control del metabolismo fosfo-cálcico, con un rango de seguridad aceptable.

10 HISTORIA NATURAL DE LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA IDIOPÁTICAC. RABASCO RUIZ, M. ESPINOSA HERNÁNDEZ, M.J. PÉREZ SÁEZ, E. ESQUIVIAS DE MOTTA, V. GARCÍA MONTEMAYOR, K. TOLEDO PERDOMO, M.D. REDONDO PACHÓN, J.M. GÓMEZ CARRASCO, P. ALJAMA GARCÍA
SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA

Introducción: La nefropatía membranosa idiopática (NMI) es una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico (SNo) en adultos, pudiendo presentar un curso muy variable, desde la remisión espontánea (RE) en un 30-60% de los casos, hasta la progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El inicio de tratamiento inmunosupresor (TIS) en la NMI es controvertido y es muy importante conocer la historia natural de esta enfermedad con vistas a decidir la actitud terapéutica a seguir. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue estudiar la historia natural de la NMI en la población de Córdoba. Analizar la aparición de RE, recaídas y progresión a ERCT y mortalidad. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 91 pacientes consecutivos con el diagnóstico histológico de NMI desde 1992 a 2010. Se analizaron variables demográficas en el momento de la biopsia (BxR) y curso clínico-analítico durante los años de seguimiento. Definimos RE completa (REC): proteinuria de <0,3 g/24 horas, RE parcial (REP): proteinuria 0,3-3,5 g/24 horas y recaída como reaparición de proteinuria >3,5 g/24 horas en pacientes que habían tenido una RE. **Resultados:** Se incluyeron un total de 91 pacientes (las características basales de los 91 pacientes se exponen en la tabla 1). El 44% de los pacientes (40) alcanzaron la RE. El tiempo medio para alcanzar la REP fue de 19,1 ± 13,7 (2-61) meses y 23 pacientes (57,5%) progresaron a REC en una media de 26,9 ± 23,8 (6-115) meses. La reducción de la proteinuria fue gradualmente progresiva de 5,4 (2,2-12,7) g/24 horas basalmente a 4,9 (0,16-13) a los seis meses (p < 0,001) y a 2,5 (0,08-14) g/24 horas a los 12 meses de seguimiento (p < 0,001). En el análisis multivariante, la proteinuria basal, la edad y la no presencia de HTA al diagnóstico fueron factores predictivos independientes para alcanzar la RE. De los 40 pacientes con RE, cuatro (10%) presentaron una recaída tras 93 ± 26 meses de la RE. En los 51 paciente restantes sin RE (56%), 36 de ellos (70,6%) iniciaron TIS con una media de tiempo desde el diagnóstico de 14,5 ± 21,4 (1-113) meses, alcanzando el 44,7% la remisión tras el tratamiento. La media de seguimiento fue de 84 ± 60 meses en pacientes con RE y de 54 ± 45 en pacientes sin RE. La supervivencia renal libre de HD al final del seguimiento en los pacientes con RE fue del 100% (p < 0,0001). Del grupo sin RE, el 39,2% llegaron a HD. El número de muertes durante el seguimiento fue también estadísticamente significativo entre grupos (7 vs 0; p = 0,015). **Conclusiones:** El 44% de nuestra población con NMI alcanzó la RE, con una baja incidencia de recaída (n = 4) y una supervivencia renal del 100% al final del seguimiento. Nuestro estudio apoya la historia natural de la NMI y la necesidad de vigilancia estrecha los primeros 18-24 meses tras el diagnóstico.

■ Tabla. Características basales de los 91 pacientes

Características	Pacientes	Pacientes	valor p	Todos los
Edad en años	46±17	53±16	0,019*	51±17
Varones (%)	57,5 (23)	72,5 (37)	0,13	65,9 (60)
Creatinina	1,13 ± 0,59	1,49±1,09	0,039*	1,33±0,9
Proteinuria	5,6 ± 3,2	7,23±3	0,018*	6,5 ± 3,16
HTA (%)	42,5	70,6	0,007*	58,2
Tratamiento	52,5	60,8	0,428	57,1

* Estadísticamente significativo.

11 TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRECOZ EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIOS 3 Y 4 CON PARICALCITOL. ESTUDIO MULTICÉNTRICO ANDALUZD. PRADOS GARRIDO, M. CASTILLO PÁEZ, M. GARCÍA VALVERDE, M.A. GUERRERO RISCO, V. MARTÍ GARCÍA, R. MONTES DELGADO, J.G. HERVÁS SÁNCHEZ
HOSPITAL CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA

Introducción: El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) se desarrolla precozmente en la enfermedad renal crónica (ERC). Diversos estudios han demostrado que cuando el filtrado glomerular (FG) es inferior a 60 ml/min hay entre un 40 y un 80% de pacientes con hormona paratiroidea (PTH) aumentada. Una opinión muy extendida respaldada por las guías propone comenzar precozmente el tratamiento. **Objetivo:** Analizar el control de la PTH con el tratamiento con dosis moderadas o bajas de paricalcitol oral. **Material y métodos:** Realizamos un estudio observacional, prospectivo, de 37 pacientes de la consulta de cuatro hospitales andaluces con un seguimiento de 24 semanas. Edad media 66 ± 13 años, 37,8% mujeres, 21% diabéticos. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes diabéticos y no diabéticos. Edad >18 años y máxima 80 años. Con enfermedad renal crónica (ERC) grados 3 (FG entre 60 y 30 ml/min/m²) y 4 (FG entre 30 y 15 ml/min/m²). Con hormona paratiroidea intacta (PTHi) >65 pg/ml (estadio 3) y PTHi >110 pg/ml (estadio 4) de acuerdo con las guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Con un Ca total en valores normales (las guías de la S.E.N. aconsejan entre 8,4 y 9,5 mg/dl). Con un fósforo sérico normal (las guías de la S.E.N. aconsejan entre 2,7 y 4,6 mg/dl). Que no hubieran tomado nunca o hubieran dejado de tomar derivados activos de la vitamina D al menos tres meses antes del estudio. Que prestasen su conformidad mediante consentimiento informado. A todos se les administró paricalcitol oral en régimen de administración diaria y en una dosis inicial media de 6,7 ± 3,4 µg semanales ajustada a los niveles de PTH. Se fueron modificando las dosis en los siguientes controles a las 4-6 semanas, 10-12 semanas y 22-24 semanas de comenzar el tratamiento según niveles de PTH. **Resultados:** El FG medio medido por MDRD es de 28,8 ± 12 ml/min. La 25-OH-D 25,3 ± 16 ng/dl, Ca sérico 9,1 ± 0,8 mg/dl, P 3,7 ± 0,6 mg/dl y PTH corregida 156 ± 82 pg/ml. Con el tratamiento se consiguió una disminución significativa de PTH al final del período hasta 115 ± 100 pg/ml (p = 0,001), lo que representa una disminución del 26,3%. El Ca sérico inicial fue de 9,2 ± 0,4 mg/dl y el final de 9,4 ± 0,4 mg/dl. El P inicial fue de 3,7 ± 0,6 mg/dl y el final de 3,5 ± 0,8 mg/dl. Estos cambios no fueron significativos. Los pacientes diabéticos tenían una media inicial de PTH menor con cifras de 113 pg/ml y final de 59 pg/ml. El 25-OH-D también era menor, con 17,3 ± 8,4 ng/dl. **Conclusiones:** 1) Hay una disminución de la PTH corregida del 26,3% en el grupo de todos los pacientes. 2) En los diabéticos la disminución de la PTH fue del 47%. 3) No hubo cambios significativos de los niveles de Ca y P séricos.

12 BIOPSIAS REALIZADAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES CON PROTEINURIA: HALLAZGOS HISTOLÓGICOSV. LÓPEZ, E. SOLA, C. JIRONDA, M. CABELLO, C. GUTIÉRREZ, R. TOLEDO, D. BURGOS, M. GONZÁLEZ-MOLINA, D. HERNÁNDEZ
HOSPITAL UNIVERSITARIO CARLOS HAYA. MÁLAGA

Objetivo: Estudiar las lesiones histológicas que se asocian a la presencia de proteinuria en trasplantados renales (TR). Analizamos la influencia de éstas y de otros parámetros en la supervivencia del injerto. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de los TR biopsiados por proteinuria desde 2006 hasta 2009. Se recogieron los datos demográficos, analíticos y se analizaron los hallazgos histológicos. **Resultados:** Analizamos 49 biopsias de TR (65% hombres, edad media 52 ± 13 años). Tiempo desde el trasplante a la biopsia de 6,5 ± 5,3 años. En ese momento el 90% recibían tratamiento inmunosupresor con un ICN y un 13% con un mTOR. El 80% recibían MMF. Todos presentaban proteinuria 2,4 g/24 horas (1,2-3,2) y en el 56% se asociaba además deterioro del GFR (MDRD a 30 ± 15 ml/min). En el 14% la muestra fue insuficiente para catalogar patología glomerular. El 51% de los enfermos presentaba patología glomerular (un 40% glomerulopatía del trasplante, un 48% glomerulonefritis y un 12% nefropatía diabética). En el 85% se observaron fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT). Ésta fue leve en el 33%, moderada en el 27% y severa en el 25% de los casos. En el 60% de las biopsias se observó hialinosis arteriolar. El 30% de los pacientes pierden el injerto (11 ± 9 meses post-biopsia). El GFR en el momento de la biopsia fue peor en los que vuelven a diálisis que en los que conservan la función (MDRD 22 ± 7,5 vs 34 ± 15 ml/min; p = 0,006). La proteinuria también es mayor en los que pierden el injerto (4,1 ± 3,4 vs 2,1 ± 1,6 g/24 h; p = 0,007). Se observó un incremento absoluto del riesgo del 34% de pérdida del injerto en los que presentaban FIAT moderada-severa frente a los que la presentaban leve; RR 4 (IC 1,1-15); p = 0,01. La severidad de la hialinosis arteriolar o la patología glomerular no influyó en la pérdida del injerto. Tras la biopsia, en el 90% se aumentó la dosis del IECA/ARA. En el 30% se realizó un cambio de inmunosupresión. **Conclusiones:** En los pacientes TR biopsiados por proteinuria, la pérdida del injerto se asocia con el GFR y la cuantía de la proteinuria en el momento de la biopsia, así como con el grado de FIAT.

resúmenes

COMUNICACIONES ORALES

13 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTI-HLA DONANTES ESPECÍFICOS PRETRASPLANTE

M.D. NAVARRO CABELLO, M. LÓPEZ-ANDREU, R. GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, E. ESQUIVIAS DE MOTTA, M.L. AGÜERA MORALES, A. RODRÍGUEZ-BENOT, P. ALJAMA GARCÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA

Introducción: Existe controversia respecto al papel que desempeñan los anticuerpos anti-HLA preformados (AchLA) antes del trasplante renal. La presencia de anticuerpos anti-HLA donantes específicos (AchLA-ADE) pretrasplante puede ensombrecer el pronóstico del trasplante renal. **Objetivo:** Analizar la asociación entre los AchLA-ADE pretrasplante y la supervivencia del injerto renal. **Pacientes y métodos:** Fue recogida una cohorte de 538 pacientes trasplantados renales de forma retrospectiva, entre enero de 2001 y mayo de 2010. El *cross-mach* por linfocitotoxicidad pretrasplante fue negativo en todos los pacientes. Se analizaron pretrasplante los anticuerpos anti-HLA (Luminex). Se analizó, mediante el modelo ajustado de Cox, la influencia de factores clínicos, inmunológicos y del rechazo agudo mediado por anticuerpos (RMA) en la supervivencia del injerto renal. **Resultados:** En nuestra cohorte de pacientes encontramos 437 pacientes con AchLA negativos (grupo 1), 101 pacientes (18,8%) con AchLA positivos, de los cuales 65 tenían AchLA-ADE negativos (grupo 2) y 36 pacientes (35,6%) con AchLA-ADE positivos (grupo 3). La mediana de seguimiento fue de 3,8 años (rango intercuartílico 1,3-6,5). La incidencia de RMA fue del 6,1%, siendo la incidencia de RMA superior (36,1%) en el grupo 3 comparado con los grupos 1 y 2 (2% y 7,6%), con una $p = 0,001$. La supervivencia del injerto renal a los seis años fue significativamente peor en los pacientes con AchLA-ADE positivos pretrasplante (51,3%), comparados con los otros dos grupos, sensibilizados sin AchLA-ADE (83,5%, Log Rank $p = 0,0001$) y no sensibilizados (80,3%, Log Rank $p = 0,003$). Los únicos predictores independientes de pérdida del injerto renal en el análisis multivariante fueron el RMA (riesgo relativo 2,3) y la presencia de anticuerpos anti-HLA donantes específicos pretrasplante con un riesgo relativo de 4,8 (intervalo de confianza 1,6-14,6, $p = 0,005$). **Conclusiones:** El riesgo de pérdida del injerto renal es mayor en los pacientes con AchLA donante-específicos pretrasplante. Creemos necesaria la realización de estudios inmunológicos más específicos en estos pacientes y tratar de evitar, en lo posible, el trasplante renal con anticuerpos anti-HLA donante específicos pretrasplante.

14 DAÑO-REPARACIÓN ENDOTELIAL EN EL TRASPLANTE RENAL CON DIABETES TIPO 2

M. LÓPEZ-ANDREU, A. MERINO RODRÍGUEZ, M.D. NAVARRO CABELLO, J. CARRACEDO AÑÓN, M.J. JIMÉNEZ MORAL, M.J. MONTENEGRO LUNA, A. RODRÍGUEZ-BENOT, R. RAMÍREZ-CHAMOND, P. ALJAMA GARCÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA

Introducción: En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha sugerido que existe una reducción de las células precursoras endoteliales (EPC), así como un aumento de micropartículas endoteliales apoptóticas (EMP), que pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La incidencia de DM2 como etiología de enfermedad renal crónica (ERC) está en aumento. No existen datos sobre corrección de la uremia con el trasplante renal en pacientes con DM2. **Objetivo:** Analizar la influencia del trasplante renal sobre el daño y reparación endotelial (EPC y EMP). Determinar el efecto de corrección de la uremia con el trasplante renal en el número de células EPC y EMP en enfermos con DM2. **Material y métodos:** Estudio prospectivo que incluye a 27 pacientes trasplantados renales. Los pacientes fueron incluidos en tres grupos: pacientes no diabéticos (NoDM), pacientes diabéticos pretrasplante (DMpre) y un tercer grupo de pacientes que desarrollaron diabetes postrasplante (DMpost). Se realizó un estudio analítico previo al trasplante, a los seis meses postrasplante y a los 12 meses postrasplante. Cuantificamos mediante citometría de flujo con triple marcaje EPC procedentes de médula (CD34/CD133/VEGFR2) y las micropartículas apoptóticas (CD31/CD131/AnexinaV). Se analizaron los parámetros demográficos y clínicos de los pacientes. **Resultados:** La edad media de los tres grupos fue comparable (NoDM 55,55 años, DMpre 59,67 años, DMpost 58,33 años). La inmunosupresión fue en todos los pacientes triple terapia. El daño endotelial determinado por el número de micropartículas apoptóticas circulantes disminuye de manera estadísticamente significativa a partir del sexto mes postrasplante en el grupo de NoDM, DMpre y DMpost respecto a los valores basales. La reparación endotelial determinada por el número de EPC aumenta significativamente a los seis meses postrasplante, manteniéndose diferencias significativas al año en los grupos respecto a los niveles basales. No existen diferencias en número de micropartículas apoptóticas EPC entre los pacientes con DMpre y DMpost. **Conclusiones:** La corrección de la uremia con trasplante renal mejora los parámetros de daño y reparación endotelial en pacientes con DM2 hasta valores presentados en pacientes no diabéticos.

15 PATOLOGÍA TUMORAL EN EL SEGUIMIENTO DEL TRASPLANTE RENAL. PREVALENCIA EN NUESTRO CENTRO

M.J. RUIZ, M.J. TORRES, M. PEÑA, K. LUCANA, N. OLIVA, R.J. ESTEBAN, J. BRAVO, A. OSUNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA

Introducción: Los avances en inmunosupresión han reducido la incidencia de rechazo agudo (RA). Sin embargo, suponen una elevación del riesgo de patología cardiovascular y tumoral, así como la activación de ciertos virus oncogénicos. Según la literatura, la prevalencia de malignidad a los 10 años del trasplante es del 15-20%. Pretendemos definirla en nuestros pacientes a lo largo de la etapa de trasplante e investigar su asociación con el uso de anticuerpos antilinfocitarios (AAL), la presencia de virus oncogénicos y el RA. **Método:** Registramos los eventos tumorales acontecidos entre abril de 1981 y marzo de 2010. Segregamos la muestra identificando presencia de tumor, malignidad (incluyendo premalignos) y estirpe. Analizamos características basales de la muestra, así como la utilización de AAL, la infección-enfermedad por citomegalovirus (CMV) y el RA, relacionando estos antecedentes con el desarrollo de un tumor maligno. Realizamos un estudio descriptivo y medimos la asociación entre variables cualitativas empleando tablas de contingencia y el test exacto de Fisher. Consideramos significativa una $p < 0,05$ y trabajamos con SPSS15.0. **Resultados:** Analizamos 1.440 trasplantes renales sobre 1.034 pacientes (retrasplantados: 9,9%). El 61,6% fueron hombres, la edad media era de $44,0 \pm 14,02$ años y el tiempo medio en diálisis era de $3,0 \pm 3,08$ años. Las principales etiologías de enfermedad renal primaria fueron glomerular (31,2%) e intersticial (16,9%). El 44,1% recibió AAL (linfoglobulina, timoglobulina y OKT3) en algún momento del trasplante. El 24% sufrió RA. Presentaron infección por CMV el 23,9% y enfermedad el 11,6%. Detectamos 216 tumores (19%), el 83,7% malignos. El tiempo medio de aparición tumoral fue de $5,3 \pm 4,55$ años. Los tipos de tumor más frecuentes fueron de piel (50,9%, de los cuales el 40,4% fueron carcinoma basocelular y el 31,7% espinocelular), riñón nativo (7,4%), SLP (7%) y uterino (6,9%). La edad media fue superior en pacientes con tumores malignos frente a benignos ($49,8 \pm 11,32$ vs $42,9 \pm 14,19$ años). No detectamos mayor frecuencia de patología tumoral maligna en aquellos que recibieron AAL respecto a los que no los recibieron (13,8% vs 17,6%; $p = 0,094$), ni en pacientes con infección por CMV respecto a los que no presentaban este antecedente (16,3% vs 15,2%; $p = 0,69$). Tampoco fueron más frecuentes los tumores malignos en aquellos con desarrollo de enfermedad por CMV respecto a los que no enfermaron (13,4% vs 16%; $p = 5,517$). Por último, cuando analizamos la asociación entre episodio de rechazo agudo y patología tumoral detectamos un ligero aumento de frecuencia de tumor maligno en aquellos casos con antecedentes de rechazo agudo (19,5% vs 14,3%; $p = 0,05$); sin embargo, la administración de bolos de esteroides no condicionó una mayor incidencia de malignidad (19,3% vs 14,5%; $p = 0,067$). Al final del estudio, el 61,1% de los pacientes continuaban vivos con injerto funcionando; el 22% habían pasado a diálisis y el 15,2% fallecieron, siendo la causa más frecuente la patología cardiovascular (30%), seguida de la infecciosa (18,5%). Los tumores fueron responsables de un 17,3% de las muertes. La media de supervivencia del injerto fue de $7,1 \pm 5,90$ años. **Conclusiones:** La frecuencia de patología tumoral en la población trasplantada es mayor que en la población general, y la maligna es la más prevalente. El tumor de piel y las lesiones cutáneas premalignas experimentan un desarrollo mayor en estos pacientes. Diversos estudios relacionan el incremento del riesgo de desarrollo de cáncer de piel y enfermedades linfoproliferativas del paciente trasplantado con la patogénia de ciertos virus oncogénicos, que probablemente se ven potenciados por el efecto de las terapias inmunosupresoras. No obstante, en nuestra experiencia personal no hemos encontrado asociación entre la administración de AAL, infección y/o enfermedad por CMV o uso de bolos de esteroides y el aumento de frecuencia de patología tumoral maligna, si bien ésta se ve ligeramente incrementada en aquellos pacientes con antecedente de RA.

16 EFECTO DEL TRATAMIENTO CON CINACALCET SOBRE LA HIPERCALCEMIA DE PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL FUNCIONANTE

P. GUTIÉRREZ-RIVAS, F.J. BORRERO-UTIEL, P. SEGURA TORRES, J. BORRERO HINOJOSA, E. MERINO-GARCÍA, A. LIÉBANA-CAÑADA
SERVICIO DE NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAÉN

Objetivo: Analizar los efectos del tratamiento con cinacalcet (CIN) en pacientes con hipercalcemia relacionada con hiperparatiroidismo secundario residual en pacientes con trasplante renal funcionante. **Pacientes y métodos:** Se han incluido pacientes trasplantados renales tratados con CIN por hipercalcemia o por hiperparatiroidismo secundario persistente. Todos iniciaron el tratamiento con dosis de 30 mg/día. Recogimos evolución de función renal, de parámetros del metabolismo óseo-mineral en sangre y eliminación renal de calcio y fósforo, en momento basal (B), a los tres meses y a los seis meses de instaurar el tratamiento con CIN. Empleamos tests no paramétricos para el análisis estadístico. **Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes, 11 hombres y cinco mujeres, edad 45 ± 13 años y con 73 ± 46 meses postrasplante. Tres eran diabéticos. Inmunosupresores: 85,7% con tacrolimus; 18,8% ciclosporina; 87,5% MMF/MFS; 93,8% prednisona. Función renal basal: Cr sérica $1,6 \pm 0,4$ mg/dl, ClCr $70,5 \pm 26,4$ ml/min y GFR-MDRD $47,4 \pm 12,4$ ml/min/1,73 m². En momento basal: 15 pacientes tenían Ca $> 10,5$ mg/dl y cinco pacientes con PTHi > 250 pg/ml. Tras CIN el Ca descendió significativamente: B $10,9 \pm 0,5$ mg/dl, tres meses $10 \pm 0,9$ mg/dl ($p = 0,001$) y seis meses $9,8 \pm 0,6$ ($p = 0,001$). La PTHi descendió de manera también significativa: B 261 ± 124 pg/ml, tres meses 169 ± 39 ($p = 0,04$) y seis meses 179 ± 123 ($p = 0,013$). El P ascendió significativamente: B $3,1 \pm 1,0$ mg/dl, tres meses $3,5 \pm 1,3$ ($p = 0,012$) y seis meses $3,3 \pm 1,2$ mg/dl ($p = 0,09$). La función renal, niveles de hemoglobina y la fosfatasa alcalina no se modificaron durante la evolución. El grado de descenso de calcio no se relacionó con la cuantía del descenso de PTHi. La eliminación urinaria de Ca (calciuria/día, excreción fraccional, Ca/Cr) no se modificó de forma significativa. Los pacientes con mayor eliminación de calcio presentaron mayores descensos en las cifras de calcio sérico (aunque no llegó a ser significativo). La eliminación de fósforo se incrementó desde 855 ± 334 mg/día a 870 ± 377 mg/día a los tres meses y a 1.030 ± 486 mg/día a los seis meses, sin llegar a ser significativo. No observamos cambios significativos en el aclaramiento renal de P. La reabsorción tubular de P subió de $68 \pm 13\%$ B a $73 \pm 10\%$ a los tres meses ($p = 0,004$) y a $68 \pm 7\%$ a los seis meses ($p = NS$). La tensión arterial sistólica descendió, aunque no alcanzó significación estadística: B 128 ± 16 , tres meses 124 ± 14 , seis meses 125 ± 11 mmHg. De igual manera descendió progresivamente la tensión arterial diastólica: B 79 ± 12 , tres meses 72 ± 13 y seis meses 77 ± 12 mmHg. El peso no se modificó. **Conclusiones:** CIN reduce los niveles de calcio sérico rápidamente no relacionándose claramente con el grado de reducción de PTH. El P sérico aumenta significativamente tras el tratamiento con CIN en pacientes trasplantados renales. El ascenso puede tener importancia en casos con insuficiencia renal severa, pero no tiene trascendencia en la mayoría de los casos.

