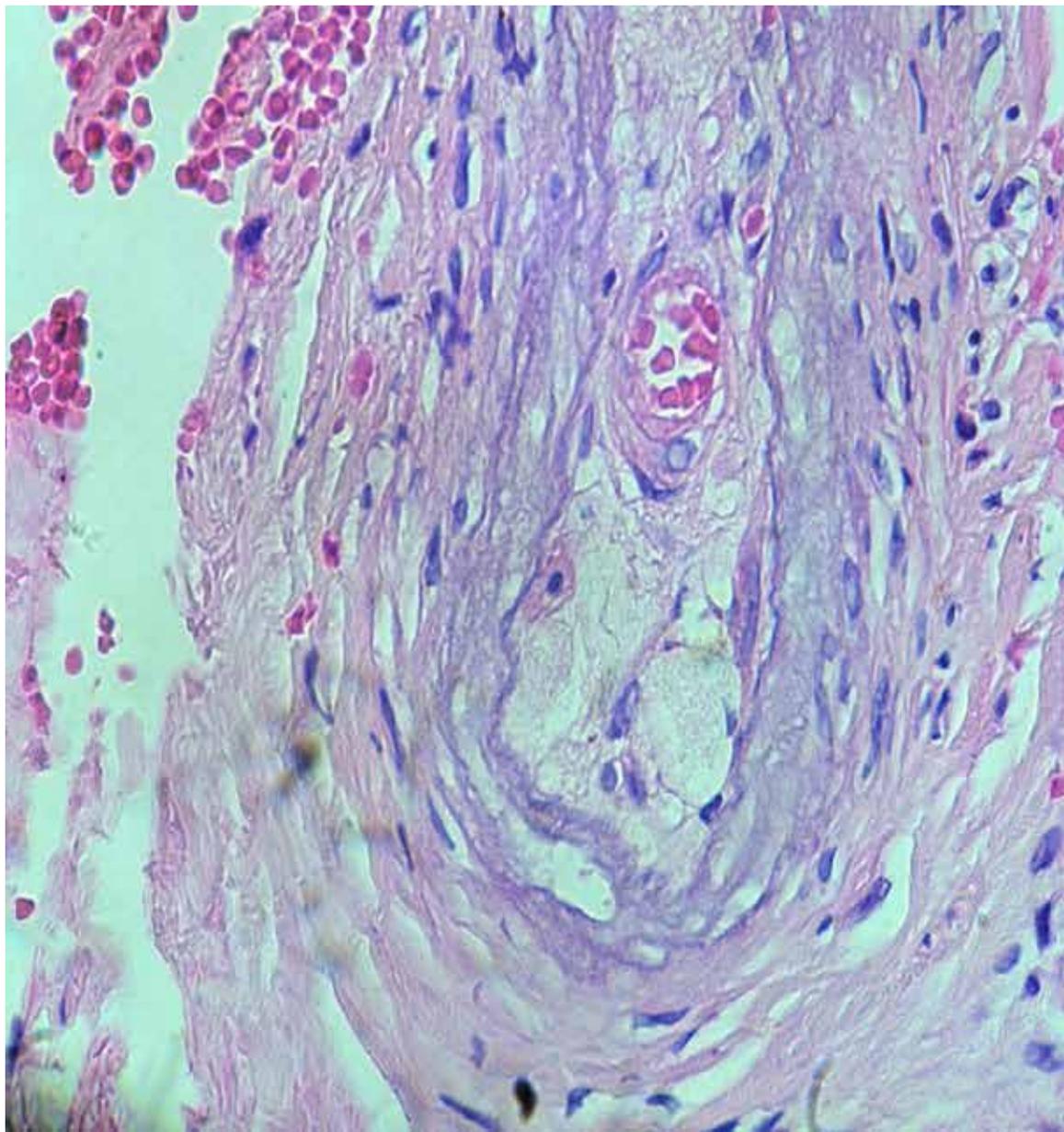


REVISTA COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA

Volumen 2 No. 2 Enero - Junio 2015 ISSN 2389-7708

Publicación oficial
de la Asociación
Colombiana
de Nefrología e
Hipertensión Arterial



2 mcg

ZEMPLAR®

(PARICALCITOL) CÁPSULAS BLANDAS

Nueva presentación



Doble opción de manejo oral: Diario o interdiario¹



Menor número de tabletas y/o tomas, favorece la adherencia²

Efectivo en estadios tempranos de la ERC y en diálisis^{3,4}



Zemplar® oral presenta buena efectividad en el control del HPTS en pacientes que no están en diálisis³



Zemplar® oral proporciona una reducción rápida y sostenida de la iPTH en pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal⁴



¿CUÁL ES SU ELECCIÓN?

ZEMPLAR®

(PARICALCITOL) CÁPSULAS BLANDAS

ZEMPLAR® Cápsulas 2 mcg. Cápsula blanda. REGISTRO SANITARIO: Invima 2014 M-0015324. COMPOSICION: Cada cápsula contiene: Paricalcitol 2 mcg. INDICACIONES: Prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: No debe ser administrado en pacientes con hipercalcemia o evidencia de toxicidad por Vitamina D, embarazo y lactancia, hipersensibilidad a alguno de los ingredientes del producto. PRECAUCIONES: Ingesta concomitante con digitálicos. "Información basada en la CCDS, si desea ampliar esta información, por favor remitirse a la Dirección Médica AbbVie SAS". Venta bajo fórmula médica. PRESENTACIONES COMERCIALES: Frasco por 30 cápsulas.

Referencias: 1. CCDS03570713.doc. 2. Srivastava K, Arora A, Kataria A and et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. Patient Preference and Adherence 2013;7 419-434. 3. Hervás Sánchez JG, Prados Garrido MD, Polo Moyano A, Cerezo Morales S. Efectividad del tratamiento con paricalcitol por vía oral en pacientes con enfermedad renal crónica en etapas anteriores a la diálisis. Nefrología 2011;31 (6):697-706. 4. Ross EA, Tian J, Abboud H, and et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. Am J Nephrol. 2008;28(1):97-106.

Material dirigido exclusivamente al Cuerpo Médico Colombiano.
Mayor información, favor solicitarla a la Dirección Médica de AbbVie SAS.
Calle 100 N° 9A-45, Piso 14, Tel + (57 1) 650 29 00, Bogotá D.C., Colombia.

abbvie

En la Enfermedad de Fabry, evite la devastación de los órganos tratando con el **único tratamiento aprobado** completamente por **FDA y EMA:** **Fabrazyme 1mg/kg¹**



Material exclusivo para el cuerpo médico: GZF243C0315

1. Geeman DP, Waldek S, Banikazem M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1547-1557.

Fabrazyme® Composición: Agalsidase beta. Indicaciónes: Tratamiento de pacientes con Enfermedad de Fabry. Efectividad: Estudios clínicos y observacionales de los componentes del producto. Advertencias y Precauciones: Se pueden presentar reacciones adversas a la infusión (RA) por lo que se recomienda administrar glucocorticoides antes de la infusión. En caso de producirse RA se debe reducir la velocidad de la infusión o interrumpirla temporalmente, y se deben administrar antihistamínicos y/o analgésicos, y/o antiepilepticos independientemente del tratamiento que se haya administrado. Debido a la posibilidad de que se absorban RA algunas veces pueden haberse hecho muchas medidas adecuadas de apoyo médico; pacientes con compromiso de la función cardíaca pueden tener mayor riesgo de complicaciones severas por lo que en estos pacientes se recomienda vigilar la función cardíaca durante la infusión; la mayoría de los pacientes tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca. Fabrazyme, un paciente con antecedentes de reacciones alérgicas se debe prestar la máxima precaución al hacer pruebas de IgE. Debe tenerse precaución en mujeres embarazadas o lactantes; debe administrarse durante el embarazo solo si es estrictamente necesario. El perfil de eficacia y seguridad de Fabrazyme en pacientes pediátricos está en concordancia con lo observado en adultos; no se ha evaluado la eficacia ni seguridad en menores de 6 años. Reacciones Adversas: Las reacciones adversas más frecuentes y más graves son las RA. Las RA leves y/o más frecuentes tienen características: prurito, sensación de calor o frío, dolor, náuseas, dolor de cabeza, eritema, vómitos, mareos, congestión nasal, dolor en la extremidad, hipotensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, malestar, inquietud, congestión nasal, dolor, edema periférico, migraña, letargo, náusea, urticaria, picazón, dolor local, sensación de somnolencia. Otras reacciones adversas que se han reportado son: letargia, dolor, fiebre, bradicardia, cambio cardíaco, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, vómito, hipotensión y 3. nefrítico. Dosis y farmacología: 1 mg/kg cada 2 semanas por infusión IV. La velocidad debe ser inferior a 0.25 mg/min (15 mg/h) y una vez establecida la tolerancia se pueden hacer incrementos en la velocidad de infusión de 0.05 a 0.08 mg/min (3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes < 30 kg la velocidad de infusión debe ser inferior a 0.25 mg/min (15 mg/h), para los pacientes que pesan > 30 kg la duración de la infusión no puede ser menor de 1.5 horas (según tolerancia del paciente). Para tener certeza de haberlo del producto para infusiones intravenosas, la concentración, solución e infusión de Fabrazyme en caso debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar o la infusión en caso debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en caso deberán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico: en caso y/o asociada de infusión deberán ser constantes en caso y no deberán cambiarse en la preparación de un profesional de la salud. Presentaciones: Capsox® 1 vial de 5 mg o 35 mg de agalsidase beta con polvo liofilizado para reconstituir con 1.0 mL o 7.0 mL de agua estéril respectivamente. Almacenamiento: Conservar refrigerado entre +2°C y +8°C. No usar después de la fecha de vencimiento. No congelar. Utilizar medicamento después de reconstituir y diluir. Venta con fórmula farmacéutica. *CÓDIGO: Bujeta Sanitaria No: Fabrazyme 5 mg INIMA 2009M-004771; Fabrazyme 35 mg INIMA 2009M-000736. Mayor información disponible en el departamento de producto, en la Dirección Médica de Genzyme de Colombia S.A. Teléfono: 4714400 Bogotá, Colombia. Versión 09/11/11 30 JUN 2014.


Fabrazyme®
agalsidase beta

dosis de efectividad

Datos Generales del Producto

Expediente	19996121	Nombre producto	MICOFENOLATO SÓDICO RECUBIERTAS
Registro Sanitario	INVIMA 300WH-000900	Vigencia	2008/10/30
Observaciones	LAS CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES. EL TITULAR ADQUIEREN LA OBLIGACION DE MANTENER LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LOS PRODUCTOS DEBEN APARECER EN EL REGISTRO SANITARIO, DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO.		

Datos

Forma Farmacéutica	TR - TABLETAS CON O SIN FARMACO	Indicaciones	NINGUNA
Indicaciones	PROFILAXIS DEL RECAÍDA EN PACIENTES QUE SE UTILIZAN CONCOMITANTEMENTE CON TRATAMIENTO DE NEFROPATÍAS LÚPICAS	Contraindicaciones	DE ÓRGANOS AGUDA. DEBE EVITARSE LA INDUCCIÓN DE LA LACTANCIA. AUTOPENIA DEL APARATO DIGESTIVO. DEL APARATO URINARIO. ANTIMETABOLITICAMENTE CON
Contraindicaciones	HIPERSENSIBILIDAD AL MICOFENOLATO SÓDICO. NO REALIZAR CONTROLES DE LABORATORIO. ADMINISTRAR CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES DIGESTIVO O CON INSUFICIENCIA RENAL. AZATIOPRINA, YA QUE NO SE HA ESTUDIADO SU EFECTO EN ESTOS PACIENTES.	Vida útil	TRES AÑOS
Inerte 7	U11	Condición Venta	Comercio
Vía Administración	PO - ORAL		

Presentación

Expediente	Código	Tamaño	Unidad / Medida	Cantidad	Descripción	Fecha msa	Estado
019996121	01	0247	U	5,00	CAJA CARTULINA POR 5 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO-PVC	2008/10/30	Activo
019996121	02	0247	U	10,00	CAJA CARTULINA POR 10 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO-PVC	2008/10/30	Activo
019996121	03	0247	U	50,00	CAJA CARTULINA POR 50 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO-PVC	2008/10/30	Activo
019996121	04	0247	U	100,00	CAJA CARTULINA POR 100 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO-PVC	2008/10/30	Activo
019996121	05	0247	U	150,00	CAJA CARTULINA POR 150 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO-PVC	2008/10/30	Activo

Principios Activos

Principio	Cantidad	Unidad de Medida
MICOFENOLATO SÓDICO	500,00000	mg

Concentración de C₅₇: A = Por unidad, en formas de presentación dosificada, en caso de tabletas, grageas, capsulas, ovulos, supositorios, inyectables y similares.

Clasificación ATC del Producto

ATC	Sustancia Química	Sistema Orgánico	Grupo Farmacológico	Subgrupo Farmacológico	Subgrupo Químico
L04AA06	MICOFENOLICO ACIDO	AGENTES ANTINEOPLASICOS E INMUNOMODULADORES	AGENTES INMUNOSUPRESORES	AGENTES INMUNOSUPRESORES	AGENTES INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

Roles por Producto

ID	Tip. Zanj	Identificación	Nombre / Razón Social	Dirección	País
FABRICANTE	Consorcio	30001	LABORATORIOS CLAUSEN S.A.	BULEVAR ARTIGAS 1006, MONTEVIDEO URUGUAY	URUGUAY
IMPORTADOR	NE	8001338071	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	CALLE 106 No. 18 A - 45	COLOMBIA
TITULAR REGISTRO SANITARIO	NE	8001338071	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	CALLE 106 No. 18 A - 45	COLOMBIA

Referencia: Lema K, Henderson, MDR, PG, Philip Mason, MDR, et al. Induction and Maintenance Treatment of Psoriasis with Apremilast: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(1):74-87.

http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

REVISTA COLOMBIANA DE
NEFROLOGÍA

ISSN: 2389-7708

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

JUNTA DIRECTIVA

Presidente: Jaime Tórres Saltarín

Vicepresidente: Gustavo Aroca

Presidente electo: Adriana Robayo

Tesorero: César Restrepo

Vocales: Jorge Rico F., Iván Nieto, Sandra Castelo

Secretaria: Paola K. García

EDITOR:

Gustavo Aroca Martínez, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla

COMITÉ EDITORIAL

Santos Depine, Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina

León Ferder, Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico

César Restrepo, Universidad de Manizales, Caldas, Colombia

Zilac Espitaleta, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Coordinación editorial: Carolina Acosta Rodríguez

Corrección de estilo y ortografía: Elizabeth Meek Muñoz

Asistencia editorial: Graciela Alfonso

Diseño y diagramación: Janeth Albarracín García

Impresión: Graficoop

Título de la foto de portada:

Arteriolas de interfaz dermohipodérmica con depósitos granulares finos basofílicos en la pared media (compatibles con depósitos de cristales de calcio), con oclusión del lumen por proliferación fibrocítica.

Página web de la revista: <http://www.revistanefrologia.org>

Correo electrónico de la revista: revasocolnef@gmail.com

Correo electrónico de la asociación: administracion@asocolnef.com

REVISTA COLOMBIANA DE
NEFROLOGÍA
ISSN: 2389-7708

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTIVO NACIONAL

Antonio Iglesias Gamarra, Universidad Nacional,
Bogotá, Colombia

Jorge Echeverry, Universidad Militar Nueva Granada,
Bogotá, Colombia

Paola García, Hospital Universitario San Ignacio,
Bogotá, Colombia

Antonio Germán Gamarra, Ministerio de Educación,
Bogotá, Colombia

Roberto D'Achardi, Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, Colombia

María Elvira Martínez, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Natalia Mejía, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia

Carlos Corredor, Universidad Simón Bolívar,
Barranquilla, Colombia

Rodolfo Torres, Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTIVO INTERNACIONAL

María Dolores Cabañas, Universidad complutense de Madrid, España

Guillermo García García, Hospital Civil de Guadalajara
"Fray Antonio Alcalde", México

Juan Daniel Ordoñez, Universidad de California, Estados Unidos

José Manuel Calheiros, Instituto Nacional de Salud, Portugal

Rolando Claire del Granado, Clínica Nefrología del enfermo crítico, Bolivia

Santos Depine, Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina

León Ferder, Universidad de Puerto Rico

Patricio López Jaramillo, Universidad Central de Ecuador, Ecuador

Guillermo Herrera, Louisiana State University Health,
New Orleans

El contenido de los artículos publicados son responsabilidad de los autores.

Edición semestral de 500 ejemplares.

Cualquier forma de reproducción, distribución pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares.

Periodicidad: semestral, fecha de inicio: 2007, solicitud de canje: administracion@asocolnef.com

Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial calle 94 No.15-32, oficina 309, Tel.: (571) 6215193

<http://www.asocolnef.com> Bogotá - Colombia

Diagnóstico diferencial de las Micro Angiopatías Trombóticas (MAT): SHUa, PTT y SHU-STE^c

Trombocitopenia^{1,2}
Recuento plaquetario $<150,000/\text{mm}^3$ ^{1,2}
o Disminución $>25\%$ desde el inicio¹

Más uno o más
de los siguientes:

Hemólisis microangiopática^{2,3}
Esquistocitos^{2,3} y/o Elevada LDH y/o²
Disminución de haptoglobina² y/o
Disminución de hemoglobina²

Síntomas neurológicos⁴⁻⁸
Desorientación^{4,5} y/o
Convulsiones^{4,6,7} y/o
otros trastornos cerebrales^{5,8}

Insuficiencia renal^{2,9-13}
Creatinina elevada^{9,11} y/o
Disminución TFGe¹³ y/o
Alta presión arterial¹⁰ y/o
Análisis de orina anormal¹¹

Síntomas gastrointestinales^{2,6,14,15}
Diarrea +/- sangre^{4,15} y/o
Náusea/vómito⁶ y/o
Dolor abdominal⁶ y/o
Gastroenteritis²

Evalúe la actividad de ADAMTS13 y realice pruebas de toxina Shiga/EHC^{*18-22}

Mientras espera los resultados de ADAMTS13, un recuento plaquetario $>30,000/\text{mm}^3$ o un nivel de creatinina
érica $>150-200 \mu\text{mol/L}$ ($>1.7-2.3 \text{ mg/dL}$) casi descarta el diagnóstico de deficiencia grave de ADAMTS13 (PTT)

Actividad ADAMTS13 $\leq 5\%$ ¹⁶⁻¹⁹

Actividad ADAMTS13 $> 5\%$ ^{16,19}

Toxina Shiga/EHEC Positivo²⁰

PTT

SHUa

SHU-STE^c*

- Mutaciones genéticas no identificadas e n 30% a 50% de los pacientes de SHUa. El diagnóstico de SHUa no exige la identificación de una mutación^{23,24}

Referencias:1. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2012. 2. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. *Blood* 2006;108:1267-1279. 3. Noris M, Remuzzi G. *N Engl J Med* . 2009;361:1676-1687. 4. Ohanian M, Cable C, Halka K. *Clin Pharmacol* . 2011;3:5-12. 5. Noris M, Bucchioni S, Galbusera M, et al. *J Am Soc Nephrol* . 2005;16:1177-1183. 6. Dragon-Durey M-A, Sethi SK, Bagga A, et al. *J Am Soc Nephrol* . 2010;21:2180-2187. 7. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. *Arch Dis Child* . 1997;76:518-521. 8. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, et al. *Am J Kidney Dis* . 2010;55:708-711. 9. Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al; French Society of Pediatric Nephrology. *J Am Soc Nephrol* . 2007;18:2392-2400. 10. Sallée M, Daniel L, Piercecchi M-D, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2028-2032. 11. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, et al. *Pediatr Nephrol* . 2011;26:613-619. 12. Benz K, Amann K. *Curr Opin Nephrol Hypertens* . 2010;19:242-247. 13. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, et al. *Am J Kidney Dis* . 2010;55:923-927. 14. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2010;5:1844-1859. 15. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al. *Nat Rev Nephrol* . 2011;7:23-35. 16. Tsai H-M. *Int J Hematol* . 2010;91:1-19. 17. Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. *Blood*. 2002;100:710-713. 18. Barbot J, Costa E, Guerra M, et al. *Bri Haematol* . 2001;113:649-651. 19. Sadler JE. *Blood*. 2008;112:11-18. 20. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. *Semin Thromb Hemost* . 2010;36:594-610. 21. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, et al. *Nat Rev Nephrol* . 2012;8:643-657. 22. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al. *PLoS ONE* . 2010;5:e10208. doi:10.1371/journal.pone.0010208. 23. Kavanagh D, Goodship THJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* . 2011;2011:15-20. 24. Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A. *Br Med*

Bull . 2006;77-78:5-22.

*La prueba de toxina Shiga/EHEC se justifica con antecedentes/presencia de síntomas GI.

La información de esta página se propone como información educativa para los proveedores de atención en salud. No reemplaza el criterio de un profesional de la salud o el diagnóstico clínico.

ALEXION

© 2013, Alexion Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. GHE-0213-082

PiSA[®]
FARMACEUTICA

Una
Vida al Servicio
de la Vida[®]



Grupo PiSA, líder en el mercado Mexicano de productos y servicios en el área de la salud, se ha consolidado a través de más de 70 años de trayectoria en nueve unidades de negocio, los cuales se vienen desarrollando en Colombia desde 1996, donde ha comercializado exitosamente medicamentos de uso intrahospitalario, para las principales instituciones tanto del sector público como del privado.

Especialidades

- Anestésicos
- Antibióticos
- Cardiovasculares
- Corticoesteroides
- Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos
- Enfermedades Crónicas
- Gastrointestinales
- Hematopoyéticos y Sangre
- Medicamentos de Venta Libre
- Medicamentos y Dispositivos para Diálisis
- Nutrición Parenteral
- Oncológicos
- Terapia de Infusión Pequeño y Gran Volumen
- Terapia Intensiva



Planta de Soluciones Inyectables y de Diálisis, México.



Centro de Distribución Nacional, Colombia.



Planta de Biotecnología, México.

Para mayor información ingrese a nuestra página:
www.pisa.com.mx
Bogotá - Colombia, Autopista Calle 108 No. 45 - 30 Torre 2
Oficinas 1103 - 1104 - PBX 7424740

Política editorial y alcance

La Revista Colombiana de Nefrología es el órgano oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial. Creada en el 2007. Su principal misión es difundir información de carácter científico derivada de investigaciones en las diferentes áreas de nefrología. Publica artículos originales sobre investigación aplicada, artículos de revisión, reflexión, reportes de caso y cartas al director.

Está dirigida a especialistas en nefrología, residentes y profesionales e instituciones que trabajan en ciencias de salud. Circula de manera semestral (junio y diciembre).

Los trabajos enviados a la Revista Colombiana de Nefrología se deben ceñir a las normas que aparecen en las Indicaciones a los autores. Los trabajos que cumplan con los requisitos serán sometidos a arbitraje por pares académicos.

Normas de publicación

Manifestación de originalidad: al enviar el manuscrito, el autor debe aceptar mediante comunicación escrita firmada que el documento es un trabajo original y no ha sido publicado por ningún medio, ni está siendo evaluado por otra publicación impresa o electrónica.

Consentimiento informado: los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles se han realizado tras la obtención del consentimiento informado. Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, los autores son responsables de la obtención del consentimiento por escrito, autorizando su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel e Internet.

Conflicto de intereses y financiación: los autores deben incluir antes de las referencias del manuscrito un párrafo en el que expresen si existen conflictos de interés o si no los hay. Además, debe presentarse otro párrafo que incluya la fuente de financiación de la investigación adelantada.

Responsabilidades éticas: los trabajos que se envíen a la Revista Colombiana de Nefrología para evaluación deben haberse elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y revisada recientemente [www.wma.net/e/policy]). Cuando se realicen investigaciones animales, se señalará si se siguieron las normas de la Comunidad Europea sobre investigación animal.

Envío del manuscrito

Esta revista provee acceso libre inmediato a su contenido bajo el principio hacer disponible gratuitamente la investigación al público, lo cual fomenta un mayor intercambio de conocimiento global.

Los manuscritos deben ser enviados a la página en OJS de la Revista Colombiana de Nefrología:
www.revistanefrologia.org

El editor revisará y verificará que el manuscrito cumpla con las normas exigidas en las Indicaciones a los autores y enviará una notificación de recibido a los autores principales, informando si el manuscrito fue aceptado para arbitramento o si requiere alguna modificación previa.

Presentación del manuscrito

Los trabajos se deben ajustar a los requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas”, establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors www.icmje.org. Versión al castellano www.wane.org.

También puede consultar en la Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Salud Pública 2004;15:41-57) en http://journal.paho.org/index.php?a_ID=531.

Todo el manuscrito, incluso la página del título, los resúmenes, las referencias, los cuadros y las leyendas de figuras y cuadros, deben estar escritos a doble espacio, por un solo lado de la hoja, sin dejar espacios extras entre párrafo y párrafo; deje un solo espacio después del punto y seguido o aparte. Use la fuente Arial de tamaño 12 y no justifique el texto. Use letra bastardilla o cursiva para los términos científicos, por favor, no los subraye.

Hoja de presentación: título corto para los encabezamientos de las páginas, título en inglés, nombres completos de los autores y los apellidos, filiación institucional (unidad, departamento) y el nombre de la institución donde se llevó a cabo el trabajo. Además, se debe anotar el nombre del autor responsable de la correspondencia con su dirección completa, número telefónico y dirección electrónica.

Resúmenes: el trabajo debe presentar un resumen estructurado (introducción, objetivo, materiales y métodos, resultados y conclusión) en español y otro en inglés, cada uno no debe tener más de 250 palabras. No se permite el uso de referencias ni se recomienda la inclusión de siglas o acrónimos.

Palabras clave: se requieren de 6 a 10 palabras clave en cada idioma; consulte los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) del índice de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) en <http://decs.bvs.br>; para verificar las de inglés, consulte los Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>.

Tablas y figuras: cada referencia, figura o tabla se debe citar en el texto en orden numérico (el orden en el cual se menciona en el texto determinará su ubicación). Se deben indicar en el texto los sitios de las figuras y tablas. Las figuras se incluyen cada una en página aparte, con sus leyendas correspondientes. Los cuadros se adjuntan en hoja aparte, elaborados en el modelo más sencillo de tablas del programa Word.

Las gráficas elaboradas en PowerPoint, MS Word o Word Perfect son de baja resolución; sirven para el proceso de impresión únicamente si son imágenes de líneas, no tienen sombras, ni grises ni colores y se ha enviado una copia impresa en láser de alta calidad; por lo tanto, no incluya en formato electrónico este tipo de imágenes. Las ilustraciones se imprimen en una columna (75 mm) o en dos columnas (153 mm); por consiguiente, se deben enviar las ilustraciones del tamaño en que van a quedar impresas. Si las ilustraciones son en color y las remite en formato electrónico, se deben enviar en archivos CMYK en formato .eps (encapsulated postscript); la resolución óptima para los archivos CMYK es de 300 dpi si la imagen no tiene texto incluido; si incluye texto, la resolución recomendada es de 600 dpi y si son de blanco y negro, de 1.200 dpi. La fuente preferida para las gráficas es Helvética. Si sus archivos son de Macintosh, conviértalos a uno de los formatos mencionados. No olvide incluir una lista de los archivos enviados y anotar el programa en que fueron hechos.

Agradecimientos: podrán ser expresados a personas o entidades que hayan ayudado a la realización del trabajo. En su caso, de acuerdo con los criterios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, se mencionarán las personas y el tipo de ayuda aportada, así como las entidades o instituciones que hayan financiado o suministrado materiales. En caso de proyectos de investigación financiados es suficiente mencionar el código de registro y la entidad, institución o fundación que lo apoya económicamente.

Bibliografía: las referencias bibliográficas se citan en secuencia numérica, en formato superíndice, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie. No se deben incluir citas difícilmente asequibles o verificables, como resúmenes de congresos o comunicaciones personales. Los autores son responsables de la exactitud y adecuada presentación de las referencias bibliográficas, que seguirán el estilo recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, que se puede consultar en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Lista de todos los autores

Si el número de autores es superior a seis, se incluirán los seis primeros, añadiendo la partícula latina “et al”. Por ejemplo:

7. Galache Osuna JG, Moreno Ambroj C, Sánchez-Rubio Lezcano J, Calvo Cebollero I, Portolés Ocampo A, Aured Guayar C, et al. Evolución a corto y medio plazo del infarto agudo de miocardio transmural en mujeres ancianas. ¿Son tratadas correctamente? Rev Esp Geriatr

Gerontol. 2007;42:142-8.

Capítulo en libro

Autores, título del capítulo, editores, título del libro, ciudad, editorial, año y páginas. Por ejemplo:

32. Martínez-Murillo R, Rodrigo J. The localization of cholinergic neurons and markers in the CNS. En: Stone TW, editor. CNS neurotransmitters and neuromodulators: Acetylcholine. Londres: CRC Press; 1995. p. 1-37.

Libro

Autores, título del libro, ciudad, editorial y año. Por ejemplo: 5. Gálvez Vargas R, Delgado Rodríguez M, Guillén Solvas JF. Concepto, importancia y futuro de la infección hospitalaria. Granada: Universidad de Granada; 1993.

Material electrónico

Artículo de revista en formato electrónico. Por ejemplo:

3. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. [revista electrónica] 1995 Jan-Mar [accedido 05 Jun 1996]. Disponible en: www.cdc.gov/nci-dod/EID/eid.htm

Artículos de revistas con más de 6 autores (si son hasta 6 autores se citan todos): Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996; 73: 1006-1012.

Libros: Autor o autores personales Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2a ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996. Editor o editores, o bien compilador o compiladores, como autor o autores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York : Churchill Livingstone; 1996. Organización como autora y editor Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

Capítulos de libros: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Parte de una página de un sitio o sede web: título de la página. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización/revisión; fecha de acceso]. Título de la sección [número de páginas o pantallas]. Dirección electrónica. Ejemplo: Medicina Interna de Galicia [sede Web]*. Lugo: Sociedad Gallega de Medicina Interna; 2005 [acceso 19 de diciembre de 2005]. De Pablo Casas M, Pena Río JL. Guía para la prevención de complicaciones infecciosas relacionadas con catéteres intravenosos. Disponible en: <http://www.meiga.info/guias/cateteres.asp>.

Revisión por pares

El manuscrito será revisado por el Comité Editorial y enviado para evaluación externa a dos evaluadores o pares científicos, con el fin de evaluar la calidad del contenido del artículo. Este proceso de revisión tendrá una duración de 20 días. Luego de una revisión completa, el artículo es regresado con la respectiva evaluación y en ésta se informa si es aceptado o no. Si la respuesta es positiva, la revisión tendrá recomendaciones explícitas para el autor de cómo mejorar el artículo que se publicará y tendrá tres semanas para enviar el artículo corregido. Cuando el artículo es rechazado para su publicación, se informa las bases que sustentan esta decisión y se alienta al autor a realizar mejoras en su trabajo investigativo. El editor, basado en el arbitraje anónimo, decide si el manuscrito tiene los méritos suficientes para ser publicado. Si los árbitros apoyan la publicación del mismo, el manuscrito se envía de nuevo al autor para su corrección, de acuerdo con las sugerencias del editor.