1 EL CASO DE UN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL MALIGNA NO CONTROLADA POR DIÁLISIS PERITONEAL

N. OLIVA, E. MARTÍNEZ-BENAVIDES, K. LUCANA, M. PEÑA, A. OSUNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA

Introducción: La diálisis peritoneal (DP) se ha considerado como un método óptimo de terapia renal sustitutiva para el control de la hipertensión arterial (HTA). La técnica de DP está indicada en pacientes jóvenes por el poco tiempo que están en lista de espera de trasplante renal. **Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente joven con HTA severa y enfermedad renal crónica terminal que se incluye en programa de DP. Se trata de un paciente de 26 años diagnosticado de enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 3 (Guías K/DOQI), secundaria a nefroangioesclerosis. Inicia el cuadro con una hemorragia de los ganglios basales que precisó su ingreso en la UCI. El estudio etiológico de la HTA es negativo. Tras tres años de evolución en consulta de nefrología es incluido en un programa de DP ambulatoria (DPA) en marzo de 2008. Al inicio tenía un PET promedio alto, KtV 2,44 y aclaramiento de creatinina semanal 130,58 l/semana. La evolución en DPA presenta un descenso progresivo de KtV y aclaramiento semanal, sin cambios en la permeabilidad de la membrana peritoneal. En abril de 2011, el KtV era de 1,46, el aclaramiento de 47,5 l/semana, coincidiendo con un cuadro de edemas e insuficiencia cardíaca (BNP 5.499). El paciente precisó la colocación de catéter tunelizado en la yugular derecha; tras un mes en programa de hemodiálisis (HD), el paciente disminuye 15 kg de peso, con descenso significativo de BNP y control adecuado de la HTA. En la actualidad hemos reiniciado tratamiento con DPA con líquidos hipertónicos y volúmenes altos, esperando poder mantenerlo en la técnica. **Conclusiones:** 1) La DP no es el método más adecuado para el control de la HTA. 2) En nuestro caso el paciente ha precisado medicación hipotensora con tres o cuatro fármacos. 3) El mantenimiento de la diuresis en el paciente en DP es secundario a su estado de sobrehidratación, que pasa en ocasiones desapercibido. 4) Ante la edad avanzada de los donantes los pacientes jóvenes en DP permanecen más tiempo en lista de espera, lo que conlleva la pérdida de la diuresis residual y el cansancio respecto a la técnica.

2 PAPEL DEL KT/V EN PACIENTES EN DIÁLISIS PERITONEAL

H. GUTIÉRREZ, A. RUIZ
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA

Introducción: La determinación, en los pacientes de diálisis peritoneal (DP), de la dosis de diálisis, mediante el KtV y el Ccr/semanal renal y peritoneal nos permite adecuar la técnica que debe emplearse, así como los volúmenes y el tiempo necesario para conseguir un tratamiento eficaz. Poco hay publicado sobre KtV y Ccr/semanales elevados y la actitud que debe tomarse en estas circunstancias. Presentamos un caso que cumple estos criterios. **Caso clínico:** Hombre de 41 años, laboralmente activo y con AP microhematuria en 2002, que fue diagnosticado de probable GN IgA, sin seguimiento posterior. El uno de enero de 2010 se le detectó una hipertensión arterial (HTA) severa, a raíz de presentar cefaleas intensas, que fue controlada con tres hipotensores. El 16 de febrero de 2010, por creatinina sérica muy elevada, inicia hemodiálisis de urgencia. En abril de 2010 solicita cambio de técnica e inicia DP el tres de mayo de 2010 (DPA día seco, tiempo total; ocho horas, volumen total 10 l, concentración 1,36%, tidal 85%). Función renal al inicio: Cockcroft-Gault (C-G); 10,4 ml/min, diuresis residual 1.500 ml/24 horas. Al primer mes del inicio de DP, el KtV total es de 3,4 y el Ccr/semana total de 134 l/semana, y se suspende un día de diálisis a la semana. A los dos meses, por continuar con KtV y Ccr/semana altos, se aumenta el descanso a dos días/semana. A los cuatro meses de su estancia en DP, el KtV continúa en 3,34, y el Ccr/semana es de 140 l/semana (corregido para cinco días de diálisis a la semana: 2,39 y 100 l/semana, respectivamente) y diuresis de 2.400 ml. Clínicamente está asintomático y la TA seguía controlada con tres hipotensores. Se decide, a los cuatro meses del inicio de DP, suspender diálisis por valores altos del KtV y Ccr, y diuresis mantenida, con seguimiento clínico y analítico mensual. Tras siete meses sin DP, el paciente se encuentra asintomático. Con TA controlada y con peso estable. **Discusión:** Los valores del KtV y la función renal residual en este caso nos permitieron suspender temporalmente la DP, sin deterioro clínico del paciente. Aunque probablemente en un futuro próximo sea necesario reiniciar la diálisis por la evolución natural de la enfermedad renal.