Una vez que el autor ha recibido los comentarios de los evaluadores, deberá realizar las modificaciones correspondientes en el manuscrito y enviarlo en las tres semanas siguientes. Si en el transcurso de las tres semanas siguientes, el editor no ha recibido la respuesta de los autores, el Comité Editorial retirará el manuscrito. Si el artículo es aceptado para publicación el Comité Editorial no aceptará modificaciones sobre su contenido, y se solicitará enviar una declaración de cesión de los derechos de autor a la revista, que debe ser firmada por todos los autores. Los originales de los artículos aceptados para publicación permanecerán en los archivos de la revista hasta por un año.

Las opiniones expresadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad. La revista no se hace responsable de las indicaciones o esquemas de dosificación propuestas por los autores con respecto a medicamentos o dispositivos terapéuticos, ni de las reacciones adversas que puedan derivarse de su empleo. La revista publicará trabajos científicos escritos en español y ocasionalmente en idioma inglés.

Presentación de nuevas versiones

El autor principal deberá presentar una versión final del manuscrito con las correcciones introducidas (sin anotaciones) y una “versión marcada” con las correcciones que sugirieron los revisores y editor.

Tipología de artículos

Artículo de investigación científica y tecnológica: documento que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación. La estructura generalmente utilizada contiene cuatro apartes importantes: introducción, metodología, resultados y conclusiones.

Artículo de reflexión: documento que presenta resultados de investigación desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico, recurriendo a fuentes originales.

Artículo de revisión: documento resultado de una investigación donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas, sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de por lo menos 50 referencias.

Artículo corto: documento breve que presenta resultados originales preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica, que por lo general requieren de una pronta difusión.

Reporte de caso: documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico. Incluye una revisión sistemática comentada de la literatura sobre casos análogos.

Revisión de tema: documento resultado de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

Cartas al editor: posiciones críticas, analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados en la revista, que a juicio del Comité Editorial constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia.

Editorial policy and scope

The Colombian Journal of Nephrology (Revista Colombiana de Nefrología) is the official organ of the Colombian Association of Nephrology and Hypertension. It was created in 2007. Its main mission is to disseminate scientific information derived from research in the different areas of Nephrology. It publishes original articles on applied research, review articles, reflection articles, case reports and letters to the director.

It is aimed at nephrology specialists, residents and professionals and institutions working in health sciences. It circulates every four months (January, August, and December).

The papers sent to the Colombian Journal of Nephrology should adhere to the standards that appear in the Indications to authors. The papers that meet the requirements will be subject to arbitration by academic peers.

Publishing rules

Manifestation of originality: when sending the manuscript, the author must accept by signed written notice that the document is an original paper and it has not been published by any means, and that is not being evaluated by any other printed or electronic publication.

Informed consent: the authors must mention in the methods section that the procedures used in patients and controls had been carried out after obtaining informed consent. If patients data or photographs are reproduced, the authors are responsible for obtaining written consent, authorizing their publication, reproduction and diffusion in paper form or online.

Conflict of interests and funding: the authors must include preceding the references of the manuscript a paragraph where they express whether or not there are conflicts of interest. In addition, it should be submitted another paragraph that includes the source of funding of the research conducted.

Ethical Responsibilities: the papers that are sent to the Colombian Journal of Nephrology for evaluation must have been prepared respecting the international recommendations on clinical research (Declaration of Helsinki of the World Medical Association and recently reviewed [www.wma.net/e/policy]). When animal research is performed, it will be specified if the rules of the European Community on animal research were followed.

Sending of the manuscript

This journal provides immediate open access to its content under the principle of making research freely available to the public, which fosters a greater global exchange of knowledge.

Manuscripts should be sent to the OJS page of the Colombian Journal of Nephrology:
www.revistanefrologia.org

The editor will review and verify that the manuscript meets the standards demanded in the Indications to authors and will send to the main authors an acknowledgement of receipt, stating if the manuscript was accepted for arbitration or if it requires any previous modification.

Manuscript submission

Papers must conform to the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals², established by the International Committee of Medical Journal Editors www.icmje.org. Spanish version www.wane.org.

They are also available in the Panamerican Journal of Public Health (Rev Panam Salud Pública 2004;15:41-57) in

http://journal.paho.org/index.php?a_ID=531.

The whole manuscript, including the title page, the summaries, the references, the charts and the legends of the figures and charts, should be written double spaced, on one side of the sheet, without leaving extra spaces between paragraphs; leave a single space after the period. Use Arial Font size 12 and do not justify the text. Use italics or cursive script for the scientific terms, please, do not underscore them.

Cover sheet: short title for the headers of the pages, title in English, full names and last names of the authors, institutional affiliation (unit, department) and the name of the institution where the study was carried out. In addition, it should be noted the name of the author responsible for correspondence with his/her full address, phone and fax numbers and e-mail address.

Abstracts: the paper must include a structured abstract (introduction, objectives, materials and methods, results and conclusion) in Spanish and another one in English, each one should not have more than 250 words. The use of references is not allowed and the inclusion of abbreviations or acronyms is not recommended.

Key words: 6 to 10 key words in each language are required; please refer to the Health Science Descriptors (DeCS) of the Index of Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) in <http://decs.bvs.br>; to verify those in English, see the Medical Subject Headings (MeSH) of the Index Medicus in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>.

Tables and figures: each reference, figure or table should be cited in the text in numerical order (the order in which it is mentioned in the text will determine its location). The location of the figures and tables must be indicated in the text. The figures are included each one in a separate page, with their corresponding legends. The charts are attached in a separate page, prepared in the simplest model of tables of the Word program.

The graphics prepared in PowerPoint, MS Word or Word Perfect are low resolution; they serve for the printing process only if they are images of lines, without shadows, grays or colors, and if a printed copy in high quality laser has been sent; therefore, do not include that kind of images in electronic format. The illustrations are printed in one column (75 mm) or in two columns (153 mm); for that reason, the illustrations must be sent in the size in which they will be printed. If the illustrations are in color and you sent them in electronic format, they must be sent in CMYK files in .eps (encapsulated postscript) format; the optimal resolution for CMYK files is 300 dpi if the image has no text included; if it includes text, the recommended resolution is 600 dpi and if they are in white and black, 1,200 dpi. The preferred font for the graphics is Helvetica. If your files are Macintosh, convert them to one of the above mentioned formats. Do not forget to include a list of the submitted files and to write down the program in which they were made.

Acknowledgements: they may be expressed to persons or entities that have helped in the implementation of the work. Where appropriate, according to the criteria of the International Committee of Medical Journal Editors, the persons and the kind of help provided will be mentioned, as well as the entities or institutions that have financed or provided materials. In the case of funded research projects it is enough to mention the registration code and the entity, institution or foundation that supports it economically.

Bibliography: bibliographic references are cited in numerical sequence, in superscript format, according to their order of appearance in the text. The bibliography will be referred as standard text, never as footnotes. Quotations hardly available or verifiable, such as summaries of congresses or personal communications should not be included. The authors are responsible for the accuracy and proper presentation of the bibliographic references, which will follow the style recommended by the International Committee of Biomedical Journal Editors, which can be found in: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

List of all authors

If the number of authors is greater than six, the first six will be included, adding the Latin particle “et al”. For example:

7. Galache Osuna JG, Moreno Ambroj C, Sánchez-Rubio Lezcano J, Calvo Cebollero I, Portolés Ocampo A, Aured Guayar C, et al. Evolución a corto y medio plazo del infarto agudo de miocardio transmural en mujeres ancianas. ¿Son tratadas correctamente? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42:142-8.

Chapter in book

Authors, chapter title, editors, book title, city, publisher, year and pages. For example:

32. Martínez-Murillo R, Rodrigo J. The localization of cholinergic neurons and markers in the CNS. In: Stone TW, editor. *CNS neurotransmitters and neuromodulators: Acetylcholine.* London: CRC Press; 1995. p. 1-37.

Book

Authors, book title, city, publisher and year. For example:

5. Gálvez Vargas R, Delgado Rodríguez M, Guillén Solvas JF. *Concepto, importancia y futuro de la infección hospitalaria.* Granada: Universidad de Granada; 1993.

Electronic material

Journal article in electronic format. For example:

3. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* [electronic journal] 1995 Jan-Mar [accessed 05 Jun 1996]. Available at: www.cdc.gov/nci-dod/EID/eid.htm

Journal articles with more than 6 authors (if there are up to 6 authors, all are cited): Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl : 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-1012.

Books: Personal author or authors: Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2a ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996. Editor or editors, or compiler or compilers, as author or authors: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people.* New York : Churchill Livingstone; 1996. Organization as author and editor: Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program.* Washington: The Institute; 1992.

Chapters in books: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management,* 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Portion of a page of a site or website: title of the page. Place of publication: Publisher; Publication date [update/revision date; date of access]. Title of the section [number of pages or screens]. E-mail address. Example: *Medicina Interna de Galicia [Website]*.* Lugo: Sociedad Gallega de Medicina Interna; 2005 [accessed: December 19, 2005]. De Pablo Casas M, Pena Río JL. Guía para la prevención de complicaciones infecciosas relacionadas con catéteres intravenosos. Available at: <http://www.meiga.info/guias/cateteres.asp>.

Peer review

The manuscript will be reviewed by the Editorial Board and sent for external evaluation to two evaluators or scientific peers in order to assess the quality of the content of the article. This review process will last 20 days. After a comprehensive review, the article is returned with the respective assessment where it is reported if it is accepted or not. If the answer is positive, the review will include explicit recommendations to the author on how to improve the article that will be published and he/she will have three weeks to send the corrected article. When the article is rejected for publication, the bases supporting this decision are reported and the author is encouraged to make improvements in his/her research work. The editor, based on the anonymous arbitration, decides if the manuscript has sufficient merits to be published. If the arbitrators support the publication thereof, the manuscript is sent back to the author for its correction, in accordance with the suggestions of the editor.

Once the author receives the comments of the reviewers, he/she must make the corresponding modifications to the manuscript and send it within the next three weeks. If in the course of the next three weeks, the Publisher has not received the response of the authors, the Editorial Board will withdraw the manuscript. Once the manuscript is accepted for publication, the Editorial Board will not accept any modification to its content, and it will request a copyright assignment statement to the journal, which must be signed by all authors. The originals of the articles accepted for publication will remain in the archives of the journal up to a year.

The opinions expressed by the authors are their exclusive responsibility. The journal is not responsible for the indications or dosage schemes proposed by the authors regarding drugs or therapeutic devices, or for the adverse reactions that may arise from their use. The journal will publish scientific papers written in Spanish and occasionally in English language.

Submission of new versions

The main author must submit a final version of the manuscript with the introduced corrections (without annotations) and a “marked version” with the corrections suggested by the reviewers and the editor.

Articles typology

Article of scientific and technological research: a document that presents in detail the original results of research projects. The structure that is generally used contains four important sections: introduction, methodology, results and conclusions.

Reflection article: a document presenting research results from an analytical, interpretative or critical perspective of the author, on a specific topic, resorting to original sources.

Review article: a document resulting of a research where the results of published or unpublished research on a field of science and technology are analyzed, systematized and integrated, in order to account for the progress and development trends. It is characterized by presenting a careful bibliographical revision of at least 50 references.

Short article: a brief document that presents original preliminary or partial results of a scientific or technological research that generally require a quick diffusion.

Case report: a document that shows the results of a study on a particular situation in order to make known the technical and methodological experiences considered in a specific case. It includes a commented systematic review of the literature on similar cases.

Topic review: a document resulting from the critical revision of the literature on a particular topic.

Letters to the editor: critical, analytical or interpretative positions on the documents published in the journal, which, in the opinion of the Editorial Board, constitute an important contribution to the discussion of the topic by the scientific community or reference.

REVISTA COLOMBIANA DE
NEFROLOGÍA

Volumen 2 No. 1 Enero - Junio 2015

Contenido / Contents

EDITORIAL

- La realidad del trasplante renal en Colombia / *The reality of kidney transplantation in Colombia*..... 1
Alvaro Garcia G, Joaquin R Rodelo C.

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL INVESTIGATION ARTICLES

- Vasculitis renal en Colombia / *Renal vasculitis in Colombia* 3
Ramírez F, Rojas W, Jaramillo D, Ochoa CD, Toro CA, Méndez-Patarroyo P, Coral P, Cantillo J, Ramírez G, Quintana G, Restrepo JF, Rondón F, Aroca G, Iglesias-Gamarra A.
- Glomerulonefritis primarias en niños que asisten a un Centro de referencia en la Región Caribe colombiana / *Primary glomerulonephritis in children in a medical center of colombian caribbean* 12
Gustavo Aroca Martínez, Ariel Polo Castillo, Andrés Cadena Bonfanti, Henry J. González Torres, Hernando Padilla Galindo, Santos Ángel Depine

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

- Síndrome Hemolítico Urémico atípico, Revisión de la literatura y documento de consenso / *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, literature revision and consensus document. Diagnosis and treatment*..... 19
Juan Pablo Córdoba Buritica

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN / REFLEXION ARTICLE

- Trasplante renal con donante vivo en Colombia / *Renal transplant with donor living in Colombia*..... 41
Álvaro García García
-

REVISTA COLOMBIANA DE
NEFROLOGÍA

Volumen 2 No. 1 Enero - Junio 2015

Contenido / Contents

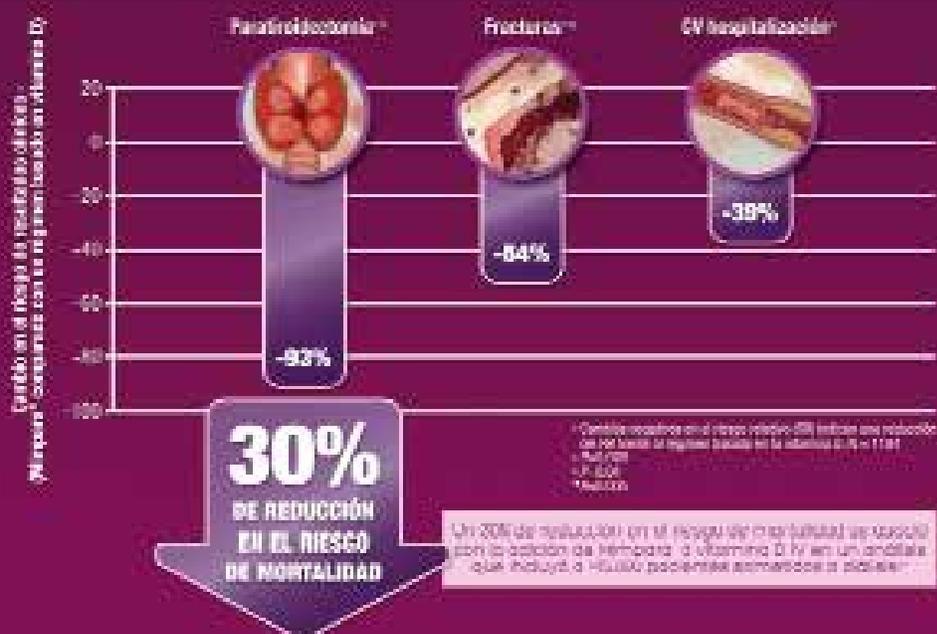
CASO CLÍNICO / CASE REPORT

- Infección cutánea diseminada por el virus del papiloma humano en paciente con trasplante renal / *Disseminated cutaneous infection by human papilloma virus in a renal transplant patient*..... 47
Viviana Parra Izquierdo
- Síndrome antifosfolípido primario con hemorragia alveolar refractaria e insuficiencia mitral severa: reporte de un caso y revisión de la literatura / *Primary antiphospholipid syndrome with refractory alveolar hemorrhage and severe mitral regurgitation: a case report and literature review* 52
Carlos Olivares, Rodolfo Torres, Carlos Rosselli, Orlando Olivares, Jose Baños, Luis Rojas, Helio Mantilla, Dumar Rodríguez.
- Glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauciinmune, una manifestación paraneoplásica inusual asociada a linfoma B del manto / *Pauci-immune glomerulonephritis with extracapillary proliferation; an infrequent paraneoplastic manifestation associated with mantle B cell lymphoma* 56
Omar Cabarcas B, Ligia Calderón P, Lina Gaviria J, Joaquin Rodelo C, Luis Arias R
- Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio / *Calcific Uremic Arteriopathy, report of a case treated with Sodium Thiosulfate*..... 63
Sandra Herrera Muñoz, Carlos A Buitrago Villa, Mario J Serna Toro, Cesar A Restrepo Valencia
- Hemoperitoneo en diálisis peritoneal, un signo de alarma? Reporte de caso. / *¿Hemoperitoneum in peritoneal dialysis, a red flag?*..... 71
Alvaro Garcia G, Joaquin R, Rodelo C.

Mimpara® cinacalcet

El mecanismo de acción único de Mimpara® controla simultáneamente la PTH y el calcio. La vitamina D sola controla la PTH incrementando el calcio.

El control del HPTS reduce el riesgo de hiperfosfatemia e hipercalcemia¹



El control integral con Mimpara® puede ayudar a reducir los riesgos de HPTS

Mimpara® logró reducciones significativas en complicaciones relacionadas con el HPTS.

1. Gombatto EJ, Datta M, Stein C, Borer P, Olinde G, Chou R. Efficacy of cinacalcet hydrochloride (Mimpara) in reducing hyperphosphatemia, hypercalcemia, and hospitalizations in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:102-110.

AMGEN

Mimpara®
cinacalcet

¡Mimpara® también reduce el riesgo de muerte!
Para mayor información favor contactar a
nuestro equipo de asistencia al paciente.
Escaneé este código para acceder a información
de prescripción del producto.



MP-Mimpara

K⁺ELASSENS[®]

**RESINA DE INTERCAMBIO CATIONICO
POLIESTIRENO SULFONATO DE CALCIO**

*Presentación en caja
por 12 sobres de 15 g*

*Presentación
por 400 g*



*Presentación
por 100 g*

**PRODUCTO INCLUIDO EN EL POS
RESOLUCIÓN 5521 DEL 27 DE DICIEMBRE 2013**

Laboratorio
de Desarrollo
Canadiense



REPRESENTANTES EN COLOMBIA

**EXPO
DISTRIFARMA**

OFICINA PRINCIPAL BOGOTÁ
Carrera 70C #55-30
Cel: 318-226.9601 • 318-226.9608
Tel. 744.9722 • 744.9723 • 416.9076
pedidos@expodistrifarma.com
danielenciso@yahoo.es

BARRANQUILLA - OSCAR SANTOS
Calle 2 #15D-28 Pradomar
Cel: 301-219.8906 / 300-442.4670
Tel. BOGOTÁ: 744.9722
ostosca@yahoo.com.co

CALI - JESÚS PATARROYO
Calle 9B #50 -100
Cel: 313-384.3055 / 315-407.4633
Tel: 552.1531 / BOGOTÁ: 744.9722
jesuspatarroyo@hotmail.com

BUCARAMANGA - RAQUEL MANRIQUE
Carrera 17A #64-05
Cel: 315-859.4036
Tel: 641.9875 / BOGOTÁ: 744.9722
manriqueraquel@hotmail.es

PASTO - LORENA ARDILA
Calle 18 #34-45
Cel: 300-370.0560
Tel. BOGOTÁ: 744.9722
loreardilam@hotmail.com

MEDELLÍN - ISAI CARDENAS
Calle 40 #101A-243
Cel: 301-457.3695
Tel: 253.5674 / BOGOTÁ: 744.9722
izaycp@yahoo.es

PEREIRA - JHONNY GARCÍA
Calle 19 #4-24 BIOMÉDICAS
Cel: 312-812.4753
Tel: 341.3346 / BOGOTÁ: 744.9722
comercial@biomedicas.co

La realidad del trasplante renal en Colombia

The reality of kidney transplantation in Colombia

Álvaro García G¹, Joaquín R Rodelo C²

¹ Internista-Nefrólogo, Profesor Asociado de la Universidad de Antioquia, Grupo de Trasplantes de Nefrón - U de A-HUSVF, director de UR de Fresenius Envigado, Antioquia, expresidente de ASOCOLNEF

² Internista -Nefrólogo, Magíster en Epidemiología, profesor asistente de la Universidad de Antioquia, coordinador de posgrado de Nefrología

Un incremento desbordado en el número de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), en nuestro país, no es más que el reflejo de lo que sucede en el mundo; donde la incidencia de esta enfermedad tiene visos de pandemia. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en grado 5 de la ERC; estadio o grado en el cual el tratamiento es la terapia de remplazo renal (TRR) (diálisis o trasplante), que dado sus altos costos operativos pueden desestabilizar cualquier sistema de salud en el mundo¹. En respuesta a este reto, 2 esquemas no excluyentes surgieron: uno es modificar o retardar la historia natural de esta entidad al controlar las enfermedades con alta incidencia en su etiología por nefrología y especialidades médicas complementarias, las cuales permiten en el tiempo una excelente calidad de vida al paciente y coordinar todos los aspectos previos allegada al estadio 5; esquema muy incipiente en Colombia^{2,3}.

El otro esquema de tratamiento, motivo de este editorial, consiste en incrementar la mejor alternativa de tratamiento de la ERC en estadio 5, el trasplante renal (TX)⁴. Con el modelo español empleado en la coordinación y procuramiento de órganos, en Colombia, se alcanzaron inicialmente buenos rendimientos, en algunas regiones de nuestro país más que en otras, respecto al trasplante de órganos⁵; pero la prevalencia en los últimos 10 años de la ERC en Colombia se desbordó; para tener una idea de ello el reporte de pacientes en diálisis, en los últimos 3 años, (2011-12-13) fue de: 25.232, 27.637 y 28.880, respectivamente⁶, superando en forma muy amplia el porcentaje de TX en los mismos periodos 23.9, 25.9, 25.6 PMP; ocasionando un incremento muy significativo en la lista de espera: 1.335, 1.763, 1.839 pacientes/año; con una mortalidad cercana a 100 pacientes/año, lo cual refleja una alta demanda no satisfecha en nuestro medio⁵.

A pesar de las campañas masivas de donación de las diferentes organizaciones del Estado o particulares, el incremento global de donantes fallecidos es muy bajo en el comparativo nacional 23.9, 25.9, 25.6 PMP, datos de los últimos 3 años y con tendencia a disminuir⁵. Es también conocido por los diferentes grupos de trasplantes a escala mundial, cuáles son los principales factores predictores de buena supervivencia tanto del paciente como del injerto renal a corto y largo plazos, cabe destacar entre ellos: edad del donante, creatinina al TX, tiempo de isquemia en frío, número de compatibilidades HLA, HLA DR y Dqs, presencia de anticuerpos antidonante específicos (DSA) al momento del TX, tiempo en diálisis, aparición de función retardada del injerto (DGF), y el Tx preemptivo (TX anticipado-sin pasar por diálisis) el cual es importante por disminuir costos y recursos^{7,8}. El TX de donante vivo relacionado en forma biológica o emocional; inclusive el no relacionado (buen samaritano) presenta las mejores supervivencias tanto del injerto como del paciente a 1, 5 y 10 años, esto, posiblemente, explicado por los menores tiempos de isquemia, mejores

histocompatibilidades, momento óptimo para el TX, y si a esto le sumamos riesgos mínimos a la nefrectomía para un donante bien seleccionado, cuando se utilizan técnicas modernas de laparoscopia y control del dolor, lo cual permite una rápida recuperación del donante⁹, hacen de esta modalidad terapéutica una excelente alternativa de tratamiento para el paciente con ERC estadio 5¹⁰. En el presente número de esta revista, García et al., presentan una revisión extensa del trasplante con donante vivo mostrando la experiencia más grande de este tipo de procedimientos en Colombia, con resultados comparables a la literatura mundial (supervivencias a 5 años del 87%)¹¹.

En nuestro medio el aspecto más importante es considerar al donante y al receptor como un solo ente médico-quirúrgico, el cual debe ser asumido en todos sus aspectos por las entidades prestadoras de salud, en la etapa inicial del TX y en su seguimiento posterior^{5,7,12}. Para ello se debe contar con protocolos plenamente definidos para la evaluación inicial y seguimiento^{7,12}. La legislación colombiana cuenta con un entidad reguladora sobre trasplante y donación, la cual estableció unos parámetros de calidad a las diferentes IPS trasplantadoras en cuanto a recursos físicos, ayudas diagnósticas, recurso humano y profesional, con un estándar en la calidad de los resultados obtenidos al inicio y en el seguimiento del donante y del receptor⁵.

La realidad actual colombiana y mundial es expectante, cada día hay más pacientes en lista de espera y menor cantidad de órganos de donante fallecido disponibles; la mirada se debe centrar nuevamente en la realización de trasplantes de donante vivo por todas las ventajas que este ofrece y el mínimo riesgo al que se somete al donante cuando es bien seleccionado y es tratado por manos expertas utilizando para ello tecnología de punta¹³.

Bibliografía

1. KDIGO- 2012, Practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney disease, Kidney International supplements (2013)3, vi.
2. Wei SY, Chang YY, Mau LM, Lin MY, Chiu HC, et al. Chronic Kidney disease care program improves quality of pre – end stage renal disease care, and reduces medical cost. *Nephrology (Carlton)* 2010 Feb 15;(1):108-15.
3. Smart NA, Titus TT, Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease a systematic review, *Am J Med* 2011 Nov;124(11):1037-80 e2.
4. Abecassis M, Bortlett ST, Collins AJ, Davis CI, Delmonico FL, Fredewald JJ, et al., Kidney transplantation as primary therapy for end – stage renal disease: a National Kidney Foundation/kidney disease outcomes quality initiative (NKF/ KDOQI) conference. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):471.
5. Coordinación Nacional/red de donación y trasplantes (Ins@ins.gov.co, www.ins.gov.co).
6. Base de datos resolución 4700/200 APB, ECC Fuerzas Militares y Policía de Colombia.
7. New OPTN requirements and resources for living donor kidney transplant programs. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). *Prog. Transplant* 2013;Jun 23(2):117.
8. Charpentier B, Durrbach A, Transplantation: pre-emptive kidney transplantation- perfect, but when? *Nat. Rev Nephrol* 2011;7:550-1.
9. Thomson DA, Muller E, Kahn D. Laparoscopic kidney donation- giving in the best way possible. *S Afr J Surg.* 2014 Jun 6;52(2):34-5.
10. Leichtman A, Abecassis M, Barr M, Charlton M, Cohen D, Confer D, et al. Living kidney donor follow- up: state of the art and future directions, conference summary and recommendations. *AJ Transplant.* 2011 Dec;11(12):2561-8.
11. Base de datos del grupo de trasplantes Nefron, U de A y HSVP de Medellín (www.nefron.com.co).
12. Poqqio ED, Braun WE, Davis C, The science of stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living kidney donation – evaluation, determinants, and implications for outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009Oct;4(10):1677-84.
13. Harvat LD, Shriff SZ, Garg AX Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int.* 2009;75:1088-98.

Renal vasculitis in Colombia

Ramírez F¹, Rojas W¹, Jaramillo D¹, Ochoa CD¹, Toro CA¹, Méndez-Patarroyo P¹, Coral P¹, Cantillo J³, Ramírez G⁴, Quintana G¹, Restrepo JF¹, Rondón F¹, Aroca G⁴, Iglesias-Gamarra A¹

¹Unidad de Reumatología, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario, Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

³Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

⁴Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

Resumen

A retrospective review of publications about primary vasculitis cases was performed from the Colombian medical literature, the clinical and pathological features are described.

The Renal vasculitis occurred in 33.9% of cases of primary vasculitis reviewed and was more frequent in women. The main clinical, hematological, immunological variables and nephropathology and immunosuppressive treatments used findings are described.

Palabras clave: Renal vasculitis

Vasculitis renal in Colombia

Summary

Se realizó una revisión retrospectiva de publicaciones en la literatura médica Colombiana de los casos con Vasculitis Primarias, se describen las características clínicas y patológicas.

La vasculitis Renal se presentó en el 33.9% de los casos de vasculitis primaria revisados y fue más frecuente en mujeres. Se describen las principales variables clínicas, hematológicas, inmunológicas y los hallazgos de nefropatología, así como los tratamientos inmunosupresores utilizados.

Key words: Vasculitis renal

Introduction

Primary vasculitides are a heterogeneous group of systemic diseases characterized by inflammatory cell infiltration in blood vessel walls causing destruction and fibrinoid necrosis¹. These can involve one or more vessels of various calibers, hence that the clinical manifestations depend largely on which of these arteries are compromised.

According to the etiology, they may be primary, if a cause is not identified, or secondary to an infectious process, induced by medication or an autoimmune disease².

With respect to the caliber of the blood vessels, these can be large (aorta and its main branches), medium (smaller vessels that are the main branches of the aorta, but still having an intima, elastic lamina, tunica media, and adventitia), and small (all those

below macroscopic size such as capillaries, post-capillary venules, venules, and arterioles) in size. Among the large vessel vasculitides are Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. Those that affect the medium caliber include polyarteritis nodosa (PAN), Kawasaki disease, and vasculitides of the small vessel or associated with

ANCAs are Wegener's granulomatosis, Churg Strauss syndrome, and microscopic polyangiitis (MPA). Several attempts to classify the different types of systemic vasculitis have been made. The first attempt was made by Zeek in 1952 and was based according to the size of the blood vessel³. Subsequently, the American College of Rheumatology established in

1990 the classification criteria for different forms of vasculitis, in an attempt to unify concepts and create a uniform scheme to allow inclusion of patients in clinical studies⁴. With the development of knowledge on vasculitis and the association between anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the development of small vessel vasculitis, the Chapel Hill Consensus in 1994⁵ proposed a system of nomenclature and definition for the most common non-infectious forms of vasculitis. In 2012, this consensus was updated and it was decided to dispense with medical eponyms and rename the different vasculitis according to their histopathological presentation, hence Wegener's granulomatosis was renamed granulomatosis with polyangiitis and Churg Strauss syndrome was termed eosinophilic granulomatosis with polyangiitis⁶. These classification systems, nomenclature, and definitions are not diagnostic criteria for the different types of vasculitis, allowing the unification of concepts and facilitating the inclusion of patients in clinical trials.

The lack of uniformity in concepts, as well as their low incidence, has made their study difficult. However it is considered that giant cell arteritis is the most common form of systemic vasculitis, being more frequent in patients over 50 years of age. Studies in populations of Scandinavians and Americans of Nordic descent (Olmsted County, Minnesota, USA) showed an annual incidence of 15-35/100,000 and 18.8 / 100,000 in people over 50 years of age^{7,8}. In Japan, there was a reported a prevalence of 1.47 /

100,000 in people over 50 years of age⁹. Studies suggest that this is predominantly a disease of Caucasians but these studies have been of mainly Scandinavian countries and the existence of ethnic studies is not known.

Kawasaki disease has been best studied in Japan, where they have documented an incidence of 100/100,000 of children younger than 5 years old¹⁰, and in another Asian country like China, there have been incidences as high as 18-27.8 / 100,000 in Beijing and as low as 2.4 / 100,000 in Shanxi in children younger than 5 years old^{11,12}. Studies in the United States and in England have found annual incidences of 8-18/100,000 and 4-8/100,000 respectively. Estimates have been made to determine the prevalence of PAN. In France, it is considered to be 30/1,000,000 and in Sweden 1.6/1,000,000¹³, while the incidence in Australia is 1.1 / 1,000,000 per year¹⁴.

Epidemiological studies of this entity have been difficult given the changes in the definition of pathology. Additionally it has been observed that a large number of these cases have been associated with the presence of HBV infection, especially in Asia.

As for small vessel vasculitis, granulomatosis with polyangiitis has an annual incidence that varies by region from 0.5-8 cases/1,000,000, being higher in some European countries such as Sweden and Finland^{15,16}. In Latin America, particularly in Peru, there is a reported incidence of 0.5 cases per million¹⁷.

The microscopic polyangiitis is an entity that is generally lower in frequency than granulomatosis with polyangiitis. In the UK, the incidences reported vary from 3.3-8.9/1,000,000^{18,19}, which when compared with the data in other countries shows a higher prevalence and incidence in these populations.

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis has an overall incidence of 1-3 cases / million. It is the least common of the ANCA-associated vasculitis, is more common in women, with a peak onset of 65-75 years of age. With the exception of a report by Sanchez et al in Peru, the epidemiology of primary vasculitis in Latin America is scarce.

In Bogota, Colombia there was the opportunity to recover a historical cohort of San Juan de Dios Hospital of 165.556 biopsies, of which 104 corresponded

to primary vasculitis and of these 79 corresponded to small vessel vasculitis with a frequency of 47.2 / 100,000 biopsies²⁰. This demonstrates the need for population studies to identify the frequency of vasculitis in the Colombian population.

Epidemiologic studies of impaired renal function in AAV are scarce and reports come from Norwich (England), Lugo (Spain), Sweden, and Miyazaki prefecture in Japan.

The aim of the present study was to retrospectively analyze all the renal vasculitis cases collected by our group, in order to identify the most important features of this entity in Colombia.

Methods

This is a descriptive and retrospective study. The aim of the study was to identify all the patients attending the Rheumatology Department of the Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia) as outpatients or hospitalized with a diagnosis of primary systemic vasculitis from 2000 until 2010. Also, we invited other Rheumatology units in Colombia to send us new cases of vasculitis that they have identified. The medical records from every case recognized were reviewed retrospectively to confirm the vasculitis classification using the Chapel Hill Consensus Conference definitions.

Inclusion criteria for the present study were: 1) Patients with a diagnosis of primary systemic vasculitis with or without histological confirmation; 2) Renal involvement suspected by hematuria, proteinuria, or both with or without renal insufficiency, and/or pathological changes in renal biopsies supporting renal vasculitis. From every case of renal vasculitis the gender, age, type of vasculitis, laboratory findings (including ANCA), treatment, features from renal biopsies, and outcomes were recorded. The data from the study were presented as mean, frequencies, and percentages. This study was approved by the Research Ethics Committee at the Universidad Nacional de Colombia.

Results

We identified and collected 175 patients with primary vasculitis. Most of patients were women (63.7%). The most frequent vasculitides were TA (21.8%), PAN (18.9%), WG (14.9%) and MPA (14.9%), with overall average ages of 28.3 (+14.6), 48.2 (+20.5), 45 (+10.9) and 42.9 (+14.4) respectively (Table 1). Those patients with vasculitis associated to ANCA (AAV) such as MPA and WG had positive p-ANCA (73.9%) and positive c-ANCA (84.9%) respectively.

There were 59 cases with renal involvement (33.9%), mainly MPA (38.9%) and GW (32%), and to a lesser extent PAN (11.8%) and HSP (10%). Of the vasculitides associated to ANCA (AAV), 69.5% of MPA with renal impairment were p-ANCA positive and 68.4% of GW were c-ANCA positive. To note, 10 cases from PAN were p-ANCA positive but only 6 had renal involvement. Also, 7 patients with Henoch Schölein Purpura had renal involvement but none were ANCA positive (Table 2).

Primary vasculitis with renal involvement was found mainly in women (59% vs 41%), however, the WG cases occurred mostly in men (68% vs 32%) (Table 2). The age of diagnosis, as expected, was over 40 years old, with an exception of patients with HSP, which is a disease of younger people.

Laboratory findings from these patients show a tendency to have low levels of hemoglobin and high levels of leucocytes, platelets, and globular sediment rate as well. In MPA, low renal function was very important (Table 3).

Renal involvement of vasculitis was treated with glucocorticoids in 100 % of cases, and often required cyclophosphamide (>80%). Renal biopsies were obtained from 37 patients (62%) with vasculitis and renal involvement, mostly from MPA (54%) (Table 3).

Discussion

Primary vasculitis is a group of disorders characterized by destructive wall vessel inflammation. Many

Table 1						
Frequency of primary vasculitis in Colombia, serologic features and renal involvement.						
Primary vasculitis	N	Gender M/F	Age	PANCA +	C ANCA +	Renal involvement
Large vessel						
Takayasu's arteritis	38	2/24	28.30 (+14.6)	1	0	2
Giant cell arteritis	6	2/4	64.6 (+11.63)	0	1	0
Medium vessel						
Kawasaki arteritis	5	2/3	2.76 (+2.52)	0	0	1
Panarteritis nodosa	33	11/22	48.27 (+20.51)	10	1	6
Small vessel						
Wegener's granulomatosis	26	15/11	45 (+10.9)	2	17	19
Microscopic polyangiitis	26	10/16	42.95 (+14.4)	17	7	23
Churg-Strauss syndrome	7	3/2*	43.16 (+13.28)	1	0	0
Henoch-Schonlein purpura	12	2/10	17.45 (+ 6.69)	0	0	7
Cryoglobulinemia	1	0/1	N/A	0	0	1
Urticarial vasculitis	4	1/3	36.5 (+20.14)	0	0	0
Nervous system vasculitis	7	5/2	27 (+ 8.51)	0	0	0
Nodular vasculitis	3	1/2	27 (+ 9.29)	0	0	0
Buerger's	2	1/1	19 (+1.41)	0	0	0
Leukocytoclastic vasculitis	4	2/2	29	0	0	0
Total	174			31	26	59
*: Missing data						

Table 2						
Serologic features of Colombian patients with primary vasculitis and renal involvement.						
Primary vasculitis	Renal involvement		Age	C ANCA + and Renal involvement	PANCA + and Renal involvement	Renal biopsy
	Male	Female				
Wegener's granulomatosis	13	6	41.16 (+ 10.46)	13	1	7
Microscopic polyangiitis	9	14	42.13 (+ 15.66)	6	16	20
Henoch-Scholein purpura	0	7	21 (+ 5.19)	0	0	7
Cryoglobulinemia	0	1	N/A	0	0	1
Takayasu's arteritis	0	2	38 (+ 21.12)	0	0	0
Panarteritis nodosa	1	5	57 (+ 11.14)	1	2	2
Kawasaki disease	0	1	2	0	0	0
Total	23	36		20	19	37

Table 3

Laboratory features and treatment of Colombian patients with primary vasculitis and renal involvement.

Primary vasculitis	Laboratories				Treatment				
	Hemoglobin gr/dl	Leukocytes x 10 ³ x mm ³	Platelets x mm ³	ESR mm/hr	Creatinine mg/dl	Steroids	AZA	CyC	Dialysis
Wegener's granulomatosis	10.5 (+2.2)	9747 (+3681)	410533 (+170737)	59.7 (+23.3)	1.52 (+0.16)	19	7	17	2
Microscopic polyangiitis	10.9 (+2.7)	13570 (+10269)	310578 (+167449)	33.64 (+22.7)	8.95 (+5.5)	23	13	20	1
Henoch-Scholein purpura	13 (+3.56)	10728 (+4704)	301000 (+58024)	25 (+7.5)	N/A	5	1	3	0
Cryoglobulinemia	12,1	3700	165000	13	N/A	1	0	1	0
Takayasu's arteritis	11.5 (+1.13)	8600 (+4666)	307000	49.5(+13.43)	N/A	2	1	0	0
Panarteritis nodosa	10.9 (+1.5)	16360 (+5210)	527600 (+299367)	53.66(+34.11)	N/A	6	5	4	0
Kawasaki disease	N/A	8900	309000	43	N/A	1	0	0	0

N/A: Not available, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, AZA: azathioprine, CyC: cyclophosphamide

attempts have been made in order to define and classify those pathologies, such as the ACR proposal (1990) and Chapel Hill Consensus (1994), primarily by the size of vessel affected in each entity. There is very little information about the epidemiology of primary vasculitis because of its low prevalence worldwide.

Primary vasculitis can affect the kidney with different degrees of severity, whether by compromising the renal arteries (vasculitis of large and medium vessels) or at the capillary level renal glomerulus as in small vessel vasculitis associated with ANCA-antibodies. The latter will predominantly present renal involvement with varying degrees of severity and frequency.

ANCA-associated vasculitides (AAV) are multisystem diseases, which affect small and medium sized vessels and are characterized by the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs). These antibodies are directed against neutrophil granule proteins and macrophage proteins. According to the pattern of staining in indirect immunofluorescence,

there are cytoplasmic or c-ANCA (mainly directed against proteinase-3, PR3) and perinuclear or p-ANCA (mainly directed against myeloperoxidase, MPO). These antibodies are associated with the development of renal involvement and are factors of the aggressiveness and, likewise, the prognosis in the course of the disease. Although both patterns are found in AAV, the c-ANCA pattern is more common in granulomatosis with polyangiitis in about 70-80% of patients, the p-ANCA in PAM in 60% of patients, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in about 40% of patients²¹.

The typical presentation of AAV is a rapidly progressive glomerulonephritis with renal function loss of over 50% in a few days or weeks, acute renal failure, hematuria, red cell casts, and non-nephrotic range proteinuria, with slight changes in blood pressure²².

The importance lies in that about 60% of patients who at diagnosis may require renal replacement therapy²³ and the presence of RPGN is associated with a poor short-term functional prognosis, chronic renal disease, requirement for renal replacement therapy,

and death if not treated early with immunosuppressive therapy²⁴.

The polyangiitis with granulomatosis and microscopic polyangiitis are the AAV which most often affect the kidney. There are different reports which document up to 70% of renal involvement in granulomatosis with polyangiitis, while in microscopic polyangiitis nearly 100% of patients develop renal involvement. This is not a very common finding in eosinophilic granulomatous polyangiitis where kidney involvement can be seen in up to 25%. Histologically this renal involvement is characterized by necrosis of capillary loops, crescent-shaped extracapillary proliferation, periglomerular and interstitial infiltration, necrotizing arteritis with the absence of autoimmune deposits²⁵ with immunofluorescence. However electron microscopy has shown an increase in the frequency of immunoglobulin deposits, a finding that is related to the extent of proteinuria²⁶.

Although these histopathologic findings have been well characterized, the etiology of ANCA associated vasculitis has not yet been fully determined. Several environmental factors have been associated with the development of ANCAs. Silica exposure has been demonstrated in animal models to induce and increase the speed of apoptosis of neutrophils and monocytes, and this increased apoptosis has been linked to the production of ANCAs²⁷. Bacterial infections, mainly by *S. aureus*, can induce AAV.

Several mechanisms have been proposed including induction of production of antiproteinase 3, through molecular mimicry mechanisms²⁸. Additionally, certain medications such as antithyroid agents, carbimazole, methimazole and propylthiouracil, have been associated with AAV. The latter is related to the development of MPOANCA, with reported incidences ranging from 0.53 to 0.79 per 100,000 patients with severe disease²⁹. However, such ANCAs have lower pathogenicity and clinical manifestations are less severe and tend to disappear when the drug is stopped³⁰.

The main goal of the Rheumatology Department of the Universidad Nacional de Colombia was to recover every case of primary vasculitis published in medical literature and record each case identified by our

group and by external Rheumatology groups in Colombia, attending outpatients or hospitalized cases. A previous study published by our group reviewed all the biopsies from the Pathology Department database of the San Juan de Dios Hospital (Bogotá, Colombia). A total of 857 cases of primary vasculitis were identified, mostly TA (13.3%), Buerger's (11.2%) and cutaneous vasculitis and PAN (10% both). Another study published by our group searched Latin American literature from Pubmed, BIREME, LILACS, and other databases, and found 1605 cases of vasculitis. We showed that Mexico and Brazil had mainly Takayasu's arteritis, and Chile and Peru had MPA. The article also mentions how several diagnoses, such as MPA, have been increasing in the last decades. It may be because the vasculitis classification criteria and definitions have evolved over time as knowledge increases.

There is also scarce information about renal involvement secondary to primary vasculitis. There are a few studies from Norwich (England), Lugo (Spain), Sweden, and Mizayaki (Japan). The majority of patients with renal vasculitis are classified as MPA in the Mizayaki prefecture, where they had a renal vasculitis incidence of 14.8/million. Norwich's study reported an incidence of 5/million, 5.8/million and 1.4/million of MPA, WG and CSS vasculitis respectively. In Sweden, the incidence of WG was 9.8/million and MPA 10.1/million, with renal involvement in 48% and 98% of cases respectively. Similarly, our study now confirms that small vessel vasculitis is the most important cause of renal vasculitis. Of all the patients collected with vasculitis and renal involvement (59/174), 38.9% and 32% of patients had MPA and WG, respectively. This result was predictable, because the kidney is made by small vessels.

The average peak age at presentation for AAV is between 65 to 74 years old in the European and Japanese cohorts. However our study revealed a peak incidence in the fourth decade of life for Colombian patients. World literature has not found any differences among gender and AAV, but interestingly, this study suggests that Colombian males are prone to develop MPA with renal involvement.

Results from ANCA analysis showed 65.3% (17/26) of patients with WG were positive for c-ANCA and

65.3% (17/26) of patients with MPA were positive for p-ANCA, which is close to international standards. Renal involvement was seen in 73% (19/26) of patients with WG and 88.4% (23/26) of patients with MPA, respectively. Also 68.4% (13/19) of patients with WG positive for c-ANCA had renal involvement, and 69.5% (16/23) were positive of p-ANCA. Renal function was impaired in both entities, especially MPA, but only 3.3% required dialysis. Additionally, 10 patients (16.9%) had diagnosis of PAN and were positive for p-ANCA, and two of them had renal involvement. Our group believes that those patients may actually have had MPA but during 1990s the definitions of both pathologies were not clear and they could be misclassified. In fact, fewer cases of PAN and more of MAP diagnosis have been made last years in Colombia.

Other laboratory findings in patients with primary vasculitis and renal involvement showed anemia, leukocytosis, thrombocytosis and an elevated ESR, all of which characterize an inflammatory state.

Due to the lack of epidemiologic information about renal vasculitis, especially in Latinoamerican countries, our group considers that it is very important to identify new cases and collect information from patients as much as it is possible, in order to gain more knowledge about these entities. The present

study is the first data (with demographic and serologic features) collected from Colombian patients with renal

vasculitis. However, the number of cases collected and the retrospective nature of this study reduces the power of the results. Also, many cases came from other Rheumatology units and it was difficult to extract this information. On the other hand, renal vasculitis is a rare condition and has a heterogeneous epidemiology (with prevalences and incidences varying among countries, ethnic disparities, etc) which makes this study very important.

These data need to be confirmed in prospective rather than retrospective studies, collecting cases not only from the Rheumatology Department of the Universidad Nacional de Colombia, but also from other units of Rheumatology and Nephrology in Colombia.

Conclusion

This is the first epidemiologic study to evaluate renal vasculitis in Colombia. The most common causes of renal vasculitis are WG and MPA. The presence of c-ANCA and p-ANCA are associated to both diseases respectively, as international literature describes. Prospective studies are required to confirm data.

Bibliography

1. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):477-82.
2. John R, Herzenberg AM. Vasculitis affecting the kidney. *Semin Diagn Pathol.* 2009;26(2):89-102.
3. ZEEK PM. Periarthritis nodosa; a critical review. *Am J Clin Pathol.* 1952;22(8):777-90.
4. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1068-73.
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-92.
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
7. Nordborg C, Johansson H, Petursdottir V, Nordborg E. The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(4):549-52.

8. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum.* 2004;51(2):264-8.
9. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, et al. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):594-8.
10. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Hirata S, Zhang T, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics.* 2001;107(3):E33.
11. Jiao F, Yang L, Li Y, Qiao J, Guo X, Zhang T, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of Kawasaki disease in Shaanxi Province, China, 1993-1997. *J Trop Pediatr.* 2001;47(1):54-6.
12. Du ZD, Zhang T, Liang L, Meng X, Li T, Kawasaki T, et al. Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Beijing from 1995 through 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(2):103-7.
13. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):92-9.
14. Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J.* 2008;38(11):816-23.
15. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(12):1560-5.
16. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 1998;17(5):364-8.
17. Abstracts of the 70th Annual Meeting of the American College of Rheumatology and the 41st Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals, November 10-15, 2006, Washington, DC, USA. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9 Suppl):S36-836.
18. Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally J. Systemic vasculitis in the 1980s--is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? *J R Coll Physicians Lond.* 1990;24(4):284-8.
19. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000;43(2):414-9.
20. Patarroyo PA, Restrepo JF, Rojas SA, Rondón F, Matteson EL, Iglesias-Gamarra A. Are classification criteria for vasculitis useful in clinical practice? Observations and lessons from Colombia. *J Autoimmune Dis.* 2009;6:1.
21. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(12):661-70.
22. Ferrario F, Vanzati A, Pagni F. Pathology of ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2012.
23. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(10):1593-9.
24. Day CJ, Howie AJ, Nightingale P, Shabir S, Adu D, Savage CO, et al. Prediction of ESRD in pauciimmune necrotizing glomerulonephritis: quantitative histomorphometric assessment and serum creatinine. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):250-8.
25. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* 2002;61(1):80-9.
26. Neumann I, Regele H, Kain R, Birck R, Meisl FT. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(3):524-31.
27. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides--advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):653-64.

28. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* 2008;14(10):1088-96.
29. Noh JY, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2806-11.
30. Chen M, Gao Y, Guo XH, Zhao MH. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(8):476-83.

Glomerulonefritis primarias en niños que asisten a un Centro de Referencia en la Región Caribe colombiana

Gustavo Aroca Martínez¹⁻³, Ariel Polo Castillo¹⁻³, Andrés Cadena Bonfantti^{1,2}, Henry J. González Torres², Hernando Padilla Galindo³, Santos Ángel Depine^{2,4}

¹Clinica de la Costa Ltda. (Baq, Atl)

²Programa de Medicina, Universidad Simón Bolívar (Baq, Atl, Col)

³Facultad de Medicina, Universidad del Norte (Baq, Atl, Col)

⁴Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina (BA, BA, Arg)

Resumen

Introducción: Las glomerulonefritis (GN) primarias son enfermedades que afectan a la estructura y función del glomérulo. Dentro de las glomerulopatías proliferativas se ha observado que la GN mesangial por IgA e IgM, son las que evolucionan con mayor frecuencia a la insuficiencia renal permanente; seguida de la GN membrano-proliferativa o mesangiocapilar. La presentación clínica de la GN incluye hematuria, proteinuria e insuficiencia renal aguda o crónica.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas y se acopiaron en una base de datos todas las biopsias realizadas entre los años 2008 a 2014. Se realizó un χ^2 , para establecer las asociaciones entre variables ($\alpha = 95\%$) y para las diferencias entre proporciones se utilizó t de Studentó U- Mann-Whitney.

Resultados: Se seleccionaron 146 pacientes (88% del total analizado) que tenían los datos completos. La edad promedio fue de 8 ± 4 años para ambos sexos. No se encontraron diferencias significativas ni asociaciones entre el sexo y la edad ($p \geq 0,05$). Las GN predominantes fueron las proliferativa mesangial y la nefropatía por IgA. Las GN por membrana basal delgada, nefropatía por C3 y C4 q no se presentaron en varones. La presentación clínica más frecuente fue el Síndrome Nefrótico (58%).

Conclusiones: Los hallazgos de éste registro de biopsias renales podrían ser la base para la creación de un Registro de Glomerulopatías en niños en Colombia, instrumento necesario para establecer programas de tratamiento y prevención de las enfermedades glomerulares en nuestro país a fin de disminuir su progresión.

Palabras clave: glomerulonefritis, niños, proteinuria, hematuria.

Primary glomerulonephritis in children in a medical center of Colombian caribbean

Summary

Introduction: primary glomerulonephritis are diseases that affect the structure and function of the glomerulus. Proliferative glomerulopathies for it has been observed that for GN mesangial IgA and IgM, which are mostly evolve into chronic renal insufficiency; followed by membrane proliferative GN or mesangiocapillary GN.

pilar. The clinical presentation of the GN is the result of the combination of hematuria, proteinuria, and the presence of chronic or acute renal failure.

Material and methods: We reviewed the medical records. They were collected in a database of all biopsies performed from 2008 to 2014 one chi-square was conducted to establish the associations between variables ($\alpha = 95\%$). Differences between proportions was used T-Student or U-Mann - Whitney.

Results: 146 (88 %) patients who had complete data were selected. The average age was 8 ± 4 years for both sexes. No significant difference between gender by age ($p \geq 0.05$), nor an association between gender and age ($p \geq 0.05$). The most predominant GN Mesangial Proliferative and were IgA nephropathy. The GN Thin Basement Membrane, nephropathy C3 and C4 patients showed no men. The syndromic box was more prevalent Nephrotic Syndrome (58%).

Conclusions: The existence of this record renal biopsy is the basis for the creation of the register of glomerulopathies in children in Colombia, whose data are needed to establish treatment programs and prevention of glomerular diseases in our country to reduce its progression.

Key words: glomerulonephritis, children, proteinuria, hematuria.

Introducción

Glomerulonefritis primaria hace referencia a enfermedades que afectan a la estructura y función del glomérulo, aunque después se pueden ver implicados los demás componentes de las nefronas. Su etiología es desconocida la mayoría de las veces y no suelen ser secundarias a procesos sistémicos conocidos, quedando confinadas al riñón¹. La gran mayoría son de base inmunológica, desconociéndose el proceso desencadenante, lo que la convierte en un factor muy importante en la génesis de la enfermedad. Por otra parte, los factores genéticos juegan un rol condicionante en la vulnerabilidad individual.

Por su etiología, las glomerulopatías se dividen en proliferativas (endotelio capilar, mesangio proliferativa, membrano proliferativa y proliferación epitelial) y no proliferativas (cambios mínimos, esclerosis focal y segmentaria, membranosa y mesangial leve)^{1,2}.

En las glomerulopatías proliferativas la observación epidemiológica permite inferir que en la GN mesangial por IgA e IgM, el 15-40% de los niños evolucionarán a una insuficiencia renal crónica (IRC), mientras que en la GN membrano-proliferativa o mesangiocapilar, este porcentaje se acercará al 80% de los casos. La Glomerulonefritis endocapilar difusa es la más frecuente en la edad pediátrica, y el Síndrome Nefrítico Agudo (SNA) es su forma habi-

tual de presentación clínica, generalmente con buen pronóstico. Contrario a ello, tanto en frecuencia como en pronóstico, se encuentra la Glomerulonefritis extracapilar, también conocida como glomerulonefritis rápidamente progresiva, con un 75% de mortalidad y/o necesidad de diálisis a los 2 años de evolución³⁻⁵.

La presentación clínica de las glomerulopatías habitualmente incluye a la hematuria (microscópica o macroscópica), proteinuria (de rango nefrótico o no) e incluso la insuficiencia renal aguda o crónica. Se puede asociar hipertensión arterial. En las glomerulopatías no proliferativas, la GN de cambios mínimos es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños, sin embargo su pronóstico es bueno en la mayoría de los pacientes. La GN segmentaria y focal es el segundo tipo más frecuente observado en el síndrome nefrótico y el 50% evoluciona a una insuficiencia renal crónica (IRC), mientras que la GN membranosa, es inusual en niños y representa menos del 10% de todas las glomerulopatías primarias y no se acompaña de insuficiencia renal^{3,4}.

En un resumen, se puede concluir que en su presentación clínica predominarán las alteraciones urinarias asintomáticas, incluyendo hematuria (macro y microscópica) o síndrome nefrótico y/onefrítico. El objetivo de la presente investigación fue caracterizar clínica y epidemiológicamente las GN primarias diagnosticadas en niños que fueron sometidos a biopsia renal en un centro de referencia del Caribe Colombiano.

Materiales y métodos

La información se recolectó de las historias clínicas copiadas en la plataforma NefroRed®, previa autorización del Comité de Ética del Centro de Referencia de la Red. Se incluyeron todos los pacientes hasta la edad de 17 años, a quienes; entre los años 2008 y 2014, se les había realizado una biopsia renal como consecuencia a haber presentado un cuadro clínico compatible con una GN primaria para su confirmación por el Departamento de Nefropatología.

El estudio fue descriptivo, transversal, la información fue recogida en la ciudad de Barranquilla, Colombia, que es la ubicación geográfica del centro de referencia que realizó las biopsias y analizó las muestras de los pacientes de toda la región Caribe Colombiana.

Para esta investigación, se incorporó a una base diseñada específicamente, toda la información clínica y anatómica de los pacientes a quienes se les había efectuado una biopsia renal entre los años 2008 a 2014. Las variables analizadas para este trabajo incluyeron los datos de procedencia de los pacientes, su edad, sexo, el tiempo de evolución y el cuadro clínico. Los análisis estadísticos incluyeron la medición de la tendencia central y prueba de χ^2 para establecer eventuales asociaciones entre variables ($\alpha = 95\%$) y para establecer posibles diferencias entre proporciones se utilizó el t de Student o U- Mann-Whitney- Los datos fueron analizados con R6.

Resultados

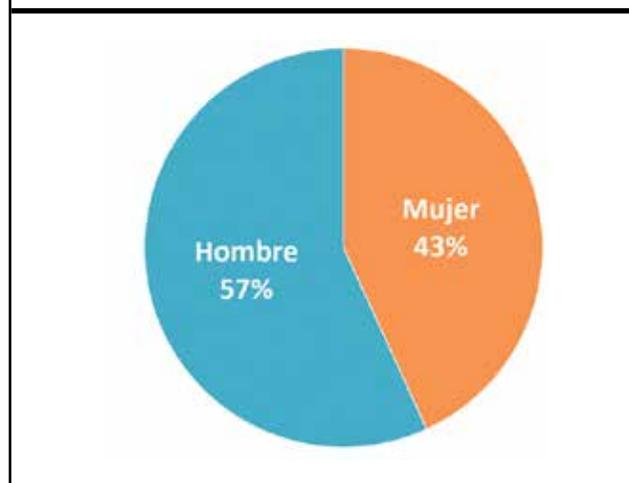
En total se revisaron 165 historias clínicas, de las cuales se seleccionaron 146 pacientes (88% de la población) dado que solo estos tenían completo el diagnóstico histológico, la edad, el sexo y la procedencia. Igualmente, solo se tuvieron en cuenta los pacientes que tenían residencia en la Región Caribe colombiana.

La distribución por sexo fue de tres (3) mujeres por cada cuatro(4) hombres. El sexo masculino tuvo una mayor prevalencia que el femenino ($t= 2,4$; p -valor $< 0,05$; $\alpha = 95\%$).

Analizando la distribución de los pacientes, fue posible observar que el 64% de los mismos, fueron del

Figura 1.

Distribución por sexo. Fuente: Datos del estudio.

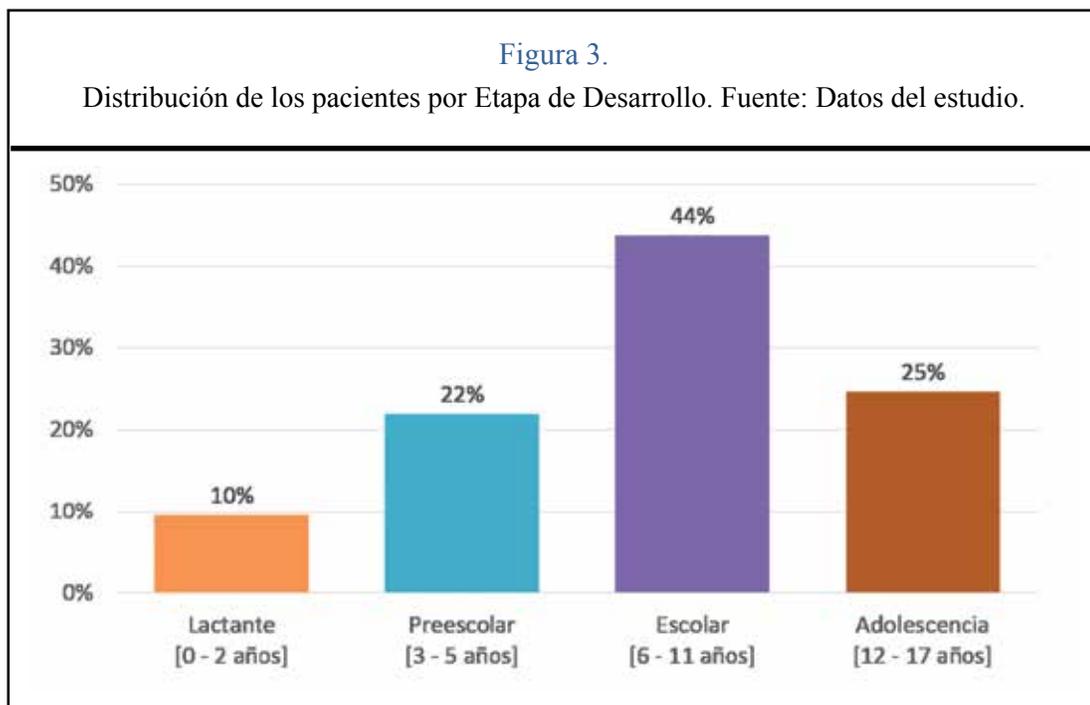
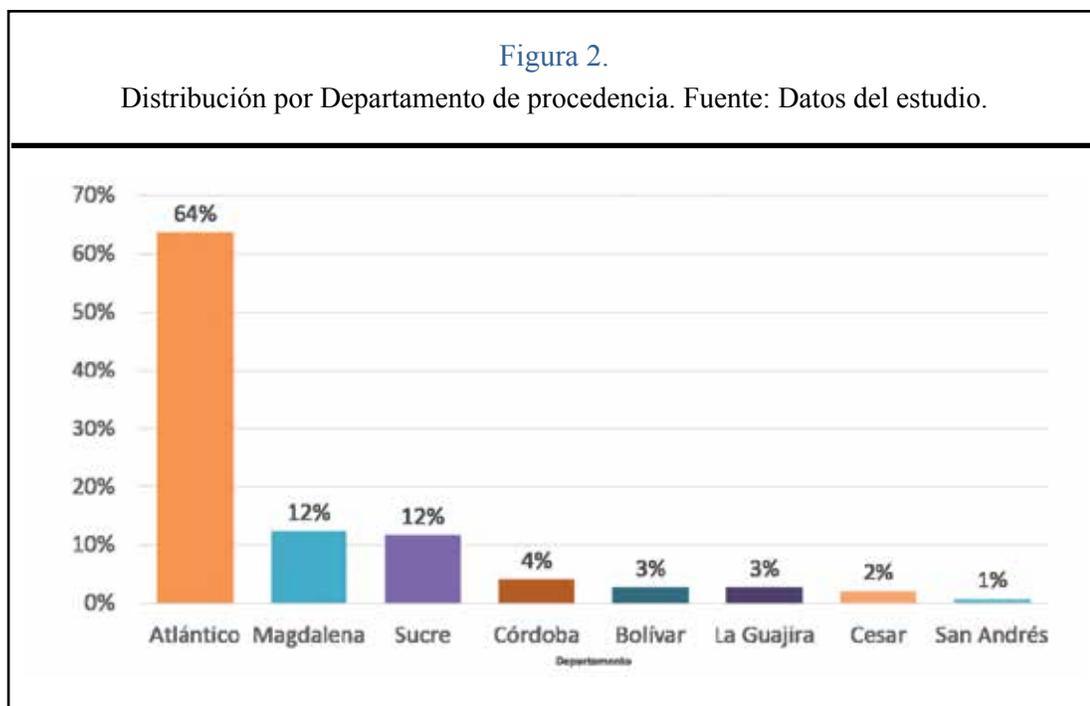


mismo Departamento, lo cual podría explicarse por la ubicación geográfica del centro de referencia. Sin embargo, debe destacarse que se controlaron pacientes de toda la Región Caribe colombiana, incluyendo a los provenientes de la Región Insular, en este caso San Andrés y Providencia, con una representación del 1%.