■ **Tabla 1. Evolución de función renal tras suspender la diálisis peritoneal**

	5 m	6 m	7 m	8 m	9 m	10 m	11 m	12 m
Diuresis/24 h	2	2,3	2	3	2,3	2,3	2	2
G (ml/min)	12,58	13,36	13,52	13,4	12,4	12,09	11,42	10,37
MDRD (ml/min)	8,21	8,8	8,92	8,83	8,08	7,84	7,35	6,57

3 ULTRAFILTRACIÓN PERITONEAL EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

E. RUBIO MARTÍN, R. COLLANTES MATEOS
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUERTO REAL. CÁDIZ

Caso clínico: Paciente hombre de 52 años. Antecedentes: ex-fumador y ex-bebedor. Miocardiopatía hipertrófica en fase dilatada (familiar idiopática) con insuficiencia mitral (IM) ligera e hipertensión pulmonar (HTP). Portador de marcapasos definitivo por bloqueo auriculoventricular (BAV) completo. Fibrilación auricular (FA) crónica cardiovertida eléctricamente. Insuficiencia cardíaca congestiva de la New York Heart Association (NYHA) de grado IV. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa. Insuficiencia renal crónica (IRC) en estadio III y de etiología sin filiar. Función renal (creatinina: 2,3 mg/dl. MDRD-4: 40 ml/min). Datos de laboratorio a destacar: Hb: 13,5 g/dl, resto del hemograma, normal. Glucosa 94 mg/dl, urea: 161 mg/dl; Cr: 2,3 mg/dl; Na: 122 mEq/l; K: 3,1, PCR: 2,20. Gasometría: pH: 7,45, pCO₂: 44,8, HCO₃⁻: 31,2. Múltiples ingresos en el servicio de cardiología por insuficiencia cardíaca refractaria a tratamiento médico con cuatro episodios de ingreso en el último año. Había sido rechazado como candidato a trasplante cardíaco. EKG: ritmo de MP, bajo voltaje. Radiografía de tórax: cardiomegalia. Derrame pleural. Espirometría: gravísimo trastorno ventilatorio mixto de patrón obstructivo. Ecocardiograma: dilatación importante de ambas aurículas. Ventrículo izquierdo (VI) moderadamente dilatado con fracción de eyección (FE) deprimida (28%). HTP moderada severa. Ecografía abdominal: abundante ascitis. Ante esta situación se indica ultrafiltración (UF) peritoneal con buena respuesta. El paciente inició el tratamiento con dos intercambios diarios y en la actualidad continúa con un solo intercambio de icodextrina con UF de 800 ml/día, con excelente estado general sin ortopnea ni edemas. Anda diariamente una hora a ritmo lento, sin disnea. Diuresis 2.000 ml/día. Analítica con mejoría de la función renal: PCr 1,1 mg/dl. **Discusión:** La insuficiencia renal es una situación frecuente entre los pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta asociación lleva a un deterioro importante de la clase funcional, con una alta frecuencia de hospitalización por episodios de descompensaciones y aumenta la refractariedad al tratamiento diurético. La DP puede ser un tratamiento adyuvante para estos pacientes, al mejorar la calidad de vida, disminuir la hospitalización y mejorar la clase funcional.

■ **Tabla**

	Agudo	Crónico
IC	SCR I	SCR II
IR	SCR III	SCR IV

4 HIPERPARATIROIDISMO SEVERO Y RESISTENTE A TRATAMIENTO EN UNA PACIENTE EN DIÁLISIS PERITONEAL

B. GASCÓ, N. ARESTÉ, M.C. PÁEZ, M.J. MOYANO, A. SUÁREZ, M.A. RODRÍGUEZ, A. JIMÉNEZ, J.A. MILÁN
UGC DE NEFROLOGÍA. UNIDAD DE CIRUGÍA ENDOCRINA. HOSPITAL VIRGEN MACARENA. SEVILLA

Introducción: Los nuevos fármacos que controlan los niveles de PTH, calcio y fósforo han favorecido un mejor control del hiperparatiroidismo secundario (HPS) en los pacientes con insuficiencia renal crónica y un menor porcentaje de pacientes requieren intervención quirúrgica para su control, lo que también evita las complicaciones derivadas de la cirugía. **Caso clínico:** Mujer de 65 años, diagnosticada de enfermedad renal crónica secundaria a litiasis renal y pielonefritis crónica en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal desde agosto de 2002. La paciente presenta HPS que durante los primeros años de diálisis se controla con tratamiento. Al principio con quelantes de fósforo y calcitriol cuyas dosis se van modificando según valores de PTH, calcio y fósforo. Posteriormente se añade al tratamiento cinacalcet con buen control del mismo. En septiembre de 2008 se sustituye el calcitriol por paricalcitol por tendencia a la hiperfosfatemia. A partir de febrero de 2009, la paciente comienza a presentar cifras elevadas y mantenidas de PTH (900-1.000 pg/ml), a pesar de ir aumentando las dosis de paricalcitol y cinacalcet. Se realiza una gammagrafía de tiroides y paratiroides (sesta MIBI), con resultado de estudio positivo para la presencia de hiperplasia y/o adenoma de paratiroides (polo superior de la paratiroides derecha). Los niveles de PTH siguen ascendiendo a pesar del tratamiento, y llegan hasta 1.600 pg/ml, desde octubre de 2010 hasta enero de 2011. Es preciso suspender el paricalcitol por hipercalcemia. La paciente, además, tenía cierta intolerancia digestiva al cinacalcet. Se decide intervención quirúrgica en marzo de 2011. Se realiza paratiroidectomía subtotal más lobectomía tiroidea derecha (por alta sospecha de carcinoma de paratiroides). El resultado anatómopatológico confirma el diagnóstico de carcinoma de paratiroides. En la actualidad la paciente presenta cifras bajas de PTH (5 pg/ml) con niveles de calcio normales y bajos de fósforo. Está en tratamiento con calcitriol y suplementos de calcio. **Conclusiones:** El mejor control del HPS de los pacientes con enfermedad renal crónica contribuye a la realización de menos paratiroidectomías. Creemos que se debe sospechar la existencia de un carcinoma paratiroideo ante un paciente con HPS severo que no responde al tratamiento. En estos casos, el tratamiento con altas dosis de fármacos antiparatiroides puede enmascarar la existencia del tumor.

Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer de 39 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial con buen control, e insuficiencia renal crónica de etiología no filiada, en programa de diálisis peritoneal manual mediante catéter Tenckoff 1, que presenta una extrusión traumática del *cuff*. Con este caso, exponemos las distintas opciones para el tratamiento. La paciente acude a nuestro centro por presentar una tumoración en el orificio del catéter, a raíz de un golpe accidental en la zona, que aumenta con la infusión del líquido de diálisis. A la exploración, se observa una zona edematosa de unos 6 x 6 cm, sin signos inflamatorios. No ha presentado fiebre ni otra sintomatología. Se realizó el diagnóstico de extrusión traumática del *cuff*, con pérdida secundaria de líquido de diálisis a tejido celular subcutáneo. Finalmente, tras plantear las distintas opciones terapéuticas, se decidió la extracción del catéter y la implantación de un nuevo catéter Tenckoff 1 por parte del nefrólogo, por el mismo orificio. La paciente es incluida en programa de hemodiálisis periódicas durante 45 días hasta la cicatrización del orificio abdominal. Sin embargo, a los 38 días acude al hospital por sepsis secundaria a *S. aureus* con origen en catéter temporal para hemodiálisis, por lo que se adelanta el reinicio de diálisis peritoneal. **Discusión:** La extrusión del manguito es una complicación cuya incidencia oscila entre el 3,5 y el 17%. La decisión terapéutica debe a depender de la asociación o no a la infección del tejido circundante, y el tratamiento debe ser agresivo en casos de signos de inflamación en la zona de inserción del catéter, como ocurre en nuestro caso. En cuanto a las opciones terapéuticas, se trata de una paciente con un buen apoyo familiar, y una buena situación social y personal, por lo que no encontramos motivo para pasar a hemodiálisis de forma definitiva. Por otra parte, no hay evidencia en cuanto a la colocación por parte de un nefrólogo o de un cirujano; en nuestro caso intentamos fomentar la nefrología intervencionista siempre que sea posible, reservando la colocación intraoperatoria de catéteres para abdomenes multioperados, en pacientes poliquísticos, etc., en quienes sería necesaria una visión directa de la cavidad abdominal por laparoscopia. Y en cuanto a la colocación por el mismo orificio, es menos traumática, disminuye el riesgo de perforaciones, y no anula la zona para futuras implantaciones si fueran necesarias. La espera hasta reinclusión en programa de diálisis peritoneal se realizó de manera empírica, y la paciente presentó un cuadro de sepsis con origen en el catéter temporal para hemodiálisis. No hay consenso hasta la fecha sobre la espera para la cicatrización del orificio del catéter peritoneal, existiendo alta variabilidad según el centro. En nuestro caso, fue necesario acortar el tiempo de espera debido a la sepsis. Esta situación nos hizo plantearnos la posibilidad de colocar un catéter tunelizado para hemodiálisis en estos pacientes, dada la alta tasa de infecciones con origen en catéteres temporales.

Introducción: A pesar de uso cada vez más frecuente, no se ha demostrado que la diálisis peritoneal automatizada (DPA) tenga ventajas significativas frente a la DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria) en cuanto a supervivencia del paciente o de la técnica, por lo que la DPA no debe ser considerada como un tratamiento de inicio en terapia renal sustitutiva (TRS) en competencia con la DPCA, si bien aporta mayor versatilidad en la prescripción del tratamiento. **Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente hombre de 59 años, con enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a nefroangiosclerosis, hipertensión arterial (HTA), cólicos nefríticos de repetición con litiasis coledocaria intervenida, cardiopatía isquémica (portador de cuatro stents desde enero de 2009), arteriopatía periférica avanzada tipo síndrome de Leiriche y fibrilación auricular paroxística anticoagulada. Superficie corpórea 1,48 m². Se colocó catéter peritoneal 2 cuff el 20 de octubre de 2008. Inicia hemodilísis a través de catéter venoso transitorio el seis de octubre del 2010, siendo transferido a DPCA el 30 de octubre de 2008. En la parte izquierda de la figura se muestra la evolución del paciente en el primer año de diálisis (pauta de diálisis prescrita, adecuación, analítica, ultrafiltración y presión arterial). Tras la constatación de test de equilibrio peritoneal (TEP) de estado de transportador promedio-alto (D/P Cr 0,78) y dada la presencia de pobre diuresis residual y el difícil control de cifras tensionales, añadido a una intolerancia del paciente por el aumento del volumen de infusión en DPCA, se decide su transferencia a DPA. En la parte derecha de la figura se expone la evolución en el segundo año de diálisis. Se evidencia una notable reducción de las cifras de presión arterial con aumento de la ultrafiltración diaria, así como mejora de los datos de depuración extrarrenal (KtV, aclaramiento semanal de creatinina, fosforemia, etc.). **Discusión:** Presentamos el caso de un paciente en diálisis peritoneal por elección propia y con pobre diuresis residual desde su inicio en diálisis, que mostraba mal control de cifras tensionales (a pesar de tratamiento con fármacos hipotensores y en ausencia de datos clínicos y de biomedición porimetría indicativos de sobrecarga hídrica, datos no mostrados), así como datos de intradilísis. Nuestra intención al presentar este caso es remarcar la importancia de adecuar la prescripción de la diálisis a las características y necesidades del paciente. La información que aporta el TEP puede guiarnos y ayudarnos a optimizar la pauta de diálisis peritoneal en cada paciente. Inicialmente se añadió icodextrina a su tratamiento para intentar aumentar volumen de ultrafiltración y compensar su pobre diuresis, medida insuficiente. En nuestro caso, el paciente requería un incremento tanto del volumen total de líquido de diálisis diario como un aumento del número de intercambios y reducción del tiempo de permanencia. La DPA permite conseguir estos objetivos, además de adecuar la presión intraabdominal con mejor tolerancia a altos volúmenes de infusión nocturnos sin olvidarnos de la ganancia en tiempo libre para el paciente/cuidador.