Se estudiaron 83 niños y 63 niñas, la edad promedio fue de 8 ± 4 años para ambos sexos, la edad máxima reportada 17 años cumplidos. Al analizar la relación sexo con edad no se encontraron diferencias significativas entre los sexos ($t = 0,31$; p -valor $\geq 0,05$; $\alpha = 95\%$), así como tampoco se encontró una asociación entre el sexo y la edad ($\chi^2 = 2,21$; p -valor $\geq 0,05$; $\alpha = 95\%$).

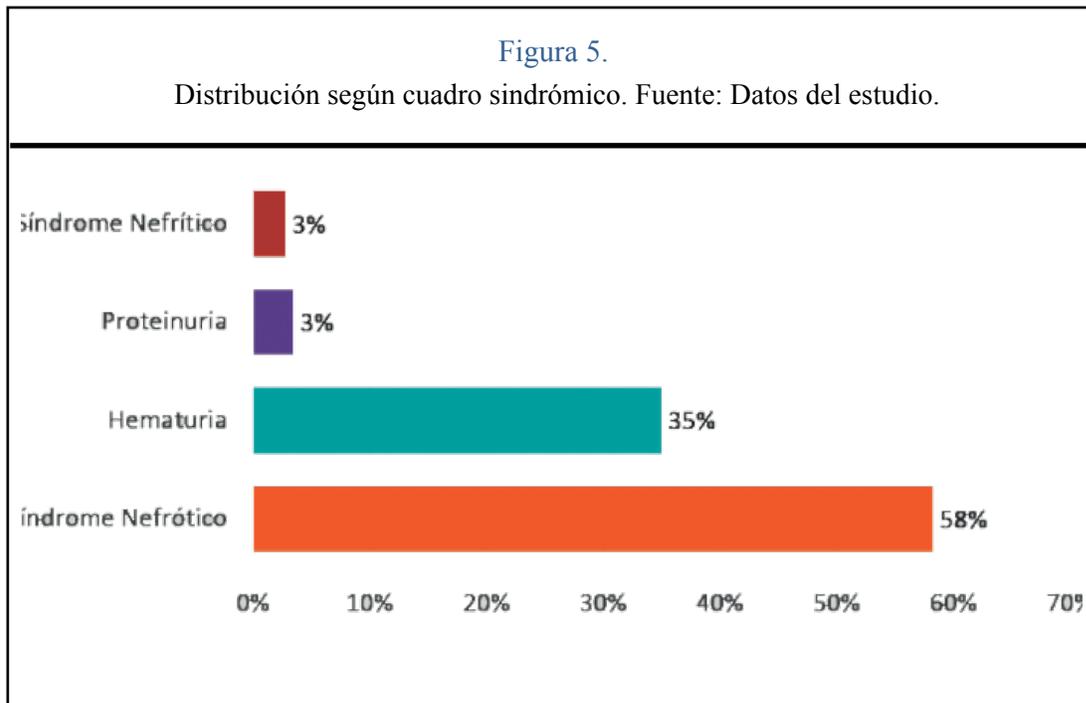
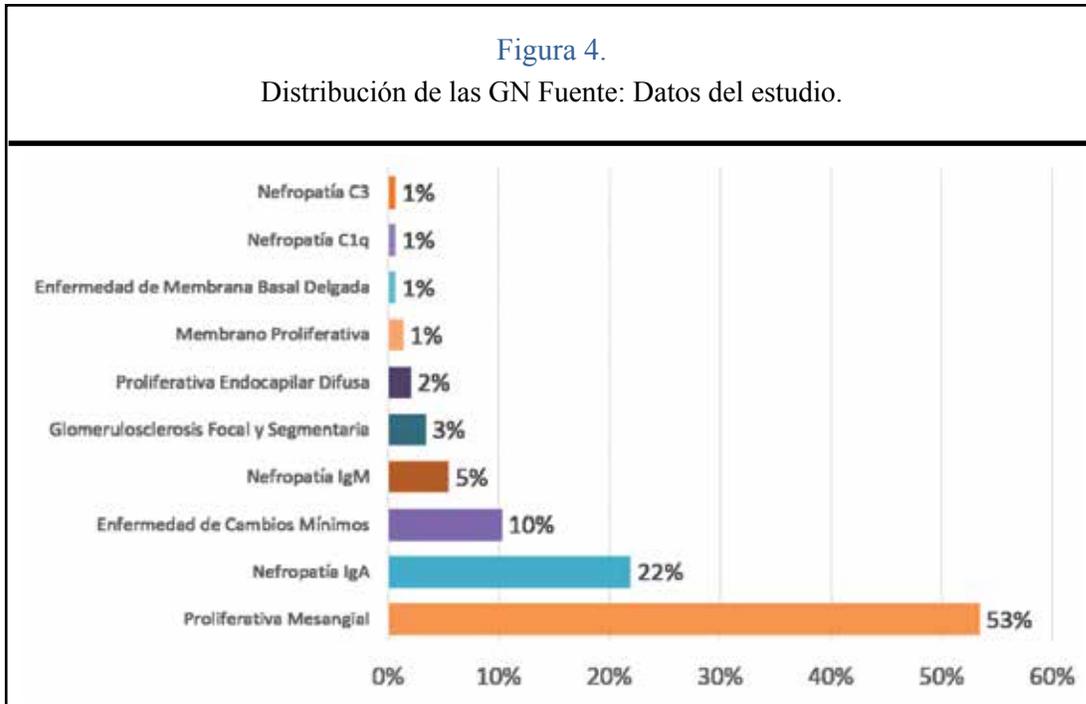
Las GN predominantes fueron las GN proliferativa mesangial y Nefropatía por IgA. El 50,79% de las niñas y el 55,42 % de los niños estudiados presentaron una GN proliferativa mesangial, y la Nefropatía por IgA afectó al 22% de las niñas y al 21% de los niños incluidos en el estudio.

Las GN por membrana basal delgada y la Nefropatía por C3 y C4 no se presentaron en niños de sexo masculino, mientras que la GN proliferativa mesangial y la Nefropatía por IgM, se presentaron en una mayor proporción en ese sexo, a pesar de lo cual al comparar las proporciones entre sexos de cada una



de las GN no se encontraron diferencias significativas ($W = -6,0$; $p\text{-valor} \geq 0,05$; $\alpha = 95\%$). Tampoco se pudo demostrar una asociación entre el sexo y la GN ($\chi^2 = 8,53$; $p\text{-valor} \geq 0,05$; $\alpha = 95\%$).

El cuadro sindrómico más habitual fue el Síndrome Nefrótico (58%), seguido de Hematuria (35%). El 59,04% (49 de 83) de las niñas y el 57,14% (24 de 63) de los niños presentaron Síndrome Nefrótico,



mientras que la Hematuria se manifestó en el 32,4% (27 de 83) de las niñas y el 38,1% (24 de 63) de los niños, incluidos en el estudio.

El Síndrome Nefrítico y la insuficiencia renal sólo se presentaron en pacientes de sexo masculino, mien-

tras que la hematuria y la proteinuria, se presentaron en una mayor proporción para el sexo femenino, pero sin diferencias estadísticamente significativas ($t = 0,0$; $p\text{-valor} \geq 0,05$; $\alpha = 95\%$). De la misma forma, al investigar una posible asociación entre el sexo y el

cuadro sindrómico, los resultados fueron estadísticamente no significativos ($\chi^2=4,173$; $p\text{-valor} \geq 0,05$; $\alpha = 95\%$).

Discusión

El síndrome nefrótico primario (SNP) es la manifestación clínicamásfrecuente de las Glomerulopatías primarias en la infancia. Siendo esta a su vez una causa frecuente de consulta al nefrólogo pediatra.

Generalmente afecta a niños de 1 a 6 años de edad. La incidencia anual de la enfermedad varía entre 2 y 7 casos nuevos en menores de 16 años^{7,8}.

Según datos del Grupo de Estudio Colaborativo Internacional sobre Enfermedades Renales Pediátricas (GECI)⁹, el 78% de los niños con síndrome nefrótico es corticosensible y en un 91,8% la histología demostró una lesión de cambios mínimos en la biopsia renal.

En una serie de 134 niños con SNP y biopsia renal con lesiones glomerulares mínimas, Gordillo et al¹⁰ encontraron su presencia con una distribución etaria entre los 9 meses y los 10 años de edad. La proporción de casos del sexo masculino al femenino es 2:1, igualándose en adolescentes y adultos. En GECI la distribución fue semejante^{10,11}.

En nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de SNP en el sexo masculino, similar a lo descrito por la literatura, al igual que los grupos etarios de presentación, siendo menos frecuente en mayores de 15 años.

Con respecto a la Nefropatía por IgA, su frecuencia geográfica varía en diferentes regiones del mundo. Se observa en más del 40% de las biopsias realizadas por enfermedad glomerular en Asia, comparada con el 20% en Europa y el 10% en Norteamérica. En Asia, es habitual realizar análisis a escolares y la biopsia renal se hace en pacientes con hematuria asintomática, lo cual permite una detección precoz de la enfermedad, lo que justificaría su mayor prevalencia^{12,13}. En nuestro estudio se encontró Nefropatía por IgA con menor frecuencia de lo reportado, al igual que la Nefropatía con cambios mínimos, aunque corresponde manifestar que existen diferentes criterios en los distintos centros que aportan sus da-

tos a Nefrored para indicar la realización de biopsia renal, lo cual podría generar un sesgo en los resultados, pudiendo poner en evidencia un diagnóstico tardío o un subregistro de la enfermedad.

Lo reportado con respecto a los hallazgos histopatológicos en los cuales la proliferación mesangial fue la más frecuente pero con una diferencia estadísticamente significativa a lo reportado por otras series, tales como Bolaños et al sobre 73 biopsias reportadas en Cali, Colombia en la que se encontró proliferación mesangial en un 46%¹⁴, la de Gordillo et al en México, sobre 213 biopsias que mostró la misma patente histológica en un 6%, Gulati et al¹⁵ al en una comunicación sobre 222 biopsias en la India, la encontraron en un 8%¹⁶, permitiría inferir la existencia de algún otro factor, ya sea genético, étnico, ambiental o nutricional que permita explicar las variaciones de las distintas formas de manifestación histológica de las glomerulopatías en diferentes lugares del mundo, lo cual amerita la realización de otras investigaciones para analizar estas variables de manera independiente.

En cuanto a la glomerulonefritis con proliferación endocapilar difusa, dada su buena evolución, con resolución espontánea y progresiva de todo el cuadro clínico, determina que escasamente un 2%¹⁷ llegue a la biopsia renal cuando se sospecha la posibilidad de secuelas a largo plazo, en nuestro estudio, su frecuencia resultó similar a las encontradas en otras series.

Como un aporte adicional a esta investigación, nuestro grupo infiere que la concreción de este registro de biopsias renales y sus hallazgos, generan una fuerte posibilidad de ampliarlo, dando origen a la creación del Registro de Glomerulopatías en niños en Colombia, cuya importancia es la de generar una base de datos nacionales, que permita establecer programas de tratamiento y prevención de las enfermedades glomerulares en nuestro país a fin de disminuir su progresión al estadio permanente.

Agradecimientos

A la doctora Zilac Espitaleta V. Nefróloga Pediatra Hospital Universitario San Ignacio por los aportes y correcciones de este artículo.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Bibliografía

1. Ortiz ER. Síndrome nefrótico pediátrico. In: Asociación Española de Nefrología Pediátrica, editor. *Protocolos de Nefrología*. Asociación Española de Pediatría; 2014. p. 283–301.
2. Pietrángelo C. Las Glomerulopatías. Enfoque Clínico-patológico. *Rev med interna* 2000;2(4). Available from: http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_02/03_05.htm
3. Fernández Fresnedo G. Glomerulonefritis primarias. *Nefrología al día*. p. 23–45.
4. Piña J, Saieh C. Hematuria en pediatría. *RevMedClin Condes*. 2009;20(6):904–10.
5. Luque A, Reyes A, Canal MJ, Gómez-Campdera FJ, Morales MD. Causas y progresión de la insuficiencia renal crónica en la infancia. *Nefrología*. 1988;8(3):265–72.
6. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014. Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M. [Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project]. *Nefrología* 2010 Jan [cited 2014 Dec 7];30(5):508–17.
7. Eddy A, Symons J. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:629-39.
8. Schlesinger E, Sultz H, Mosher W, Feldman J. The nephrotic syndrome: its incidence and implications for the community. *Am J Dis Child* 1968; 116:623-24.
9. Gofrey A, Barrat M. Responsive nephrotic syndrome. En: Barrat T, Adver E, Harmon W. *Pediatric nephrology* 7. Ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p 731-47.
10. Ingulli E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol*. 1991;5:393-7
11. Koch V, Gordillo G. Síndrome Nefrótico. En : Gordillo G, Exeni R, De La Cruz J Editores. *Nefrología Pediátrica* 3 Ed. Elsevier España; 2009 p 284-302
12. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al: The Oxford classification of IgA nephropathy : rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney International* .2009; 76 (5) : 534-45
13. Coppo R. Pediatric IgA nephropathy: clinical and therapeutic perspectives. *Seminars in Nephrology*. 2008 ; 1: 18-26.
14. Bolaños L, Castaño I. Características Clínicas e histopatológicas del síndrome nefrótico primario. *Colomb Méd* 2005 , 36; 1: 29-33
15. Gordillo PG, Garcia A, Mota HF. Síndrome nefrótico Ideopático. *Rev. Mexicana Pediatría* 1970, 39:121-126
16. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002; 17:404-08.
17. Mehls O, Rigden S, Ehrich JHH, Berthoux F, Jones EHP, Valderrabano F, on behalf of the EDTA-ERA Registry. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. The child-adult interface. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 1):22-36

Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento

Juan Pablo Córdoba¹, Kateir Mariel Contreras¹, Carolina Larrarte², Zilac Espitaleta¹, Luz Estela González³, Milton Ibarra⁴, Jorge Enrique Echeverri⁵, Martha Carrascal⁶, Luis Alfonso Valderrama⁷, Mayerly Prada⁸

¹Unidad Renal, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Unidad Renal RTS-Santa Clara, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia

³Nefrología Pediátrica, Fundación Cardio-infantil, Bogotá, Colombia

⁴Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Moncaleano, Neiva, Colombia

⁵Servicio de nefrología, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

⁶Nefrología Pediátrica, Fundación Clínica Infantil Club Noel. Cali, Colombia

⁷Nefrología, Centro Médico Imbanaco. Cali, Colombia

⁸Nefrología Pediátrica, Fundación Cardio-infantil, Bogotá, Colombia

Todos los autores son miembros del Grupo Colombiano de Interés en SHUa y enfermedades del complemento.

Resumen

El Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) es una enfermedad ultra-huérfana; más del 50% de los pacientes muere, necesita terapia de remplazo renal o sufre insuficiencia renal terminal dentro del primer año de diagnóstico. Con el tratamiento de soporte actual (plasmaféresis o infusión de plasma) 9-15% de los pacientes de SHUa mueren dentro del lapso de 1 año, después de una manifestación clínica de hemólisis. Las consecuencias severas de esta enfermedad refuerzan la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano. Las manifestaciones clínicas incluyen la tríada clásica de anemia microangiopática, trombocitopenia y daño a otros órganos, donde la insuficiencia renal es la manifestación más común, frecuentemente asociada a otras complicaciones tales como neurológicas, cardíacas y gastrointestinales.

Las mutaciones en las proteínas reguladoras del sistema del complemento son reconocidas como las causas de este síndrome; sin embargo, no se identifican en todos los pacientes con diagnóstico de SHUa. Existe una alta tasa de pérdida del injerto postrasplante renal, en aproximadamente 60% de los casos. La plasmaféresis, considerada como terapia de primera línea, no ha demostrado resultados satisfactorios a largo plazo. Desde el año 2011 está disponible en Colombia un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra el complemento a nivel C5 (eculizumab), medicamento único aprobado para el tratamiento del SHUa. Este tratamiento ha demostrado mejorar, de manera significativa, el pronóstico y la progresión de la enfermedad, y es considerado la primera línea de terapia hoy en día.

Palabras clave: Síndrome hemolítico urémico atípico. Complemento. Microangiopatía trombótica. Plasmaféresis. Eculizumab. Trasplante renal.

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, literature revision and consensus document. Diagnosis and treatment

Summary

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome is an ultra-orphan disease, more than 50% of patients die, need renal replacement therapy or have permanent renal failure within the first year of diagnostic. With current supportive care 9-15% of aHUS patients die within 1 year following a clinical manifestation of aHUS. Severe consequences of this disease reinforce the early diagnostic and treatment importance. Clinical manifestations of this disease include the classic triad of microangiopathic anemia, thrombocytopenia and end organ damage where the renal failure is the most common manifestation, although not the only one as neurological, cardiac and gastrointestinal complications are also apparent.

Mutations on the complement system regulating proteins are recognized as the cause of this syndrome; however they are not identified in all patients as new mutations are continuously being identified. It has a high rate post-transplantation graft loss in 60% of the cases. Most known therapy for this disease, considered as the first line therapy was plasmapheresis; however it shows very poor results. Since 2011 we have a recombinant monoclonal antibody targeted to the complement component C5 (eculizumab), the only approved for the treatment of aHUS, which has proven to significantly improve the disease prognosis and progression, and is considered the first line therapy.

Key words: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Complement. Thrombotic microangiopathy. Plasmapheresis. Eculizumab. Renal transplant

Introducción

Las microangiopatías trombóticas (MAT), descritas por Symmers en 1952, han sido clasificadas comúnmente como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU); definidas clínicamente por los órganos involucrados durante la presentación; en el SHU prevalece el trastorno renal mientras que en la PTT prevalece el compromiso del sistema nervioso central. A su vez, el SHU se ha dividido históricamente en 2 tipos; el típico, asociado a diarrea y el atípico (SHUa), no asociado a diarrea.

Con los avances en investigación y posibilidad de tratamiento diferente según cada entidad, no solo es posible hacer un diagnóstico más preciso sino que es necesario diferenciar entre PTT/SHU/SHUa. El descubrimiento de la deficiencia severa de ADAMTS-13 como causa de la PTT y de algunas mutaciones en el sistema del complemento en el caso del SHUa, además de la identificación de la *E. coli* entero invasiva como causa del SHU STEC, sugieren que el tratamiento de estas entidades debe ser diferente y dirigido a su causa. Se debe tener en cuenta que los pacientes con SHUa también pueden presentar dia-

rea, como una manifestación independiente, por lo tanto ya no se usan los términos de SHU con diarrea positiva o diarrea negativa ni son adecuados y deberían ser reemplazados por SHUa vs. SHU STEC.

El SHUa es una enfermedad ultra-rara, con una prevalencia de 3.3 pacientes por millón de habitantes, con comportamiento devastador, progresivo y potencialmente fatal debido a la activación sistémica no controlada del complemento¹⁻⁶. Nueve a quince por ciento de los pacientes mueren después del primer año de presentar la manifestación de MAT y hasta 33% de los pacientes con SHUa progresan a enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 (en la era pre-eculizumab)^{2,7}. Si bien el riñón es el órgano más frecuentemente comprometido, hasta el 63% de los pacientes de SHUa presentan otras complicaciones y daños orgánicos potencialmente fatales, que incluyen complicaciones neurológicas, gastrointestinales y cardiovasculares^{1,6,8-12}. Aquellos pacientes con SHUa que sobreviven a la manifestación clínica inicial, experimentan con frecuencia un deterioro significativo de la calidad de vida y riesgo de morbilidad adicional y mortalidad prematura^{1,2,6,13}.

Con el objetivo de elaborar un documento actualizado para el diagnóstico, identificación y tratamiento

de pacientes con SHUa en nuestro país, se realizaron 2 reuniones presenciales por el grupo de investigadores interesados, se dividieron los temas a abordar en 4 grupos diferentes (fisiopatología y diagnóstico, mutaciones genéticas, tratamiento y trasplante renal). Se socializó el material recolectado y los documentos analizados con todo el grupo, y se realizaron recomendaciones para cada área de interés. El presente documento recoge las principales conclusiones y recomendaciones de dichas reuniones y grupos de trabajo.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de la literatura disponible, para la realización de este trabajo, se realizó con el siguiente término MESH “*Atypical hemolytic uremic syndrome*”. No se limitó por edad, idioma, diseño del estudio, ni año de publicación hasta el 31 de diciembre de 2013. Se consultaron las Bases de datos MEDLINE, TripData Base, EMBASE, Google académico.

Elegibilidad de los estudios: se decidió incluir artículos originales, sin importar tamaño de muestra ni periodo de seguimiento, no se limitó por año de publicación, idioma, ni tipo de estudio. Se incluyeron reportes de casos, series retrospectivas y publicaciones en congresos académicos. De los 181 ítems encontrados se analizaron 166 (inglés y humanos), escogiendo las 57 referencias utilizadas por considerarse las de mayor relevancia para el tema a tratar.

Fisiopatología y abordaje diagnóstico del SHUa

Fisiopatología

Para entender la fisiopatología de esta enfermedad es necesario comenzar por entender el sistema del complemento y su rol en la generación de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas.

Sistema del complemento y daño endotelial subsecuente

El sistema del complemento es una compleja red de proteínas plasmáticas que hacen parte de la inmunidad innata. Es responsable de la defensa contra los

microorganismos mediante funciones de opsonización, quimiotaxis y fagocitosis. El objetivo final del sistema del complemento es la lisis de los microorganismos a través del llamado complejo de ataque a la membrana (CAM). Figura 1.

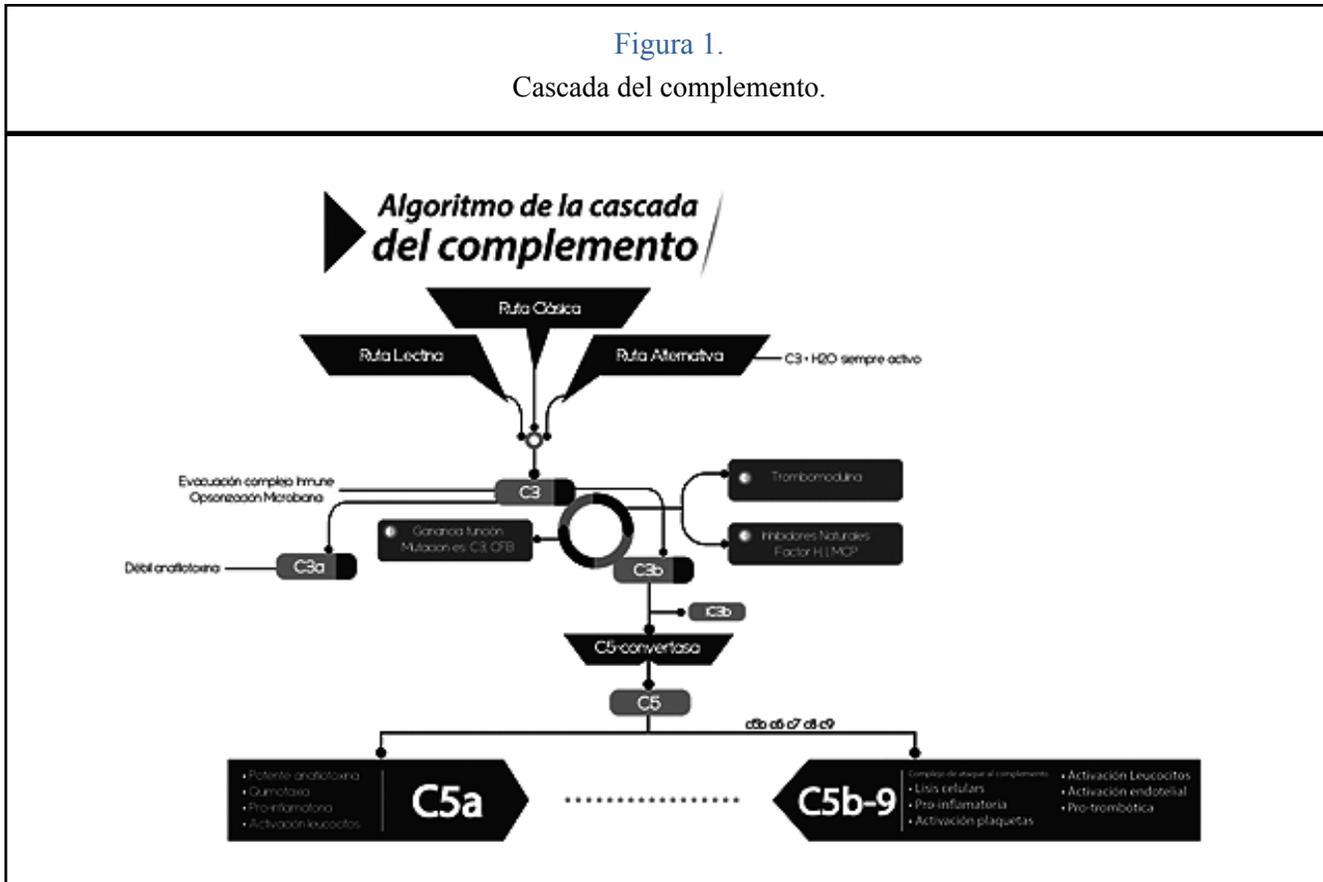
Los componentes del complemento se producen en el hígado, circulan en el plasma en forma inactiva y son activados por tres vías: vía clásica, vía de la lectina y vía alterna. Describiremos brevemente cada una de ellas, aclarando que es el trastorno en la regulación de la ruta alterna lo que induce la manifestación clínica del SHUa.

La vía clásica del complemento se inicia con el reconocimiento de patógenos o alteraciones en la superficie celular, formándose el complejo antígeno y anticuerpo con la posterior unión de C1q; la vía de la lectina es activada por la unión de los residuos de lectina a los residuos de manosa. Las dos vías convergen en la escisión de C4, formando C3 con vertasa (C4b/C2a), responsable de la escisión de C3 a C3a y C3b, induciendo la activación de la ruta terminal.

La vía alterna se encuentra activa constantemente por la activación espontánea de C3, un proceso llamado “tickover”. Esto permite que el sistema del complemento sea “activado” y responda rápidamente al trauma e infección. La vía alterna se amplifica rápidamente por las proteínas amplificadoras de complemento, tales como las endotoxinas, inmunoglobulinas (Ig) agregadas y polisacáridos, lo que implica la participación del sistema properdin (factor B y D, y properdin P). En la vía alterna, la C3 convertasa está formada por C3b/Bb y escinde el C3, resultando en un ciclo de retroalimentación positiva, amplificando la activación del complemento a través de las otras rutas.

Las 3 vías convergen para producir C3b y activar la vía final del complemento. C3b desempeña un papel central en el complemento ya que puede recubrir las superficies celulares y funcionar como opsonina en las paredes de los microorganismos. Adicionalmente, se une a la C3 convertasa para crear la C5 convertasa (C4b/C2a/C3b y C3b/Bb/C3b), y dividir C5 en C5a y C5b. En este proceso se liberan C3a y C5a que son quimio-tácticos de leucocitos y plaque-

Figura 1.
Cascada del complemento.



tas, activan la ruta de la coagulación y participan en la activación endotelial. C5b inicia la vía final del complemento uniéndose a C6-C9 para conformar el complejo de ataque a la membrana (CAM) en la superficie de las células objetivo. Finalmente, como se comentó anteriormente, C3b puede unirse con el factor B y el cofactor D y producir la C3 convertasa alterna que escinde más C3 a C3b, creando una amplificación.

El mecanismo de ensamble del complemento está firmemente controlado por proteínas inhibitorias ubicadas en las membranas de las células huésped, cuyo objetivo es protegerlos de una inadecuada activación celular y su lisis. Esto permite que se logre la homeostasis, con una efectiva destrucción de los organismos extraños previniendo el daño del propio huésped. Los mecanismos reguladores son:

- Factor I (CFI): serina proteasa que realiza la fragmentación de C3b transformándolo en C3b inactiva.

- Factor H (CFH): reconoce C3b en la superficie celular a través del extremo C-terminal, es cofactor de la actividad de CFI a través de la región N-terminal y favorece la disociación de C3 convertasa (aceleración del deterioro) a C3b/Bb.
- La proteína del cofactor de la membrana (PCM): es una proteína transmembrana que actúa como cofactor del Factor I, el cual realiza la escisión de C3b y C4b depositada en la superficie de la célula huésped. Está compuesta por 4 áreas SCRs Sushi extracelular N-terminal, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática C-terminal. Las áreas SCRs Sushi 3 y 4 son responsables de la regulación del complemento⁴.
- La trombomodulina (THBD) es una proteína con función anticoagulante que se encuentra involucrada en la generación del inhibidor (carboxipeptidasa B) de la fibrinólisis mediada por la trombina, la cual escinde C3a y C5a. La THBD se une a

C3b acelerando su inactivación por el Factor I en presencia del factor H.

- El factor de aceleración del deterioro (DAF/CD55): es una glicoproteína anclada a fosfatidilinositol que previene la formación de C3b/Bb y acelera su destrucción.
- Protectina o CD59: una glicoproteína anclada a fosfatidilinositol la cual previene la unión y polimerización de C5b-C8 a C9 para formar el CAM.

Disregulación del complemento

El SHUa es una enfermedad del sistema del complemento¹. La vía alterna siempre está “encendida” y puede auto-amplificar su actividad bajo condiciones de trauma, infecciones y lesión para brindar una respuesta inmune y hematológica inmediata. Adicionalmente, las infecciones gripales, la gestación u otras condiciones y tratamientos médicos, pueden estimular aún más la actividad del complemento, generando una amplificación significativa del mismo. En los individuos sanos, las células propias se protegen de la actividad y amplificación permanente del complemento a través de un conjunto regulado de inhibidores^{3,15,16}. Los pacientes con SHUa carecen intrínsecamente de los reguladores del complemento (activadores e inhibidores de las proteínas) que protegen las células y los tejidos, lo cual induce los efectos crónicos nocivos de un sistema del complemento hiperactivo^{1,3,14,15}.

Existen reportes de la actividad anormal del complemento en los pacientes con SHUa y de la amplificación no controlada de manera eficiente como resultado de la pérdida de las proteínas reguladoras del complemento. De hecho, la actividad del complemento es cerca de 4 a 6 veces más alta en los pacientes con SHUa^{17,18}. Esta permanente activación resulta en daño tisular a través de diferentes mecanismos: altera el fenotipo fisiológico tromborresistente de las células endoteliales, aumenta los depósitos de cantidades sublíticas de CAM, aumenta la exocitosis de la P-selectina y la exposición al factor de von Willebrand (vWF), dado que la expresión de los cuerpos de Weibel Palade aumenta durante la activación y daño endotelial, aumenta la expresión del factor tisular, causa la pérdida de la superficie anti-

coagulante de los proteoglicanos de heparán sulfato, alterando el citoesqueleto con retracción celular y exposición de la matriz extracelular procoagulante, aumenta la liberación de prostanoïdes, leucotrienos y citocinas incrementando el reclutamiento de leucocitos y la activación y migración transendotelial.

Los depósitos de C3b y C9 también aumentan en la superficie plaquetaria al igual que CD 40L y P-selectina, los cuales son marcadores de la activación y de la secreción de gránulos, llevando a una activación y agregación plaquetaria prematuras. Si este proceso no se detiene, se convierte en un círculo vicioso que induce daño endotelial y trombosis microvascular secundaria a inflamación y a una continua activación del complemento. Entendiendo el rol del complemento, el SHUa es el prototipo del trastorno de su falta de regulación y la explicación de la diversidad de las manifestaciones clínicas y la agresividad de la misma, así como del componente de enfermedad crónica, con sus implicaciones de morbilidad y mortalidad prematura.

La disregulación de las proteínas del complemento y la consecuente activación del sistema, generan daño celular a nivel endotelial favoreciendo un estado inflamatorio, de agregación plaquetaria y estenosis vascular. Dicha estenosis se manifiesta por la presencia de microtrombos en la microcirculación sistémica. Es importante resaltar que el principal mecanismo de la estenosis vascular en esta entidad es secundario al daño endotelial, que induce los coágulos ricos en fibrina distintivos de los dePTT que son ricos en plaquetas debido a extensos múltímeros circulantes de vWF.

Patología

El término MAT (microangiopatía trombótica) significa un daño histológico de arteriolas y capilares, caracterizado por el engrosamiento e inflamación de la pared vascular, el desprendimiento de las células endoteliales, el alargamiento subendotelial ocasionado por los depósitos de proteínas y el material de la lisis celular y la presencia de trombos plaquetarios que ocluyen los espacios vasculares. No es necesaria una biopsia para el diagnóstico de MAT, esta puede sospecharse por la disminución del recuento plaque-

tario o trombocitopenia, y la presencia de hemólisis (medida por el aumento de los niveles de LDH o por niveles indetectables de haptoglobina) y la presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica (FSP). La MAT puede presentarse de forma sistémica y los pacientes con SHUa con frecuencia demuestran una lesión orgánica extra renal.

Presentación clínica

Los datos referentes a la presentación clínica del SHUa son limitados debido al número de pacientes. Esta patología afecta a niños y adultos, con casos reportados desde el período neonatal. La distribución hombre:mujer es equitativa en la infancia, pero tiende a predominar en las mujeres en la vida adulta. Los eventos infecciosos como las infecciones del tracto respiratorio superior o la gastroenteritis son disparadores de la enfermedad, en aproximadamente la mitad de los pacientes. Aunque la asociación con diarrea se presenta en el SHU-STEAC, hasta 24% de los casos de SHUa presenta antecedentes de diarrea. No está claro si el evento diarreico es un disparador o una consecuencia de la MAT. 21% de las mujeres presentan su primera manifestación durante la gestación, la mayoría de ellas (79%) en el período posparto²⁸.

Una historia clínica completa es fundamental, pues los síntomas son inespecíficos: palidez, hiporexia, vómito, fatiga, somnolencia, compromiso de volúmenes urinarios, edemas. Los pacientes pueden presentar hipertensión marcada e inclusive encefalopatía posterior reversible e insuficiencia cardíaca. De hecho, estudios clínicos que involucraron a 67 pacientes han demostrado que 75%, 60%, 40%, 34% y 46% de los pacientes tenían síntomas cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicos, trombos extra-renales y complicaciones pulmonares, respectivamente⁵⁰.

Paraclínicos

El SHUa se caracteriza clínicamente por anemia hemolítica microangiopática (descenso de la hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, haptoglobina baja o indetectable, esquistocitos en FSP,

prueba coombs negativa), trombocitopenia (plaquetas <150000 o una rápida disminución) y lesión renal aguda (hematuria, proteinuria o disminución de la función renal). Hay que tener en cuenta que el SHUa es una enfermedad sistémica que afecta el endotelio de cualquier órgano.

Diagnóstico del SHUa

Identificación de la MAT.

El primer paso comienza con la sospecha clínica ante la presentación o antecedentes previos de la MAT. La MAT puede estar definida por parámetros hematológicos, con pruebas diagnósticas que confirmen el consumo plaquetario expresado portrombocitopenia (plaquetas <150 x10⁹/L) o la disminución en los recuentos plaquetarios (definida como una disminución >25%). Además, de la activación plaquetaria, se reporta evidencia de hemólisis. Se puede identificar la hemólisis por una elevación de la LDH por encima del límite normal secundario a la fragmentación de glóbulos rojos, la presencia de esquistocitos en el FSP, valores de hemoglobina bajos o niveles de haptoglobina indetectables¹⁹.

La mayoría de los pacientes con SHUa cursan con una tríada compuesta por:

1. Hemólisis microangiopática
2. Alteración plaquetaria
3. Daño de órgano blanco:
 - Alteración renal, daño orgánico reconocido con mayor frecuencia en el SHUa: disminución de la tasa de filtración glomerular con o sin alteración del volumen urinario o necesidad de terapia de remplazo renal.
 - Anormalidades en el análisis de orina sugestivos de patología glomerular (proteinuria o hematuria).
 - Otros síntomas de daño o compromiso orgánico que pueden presentar los pacientes con SHUa^{2,12,20}.
 - Neurológicos (20-48%): convulsiones, desorientación, irritabilidad, diplopía, ceguera cortical, hemiparesia, estupor, coma, entre otros.

- Gastrointestinales (37%): diarrea (30%) y otros síntomas tales como colitis, náusea, vómito o dolor abdominal.
 - Cardiovasculares(3-5%): infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, HTA y vasculopatía isquémica periférica.
 - Insuficiencia de múltiples órganos (5%): pancreatitis, SNC, hemorragia gastrointestinal, hemorragia alveolar y compromiso hepático.
 - Alteraciones de la permeabilidad vascular: ascitis, edema pulmonar, edema cerebral y hemorragia pleural.
- Neoplasias.
 - Acidemia metilmalónica con homocistinuria.
 - Trasplante de médula ósea.
 - Medicamentos: quinina, mitomicina C, gemcitabina, cisplatino, radiación con yodo, interferón, clopidogrel, mitomicina, inhibidores de la calcineurina, sirolimus, valaciclovir, contraceptivos orales, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y tirosina quinasa (sunitinib, imatinib y dasatinib).

Evaluación de causas secundarias de MAT o coexistentes de SHUa

Existen condiciones específicas que han aumentado la probabilidad de coexistir o manifestarse con SHUa o PTT debido a su activación y amplificación del complemento. El SHUa se identifica normalmente en el contexto de una condición coexistente, como lo evidencia la observación de que aproximadamente el 70% de los pacientes con SHUa en el Registro Internacional SHUa/PTT fueron identificados con coexistencia de otras enfermedades o condiciones². Las condiciones que frecuentemente coexisten con el SHUa y que pueden enmascararlo son la hipertensión arterial maligna, inducido por medicamentos, el LES y el embarazo. La presencia de estas condiciones no descarta el SHUa. La historia de MAT recurrente o la historia familiar deben generar sospecha de SHUa y de trastornos de los reguladores del complemento.

Existen varias condiciones que también pueden presentarse con la MAT, estas incluyen:

- Estado de embarazo o parto: síndrome HELLP.
- Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF) y escleroderma.
- Infección por VIH, H1N1 o neumococo.
- Hipertensión arterial maligna.
- Glomerulopatías.

Medicamentos que inducen MAT (trasplante renal): existen ciertas categorías de medicamentos implicadas en el desarrollo de la MAT a través de una toxicidad directa a las células endoteliales^{21,22}. Los inhibidores de la calcineurina y algunos agentes quimioterapéuticos pueden inducir activación endotelial y causar MAT auto limitada (MAT inducida por el medicamento) pero también pueden ser el desencadenante de un SHUa de base. Los antecedentes de trasplante y del uso de inhibidores de la calcineurina se encuentran en 24% de los pacientes con SHUa con condiciones coexistentes². Si con la suspensión del medicamento no se normaliza la LDH ni el recuento plaquetario, debe considerarse que el paciente tenga una MAT de otro origen y, por lo tanto, alta sospecha de SHUa.

Hipertensión maligna o severa: la hipertensión maligna puede inducir SHUa. Existe evidencia de que la hipertensión maligna o severa puede inducir activación plaquetaria y daño endotelial. Aproximadamente, 30% de los pacientes con hipertensión maligna presentarán evidencia de MAT²⁴. El Registro Internacional de SHUa/PTT reportó una asociación entre SHUa e hipertensión maligna como una enfermedad coexistente². Se han evidenciado mutaciones de las proteínas del complemento en estos pacientes con hipertensión maligna y coexistencia con SHUa².

LES: el SHUa puede ser diagnosticado en pacientes con LES². En este, el complemento está activado, induciendo lesión e inflamación celular y generando

riesgo de desarrollo de MAT. Se ha reportado MAT en 1-4% de los pacientes con LES. Los reportes de autopsias indican una prevalencia de MAT de 14% en estos pacientes, lo que sugiere que la MAT se pasa por alto en esta condición²⁵. Los pacientes con LES y MAT o ERC estadio 5 tienen un riesgo de muerte 3 a 4 veces mayor que los pacientes con LES sin MAT o insuficiencia renal²⁶.

Período posparto o embarazo: el SHUa es causa de MAT en el tercer trimestre de la gestación o en el posparto². El embarazo está asociado con una activación sistémica del complemento para proteger tanto a la madre como al feto de posibles infecciones. De hecho, se ha demostrado que los niveles de las proteínas anafilotoxinas C3a, C4a y C5a son más altos en las mujeres embarazadas que en las no embarazadas, cerca de 2, 4 y 3 veces más, respectivamente²⁶. El embarazo precede a la presentación clínica del SHUa en 10% de las mujeres y puede desenmascarar el SHUa^{28,29}. El SHUa relacionado con el embarazo ha sido reportado en el Registro Internacional SHUa/PTT, y se encuentran anomalías del complemento en 86% de estas pacientes². El pronóstico es malo, con más de dos tercios de las pacientes llegando a ERC estadio 5, en su mayoría en el mes siguiente al inicio de la manifestación. Adicionalmente, las pacientes embarazadas con una mutación subyacente de los factores reguladores del complemento también pueden presentar síndrome HELLPo preeclampsia severa³⁰.

La solicitud de exámenes para evaluar todo lo anterior depende de la sospecha clínica según la información suministrada por el paciente o según su grupo etario.

Diagnóstico de SHUa basado en la exclusión de otras etiologías de MAT

Considerando la similitud del compromiso multisistémico de las MAT, es importante descartar la presencia de PTT y SHU-STEPC en el paciente con clínica de microangiopatía trombótica, para confirmar el diagnóstico de SHUa. En los pacientes con actividad de ADAMTS-13 >5% y prueba STEC ne-

gativa debe considerarse la posibilidad de SHUa o microangiopatía trombótica secundaria.

Evaluación de la actividad de ADAMTS-13

Debido a que las manifestaciones clínicas del SHUa pueden superponerse con las de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), este debe ser uno de los principales diagnósticos diferenciales. Anteriormente, se consideraba que el diagnóstico de PTT se basaba en la presencia de alteraciones neurológicas, mientras que el diagnóstico de SHUa se basaba en la presencia de compromiso renal. Sin embargo, 47% de los pacientes con SHUa tienen deterioro neurológico. Por lo tanto, la diferenciación de estas enfermedades no debe basarse únicamente en las manifestaciones clínicas. En este punto es importante la medición de la actividad de ADAMTS-13. El desarrollo de MAT en la PTT se debe a una deficiencia severa de la actividad de ADAMTS-13 (<5-10%). La disminución severa de la actividad de ADAMTS-13 <5% confirma el diagnóstico de PTT y descarta el SHUa. Siempre se debe tomar la prueba en suero antes de iniciar plasmaféresis terapéutica o infusión de plasma (PF/IP) para garantizar una medición precisa de la actividad de ADAMTS-13 ya que el plasma usado en estas terapias tiene ADAMTS-13 y altera los resultados.

En casos en los que la muestra de sangre para evaluar actividad de ADAMTS-13 ha sido tomada después de iniciar la terapia con PF/IP o cuando no hay disponibilidad de la prueba, podría realizarse la aproximación diagnóstica basada en el resultado del recuento plaquetario y creatinina sérica. A este respecto, 4 estudios han sugerido que un nivel de creatinina sérica mayor a 1,69 mg/dL o un recuento plaquetario mayor a $30 \times 10^9/L$ podría excluir el diagnóstico de deficiencia severa de ADAMTS-13³¹⁻³⁴. De esta manera, las características de los laboratorios pueden diferenciar entre SHUa y deficiencia severa de ADAMTS-13, es decir PTT.

Síndrome hemolítico urémico-STEPC

El SHU-STEPC es provocado por la *Shigatoxina* producida por la *Escherichiacoli* o *Shigella dysente-*

riae y debido a que la manifestación de la infección ocasionada por estas bacterias es diarrea, esta enfermedad se conocía anteriormente como SHU-D+ (D, de diarrea). Sin embargo, 30% de los pacientes con SHUa presentan diarrea, y algunos pacientes con SHU-STECS no la tienen, por lo tanto, esta designación basada en la presencia o ausencia de este síntoma es incorrecta. Lo que orienta el diagnóstico de SHU-STECS es la detección de esta toxina o un cultivo positivo de STECS, por lo que todos los pacientes que presentan síntomas de MAT deben ser tamizados.

La sospecha clínica de SHUa debe ser mayor si el

paciente presenta un cuadro de MAT sin diarrea o si presenta diarrea con alguno de los siguientes:

- Menos de 6 meses o más de 5 años de edad.
- SHU recurrente.
- Sospecha de SHU previo.
- MAT anterior no explicada.
- MAT Postrasplante.
- MAT asociado al embarazo (posparto).
- SHU familiar no sincrónico.
- C3 persistentemente bajo.

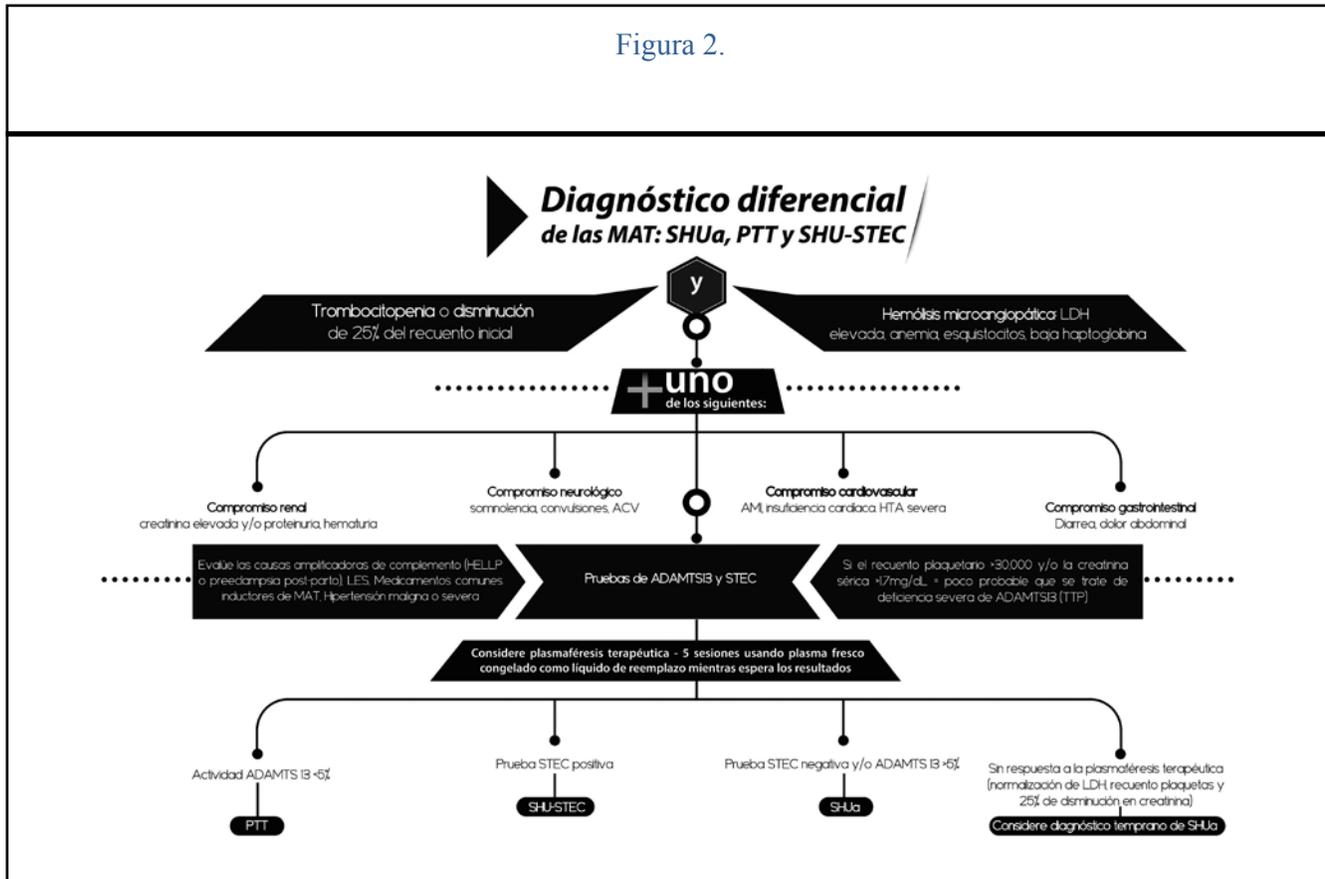
Recomendaciones acerca del diagnóstico de SHUA

1. Reconozca tempranamente la presencia de MAT, basado en la clínica y por la presencia de:
 - a. Anemia hemolítica microangiopática.
 - b. Trombocitopenia o descenso del recuento plaquetario en un 25%.
 - c. Lesión de órgano blanco, renal, cardiovascular, neurológico, etc. (Recordar que en el SHUA el daño renal está presente en la mayoría de los casos asociado a alteración en la TFG, requerimiento de terapia de soporte renal o presencia de hematuria o proteinuria en el uroanálisis).
2. Evalúe condiciones amplificadoras del complemento como factores desencadenantes (embarazo, LES, trasplante, cáncer, medicamentos, infecciones)
3. Se recomienda, siempre que estén disponibles, realizar pruebas confirmatorias de SHU –STECS (Cultivos, PCR o Elisa) y de PTT (deficiencia de actividad de ADAMTS-13) a todos los pacientes con MAT.
4. En caso de no disponibilidad de realizar la actividad de ADAMTS-13:
 - a. Sospeche MAT secundaria a deficiencia severa de ADAMTS-13 (actividad menor al 5%) cuando tenga trombocitopenia severa (menor de 30.000 plaquetas) o compromiso renal no severo (creatinina sérica menor de 1,7 mg/dl).
 - b. Sospeche MAT por SHUA en el paciente que no hay normalización hematológica o disminución del 25% de los niveles séricos de creatinina después de 5 sesiones de plasmaféresis.
5. Sospeche siempre SHUA en el paciente que presente:
 - a. Episodios recurrentes de MAT
 - b. Antecedente familiar de SHUA
 - c. Niño menor de 6 meses con MAT
 - d. Presencia de MAT sin enfermedad diarreica
 - e. MAT asociada a complemento bajo especialmente C3
6. Las pruebas moleculares de detección de anomalías genéticas de factores del complemento son deseables mas no son indispensables para el diagnóstico de SHUA.

Algoritmo diagnóstico

Propuesta del Grupo Colombiano de Consenso para el enfoque del diagnóstico de SHUa

Figura 2.



Rol de las pruebas genéticas

La genética del complemento ha contribuido con nuestro conocimiento sobre el SHUa². Recientes estudios han establecido que, aproximadamente, 40-60% de los pacientes de SHUa son portadores de mutaciones específicas en los genes del complemento y que estas mutaciones causan la disregulación de la vía alterna del complemento^{2,35}. Esta disregulación puede ser producida tanto por una disminución en la actividad de las proteínas reguladoras, como por la actividad anormalmente elevada de C3-convertasas, es decir, mutaciones con ganancia de función y otras con pérdida de función. Las mutaciones descritas a

la fecha involucran el factor H (20-30%), MCP (5-15%), factor I (4-10%), C3 (2-10%), factor B (1-4%) y THBP (3-5%) y hasta en 12% de los casos, se ha identificado más de una mutación en el complemento^{2,34}. La penetración es incompleta y, aproximadamente, 50% de los portadores de mutaciones factor H(CHF) o MCP no desarrollan la enfermedad. Las razones no son claras, existen variantes genéticas que influyen sobre este hecho, haplotipos de riesgo no relevantes para la ocurrencia de la enfermedad y disparadores ambientales, tales como la gestación, las infecciones virales, cáncer, trasplante de órganos y ciertos medicamentos^{34,36}.

El primer caso familiar se reportó en gemelos monogigotos en 1965. En 1973 se reportó la disminución de los niveles séricos de C3 en 5 pacientes con SHU severo. La asociación del SHUa con bajos niveles de CFH en plasma fue reportada por primera vez en 1981; sin embargo, fue solo hasta 1998 cuando Warwicker et al., estudiaron 3 familias con SHUa y establecieron la relación entre el SHUa y el locus que regula la activación del complemento en el cromosoma 1q32 donde se localizan los genes de CFH y MCP^{2,7}; ellos demostraron una mutación heterocigota en SCR 202. Posteriormente, se han demostrado múltiples mutaciones en los genes relacionados con CHF (CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5) que se encuentran localizados muy cerca y comparten muchas de sus propiedades funcionales. Se han reportado casos de genes híbridos CFH/CFHR4; estos muestran una actividad normal en su fase líquida pero pierden su función reguladora del complemento en la superficie celular. Los niveles de C3 se encuentran disminuidos en 30-50% de los pacientes con mutaciones heterocigotas del CFH^{2,7}.

En 2003, Richards et al., reportaron la primera mutación de MCP, 2 mutaciones en 3 familias, una delección 6bp c.822T>C, causando esta última un cambio de serina por prolina, induciendo la disminución de la unión de C3b³⁷. Posteriormente, se han identificado más de 40 mutaciones diferentes en esta proteína² las cuales han sido clasificadas como tipo I (75%) en las que la expresión en la superficie celular está disminuida, y tipo II (25%) con una expresión normal, pero con una disminución de la actividad reguladora del complemento^{7,38}. En la mayoría de los casos, los niveles de C3 son normales, sin embargo, el registro italiano reportó una disminución del nivel de C3 en 27% de los pacientes, lo que sugiere que estos pacientes tenían una mutación coexistente que explica la activación del complemento en la fase líquida³⁹. Las mutaciones de MCP son más frecuentes en los niños que en los adultos y en los pacientes trasplantados. Esta mutación tiene mejor pronóstico comparada con las otras, con una tasa de reincidencia postrasplante renal de 20%, atribuyéndose este comportamiento al hecho de que las células del riñón trasplantado no tienen el defecto genético del paciente^{2,40}.

Las mutaciones del CFI fueron descritas, por primera vez, en 2004 en 3 pacientes; a la fecha se han descrito más de 40 mutaciones, todas ellas heterocigotas. Estas producen una alteración en la secreción de la proteína o una alteración en la actividad del cofactor que altera la degradación de C3b/4b en la fase líquida y en las superficies celulares. 20-30% de los pacientes presentan una disminución en las concentraciones séricas de C3, sus niveles en suero se encuentran disminuidos en una tercera parte de los pacientes. La tasa de reincidencia postrasplante renal ha sido descrita en 45-80% de los casos^{2,7,36}.

En 2007 y 2009 Goicoechea de Jorge y Roumenina reportaron 4 mutaciones del CFB heterocigotas, estas están asociadas a una ganancia en la función, lo que permite una unión excesiva a C3b induciendo una mayor estabilidad y actividad de C3 convertasa. Estas mutaciones se asocian a niveles muy bajos de C3 y la tasa de reincidencia postrasplante es de 100%².

C3 es la piedra angular del sistema del complemento, las primeras mutaciones reportadas se localizan en las cadenas alfa y beta; en 2008, Frémeaux-Bacchi reportó 9 mutaciones de C3 en 14 pacientes de 11 familias, incluyendo una mutación p-R570W. Algunas disminuyen la capacidad de C3 para unirse a MCP, generando una convertasa mutante resistente a la escisión por CFI. Al igual que en los otros factores, se están descubriendo diferentes mutaciones de esta proteína^{2,7}. Los niveles de C3 en plasma son bajos en 70-80% de los pacientes y el riesgo de recurrencia postrasplante es de 40-70%².

Las mutaciones de THBD son las que se han descrito más recientemente; se demostraron en una cohorte italiana de 13 pacientes. La THBD se une al C3b y al CFH y acelera la inactivación de C3b por CFI. En casos de mutación, su capacidad de descomponer C3b se encuentra disminuida. Los niveles de C3 están bajos en la mitad de los pacientes y no se ha determinado el riesgo de recurrencia postrasplante^{34,41}.

Las alteraciones funcionales adquiridas del CFH debido a anticuerpos dirigidos contra la región C-terminal fueron descritas en el 2006. Las IgG contra el CFH SCR19 y 20 inhiben la unión del CHF a C3b y aumentan las concentraciones en las superficies celulares^{2,37}. 90% de los pacientes con anticuerpos

anti-CFH tienen deficiencia absoluta de CFHR1 y CFHR3, lo que sugiere que esta delección desempeña un rol patogénico en el desarrollo de estos anticuerpos. Los pacientes también pueden presentar mutaciones en otros componentes del complemento y en el 40-60% de los casos presentan disminución en los niveles de C3. Se han descrito hasta en 10% de los casos de SHUa².

10-12% de los pacientes presentan mutaciones en más de un componente genético; esto significa que la coincidencia de diferentes factores genéticos es determinante para el desarrollo del SHUa (teoría de múltiples *hits*)³⁷.

Dada la extensa variedad de mutaciones y la incompleta penetración de las mismas, los síntomas y la edad de inicio son diferentes, inclusive dentro de la misma familia, y calcular el riesgo de la enfermedad en personas cuyos familiares sufren de SHUaes, hasta el momento, de gran dificultad. En la cohorte pediátrica de Francia se observó una edad de inicio temprano en los pacientes con mutaciones del CFH (promedio 6 meses, 3 días a 3.6 años) y del CFI (promedio 2 meses, 1 día a 3.8 años), mientras que el inicio en niños mayores de 1 año fue más frecuente en los casos de mutaciones de la MCP2. Los anticuerpos anti CHF son más frecuentes entre los 7 y los 11 años^{2,7}.

Se debe realizar una medición de los niveles en suero y la secuencia genética en laboratorios de referencia experimentados en este proceso (Tabla 1).Las

muestras de sangre deben tomarse antes de iniciar el tratamiento con PF/IP, exceptuando la expresión deMCP en los leucocitos periféricos, la cual no se ve afectada por esta terapia. En el caso de las mutaciones homocigotas, todos los pacientes presentan disminución de todos los niveles de factor H (<1% -normal 70-130%), C3 (<40-170mg/dL - normal 660-1250mg/dL), factor B (17-70mg/L – normal 90-320mg/L), y CH50 (<10-24%- normal 70-130).En pacientes con mutaciones heterocigotas se pueden encontrar niveles bajos o normales, por ejemplofactor H (30-55%), C3 (240 a 834 mg/dL), factor B (55 a 250 mg/L), y CH50 (59 a 124%)⁴².

En todos los pacientes con sospecha clínica de SHUa se deben medir los niveles de C3 y C4 en suero.

Más del 70% de los pacientes con mutaciones del CFH, CFI, C3 o THBDo con anticuerpos anti CFH desarrollan ERCo mueren con el primer episodio o dentro de los 3 años después de su manifestación. Los pacientes con mutaciones de la MCP tienen más reincidencias; sin embargo, tienen un mejor pronóstico a 3 años que todos los otros grupos⁶. La mortalidad es mayor en niños que en adultos (6.7% vs. 0.8% a 1 año p=0.02) pero la progresión a ERC después del primer episodio es más frecuente en los adultos(46% vs. 16% p<0.001)³⁴.

Las pruebas genéticas y las pruebas del complemento en suero no son indispensables para hacer el diagnóstico de SHUa. La razón de esto es que, aproximadamente, 30% a 50% de los pacientes de SHUa

Tabla 1.

Técnicas de medición de los componentes del complemento

Prueba diagnóstica	Técnica
Niveles de C3 y C4 en suero	Nefelometría
Niveles de C3d en suero	Inmunoelectroforesis (EDTA)
CFH y CFI en suero	Inmunodifusión radial
Anticuerpos anti-CFH	ELISA (suero)
Expresión de PCM	FACS (EDTA)
Tamizaje de CFH, CFI, MCP, C3 y CFB	Análisis de secuencia (EDTA)

Adaptado de Ref³⁹.

no presentan una mutación identificable. Aunque los defectos genéticos en las proteínas reguladoras de la vía alterna del complemento son una causa directa de SHUa, el algoritmo diagnóstico actual no requiere de las pruebas genéticas como confirmación SHUa.

Enfoque de la clasificación genética en el SHUa

Es importante tener en cuenta que la identificación de la mutación genética no solo se puede relacionar con la causa del SHUa sino también es considerada un factor de riesgo de la enfermedad. El rol específico en la determinación de cada una de las anomalías del complemento mediante la secuenciación sigue siendo incierto; sin embargo, con la información actual, en aquellos pacientes con SHUa en los cuales se han identificado mutaciones del complemento, se puede reafirmar el diagnóstico, brindar consejería genética a los familiares de quienes padecen esta enfermedad, predecir el riesgo de reincidencia, evaluar el pronóstico en términos de supervivencia renal y mortalidad general, evaluar el curso postrasplante renal, determinar potencialmente la duración del tratamiento y qué tratamiento escoger para prevenir las recaídas postrasplante (tabla 2)².

También desempeña un rol significativo en la selección del donante vivo relacionado.

Recomendaciones acerca del estudio genético en SHUa

El tamizaje para mutaciones de todos los genes relacionados con SHUa; CFH, CFI, MCP, C3, CFB, y THBD, debe ser obligatorio en las pruebas previas al trasplante renal. En el resto de casos es deseable pero no obligatoria. La medición de los niveles en suero y la secuencia genética se debe realizar en laboratorios de referencia experimentados en este proceso.