Feature	2017-1008	2017-1012	2017-1015	2017-1016	2017-1017
Tensor	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Scalar loss	0	0	0.0	0.0	0.0
1st element	0	0	0.0	0.0	0.0
2nd element					
Score	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	0.000	0.000	0.000
Probability	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Probability (2)		0.0		0.0	0.0
2nd Score		0.0			
Score (2nd)	0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (3rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (4th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (5th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (6th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (7th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (8th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (9th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (10th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (11th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (12th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (13th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (14th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (15th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (16th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (17th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (18th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (19th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (20th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (21st)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (22nd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (23rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (24th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (25th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (26th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (27th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (28th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (29th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (30th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (31st)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (32nd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (33rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (34th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (35th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (36th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (37th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (38th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (39th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (40th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (41st)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (42nd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (43rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (44th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (45th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (46th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (47th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (48th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (49th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (50th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (51st)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (52nd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (53rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (54th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (55th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (56th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (57th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (58th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (59th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (60th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (61st)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (62nd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (63rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (64th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (65th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (66th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (67th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (68th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (69th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (70th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (71st)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (72nd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (73rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (74th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (75th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (76th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (77th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (78th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (79th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (80th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (81st)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (82nd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (83rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (84th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (85th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (86th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (87th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (88th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (89th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (90th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (91st)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (92nd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (93rd)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (94th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (95th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (96th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (97th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (98th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (99th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Score (100th)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

[illegible]

Introducción: La peritonitis esclerosante encapsulante es una patología de etiología multifactorial de difícil diagnóstico. Se presenta en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), sobre todo con comportamiento de alto transportador. La incidencia aumentada en pacientes que han estado con la técnica durante un largo periodo de tiempo, con numerosos episodios de peritonitis graves, procedimientos quirúrgicos relacionados con el catéter, cualquier cirugía abdominal, plásticos y desinfectantes, betabloqueantes, neoplasias, sarcoidosis, etc. **Caso clínico:** Hombre de 44 años con meningitis meningocócica en la infancia, con cefaleas residuales frecuentes, consumidor habitual de analgésicos, que presenta una enfermedad renal crónica (ERC) en estadio V secundaria a nefropatía por analgésicos que ha precisado diálisis peritoneal automatizada durante 10 años, con comportamiento de alto transportador. Durante este periodo presentó una peritonitis por *Staphylococcus capitis* y una hernia abdominal. A los 10 años recibe un injerto renal de un donante en asistolia y presenta función retardada del injerto. A los 10 años posttrasplante fue remitido al hospital por presentar ascitis progresiva de un mes de evolución acompañada de edematización de ambos miembros inferiores, pérdida de peso, deterioro de la función renal con comportamiento prerrenal, diarreas esporádicas, náuseas y vómitos biliosos, así como hipotensión que precisó la retirada del tratamiento hipotensor (atenolol, dioxazosina y furosemida). El ECG, la radiografía de tórax y el ecocardiograma fueron normales. En la analítica destacaba un deterioro de la función renal, Cr 2,3 mg/dl (previa 1,4-1,6 mg/dl) e hipoalbuminemia; tanto el perfil hepático como la coagulación fueron normales. La serología para virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) y para citomegalovirus (CMV) fue negativa. No se observó proteinuria. Las pruebas de imagen mostraban líquido ascítico no cavitado y asas intestinales de grosor parietal normal, con disminución de la peristalsis, calcificaciones lineales peritoneales en fosa iliaca derecha (FID) y ascitis abundante. Se realizó una paracentesis que mostraba un líquido ascítico tipo exudado. El cultivo, la citología y la baciloscopia del mismo fueron negativos. Se hizo un diagnóstico diferencial de las posibles causas de ascitis descartando procesos hepáticos, cardíacos, infecciosos, neoplásicos y síndrome nefrótico entre otros. Se realizó una biopsia peritoneal, en la que detectaban fragmentos de tejido conectivo fibroadiposo con áreas de fibrosis collagenizada, sin revestimiento mesotelial en la superficie, y nuestro paciente fue diagnosticado de peritonitis esclerosante encapsulante. Se inició tratamiento con esteroides a dosis de 0,5 mg/kg/día presentando mejoría de la función renal y del cuadro clínico. Al mes ingresó con fiebre acompañada de dolor abdominal intenso de predominio izquierdo y fue diagnosticado de peritonitis perforante de sigma y obstrucción abdominal que precisó cirugía (colostomía). **Conclusión:** La peritonitis esclerosante es una complicación de la DP de difícil diagnóstico, con mal pronóstico, por lo que es importante su diagnóstico precoz. La clínica es inespecífica, y los pacientes pueden presentar náuseas, vómitos, ascitis, pérdida de peso, dolor abdominal u obstrucción abdominal. Se diagnostica mediante tomografía computarizada (TC) abdominal, en la que se observan engrosamientos parietal, disminución de la peristalsis, calcificaciones peritoneales y peritonitis fibrosante. El tratamiento precisa el cese de DPCA, reposo intestinal con nutrición parenteral, inmunosupresión (esteroides), tamoxifeno y, a veces, cirugía.