Tratamiento

Durante muchos años la plasmaféresis (PF) fue la única alternativa terapéutica para esta enfermedad; sin embargo, los resultados a 5-10 años siguen siendo desfavorables con tasas muy altas de progresión a ERC y mortalidad (60-80%)². Desde el 2011, el eculizumab se encuentra disponible, este es un anticuerpo monoclonal recombinante híbrido Ig2/Ig4, totalmente humanizado, dirigido contra el componente C5 del complemento humano. Ha sido diseñado para minimizar la inmunogenicidad, el reclutamiento de las células inflamatorias y la activación del comple-

Tabla 2.

Características clínicas de los pacientes de SHU a según las mutaciones genéticas.

Gen	Frecuencia	Edad mínima de inicio		Riesgo de muerte o CK 5 a 1 año	Riesgo de reincidencia postrasplante	Riesgo de recaída	Indicación de plasmaféresis
		Niños	Adultos				
CFH	20-30%	RN	Cualquiera	50-70%	50%	75-90%	Sí
CFI	4-10%	RN	Cualquiera	50%	10-30%	45-80%	Sí
MCP	5-15%	>1 año	Cualquiera	0-6%	70-90%	<20%	cuestionable
C3	2-10%	7m	Cualquiera	60%	50%	40-70%	Sí
CFB	1-4%	1m	Cualquiera	50%	100%	Cualquiera	
THBD	3-5%	6m	Rara	50%	30%	1 p	Sí
Anti CFH	6%	7-11 años	Cualquiera	30-40%	40-60%	Altos títulos	Sí (+inmunosupresor)

Adaptado de Ref².

mento^{39,43}. La concentración normal de C5 en plasma es de aproximadamente 70µg/ml; el eculizumab logra el bloqueo total del complemento cuando su concentración en suero llega a 35µg/ml. Después de la administración endovenosa, eculizumab tiene una vida media de aproximadamente 11 ± 3 días, y se distribuye en el espacio vascular.

Terapia de soporte: plasmaféresis terapéutica/ intercambio plasmático (PF/IP)

Históricamente la PF/IP ha sido empíricamente la alternativa terapéutica para el SHUa, esto después de observar hace más de 3 décadas que este tratamiento disminuía las tasas de mortalidad en una población de pacientes con SHU-PTT¹. La evidencia sustenta que el remplazo de ADAMTS-13 con PF/IP podría mejorar los resultados en los pacientes de PTT⁴⁴. Sin embargo, el papel de PF/IP en el SHUa es menos claro. Evidencia reciente sugiere que la PF/IP es inefectiva para controlar de manera adecuada la activación sistémica y permanente del complemento en pacientes con SHUa^{17,45}. Esto se refleja en que los pacientes que han recibido exclusivamente tratamiento con PF/IP progresan, con cierta frecuencia, a cuadros clínicos de ERC, complicaciones extra-renales o muerte^{13,46}, es así como 9-15% de los pacientes muere y 33% progresan a insuficiencia renal dentro del primer año de la manifestación clínica de MATa pesar del manejo de mantenimiento con PF/IP en el lapso de 1 año^{2,7,47}.

Adicionalmente, es conocido que las sesiones de PF/IP reportan como complicaciones técnicas los sangrados, trastornos electrolíticos, procesos infecciosos y las relacionadas con los accesos vasculares; siendo estas más importantes en la población pediátrica^{1,46}. Sin embargo, a pesar de la incapacidad de la PF/IP para el tratamiento y manejo del SHUa, tradicionalmente la PF/IP ha sido parte de la primera línea intervencionista, especialmente en instancias en las cuales no hay disponibilidad de eculizumab o el diagnóstico no es claro, considerándose que la PF/IP puede dar apoyo provisional a los pacientes de SHUa en espera de confirmación clínica o paraclínica.

Eficacia y seguridad de eculizumab en el manejo de pacientes con diagnóstico de SHUa

Se han reportado 4 estudios clínicos de eculizumab realizados por la industria, en pacientes con SHUa, los 2 estudios de registro C08-002 y C08-003 y 2 estudios en curso, C10-003 y C10-004^{6,45,48-52}. Adicionalmente a estos estudios se realizó un estudio clínico retrospectivo (C09-001r)^{6,12,53}. Los participantes del estudio eran todos negativos a la toxina Shiga y tenían una actividad de ADAMTS-13 superior a 5%^{6,45}. No se exigió un tamizaje previo o la identificación de una mutación genética del complemento en los participantes del estudio^{6,45}. A continuación presentamos un resumen sobre la eficacia y seguridad clínica del eculizumab en los estudios clínicos prospectivos (tablas 3 y 4).

Estudios prospectivos: C08-002 C08-003

El estudio C08-002, evaluó la seguridad y eficacia de eculizumab en 17 pacientes (adultos y adolescentes) con enfermedad activa progresiva o tratamiento con PF/IP^{6,45, 54}. Se evaluó como desenlace primario la disminución de la MAT medida por el cambio en el recuento plaquetario. No se requería la identificación previa de alguna mutación del complemento^{6,45, 54}. Los recuentos plaquetarios se normalizan a las 26 semanas en 14 de 17 pacientes (82%) y la normalización hematológica en 13 pacientes (76%) en el mismo periodo de observación, incrementándose a 88% de los pacientes a los 2 y 3 años de seguimiento (tablas 3 y 4)^{6,45,51}. En este estudio, 4 de los 5 pacientes que venían en diálisis recuperaron la función renal y, por lo tanto, la dependencia de diálisis. 88% de los pacientes no volvieron a requerir PF/IP durante todo el periodo de estudio⁴⁵. Se observó una mejoría en la TFGe (≥ 15 mL/min/1.73m²) en 47% de los pacientes (8/17) a las 26 semanas y en 59% (10/17) a los 2 y 3 años de seguimiento^{45,51,54}. Sesenta y cinco por ciento de los pacientes (11/17) demostraron una disminución mayor al 25% en los valores de creatinina plasmática hacia la semana 26, porcentaje de pacientes que aumentó a 76% a los 2 y 3 años de seguimiento. Por último, la calidad de

vida mejoró con el tratamiento con eculizumab, el cambio en EQ-5D fue muy significativo a las 26 semanas y se mantuvo igual para el segundo y tercer año de seguimiento^{45,51,54}. El cambio en el recuento plaquetario, la normalización hematológica y la estabilización o mejoría renal, con el tratamiento con eculizumab, se alcanzaron independientemente de la identificación de una mutación del complemento o de antecedentes de trasplante renal^{6,45,54}.

En el estudio C08-003, un total de 20 pacientes con enfermedad prolongada e insuficiencia renal crónica que habían recibido PF/IP, a largo plazo, fueron tratados con eculizumab durante 26 semanas con la opción de inscribirse en un estudio de extensión (total 3 años)^{6,45,54}. A las 26 semanas, 80% de los pacientes estaban libres de eventos de MAT (sin disminución del recuento plaquetario >25%, sin PF/IP sin iniciar diálisis)^{45,54}. Como se muestra en las tablas 1 y 2, un total de 18 de 20 pacientes (90%) lograron normalización hematológica a la semana 26, la cual se mantuvo en el seguimiento a 3 años⁴⁷. El tratamiento indefinido con eculizumab resultó en un aumento continuo y sostenido en la TFGe. Los pacientes siguieron mejorando la función renal durante el seguimiento, ya que 5% de los pacientes a las 26 semanas, 15% a las 62 semanas y 40% de los pacientes a las semanas 114 y 156 lograron un cambio en la TFGe ≥ 15 ml/min/1.73m²^{45,47,54}. Todos los pacientes en tratamiento con eculizumab en este estudio suspendieron el tratamiento con PF/IP y no volvieron a requerir diálisis^{6,45}. Los pacientes tuvieron una mejoría clínicamente significativa en la calidad de vida (QoL), medida por EuroQoL-5D a la semana 26, la cual se mantuvo hasta el final del estudio^{45,47}. El cambio en el recuento plaquetario, la normalización hematológica y la estabilización o mejoría renal con el tratamiento con eculizumab se lograron independientemente de la identificación de una mutación del complemento o de antecedentes de trasplante renal^{6,45}. Un paciente fallece, sin ser atribuido al tratamiento con eculizumab⁴⁷.

Estos 2 estudios clínicos demuestran que el tratamiento con eculizumab a largo plazo es efectivo en pacientes con SHUa⁵⁴. Igualmente se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el tiempo de inicio del tratamiento con eculizumab

y mejores desenlaces renales medidos por incremento en TFG. Estos hallazgos podrían sugerir, que es importante definir tempranamente el inicio de este tratamiento en los casos con SHUa con el fin de alcanzar mejores desenlaces clínicos.

Estudio prospectivo C10-003

Este es el primer estudio prospectivo que evaluó el tratamiento en una población pediátrica de SHUa. Los pacientes no necesitaban recibir PF/IP antes del inicio de eculizumab, como criterio de inclusión. Se evaluó la eficacia de eculizumab en 22 pacientes pediátricos. Se definió respuesta completa como la normalización de los niveles de plaquetas y LDH y la disminución $\geq 25\%$ del valor inicial de la creatinina sérica tomada en 2 mediciones consecutivas (más de 4 semanas de diferencia)^{6,48}. La respuesta completa se documentó en 14 de 22 pacientes (64%) a las 26 semanas (tabla 3)⁴⁸. El 95% alcanza la normalización plaquetaria y el 82% la hematológica⁴⁸. El 73% presentó una disminución de creatinina sérica $\geq 25\%$ a lo largo de 26 semanas de tratamiento y el 86% de los pacientes tuvo mejoría en la TFGe a valores por encima de 15 ml/min/1.73m²⁴⁸. Por último, 9 de los 11 pacientes (82%) en terapia de remplazo renal suspendieron la diálisis con el tratamiento con eculizumab^{6,48}. Los 10 pacientes que estaban en tratamiento con PF/IP al inicio del estudio, la suspendieron. Este estudio aún se encuentra en curso⁶.

Estudio prospectivo C10-004

El estudio C10-04 es un estudio clínico en curso, diseñado para evaluar la eficacia de eculizumab, en 41 pacientes adultos con SHUa. La respuesta completa a la MAT se definió como la normalización en los niveles de plaquetas y LDH y una disminución $> 25\%$ desde el valor inicial en creatinina sérica, en 2 mediciones consecutivas (más de 4 semanas de diferencia). Los pacientes no necesitaban recibir PF/IP antes del inicio de eculizumab. La normalización plaquetaria fue lograda por 98% de los pacientes y la normalización hematológica por 88%⁵³. 73% de los pacientes logró una respuesta completa a MAT a lo largo de 26 semanas⁵³. Veintidós de 41 pacientes

Tabla 3.

Características iniciales de los estudios clínicos prospectivos de eculizumab y datos de eficacia a las 26 semanas ^{6,45,48,53,54}				
Características	C08-002 (N=17) MAT activa progresiva	C08-003 (N=20) SHUa prolongado	C10-003 (N=22) Pediátrico prospectivo	C10-004 (N=41) Adultos prospectivo
Características iniciales				
Edad; años (mediana; rango)	28 (17-68)	28 (13-63)	6.6 (6.1) ^a	40.3 (15.3) ^a
Hombres; n (%)	5 (29)	8 (40)	12 (55)	13 (32)
Mutación del complemento o auto anticuerpos; n (%)	13 (76)	14 (70)	11 (50)	21 (51)
Tiempo desde el diagnóstico al tamizaje; meses (mediana; rango)	9.7 (0.3-235.9)	48.3 (0.7-285.8)	0.56 (0.03-191.3)	0.8 (0-311)
PF/IP; n(%)	17 (100)	20 (100)	10 (45)	35 (85)
Diálisis; n(%)	6 (35) ^b	2 (10)	11 (50)	24 (59)
Trasplante renal previo; n(%)	7 (41)	8 (40)	2 (9)	9 (22)
Plaquetas<150x10 ⁹ /L; n(%)	15 (88)	3 (15)	22 (100)	27 (66)
LDH>ULN; n(%)	10 (59)	4 (20)	19 (86)	32 (78)
TFGe ≤60 ml/min/1.73m ² ; n(%)	17 (100)	18 (90)	18 (82)	41 (100)
Criterios de eficacia a las 26 semanas de tratamiento con eculizumab				
Respuesta completa a MAT; n(%)	11 (65)	5 (25)	14 (64)	30 (73)
Estado libre de eventos de TME; %	88	80	NR	NR
Normalización plaquetaria; n(%)	14 (82)	NA	21 (95)	40 (98)
Normalización hematológica; n(%)	13 (76)	18 (90)	18 (82)	36 (88)
Aumento en la TFGe ≥15 ml/min/1.73m ² ; n (%)	8 (47)	1 (5)	19 (86)	22 (54)
Disminución en creatinina sérica ≥25%; % (IC 95%)	11 (65)	3 (15)	16 (73)	NR
Cambio promedio en HRQL en puntaje EQ-5D (IC 95%)	0.32 (0.24-0.39; P<0.001)	0.10 (0.05-0.15; P<0.001)	NR	NR
Abreviaturas: DE: Desviación estándar; NR: No reportado; ULN: Límite normal superior; MAT: Microangiopatía trombótica; NA: No aplicable; HRQL: Calidad de vida relacionada con la salud.				
a. Promedio (Desviación Estándar); b. Un paciente suspendió la diálisis 5 semanas antes del inicio del tratamiento con eculizumab; c. Calculada sobre un total de 80 pacientes; d. Calculada sobre un total de 41 pacientes (de los estudios C08-002, C10-003 y C10-004) que necesitaban diálisis al inicio; e. Umbral clínicamente significativo ≥0.06. (en la tabla no figuran estas notas)				

Tabla 4.

Tratamiento a largo plazo con eculizumab (datos a 2 y 3 años) ^{6,47,51} .						
Criterios de eficacia	C08-002 (N=17)	C08-003 (N=20)		62 semanas mediana	114 semanas	156 semanas
	64 semanas	2-años ^a	3-años ^a mediana			
Normalización hematológica ^b ; % (IC 95%)	88	88 (64-99)	88 (64-99)	90	90 (68-99)	90 (68-99)
Cambio promedio en el recuento plaquetario, x10 ⁹ /L; Promedio (IC95% o DE)	91c (67-116; P<0.001)	94 (56) P=0.001 (wk 104)	136 (41) P=0.007 (wk 156)	NR	NR	NR
Aumento en TFG _e ≥ 15 ml/min /1.73m ² ; %	53	59(33-82)	59 (33-82)	15	40 (19-64)	40 (19-64)
Disminución en la creatinina sérica ≥25%; % (IC 95%)	76	76 (50-93)	76 (50-93)	35	55 (32-77)	55 (32-77)
HRQL cambio promedio en el puntaje EQ-5Db (IC 95% o DE)	0.30 (0.25 – 0.35; P<0.001)	0.31 (0.28-0.34; P< 0.0001) semana 104	0.29 (0.28- 0.330; P<0.0001)	0.13 (0.08 – 0.18; P< 0.001)	0.12 (0.15) semana 104	0.16 (0.24) semana 152

Abreviaturas: HRQL: Calidad de vida relacionada con la salud; NR: No reportado; a. La duración promedio del tratamiento fue 100 semanas con un rango de 2 a 186 semanas. 5 pacientes permanecieron en el estudio durante más de 130 semanas; b. Definido por las mediciones de LDH y plaquetas durante 2 mediciones ≥4 semanas de diferencia; b. (está repetida la b) Umbral clínicamente significativo ≥0.06; c. A lasemana 60.

(54%) lograron una mejoría en la TFG_e, desde el valor inicial, a lo largo de 26 semanas. La diálisis se interrumpió en 83% de los pacientes que estaban en este procedimiento al inicio⁵³.

Medidas para eliminar el riesgo de infecciones con *Neisseria meningitidis*

Los pacientes con deficiencia severa de C5 o, por lo tanto, con un bloqueo total con medicamentos como eculizumab, se encuentran en mayor riesgo de infecciones por *Neisseria meningitidis*⁵⁷. Por lo tanto, todos los pacientes con SHU deben ser vacunados contra esta bacteria antes de que reciban la primera dosis. La vacuna se debe administrar lo más pronto posible en el curso de la enfermedad para optimizar su eficacia. Se deben utilizar vacunas tetravalentes (A, C, Y, W135), de preferencia conjugadas. Los pacientes en los que se inicia el eculizumab antes de 2 semanas de haberse vacunado, deben recibir antibió-

ticos profilácticos diariamente (p.ej. penicilina oral) hasta 2 semanas después de la vacuna^{56,57}. Se debe administrar un macrólido a los pacientes alérgicos a la penicilina. Hay que tener en cuenta que las vacunas, actualmente disponibles, no cubren todas las cepas de *N. Meningitidis* incluyendo el serogrupo de mayor prevalencia en Europa y América, es decir, el serogrupo B. Adicionalmente, una gran incertidumbre rodea la eficacia de las vacunas en los pacientes inmunocomprometidos (p.ej. aquellos con enfermedad renal en etapa terminal y pacientes con trasplante renal). Estas preocupaciones han hecho que algunos países, incluyendo Francia, exijan profilaxis permanente con antibióticos a lo largo del tratamiento con eculizumab. Los pacientes deben ser revacunados de acuerdo con las guías médicas vigentes. Es importante anotar que también se necesitan vacunas contra la infección por *Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumoniae* en los niños tratados con eculizumab^{56,57}.

Régimen de dosis recomendado – SHUa

Para pacientes >18 años de edad, la terapia con ecuzumab consiste en⁵⁶:

- 900 mg semanalmente durante las primeras 4 semanas, seguido de

- 1200 mg en la quinta semana y luego,
- 1200 mg cada 2 semanas de ahí en adelante.

Para pacientes <18 años de edad, administre ecuzumab con base en el peso corporal según la siguiente recomendación (tabla 2)⁵⁶

Peso del paciente	Inducción	Mantenimiento
40 kg y más	900 mg a la semana x 4 dosis	1200 mg a la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30 kg a menos de 40 kg	600 mg a la semana x 2 dosis	900 mg a la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20 kg a menos de 30 kg	600 mg a la semana x 2 dosis	600 mg a la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10 kg a menos de 20 kg	600 mg a la semana x 1 dosis	300 mg a la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5 kg a menos de 10 kg	300 mg a la semana x 1 dosis	300 mg a la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Recomendaciones acerca del tratamiento en pacientes con SHUA

1. Se recomienda la utilización de ecuzumab como terapia de primera línea en los pacientes confirmados con SHUa o recurrencia de SHUa postrasplante.
2. Se debe considerar al ecuzumab como estrategia terapéutica en los pacientes con MAT, en quienes no se observe respuesta terapéutica al intercambio plasmático o exista dependencia de esta terapia.
3. En nuestra opinión, dado que existe falta de estudios orientados a la duración ideal de la terapia, debe individualizarse cada caso y evitar suspender tratamientos por el riesgo de recaída.

Conclusiones

El SHUa es una enfermedad ultra-huérfana; más del 50% de los pacientes muere, necesita terapia de remplazo renal o sufre insuficiencia renal terminal dentro del primer año de diagnóstico. Es una enfermedad crónica por alteración en la regulación del sistema del complemento. La vía alterna siempre está “encendida” y puede auto amplificar su actividad bajo diferentes condiciones conocidas como amplificadoras del complemento (trauma, infecciones, entre otras). Lo anterior genera una respuesta inmune y hematológica inmediata, que lleva a lesión endotelial y estenosis vascular microangiopática, consolidando el diagnóstico de MAT que lleva a isquemia de múltiples órganos, incluyendo el riñón. El diagnóstico de SHUa es clínico y se sustenta por la exclusión de otras MAT primarias y en el análisis de las condicio-

nes amplificadoras o enfermedades coexistentes, las cuales están presentes hasta en un 70% de los casos.

Con el tratamiento de soporte actual (plasmaféresis o infusión de plasma) 9-15% de los pacientes de SHUa mueren dentro del lapso de 1 año después de una manifestación clínica de hemólisis. Desde el 2011, se encuentra disponible ecuzumab, un anticuerpo monoclonal recombinante híbrido Ig2/Ig4, totalmente humanizado dirigido contra el componente C5 del complemento humano. Múltiples estudios han demostrado su eficacia para controlar, de manera efectiva, la actividad aumentada del complemento, con mejoría clínica, hematológica, renal y sistémica, reflejada en la calidad de vida y pronóstico a largo plazo. Las consecuencias severas de esta enfermedad refuerzan la importancia del diagnóstico certero y adecuado de las diferentes MAT, pues

su tratamiento difiere hoy en día, siendo el bloqueo de C5 un componente fundamental dentro del tratamiento temprano para el SHUa.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Alexion Colombia por su apoyo al permitir las reuniones del Grupo Colombiano de Interés en SHUa y enfermedades del complemento. Su apoyo no influyó en lo consignado en este documento, el cual se deriva de la revisión de la literatura de manera objetiva por parte de los autores. Agradece también a la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial y a su Comité de Enfermedades Huérfanas, así como a la Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica por su reconocimiento y aval a este documento.

Conflicto de intereses

Los doctores Zilac Espitaleta, Luz Estela González, Milton Ibarra, Luis Alfonso Valderrama y Juan Pablo Córdoba, han recibido honorarios por charlas académicas en Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) por parte de Alexion farmacéutica. El doctor Juan Pablo Córdoba ha servido como consultor externo para Alexion farmacéutica.

Este documento se encuentra avalado por la Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (ACONEPE). Fue revisado por el Comité de Enfermedades Huérfanas de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión (ASOCOLNEF).

No hay fuentes de financiamiento.

Bibliografía

1. Josep M. Campistol et al.: Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso; Nefrología 2013;33(1):27-45.
2. Noris, M., Caprioli, J., Bresina, E., Mossali, C., Pianetti, G., et al. Relative Role of genetic Complement abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 5(10):1844 -1859, 2010.
3. Noris, M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med, 2009;361(17):1676–1687.
4. Noris M., Bucchioni S., Galbusera M et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpuraeith ADAMTS13 deficiency and renal involvement. J Am Soc Nephrol, 2005;16(5):1177-1183.
5. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. Br J Haematol, 2010;148(1):37-47.
6. Keating G. Eculizumab: A Riview of its use in atypical haemolytic uremic syndrome. Drugs, 2013;73(18):2053-2066.
7. Caprioli, J., Noris, M., Brioschi, S., Pianetti, G., Castelletti, F., et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment and outcome. Blood 2006;108:1267-1279.
8. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. Am J Kidney Dis, 2004;43(6):976-982.
9. Vesely SK, George JN, Lammler B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. Blod, 2003;102(1):60-68.
10. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. Arch Dis Child, 1997;76(6):518-521.
11. George JN, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, Lammler B. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: The Swiss connection. Eur J Haematol, 2008;80(4):277-286.
12. Langman C. Systemic multi-organ complications in atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS): Retrospective

- study in a medical practice setting. European Hematology Association, Abstract 409, 2012; June 14-17.
13. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2007;18(8):2392-2400.
 14. Bu F, Borsa N, Gianluigi A, et al. Familial atypical Hemolytic Uremic Syndrome: a Review of its genetic and clinical aspects. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012; Pag 1-9.
 15. Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, and Meier P, et al. Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Microangiopathies: A focus on Eculizumab. *Am J Kidney Dis*, 2013;61(2):289-299.
 16. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med*, 2013;24(6):496-502.
 17. Heinen S, Pluthero FG, van Eimeren VF, Quaggin SE, Licht C. Monitoring and modeling treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Molecular Immunology*, 2013;54(1):84-88.
 18. Cofield R, Kukreja A, Bedard K, et al. Biomarkers of complement activation, inflammation, endothelial activation and damage, thrombosis and renal injury in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) prior to and during treatment with eculizumab. American society of Hematology, Abstract/poster Presentation Number 2184, 2013.
 19. Lorient C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet Journal of rare Diseases*, 2011;6(1):60.
 20. Ve´ronique Fremeaux-Bacchi et al.: Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults; *Clin J Am Soc Nephrol*, Vol 8 April, 2013.
 21. Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug/induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med*, 2002;69(4):289-4, 296.
 22. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res*, 2011;17(18):5858-5866.
 23. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. *Curr Opin Crit Care*, 2011;17(6):569-580.
 24. Van den born BJ, Honnebier UP, koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*, 2005;45(2):246-251.
 25. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, herat emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol*, 1998;23(4):380-384.
 26. Mok C, Raymond C, Kwok L, et al. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2013;65 (8):2154-2160.
 27. Richani K, soto E, Romero R, et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005;17(4):239-245.
 28. Goodship THJ, Kavanagh D. Pulling the trigger in atypical hemolytic uremic syndrome: the role of pregnancy. *Journal of the American Society of nephrology*, 2010;21(5):731-732.
 29. Kakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am soc Nephrol*, 2010;21(5):859-867.
 30. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med*, 2011;8(3):e1001013.
 31. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA Reference Center Experience. *PLoS ONE*, 2010;5(4): e10208.
 32. Ferrari S, Scheifflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood*, 2007;109(7):2815-2822.
 33. Cataland SR, Yang S, Wu HM. The use of ADAMTS13 activity, platelet count, and serum creatinine to differentiate acquired thrombotic thrombocytopenic purpura from other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*, 2012;157(4):501-503.

34. Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock RC, Wilson AR, Rodgers GM. The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. *Transfusion*, 2010;50(8):1654-1664.
35. Rodríguez de Córdoba, S., Montes, T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(81):58-65.
36. Westra, D., Wetzlwa, JFM., Volokhina, EB., van den Heuvel, LP., van de Kar., NCAJ. A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *Netherlands The Journal of Medicine 3: Vol 70*, pag 121-129, 2012.
37. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, Müslümanoğlu MH, Kavukcu S, Filler G, Pirson Y, Wen LS, Atkinson JP, Goodship TH. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 28;100(22):12966-71. Epub 2003 Oct 17.
38. Bu, F., Borsa, N., Gianluigi, A., Smith, RJH. Familial Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A review of Its Genetic and Clinical Aspects. *Clinical and developmental Immunology*. Vol 2012, Article ID 370426, 9 pages.
39. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(2):297-307.
40. Fremeaux-Bacchi, V., Fakhouri, F., Garnier, A., Bienaimé, F., Dragón-Durey, M., Ngo, S., et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: xxx-xxx(Falta información?), 2013. Doi: 10.2215/CJN.04760512.
41. Delvaeye, M., Noris, M., De Vriese, A., Esmon, CT., Esmon, NL. Thrombomodulin mutations in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:345-357.
42. De Jorge, E. G. et al. The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J. Am. Soc. Nephrol* 2011;22:137-145.
43. Pickering, M. C. et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J. Exp. Med.* 2007;204:1249-1256.
44. Clark WF. Thrombotic microangiopathy: Current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Seminars in dialysis*, 2012;25(2):214-219.
45. Heinen S, Pluthero FG, van Eimeren VF, Quaggin SE, Licht C. Monitoring and modeling treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Molecular Immunology*, 2013;54(1):84-88.
46. Riedl M, Hofe J, rosales A, Wurzner R, and Jungraithmayr T. Acute manifestation and 1 year follow up of a big cohort of patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *J am Soc Nephrol*, 2011; 22.(faltan las páginas)
47. Taylor CM, Chua C, Howie AJ, Risdon RA. Clinico-pathological findings in diarrhea-negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 2004;19(4):419-425.
48. Delmas Y, Loirat C, Muus P, et al. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients with long disease duration and chronic kidney disease (CKD): sustained efficacy at 3 years. *American Society of Nephrology, Kidney week*, 2013.
49. Greenbaum L, Babu S, Furman R, et al. Continued improvements in renal function with sustained Eculizumab (ECU) in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion (PE/PI). *J Am Soc Nephrol*, 2011a; 22. (faltan las páginas)
50. Licht C, Muus P, Legendre C, et al. Ph II study of Eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI). *American Society of Nephrology, Abstract TH-PO366*, 2011a.
51. Muus P, Legendre C, Douglas K, et al. Safety and efficacy of Eculizumab in aHUS patients on chronic plasma therapy: Interim analysis from a phase II trial. *American Society of Nephrology meeting, Renal Week 2010, Denver, CO. J Am Soc Nephrol*, 2010.
52. Gaber O, Loirat C, Greenbaum L, et al. Eculizumab maintains efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients with progressing thrombotic microangiopathy (TAM): 3 year update. *American Society of Nephrology*

gy Kidney Week, 2013.

53. Vilalta R, Al-Akash S, Davin JC, et al. Eculizumab therapy for pediatric patients with atypical haemolytic uremic syndrome: Efficacy and safety outcomes of a retrospective study. European Hematology Association, Abstract 115, 2012.
54. Legendre C, Licht C, Muus P, et al. Terminal Complement inhibitor Eculizumab in atypical Hemolytic Uremic syndrome. *N Engl J Med*, 2013;368:2169-81.
55. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol J, et al. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients. American Society of Nephrology, Kidney Week, 2013.
56. Electronic Medicines Compendium. Soliris—Summary of Product Characteristics [online], <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19966/SPC/soliris/> (2012).
57. U. S. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information: Soliris [online], http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125166s172lbl.pdf (2011).

Trasplante renal con donante vivo en Colombia

Álvaro García García¹, Joaquín Rodelo C²

¹Internista-Nefrólogo, profesor asociado de la Universidad de Antioquia, Grupo de trasplante de Nefrón, Universidad de Antioquia, Envigado, Antioquia - U de A-HUSVF, director de UR de Fresenius, Envigado, Antioquia, expresidente de ASOCOLNEF

²Internista –Nefrólogo, Departamento Posgrado de Nefrología, Universidad de Antioquia, Envigado, Antioquia. Magíster en epidemiología, profesor asistente de la Universidad de Antioquia, coordinador de posgrado de nefrología

Resumen

La mejor alternativa para el tratamiento del paciente con enfermedad renal crónica (ERC), en G 5, es el trasplante renal, el cual ha disminuido en forma significativa; no solamente en Colombia sino a escala mundial. De las alternativas médico-quirúrgicas, propuestas para ampliar esta oportunidad de tratamiento fueron, inicialmente, los llamados donantes marginales, los cuales rápidamente fueron superados por la incidencia desbordada de esta entidad, con un incremento en la lista de espera y número de muertes de receptores en espera de un órgano. Teniendo en cuenta los excelentes resultados del donante vivo (DV), con sobrevida del injerto cercana al 90%, a los 10 años de seguimiento, secundaria a una mayor compatibilidad de los antígenos de los linfocitos humanos (HLA), facilidad de planear el momento óptimo del trasplante renal (TX), menor función retardada del injerto (DGF), con menos costos etc. Sumado a un riesgo peri operatorio mínimo para el donante como lo demuestra *Hartman et al.*, con una mortalidad del 3.1 x 10.000, cuando se utilizan técnicas de laparoscopia y de control del dolor; hacen del TX con DV una alternativa aceptable en todo el mundo.

Contar con políticas y protocolos definidos de donación y de seguimiento, posteriores a la nefrectomía, en la cual el donante pierde el 35% de su función renal, son perentorios. Los estudios iniciales de seguimiento mostraron un riesgo relativo de hipertensión arterial (HTA), proteinuria y ERC, similar a la población general; lo cual facilitó esta práctica médica; pero en los últimos 5 años, se vienen presentando algunos cuestionamientos sobre este riesgo relativo (RR) por un incremento significativo de diabetes mellitus (DM), HTA, enfermedad cardiovascular en el donante al compararlo con población sana.

Muzaleet et al., en una cohorte comparativa de 96.217 DV, vs. 20.024 pacientes del NHANES III, encontró a los 10 y 15 años una tasa mayor de ERC en DV al compararlos con pacientes sanos; el RRE (significado de la sigla) a los 15 años fue de 30.8 y 3.9 x 10.000, respectivamente. Con respecto a donantes femeninas en edad reproductiva, *Amit X et al.*, pone entera de juicio esta modalidad de donante al encontrar un incremento significativo de HTA y pre eclampsia durante el embarazo de estas mujeres 11% vs. 5% al compararlas con mujeres no donantes.

Es por ello que pedimos a las prestadoras de salud y grupos de trasplantes, una evaluación exhaustiva, con protocolos plenamente definidos para evaluar, prevenir y disminuir los riesgos de esta excelente modalidad de tratamiento para los pacientes en estadio grado 5 de la ERC.

Objetivo: el objetivo de este artículo es hacer una reflexión amplia y sistemática de los posibles riesgos vs. beneficios ya demostrados de esta modalidad de tratamiento en nuestro medio.

Palabras clave: DV, Preemptive, EPS, IPS, ARP, AFP, CCF, HLA, PRA, single antigen, MDRD, CKD-EPI

Renal transplant with donor living in Colombia

Summary

The best alternative for the treatment of patients with CKD-5 is renal transplantation; unfortunately, it has declined significantly, not only in Colombia but worldwide. Among the proposed medical and surgical approaches to extend this treatment, marginal donors were used at the beginning, but soon they were not enough due to the huge increase in the number of people in the waiting lists, many of them dying waiting for an organ. Given the excellent results of living donors, with graft survival approaching 90% at 10 years of follow up, explained by an increase in HLA compatibility, ease of planning the optimal moment for the transplantation, lower delayed graft function and costs, in addition to a minimum peri-operative risk for the donor as evidenced by *Hartman et al*, with a mortality rate of $3.1 \times 10,000$, when laparoscopic and pain control techniques are used, renal transplantation with living donors becomes an acceptable alternative worldwide.

Clear policies for patient and donor follow-up after nephrectomy, in which the donor loses 35% of his kidney function, are mandatory these protocols. Initial follow-up studies of living donors showed a similar relative risk of hypertension, proteinuria and CKD compared to the general population, which facilitated this medical practice; nevertheless, in the last five years the convenience of this practice is in doubt by some authors due to a significant increase in the relative risk of diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular disease, compared with healthy donors. This has been shown by *Muzale et al.*, in a cohort of 96 217 living donors compared to 20 024 persons of NHANES III: an increase of CKD in living donors compared with healthy patients at 10 and 15 years; the relative risk at 15 years was 30.8 and $3.9 \times 10,000$, respectively. Regarding female donors in reproductive age, *Amit. X.* puts into question this type of donor as he found a significant increase in hypertension and preeclampsia during pregnancy in these women (11%) when compared to healthy women (5%).

That is why we ask the health providers and transplant groups a comprehensive assessment, with fully defined protocols to evaluate, prevent and reduce the risks of this excellent treatment modality for patients with stage 5 CKD.

Key words: Living Donor Kidney, Preemptive, Health Promoter, Health Provider Institution, PRA, Single Antigen, MDRD, CKD-EPI.

Contar con una guía, con todo lo relacionado con el DV, es supremamente importante, en el manejo del paciente en estadio 5 de la ERC. Inicialmente, es una solución inmediata para incrementar el número de trasplantes, especialmente en aquellas regiones donde el donante cadavérico es difícil de obtener, disminuir la lista de espera, facilitar la oportunidad de esta modalidad terapéutica en todos los pacientes con ERC.

De otra parte, el trasplante renal con DV (TxDV), permite realizarlo en forma “**preemptive**” y de esta manera disminuir los costos al no ingresar a los pacientes a terapia dialítica¹; además, podemos programar la cirugía y llevar en óptimas condiciones al receptor, con un tiempo menor de isquemia en frío, decrecer en 100% la posibilidad de la DGF, disfunción temprana de injerto y necesidad de

díalisis postrasplante inmediato²; además podemos tener una mayor compatibilidad de HLA, mayor supervivencia actuarial del injerto y del receptor; entre otras. Estas son algunas de las cualidades del TxDV¹⁻³.

La promoción, evaluación y seguimiento del donante y del receptor deben ser realizados por una Unidad trasplantadora (IPSTx), la cual debe contar con un grupo de trasplantes, servicios médicos y de diagnóstico, de acuerdo con las leyes nacionales, sobre trasplante previamente establecidas. La IPSTx debe contar, entre otros, con: cirujanos, nefrólogos, enfermeras, psicólogos, trabajador social, nutricionista, anestesiólogos, etc., con experiencia certificada en trasplante. Es importante que el donante y el receptor sean considerados como *un solo entemédico-quirúrgico*, el cual debe ser asumido en

todos sus aspectos por la entidad prestadora de salud (EPS, ARP, AFP, CCF), en la etapa inicial y en su seguimiento posterior⁴.

Inicialmente, el donante en pleno uso de sus facultades mentales debe manifestar libremente, sin presión alguna, el deseo de ser donante, no solo en el ámbito médico, sino también ante un ente jurídico, lo cual está plenamente establecido por las leyes colombianas; ser mayor de edad (mayor de 18 años y menor de 55), estar relacionado biológicamente (padres, hermanos, tíos) o emocionalmente (esposos, novios, amigos) y si la legislación lo permite aceptar la donación del buen samaritano⁴.

Cada IPSTx debe contar con un grupo médico y paramédico experto en TX renal, el cual evaluará individualmente y de forma periódica cada receptor y donante; definiendo la tranplantabilidad y la factibilidad del potencial donante, determinando su riesgo psicosocial, inmunológico y quirúrgico.

Inicialmente, el nefrólogo procede a realizar la historia clínica de acuerdo con un protocolo previamente aprobado por la IPSTx, ver guías de la OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network). Estas, inicialmente, hacen un diagnóstico psicosocial y de riesgo infeccioso al donante, descartando cualquier riesgo de **prebendas al donante por su donación** y clasifica su riesgo infeccioso de acuerdo con su hábitat natural, finalmente, se realiza un examen físico exhaustivo, haciendo énfasis en patología renal o enfermedades relacionadas; se determina su grupo sanguíneo de acuerdo con el sistema ABO, el Rh no es necesario al no ser expresado por el riñón. Otra parte está relacionada con los HLA, anticuerpos citotóxicos, PRA, y **single antigen**, si es requerido. El protocolo contempla el registro del sexo, talla, peso, IMC, estado civil, creencias religiosas, TA y un mínimo de exámenes sanguíneos: hemoleucograma tipo IV, plaquetas, TP, TPT, glicemia, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, depuración de creatinina medida o calculada por (MDRD o CKD-EPI), proteinuria en 24h o relación albumina/creatinina, uro análisis/sedimento, electrolitos, ácido úrico, gases arteriales, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasas alcalinas albumina/inmunoglobulinas; perfil infeccioso para enfermedades transmisibles como: antígeno para

HBV (HBsAg), HCV, HIV-1,2, HTLV-1,2, VDRL, PPD, CMV IgG-IgM, toxoplasma IgG-IgM, chagas, PIE, etc.

En cuanto a ayudas diagnósticas, se debe anexar un EKG, ecocardiograma TT, Rx de tórax, eco abdominal con énfasis en riñones y vías urinarias^{5,6}. Con estos exámenes más la evaluación clínica del DV, se puede hacer una aproximación del riesgo quirúrgico de acuerdo con la *American Anesthetic Association* y clasificarlo en: riesgo mínimo cuando es dado solo por el acto quirúrgico; riesgo medio cuando el paciente presenta otras comorbilidades, hipertensión, fumador, sobrepeso y necesita en su evaluación exámenes específicos: función pulmonar o cardiovascular y riesgo alto cuando el paciente presenta enfermedad coronaria o cardiovascular, patología pulmonar establecida; en este caso es importante contar con una coronariografía, pruebas pulmonares determinantes, doppler arterial y del concepto de otras especialidades médicas que tratan específicamente estas patologías⁶.

Finalmente una semana previa al TX se realizará una angiografía renal y de vías urinarias, para evaluar posibles variantes anatómicas y determinar la nefrectomía, la cual debe realizarla un experto grupo quirúrgico, que garantice la menor morbilidad y alteraciones cosméticas, con una viabilidad del órgano en 100%, utilizando técnicas modernas de laparoscopia y analgesia que faciliten el posoperatorio⁵.

Es importante anotar que donantes > de 45 años se les debe realizar un tamizaje para neoplasia oculta, tipo mamografía, citología vaginal, colonoscopia, PSA, tacto rectal u otra ayuda Dx (Diagnóstico) que lo amerite de acuerdo con el riesgo que el paciente presente^{7,8}.

Desde el punto de vista científico y legal cada región debe contar con una coordinación local, la cual a su vez haga parte de una red nacional con un epicentro el cual coordine todos los aspectos relacionados con el trasplante de órganos, de esta manera no solo se pueden obtener datos nacionales de esta práctica médica, sino ser un ente administrativo y de auditoría médica de referencia⁴.

Es importante aclarar que existen algunos casos especiales de donación, los cuales ameritan una

mención especial:

Donantes con historia de DM e hipertensión > de 7 años, con edad avanzada o alteración en la imaginología renal; es importante realizar una evaluación amplia de la función renal además de los exámenes previos, determinar RFG por medicina nuclear, posible biopsia (bx) renal con porcentaje de glomérulos esclerosados, defibrosis intersticial o compromiso vascular, los cuales determinarán si el órgano es viable; donantes con albuminuria > de 300 mgrs/24h o depuración < de 60 ml/min/1.73 mts², si sugiere no aceptar⁵.

Paciente con historia familiar de enfermedad renal hereditaria tipo síndrome de Alport o enfermedad de membranas delgadas, con presencia de proteinuria/albuminuria o hematuria persistente, deben ser descartados como donantes. En nuestro grupo de trasplantes (Nefrón, U de A y HSVP), aceptamos donantes mayores de 25 años, tiempo en que esta entidad se ha expresado en 97%, con evaluación previa por oftalmólogo y otorrino para descartar compromiso en otros órganos como lentícono o sordera neuro-sensorial, propios de esta entidad o variantes; el estudio genético no se justifica y es poco lo que aporta, quizás ante la duda una bx renal con evaluación histoquímica ayudaría al Dx final^{9,10}.

Con respecto a donantes con historia familiar de ADPKD, dado el polimorfismo en los alelos de PKD1 o PKD2, no son útiles para hacer el diagnóstico; en nuestro grupo hemos utilizado donantes > de 30 años, con estudios imaginológicos, con un número de quistes renales aceptados de acuerdo con la edad, factor importante en lo que se basa el diagnóstico inicial de esta entidad^{11,12}. Dado lo impredecible de la evolución de la nefropatía por IgA, nuestro grupo no acepta estos donantes^{13,14}.

Pacientes con enfermedad neoplásica en órganos sólidos o de piel en estadio 0, virtualmente no existe contraindicación alguna como donante, excepto con Dx de melanomas por el riesgo de transmisión (2 casos en nuestra serie); este concepto también es aceptado en los donantes con neoplasia cerebral, los cuales son considerados malos donantes por el riesgo de transmisión^{7,8}.

El donante y el receptor deben conocer ampliamente

la posibilidad de recaída en porcentaje de la patología del receptor postrasplante, por ejemplo, MPGN tipo II-III, 80%, glomérulo esclerosis focal y segmentaria 30%, etc^{13,14}. Como también de la necesidad del trasplante combinado: riñón – hígado, corazón - riñón, páncreas -riñón, de acuerdo con la patología del receptor, donde la mejor alternativa es el donante fallecido (DF).

Pero la piedra angular en cuanto al DV, es poder determinar, cuantificar, controlar a nivel inmediato y en tiempo, lo que conlleva una nefrectomía en un paciente sano y sus posibles consecuencias psicosociales, expectativa de vida y comorbilidades asociadas^{15,16}. Como comentamos inicialmente, la nefrectomía y tx renal, deben ser considerados por las entidades prestadoras de salud como un solo ente médico – Qco, no solo en el perioperatorio inmediato sino en su seguimiento en el tiempo; para ello la IPStx, debe contar con un protocolo de seguimiento para evaluar y controlar médicamente a un paciente, el cual disminuye en forma abrupta su función renal en 35%, posdonación¹⁶.

Nuestro grupo de trasplante, un mes posterior a la cirugía realiza una evaluación de la FRR (significado de sigla), medida o calculada (MDRD o CKD-EPI), cito químico de orina con sedimento, albuminuria en 24 h o relación albumina/Cr, glicemia, TA, peso, IMC, consideramos estos exámenes como mínimos en su seguimiento, cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses, los cuales similar a como se controla a un paciente mono reno; evitando la hiperfiltración y sus consecuencias; además, es importante el asesoramiento continuo de trabajo social, psicología y nutrición, así como evitar, en lo posible, el uso de medio de contraste, AINES, drogas nefrotóxicas, con asesoría médica oportuna¹⁷.

A nivel de la literatura médica son varios los trabajos de series o revisiones que demuestran las bondades de este tipo de trasplante y de las complicaciones mínimas del donante en cuanto, HTA, ERC, DM, sobrevida, con un RR similar al de la población engeneral^{1,17}; grupos conocidos internacionalmente promueven en diferentes foros esta modalidad de tx. Oppenheimer del Hospital Clínico de Barcelona, en su serie sobre DV entre 2002 – 2011, presenta supervivencia del injerto a 10 años:

relacionados por HLA 100%, genéticamente 93% y no relacionados 89,5%¹⁸. La experiencia en nuestro grupo es amplia, de 4.578 trasplantados 888 son de DV (2000 – 2013) en esta serie encontramos que el 62.4% de los donantes son hermanos, seguido de los padres 23,9% y solo el 2% no son genéticamente relacionados; el sexo masculino representa el 51,2% con una edad promedio de 35.1± 18-60 años, la de los injertos a los 60 meses no censurada fue del 87%¹⁹.

Podemos seguir enumerando las experiencias de muchos grupos con respecto a esta modalidad de tratamiento, pero nuestro punto final es determinar el riesgo del DV: en el perioperatorio (atelectasia/neumotórax, neumonía, ITU, complicaciones de la herida Qca, TVP/TEP), todo ello depende, en gran parte, de la modalidad quirúrgica empleada en la nefrectomía, la tradicional o laparoscópica y de la experiencia del Centro^{5,20}; la mortalidad en < de 90 días es mínima 3.1/10.000, tal como lo demuestra la serie de 80.347 donantes, seguida durante 6 años²⁰; pero a nivel tardío se viene argumentando en forma creciente que esta práctica médica no está exenta de problemas, que existe un ligero RR, de desarrollar DM o enfermedad cardiovascular al comparar el donante con la población general; que el grado de adaptación psicosocial depende en un alto grado del estrato previo del donante²¹⁻²³.

En cuanto a las comorbilidades tardías podemos tener información de ello al revisarla serie presentada por Muzaale²⁴, en una cohorte de 96.217 de DV,

equiparados con 20.024 pacientes del NHANES III en USA. La ERC se presentó en 99 DV a los 7.6 años de seguimiento vs. en 36 pacientes sanos en 10.7 años, el RRE a los 15 años fue de 30,8 x 10.000 en el DV y solamente del 3,9 x10.000 en la serie del NHANES III. Hace poco AmitX²⁵ pone en tela de juicio la donación de mujeres jóvenes en edad reproductiva, en su serie pudo demostrar un incremento significativo de hipertensión inducida por el embarazo y de preeclampsia en el DV: 15 (131), 11% al comparar con 38(788), 5% en mujeres sanas con un OR de 2.4%.

Estamos completamente de acuerdo que el DV es una solución para el incremento, de la demanda no satisfecha, del mejor tratamiento para los pacientes en estadio 5 de la ERC, pero las prestadoras de salud, IPSTx, médicos, donantes y pacientes tienen que conocer ampliamente los beneficios y tratar de disminuir los riesgos iniciales y tardíos, con una excelente selección del DV y del receptor.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Este artículo no ha sido presentado en forma parcial o total en otra revista.

Agradecimientos

Al Dr. Iván Villegas G, por su traducción al inglés.

Bibliografía

1. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459-69.
2. Charpentier B, Durrbach A, Transplantation: pre-emptive kidney transplantation- perfect, but when? *Nat. Rev Nephrol* 2011;7:550-1.
3. Harvat LD, Shrif SZ, Garg AX. Global trends in the rates of living kidney donation. *KidneyInt.* 2009;75:1088-98.
4. Coordinación Nacional/red de donación y trasplantes (Ins@ins.gov.co, www.ins.gov.co).
5. New OPTN requirements and resources for living donor kidney transplant programs. *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Prog. Transplant* 2013; Jun23(2):117.

6. KasiskeBL, IsraniAK, SnyderJJ, Camarena A; et al. Design considerations and feasibility for a clinical trial to examine coronary screening before kidney transplantation (Cost). *AM J kid Dis* 2011; Jun 57(6):908-16.
7. Wong G, Chapman JR, Cancers after renal transplantation. *Transplantation reviews* 22 (2008)141-149.
8. Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol* 2014 august 27(4)385-94.
9. Kashtan CE, Segal Y. Genetic disorders or glomerular basement membranes. *NeprhonClinPract*. 2011;118:c9-c18.
10. Hass M, et al. Alport Syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol lab med*. 2009;133:224-232.
11. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti VI, KublyVJ, Walker DL, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney International* 2008;74:1468-1479.
12. Qi XP, Du ZF, Ma JM, Chen XL, Zhang Q, Fei J, et al. Genetic diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease by targeted capture and next-generation sequencing: utility and limitation. *Gene* 2013 Mar 1;516(1):93-100.
13. Golbert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: An unsolved problem. *Clin J Am SocNephrol*. 2008 May; 3(3):800-7.
14. Pontecelly C, Moroni G, Glasscock. De novo glomerular diseases after renal transplantation. *Clin J Am SocNephrol*, 2014, Aug 7, 9(8):1479-87.
15. Hartmann A, Fauchald P, Westli L, BrekkeIB, Holdaas H. The risk of living kidney Donation. *Nephrol dial transplant* 2003;18(5)871.
16. Poqqio ED, Braun WE, Davis C. The science of stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living kidney donation – evaluation, determinants, and implications for outcomes. *Clin J Am SocNephrol* 2009; Oct 4(10):1677-84.
17. Leichtman A, Abecassis M, Barr M, Charlton M, Cohen D, ConferD, et al. Living kidney donor follow- up: state of the art and future directions, conference summary and recommendations. *AJ Transplant*. 2011 Dec; 11(12):2561-8.
18. Oppenheimer Hospital Clinic – Barcelona (open@clic.ub.es).
19. Base de datos del grupo de trasplantes Nefron, U de A y HSVP de Medellín (www.nefron.com.co).
20. Thomson DA, Muller E, Kahn D. Laparoscopic kidney donation- giving in the best way possible. *S Afr J Surg*. 2014 Jun 6;52(2):34-5.
21. Dunn TB, Browne BJ, Gillingham KJ, Kandaswamy R, Humar A, Payne WD et al. Selective retransplant after Graft loss to no adherence: Success with a second chance. *Am J Transplant* 2009 (9)6:1257.
22. Ibrain HN, KuKla A, Cordner G, Bailey R, Gillingham K, MatasAJ. Diabetes after kidney Donation. *A J Transplant*. 2010, Feb; 10(2):331-337.
23. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Saab G, Salvalaggio PR, Axelrod D, et al. Racial variation in medical outcomes among living kidney donors. *N Engl Med* 2010;363:724-32.
24. Muzaale AD, Massie AB, Wang MCh, Montgomery RA, McBride MA, WainriqhtJL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *Jamafeb* 2014;311(6):580.
25. GardAX, Nevis IF, Mearthur E, Sontrop JM, KovalJJ, Lam NN. Et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl Med* 2014;14:1-10.

Infección cutánea diseminada por el virus del papiloma humano en paciente con trasplante renal

Viviana Parra I.¹, Patricia Medina A², Sandra Valderrama B³,
Sandra Gualtero T.³, Rubén Luna A.⁴

¹Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

²Facultad de Medicina, Hospital Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

³Servicio de infectología, Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

⁴Servicio de trasplantes, Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

Resumen

Los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido tienen mayor riesgo de desarrollar patologías malignas e infecciosas en relación con la magnitud y el tiempo de la terapia inmunosupresora. Las infecciones cutáneas son una de las complicaciones más usuales en este tipo de pacientes, siendo las verrugas virales la presentación clínica más frecuente, causadas por el virus del papiloma humano, un virus ADN perteneciente a la familia de los *Papillomaviridae*, del cual existen cerca de 100 serotipos, algunos conocidos con alto potencial oncogénico, con un elevado riesgo de desarrollar malignidad a nivel anorrectal o cervical. Rara vez estas lesiones se manifiestan antes del primer año del trasplante y su frecuencia aumenta en relación directa a la antigüedad del trasplante, hasta afectar cerca del 80% de los pacientes tras el quinto año postrasplante. En general logran ser tratadas exitosamente con tratamientos convencionales, como crioterapia, curetaje y algunos compuestos tópicos como retinoides, imiquimod y, recientemente, se han descrito casos de tratamiento exitoso con cidofovir. Se describe un caso el cual fue refractario al tratamiento convencional y en que se plantean nuevas estrategias de manejo.

Palabras clave: Virus del papiloma humano, Trasplante renal, Cidofovir.

Disseminated cutaneous infection by human papilloma virus in a renal transplant patient

Summary

Patients undergoing solid organ transplants are at risk of developing malignant and infectious diseases related to the magnitude and timing of immunosuppressive therapy. Cutaneous infections are one of the most frequent complications in this patients, viral warts being the most common clinical presentation caused by the human papilloma virus, a DNA virus belonging to the family of the *Papillomaviridae*, there are at least 100 serotypes, some of these with high oncogenic potential, and that is the reason why these patients are at high risk of developing anogenitaltract or cervical malignancies. Rarely these lesions are manifested before the first year after transplantation and its frequency increases in direct proportion to the age of transplantation to affect about 80% of patients after the fifth year post transplant, in general fail to be successfully treated with conventional treatments such as cryotherapy, curettage and some compounds as topical retinoids, imiquimod and recently there have been reports of successful treatment with cidofovir.

Key words: Human papilloma virus, Kidney transplantation, Cidofovir.

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus común que afecta tanto a hombres como a mujeres y comprende diferentes familias de virus que provocan varias manifestaciones en la piel. Las más importantes son la verruga vulgar (sobre todo en manos y pies) y la verruga genital o condiloma. Esta última es relevante porque la infección no tratada, tanto en mujeres como en hombres, puede llegar a producir cáncer anogenital dado que estas lesiones, inicialmente, aparecen como queratosis benignas y frecuentemente progresan a displasia y posteriormente a carcinomas invasores¹⁻².

Los pacientes trasplantados renales tienen mayor riesgo de desarrollo de este tipo lesiones, sin embargo, el compromiso extenso es inusual y es más riesgoso, que en la población general, para el desarrollo de cáncer cutáneo y anogenital. Adicionalmente, se ha visto que en estos pacientes los diferentes serotipos de VPH pierden en parte su especificidad tisular: por ejemplo los serotipos 6, 11, 16, 18, habitualmente confinados a mucosas, son los causantes de las verrugas vulgares de zonas fotoexpuestas¹⁻². Algunos estudios han demostrado la presencia de serotipos oncogénicos en los folículos pilosos en el 92% de los pacientes trasplantados (no sólo renales), frente al 53% de los pacientes no inmunodeprimidos. Postulan que el folículo piloso podría ser un reservorio de algunos VPH que se replicarían debido a la inmunosupresión³⁻⁴.

El tratamiento inicial con crioterapia, imiquimod y podofilina para las lesiones por VPH en el paciente trasplantado renal, no es distinto con respecto al paciente no inmunosuprimido, sin embargo, la tasa de fracaso es mayor, por lo cual el tratamiento sistémico con ácido retinoico toma una mayor importancia y el tratamiento quirúrgico es una alternativa cuando las lesiones son susceptibles a resección, sin embargo, se han planteado nuevos antivirales como el cidofovir para el manejo de las lesiones extensas en este tipo de pacientes⁵⁻⁶.

Métodos y resultados

Descripción del caso

Hombre de 33 años, con antecedente de trasplante renal por enfermedad renal crónica estadio final, secundaria a glomerulonefritis rápidamente progresiva, en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato sódico y prednisolona, quien 2 años posterior al trasplante renal consulta por aparición de lesiones verrugosas de características sugestivas de infección vírica, en región perianal, testicular, manos y pies (figuras 1-2), realizándose diagnóstico histopatológico de infección por VPH, lesiones que inicialmente fueron tratadas con crioterapia, presentando mejoría temporal y posterior reaparición y aumento tanto en la cantidad como en el tamaño y extensión. Tratadas nuevamente con crioterapia asociada a imiquimod e isotretinoína oral, durante 3 meses, sin respuesta clínica favorable.

Al examen físico se evidencian múltiples verrugas, irregulares, pediculadas de diferentes tamaños en manos y pies, con deformidad distal de los dedos, múltiples lesiones en región escrotal de diferentes tamaños y condiloma acuminado de mal olor, sin sangrado ni secreción en región perianal, sin otras alteraciones al examen. Se consideró paciente con trasplante de órgano sólido quien cursa con infección extensa por VPH resistente a tratamiento estándar de primera y segunda línea, por lo que se considera una presentación clínica agresiva y de difícil manejo en relación con el tratamiento inmunosupresor, por lo cual se suspende tacrolimus y se incluye sirolimus al tratamiento inmunosupresor debido a su efecto antiviral y se propone iniciar tratamiento tópico con cidofovir en lesiones de manos y pies.

Se realizó consentimiento informado para la toma de fotografías y utilización de información por parte del paciente

Figura 1.

Condilomas en Halux derecho y palma de manos.



Figura 2.

Condilomas en región perianal y escroto.



Discusión

El VPH es un grupo diverso de virus ADN perteneciente a la familia de los *Papillomaviridae* y representa una de las enfermedades de transmisión sexual más común, conociéndose más de 100 tipos virales que, en relación a su patogenia oncológica, se cla-

sifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico, siendo estos últimos los causantes de displasias y metaplasias que pueden culminar en una lesión maligna; los pacientes trasplantados renales tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel, sobre todo en zonas con exposición solar posterior al tratamiento inmunosupresor¹⁻².

En los pacientes trasplantados renales que reciben terapia inmunosupresora la incidencia de verrugas y de cáncer de piel y región genital es alta y proporcional a la intensidad y duración de la inmunosupresión. Al finalizar el primer año postrasplante, el 15% de estos pacientes presenta verrugas. A los 5 años la incidencia aumenta entre 77-87%. El mecanismo molecular de la oncogénesis en los estados de inmunosupresión no es aún bien conocido. La inmunosupresión por sí sola no se relaciona con la aparición ni evolución de lesiones malignas, sin embargo, se relaciona con la aparición de estadios tempranos de displasia al suprimir los mecanismos de defensa contra el virus. El riesgo de desarrollar cáncer de piel en pacientes con trasplante de órgano sólido puede ir desde 5 hasta 82%, siendo más alto en regiones con alta prevalencia de cáncer de piel, a nivel anogenital la incidencia de cáncer puede ir desde 0,5 -0,7/100.000 por año y específicamente en estos pacientes la incidencia aumenta desde 33 hasta 100 veces con respecto a la población general¹⁷.

El VPH parece iniciar un proceso de carcinogénesis al presentar un cambio en la expresión de material genético, expresando las proteínas E6 y E7 que se asocian con proteínas supresoras de tumores codificadas por las células del huésped, facilitando la replicación viral y eliminando la respuesta de apoptosis de la célula huésped ante la infección viral¹.

El tratamiento de las infecciones con VPH se basa en la actualidad en la utilización de algunas cremas tópicas disponibles, como el imiquimod el cual pertenece a la familia de las aminas heterocíclicas imidazolónicas que no actúa destruyendo las lesiones virales sino induciendo la síntesis local de citocinas, principalmente interferón alfa, modificando así la respuesta inmunitaria del organismo infectado por el VPH.

En el caso de las lesiones precancerosas producidas por el VPH, el tratamiento más adecuado cuando existe un número pequeño de lesiones, es la eliminación de las zonas afectadas mediante cirugía con electrobisturí frío, electrocoagulación o con crioterapia, sin embargo, se recomienda cuando hay un

pequeño número de lesiones. La crioterapia con nitrógeno líquido es, en la actualidad, muy utilizada, siendo de gran eficacia en pacientes con pocas lesiones, cuando se trata de lesiones numerosas se prefiere la utilización del láser de CO2 ya que permite el control más preciso de la profundidad de destrucción y consigue muy buenos resultados.

Otros estudios demuestran que los retinoides, derivados de la vitamina A, compuestos utilizados históricamente para tratar las alteraciones de la queratinización, también pueden ser de ayuda en el manejo de estas lesiones, su acción se basa en la unión a receptores nucleares (CRBP, CRABP, RAR y RXR), modificando así la expresión de factores de crecimiento, oncogenes, queratinas y transglutaminas. En gran parte, este tratamiento es eficaz porque el VPH produce lesiones superficiales bien localizadas, sin embargo, ante la poca respuesta de nuestro paciente y la reciente publicación de reportes de casos con resolución satisfactoria de las lesiones con cidofovir, se plantea iniciar este manejo extrapolando la adecuada respuesta que tiene este medicamento con lesiones producidas por citomegalovirus al inhibir selectivamente la síntesis de ADN viral.

Con respecto a la infección por VPH, este medicamento ha mostrado inducir apoptosis a nivel de las células infectadas por este virus mediante la inducción de caspasas, aumento de la actividad de proteasas, desintegración de la matriz nuclear y fragmentación del ADN viral⁸. En los reportes de caso exitosos con el uso de cidofovir se realizó manejo de manera tópica, sin embargo, hay que tener en cuenta que este medicamento también puede inducir activación de caspasas a nivel del epitelio tubular renal y tener un potencial efecto nefrotóxico, no obstante, se requieren más estudios para determinar la eficacia, seguridad y costo beneficio del uso del cidofovir en lesiones cutáneas por VPH en paciente trasplantado⁹⁻¹⁰.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Bibliografía

1. Shamanin V, Hausen H, Lavergne D, Proby C, Leigh I, Neumann C, et al. Human Papillomavirus Infections in Non-melanoma Skin Cancers From Renal Transplant Recipients and Non-immunosuppressed Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996 Jun 19;88(12):802-11.
2. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *N Engl J Med*, 2003, 348;17.
3. Boxman ILA, Berkhout RJM, Mulder LHC, Wolkers MC, Bouwes-Bavinck JN, Vermeer BJ, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 1997;108:712-5.
4. Barr B, Benton EC, McLaren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989;1:124-9.
5. Stragier I, Snoeck R, Clercq E, Van den Oord J, Van Ranst H, De Greef H, Local treatment of HPV-induced skin lesions by Cidofovir. *Journal of Medical Virology*, 2002, Volume 67, Issue 2, pages 241–245.
6. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, Clercq E, et al. Treatment of Severe Laryngeal Papillomatosis With Intralesional Injections of Cidofovir. *Journal of Medical Virology*, 1998;54:219–225.
7. Roka S, Roka Susanne J, Rockenschaub R, Kirnbauer R, Miihlbacher F, Salat A. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transpl Int*, 2004;17:366-369.
8. Snoeck R, Andrei G, Clercq E. Cidofovir in the treatment of HPV-associated lesions. *Verh K Acad-Belg*, 2001;63(2):93-120.
9. Blouin MM, Cloutier R, Noël R. Intralesional cidofovir in the treatment of cutaneous warts in a renal transplant patient. *J Cutan Med Surg*. 2012 Nov-Dec;16(6):462-4.
10. Fernández-Morano T, Del Boz J, Frieyro-Elichegui M, Repiso JB, Padilla-España L, de Troya-Martín M. Treatment of anogenital warts with topical cidofovir. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Apr;31(4):222-6.

Síndrome antifosfolípido primario con hemorragia alveolar refractaria e insuficiencia mitral severa: reporte de un caso y revisión de la literatura

Carlos Olivares¹, Rodolfo Torres¹, Carlos Rosselli¹, Orlando Olivares¹, José Baños¹, Luis Rojas¹, Helio Mantilla¹, Dumar Rodríguez¹

¹Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de San José, Bogotá, Colombia

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno hematológico que cursa con un estado de hipercoagulabilidad de origen autoinmune, caracterizado por fenómenos trombóticos venosos o arteriales, pérdidas fetales recurrentes y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Otra manifestación de esta patología es la hemorragia alveolar difusa (HAD), entidad clínica que puede cursar con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, falla ventilatoria y alta mortalidad. Entre sus causas se encuentran lupus eritematoso, enfermedad de Behcet, poliarteritis microscópica, vasculitis por crioglobulinemia, síndrome de Goodpasture y vasculitis granulomatosa. El diagnóstico diferencial en un paciente con enfermedad valvular severa secundaria a SAF es un reto clínico.

Reportamos el caso de una mujer de 31 años con diagnóstico de SAF primario con insuficiencia mitral severa, quien presentó 3 episodios de HAD refractaria al manejo médico. Se discute el caso y realizamos una revisión de la literatura.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, hemorragia alveolar, insuficiencia mitral.

Primary antiphospholipid syndrome with refractory alveolar hemorrhage and severe mitral regurgitation: a case report and literature review

Summary

The antiphospholipid syndrome is an acquired hypercoagulable state of autoimmune origin, which is characterized by the appearance of venous thrombotic events and / or arterial, recurrent fetal loss and antiphospholipid antibodies presence. Another manifestation of this disease is diffuse alveolar hemorrhage, clinical entity that may occur with adult respiratory distress syndrome, respiratory failure and high mortality. Among its causes include lupus erythematosus, Behcet's disease, microscopic polyarteritis, cryoglobulinemia vasculitis, Goodpasture's syndrome, granulomatous vasculitis, antiphospholipid syndrome. The differential diagnosis in a patient with severe valvular disease secondary APS is a clinical challenge.

We report a case of a 31 years old, diagnosed with primary antiphospholipid syndrome with severe mitral regurgitation, who presented three episodes of diffuse alveolar hemorrhage refractory to medical management. The case is discussed and performed a literature review.

Key words: antiphospholipid syndrome, alveolar hemorrhage, mitral regurgitation.

Reporte de caso

Mujer de 31 años de edad, con diagnóstico de SAF primario por presentar una historia de múltiples episodios trombóticos, tanto arteriales como venosos, (tromboembolismo pulmonar como manifestación inicial, trombosis venosa profunda en miembros inferiores y ataque cerebrovascular isquémico) con positividad de anticoagulante lúpico, Ig G anticardiolipina y B2 glicoproteína. Previo al ingreso a nuestra institución presentó episodio de HAD, la cual requirió manejo intrahospitalario con plasmaféresis, pulsos de corticoides y primeradosis de ciclofosfamida.

A nuestro hospital ingresa con clínica de 3 días de tos con expectoración hemoptoica, asociada a disnea, dolor en hemitórax derecho, sin picos febriles. Entre sus antecedentes se encuentra SAF primario diagnosticado a los 20 años de edad, insuficiencia mitral moderada, falla terapéutica a la warfarina, en tratamiento con enoxaparina, prednisolona y filtro de vena cava inferior. Al examen físico se encontraba en malas condiciones generales, con signos de dificultad respiratoria, tirajes supraclaviculares, ruidos cardiacos con soplo sistólico en foco mitral, ruidos respiratorios con crépitos en ambas bases pulmonares y edema grado I en extremidades.

Se realizó hemograma que mostró anemia y trombocitopenia, sin leucocitosis, función renal conservada, complementos C3 y C4 normales, ANAS negativos, anticardiolipina IgG fuertemente positivos, cANCA y pANCA negativos (tabla 1). La radiografía de tórax evidenció ocupación alveolar difusa (figura 1), hallazgo confirmado mediante tomografía axial computarizada (figura 2).

La paciente presentó falla ventiladora requiriendo soporte ventilatorio invasivo. Se realizó fibrobroncoscopia con lavado bronco alveolar, evidencia líquido de aspecto hemorrágico, coloración con Giemsa, Ziehl Neelsen, Grocott negativa para *pneumocystis*, bacilos alcohol resistentes y hongos respectivamente, cultivos para micobacterias negativos, citología con predominio de macrófagos y neutrófilos, coloración con azul de Prusia documentó 85% de hemosiderófagos (figura 3).

Tabla 1.

Paraclínicos			
PARACLINICO	04/07/12	29/10/14	05/11/14
LEUCOCITOS	11200	8500	7600
HB - HTO	6.9 - 19	9.2 - 26	8.4 -24
PLAQUETAS	60000	120000	45000
PT - PT CONTROL	11 (10.4)	10.4 (10.2)	12
PTT - PTT CONTROL	36 (30.4)	33 (30.6)	34
C3 - C4	91 - 24	106 - 23	72 - 27
ANTICARDIOLIPINA IGG mcg	300	12.4	24
ANTICARDIOLIPINA IGM mcg	23	3	4.7
ANTI DNA	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
ANAS	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
pANCA, cANCA	NEGATIVO		
CREATININA	1.4	1.3	1.2
BUN	24	22	23

Figura 1.

Rx tórax: ocupación alveolar difusa. Consolidación multilobar bilateral de predominio central y basal



Con base en los resultados obtenidos, se diagnosticó HAD. Recibió tratamiento con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, con resolución de los síntomas respiratorios, estabilización de hemoglobina y disminución de los infiltrados pulmonares. Posteriormente presenta nuevamente deterioro respiratorio asociado a hemoptisis y anemización, con hallazgo radiológico de opacidades de ocupación alveolar,

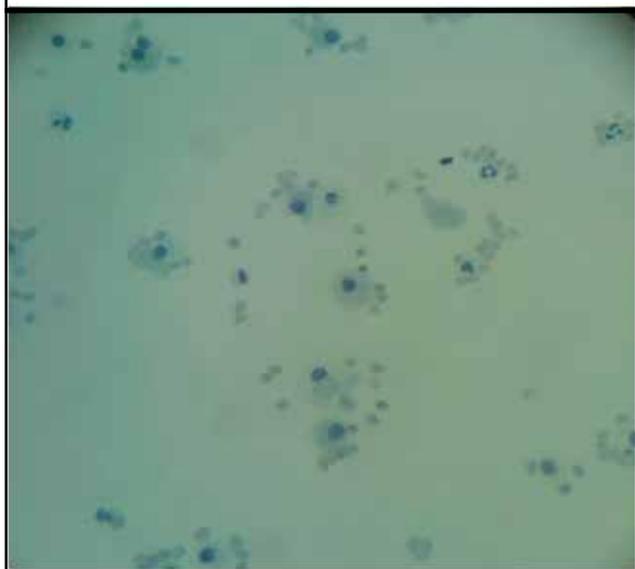
Figura 2.

TAC TÓRAX: Hallazgos de ocupación alveolar bilateral compatibles con hemorragia alveolar difusa



Figura 3.

Tinción azul de Prusia muestra macrófagos cargados de hemosiderina



considerando nuevo evento de hemorragia alveolar, se inicia manejo con plasmaféresis diarias, completando un total de 14 sesiones sin complicaciones, presentando evolución satisfactoria, resolución clínica, mejoría radiológica, se suspende plasmafé-

sis y presenta nueva recaída de hemorragia alveolar, anemia, trombocitopenia, requiriendo soporte ventilatorio no invasivo y reinicio de sesiones de plasmaféresis, se realiza ADAMS 13 con 79% de actividad, biopsia de médula sin evidenciar semicrotrombosis, biopsia tras bronquial no observa capilaritis. Se considera hemorragia alveolar refractaria por lo cual se da manejo con rituximab 500 mg iv semanal, por 4 semanas.

Tras semanas libre de síntomas, la paciente inicia nuevamente cuadro de disnea, edema en miembros inferiores, con aumento de los requerimientos de oxígeno, aparición de infiltrados alveolares difusos en radiografía de tórax en cuatro cuadrantes, sin embargo, sin anemia, sin trombocitopenia, sin hemoptisis y ante terapia inmunosupresora recibida, se decide realizar ecocardiograma transesofágico que evidencia insuficiencia mitral severa, de características maránticas, con fracción de eyección disminuida y pro BNP aumentado. Recibe manejo médico para falla cardiaca con diurético de asa, beta bloqueador, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y espirolactona, presentado mejoría clínica; no se realiza tratamiento quirúrgico de insuficiencia mitral severa. Se completa tratamiento con ciclofosfamida por 6 meses; corticoide, anticoagulación y manejo para falla cardiaca permanente, con evolución satisfactoria sin nuevo episodio de hemorragia alveolar.

Discusión

La hemorragia alveolar es una manifestación que se presenta en la minoría de los pacientes con SAF primario, descrita, principalmente, en SAF secundario a lupus eritematoso sistémico¹. En ausencia de una terapia inmunosupresora agresiva se asocia con alta morbilidad y mortalidad¹.

La manifestación clínica inicial presentada por la paciente fue tos, disnea y hemoptisis, similar a la reportada en la literatura¹⁻³. La radiografía al igual que la TAC de tórax mostró como hallazgo principal aumento en la densidad del parenquima pulmonar de distribución alveolar difusa en ambos campos pulmonares, como se ha evidenciado en casos anteriores^{1,2}. Los hallazgos radiológicos no

son específicos de esta entidad y pueden variar en el curso de la enfermedad⁴.

En una serie de reporte de casos la presentación de HAD con SAF primario se asoció a títulos de anticardiolipinas IgG fuertemente positivos, al igual que en nuestro caso clínico¹. Estudios de laboratorio frecuentemente demuestran anemia como un marcador de pérdida sanguínea pulmonar⁴. Y trombocitopenia como marcador de actividad del SAF1. El diagnóstico de hemorragia alveolar fue enfocado bajo sospecha clínica y confirmado por fibrobroncoscopia con la presencia de sangre alveolar y 85% de hemociderrófagos. La biopsia transbronquial es un examen subóptimo para el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa (HAD), dado su bajo rendimiento y los hallazgos pueden no ser representativos de todo el pulmón⁴. En nuestra paciente no se evidenció capilaritis. Según Cartin-Ceba, en una serie de casos de pacientes con SAF primario llevados a biopsia abierta de pulmón, se encontró que más que la capilaritis, la hemorragia blanda era el principal hallazgo patológico¹.

Un tercio de los paciente con SAF primario presentan anormalidades valvulares, con predilección por válvulas izquierdas⁵. En este caso se documentó insuficiencia mitral severa asociada a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida y he-

morragia alveolar. En un estudio de 18 pacientes con Saf primario y HAD, 22% tenía historia de falla cardiaca¹, lo que sugiere que ambas patologías pueden presentarse simultáneamente y requieren un tratamiento integral, dado que el manejo de cada entidad por separado pudiera llevar al deterioro del paciente.

Al igual que en casos reportados, la paciente inicialmente fue tratada con altas dosis de esteroides^{1,6} y tempranamente se adicionó manejo de inmunosupresores ahorradores de corticoides como ciclofosfamida más plasmaféresis, las cuales se realizaron diariamente^{1,3,5}, sin embargo, al suspenderla 48 horas la paciente empeoró el cuadro clínico por lo que se adicionó terapia con rituximab en combinación con ciclofosfamida, al igual que en el reporte de 3 pacientes, en la serie de la Clínica de Mayo, obteniendo, hasta el momento, una respuesta clínica adecuada, esta opción terapéutica debe tenerse en cuenta en pacientes con refractariedad al manejo inicial⁷. En otras series se utilizó azatioprina con resultados desfavorables^{1,3}.

Teniendo en cuenta la rareza del SAF primario con hemorragia alveolar refractaria e insuficiencia mitral severa que no mejoran con el tratamiento convencional, es de suma importancia sospechar patologías asociadas como falla cardiaca para dar un tratamiento integral.

Conflicto de interés

Los autores no presenta ningún conflicto de interés en la publicación de este artículo. La financiación estuvo a cargo de los autores.

Bibliografía

1. Cartin-Ceba R1, Peikert T, Ashrani A, Keogh K, Wylam ME, Ytterberg S, Specks U. Primary antiphospholipid syndrome-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:301-10.
2. Marcos Rodríguez PJ, Montero Martínez C, Vereá Hernando H. Pulmonary haemorrhage and primary antiphospholipid: case report and review. *An Med Interna*. 2007;24:125-8.
3. Asherson RA, Greenblatt MA. Recurrent Alveolar hemorrhage and Pulmonary Capillaritis in the "Primary" Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2001;7:30-3.
4. Krause ML1, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32:587-600.
5. Gorki H1, Malinowski V, Stanbridge RD. The antiphospholipid syndrome and heart valvesurgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:168-81.

Glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauciinmune, una manifestación paraneoplásica inusual asociada a linfoma B del manto

Omar Cabarcas B¹, Ligia Calderón P¹, Lina Gaviria J²,
Joaquín Rodelo C³, Luis Arias R⁴

¹Residente Nefrología Universidad de Antioquia

²Internista-Hematóloga, Hospital San Vicente de Paul Fundación.

³Internista-Nefrólogo. Docente Universidad de Antioquia.

⁴Patólogo Clínico. Hospital San Vicente de Paul Fundación, Docente Universidad de Antioquia.

Resumen

La relación entre neoplasia y compromiso renal secundario es creciente. La glomerulonefritis membranosa es la principal causa de síndrome nefrótico asociado a tumores sólidos y con menos frecuencia a neoplasia hematológica. El linfoma Hodgkin es la neoplasia hematológica que más se relaciona con enfermedad de cambios mínimos. Sin embargo, hay reportes de casos que describen una relación con linfomas no Hodgkin y leucemias. La manifestación clínica usual es el síndrome nefrótico; el cual puede preceder por varios meses o coexistir con el diagnóstico de linfoma. La fisiopatogénesis no está muy clara. Se sugiere que está relacionada con una disfunción del linfocito T. Adicionalmente, hay reportes de microangiopatía trombótica relacionada con el uso de terapia biológica y antineoplásicos.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva, es un síndrome clínico asociado a proliferación extracapilar glomerular; usualmente relacionado con vasculitis asociadas a ANCA y vasculitis mediadas por inmunocomplejos. Las neoplasias también están relacionadas con un amplio número de vasculopatías. Las glomerulonefritis con proliferación extracapilar son mucho más frecuentes en tumores sólidos malignos. Además, se han descrito asociaciones con síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica y linfoma Hodgkin. La asociación entre linfomas B del manto y glomerulonefritis con proliferación extracapilar, es inusual.

A continuación, se describe un caso de un paciente con diagnóstico de linfoma B del manto que cursa con una glomerulonefritis rápidamente progresiva secundaria a lesiones proliferativas extracapilares, necrosantes y pauciinmunitaria.

Palabras clave: Glomerulonefritis rápidamente progresiva; proliferación extracapilar; linfoma; neoplasia

Pauci-immune glomerulonephritis with extracapillary proliferation; an infrequent paraneoplastic manifestation associated with mantle B cell lymphoma

Summary

There are increasing data about glomerular disease as a paraneoplastic manifestation. Membranous glomerulonephritis is the most common cause of nephrotic syndrome; which is associated with solid tumors and less frequently, with hematologic malignancies. Minimal change disease is commonly related to Hodgkin lymphoma. Moreover, there is a relation with Non Hodgkin lymphoma and leukemia. Nephrotic syndrome is the most usual manifestation. It would appear several months before, or during an active neoplasia is diagnosed. The pathogenesis is still unclear; but, it seems to be related to a T lymphocyte dysfunction. By the other side, thrombotic microangiopathy would appear with the use of biologic therapies and antineoplastic drugs. ANCAS associated small vessel vasculitides and Immune complex associated small vessel vasculitides often lead to a rapidly progressive glomerulonephritis. In addition to this, extracapillary proliferative Glomerulonephritis are often related to solid tumors; and less frequently with chronic lymphocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and Hodgkin lymphoma. The association between B mantle cell lymphoma and glomerulonephritis with extracapillary proliferation is rare. We describe a clinical case of a patient with pauciimmune extracapillary proliferation and necrotizing glomerulonephritis due to a mantle B cell lymphoma.

Key words: Rapidly progressive glomerulonephritis; extracapillary proliferation; lymphoma; neoplasia.

Paciente masculino de 69 años, natural, residente y procedente de Quibdó, Chocó. Ingresa por cuadro clínico de 1 año de evolución, consistente en edema vespertino de miembros inferiores; asociado a adenomegalias inguinales. Cinco meses antes de la consulta presentó edema progresivo, hasta comprometer su clase funcional.

Dentro de sus antecedentes personales de relevancia es hipertenso, exfumador pesado hace 20 años y en la actualidad fuma ocasionalmente.

A su ingreso PA: 138/70 FC: 88 latidos por minuto FR: 28 rpm saturación de oxígeno: 91%, se encuentran signos de sobrecarga hídrica, sin signos de falla ventilatoria. A la palpación se identifican conglomerados ganglionares generalizados, sin visceromegalias. En extremidades inferiores presenta lesiones ulcerosas sin signos de infección, edema grado III y signos de insuficiencia venosa crónica bilateral.

Se realiza radiografía de tórax al ingreso, que evidencia signos de congestión pulmonar asociada a un aumento del índice cardiotorácico y derrame pleural bilateral.

Se realizó ecocardiograma transtorácico que documenta una aurícula izquierda dilatada, ventrículo izquierdo con hipertrofia excéntrica, fracción de eyección de 45%, hipocinesia inferior e inferolateral con disfunción diastólica tipo I.

Se descartó trombosis venosa profunda en eco doppler venoso.

Los estudios de laboratorio de ingreso son normales incluyendo función renal y cuadro hemático.

Se realizan estudios de extensión con tomografía axial computarizada encontrando múltiples conglomerados ganglionares en cuello, tórax y abdomen.

Se realiza biopsia de ganglio que reporta infiltración difusa de células linfoides pequeñas, con Ki67 variable hasta el 40%, CD10 negativo, CD20 positivo y ciclina D1 positivo. Con CD3 positivo en linfocitos T. Concluyendo como diagnóstico un linfoma B del manto.

Se inicia manejo quimioterápico CEOP-rituximab y profilaxis para lisis tumoral. Durante su evolución presenta hematuria macroscópica, asociada a elevación progresiva de la creatinina y disminución de la diuresis; sin datos que sugieran lisis tumoral y sin alteración en los tiempos de coagulación o trombocitopenia. (calcio: 7,8 mg/dl, ácido úrico: 6,1 mg/dl, potasio: 4,3 LDH: 244 mg/dl, TP: 16,9 seg TPT: 26,5 seg).

Uro TAC: Riñones de tamaño, forma y posición normal RD: 128.4mm RI: 127.5 mm. Riñón derecho con quiste simple cortical. Sistema pielocalicial nor-

mal. Vejiga distendida, paredes delgadas, sin contenido patológico. Se visualiza efecto de masa a la izquierda por grandes adenopatías en la hemipelvis derecha.

El Paciente cursa con hipertensión arterial, sedimento activo y lesión renal aguda AKI 3, comportándose como una glomerulonefritis rápidamente progresiva; sin claridad en su etiología. Se realiza biopsia renal, compatible con glomerulonefritis necrotizante proliferativa extracapilar con media lunas. Dado a la persistencia de azoados elevados con tasa de filtración estimada por CKD-EPI8, 4 ml/min y anuria, se inicia terapia reemplazo renal (hemodiálisis), pulsos de esteroides, plasmaféresis por 5 sesiones, asociada a ciclofosfamida intravenosa.

Posterior a los recambios plasmáticos, esteroides y ciclofosfamida, se observa mejoría notoria de la función renal. Es dado de alta con creatinina en 1,3 mg/dl, BUN: 39, sin trastornos electrolíticos asociados y hemograma con anemia moderada.

Resultados: biopsia renal con 17 glomérulos por corte, de los cuales 1 glomérulo globalmente esclerosado, 12 de ellos con semilunas epiteliales y en 4 hay segmentos necrosantes. Edema en tejido intersticial con moderado infiltrado inflamatorio mononuclear, eosinófilos en poca cantidad, túbulos dilatados con descamación epitelial. Arterias y arteriolas sin lesiones. Inmunofluorescencia con IgA: negativa IgG: negativa, IgM: negativa C3 y C1q negativa.

Conclusión: Glomerulonefritis proliferativa extracapilar necrosante pauciinmune.

Discusión

En las últimas décadas, ha venido creciendo los reportes de casos que muestran una relación entre la actividad neoplásica maligna y la aparición de diferentes tipos de lesiones glomerulares como complicación secundaria.

Figura 1.

Glomérulo aumentado de tamaño por proliferación de células con aspecto epitelial que llenan el espacio de Bowman y comprimen el penacho capilar. H&E, X400.

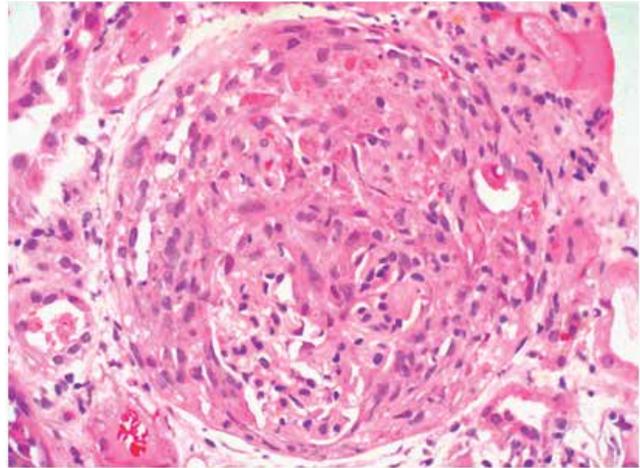


Figura 2.

El segmento inferior de este glomérulo presenta ruptura de paredes capilares, las cuales están rodeadas de proliferación de células epiteliales. La porción superior del penacho capilar es de aspecto normal. Plata-metenammina, X400.

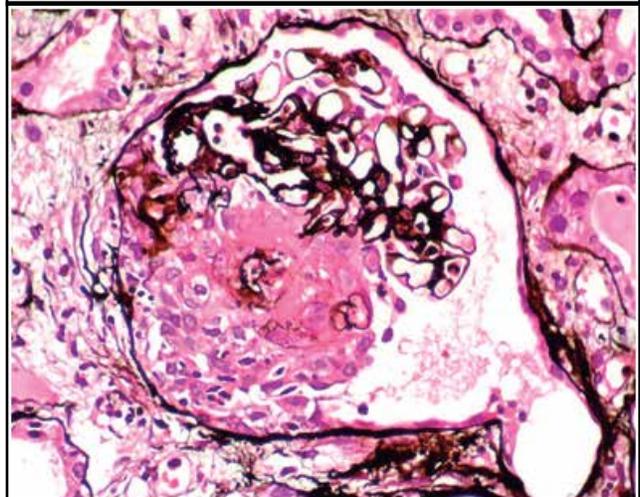
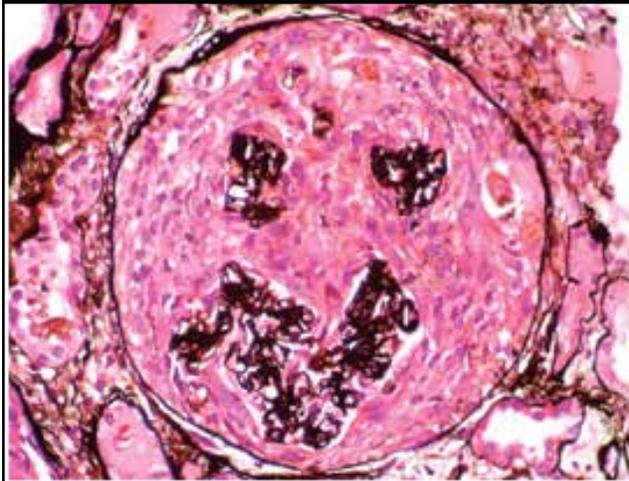


Figura 3.

Con esta tinción es más evidente el penacho capilar comprimido por proliferación circunferencial de células epiteliales. Plata-metenammina, X400.

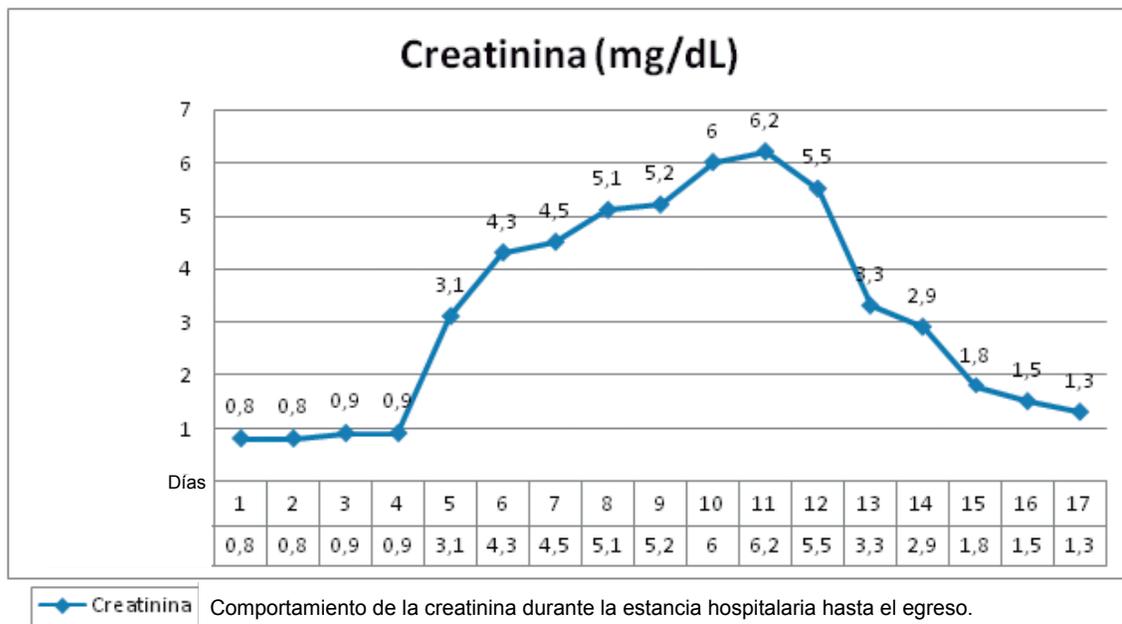


En 1922, se describió, por primera vez, un paciente con síndrome nefrótico aparentemente asociado a neoplasia. La glomerulonefritis membranosa es la principal causa de síndrome nefrótico asociado a tumores sólidos y en pocas ocasiones a neoplasia hematológica¹.

Por otro lado, la enfermedad de cambios mínimos se asocia con mayor frecuencia a linfoma Hodgkin y algunos casos de linfoma no Hodgkin y Leucemias.

El síndrome nefrótico es la manifestación clínica más usual; pudiendo coexistir o preceder, por varios meses, al diagnóstico de linfoma. Adicionalmente, se han descrito casos de pacientes con enfermedad de cambios mínimos, con pobre respuesta a esteroides y anticalcineurínicos; que en el tiempo presentan una enfermedad linfoproliferativa².

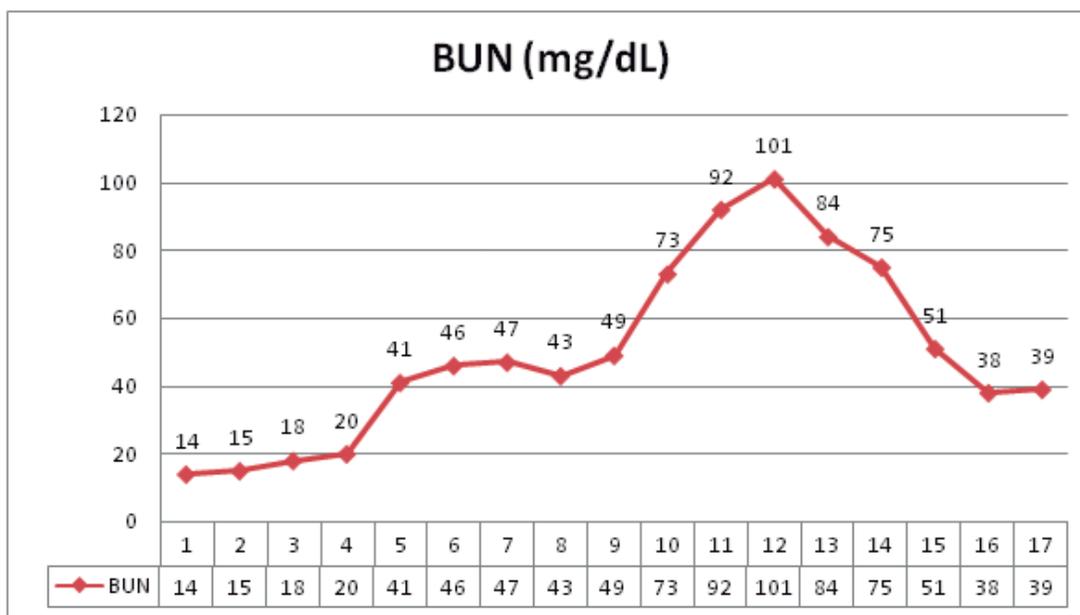
El mecanismo fisiopatológico de la glomerulonefritis como manifestación paraneoplásica aún no está



claro; sin embargo, al parecer está relacionado con una disfunción del linfocito T³.

Da'as et al., realizan un estudio retrospectivo de 700 pacientes evaluados entre 1986 y 1995 con diagnóstico de linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica.. De 66 pacientes afectados, 19 pacientes

fueron por efecto directo del linfoma (5 por infiltración renal y 14 por obstrucción) y 7 por efecto indirecto o manifestación paraneoplásica (4 con glomerulonefritis, 1 con paraproteïnemia y 2 con crioglobulinemia). Además, 15 fueron relacionados con la terapia antitumoral (4 por síndrome de lisis



Comportamiento de Nitrogeno Ureico durante la estancia hospitalaria hasta el egreso

tumoral, 4 por cistitis inducida por ciclofosfamida, 7 por infección o drogas nefrotóxicas). Los 25 restantes fueron por causas no relacionadas con el linfoma o desconocida.

Se han reportado casos de enfermedades glomerulares con el uso de terapia biológica en neoplasias malignas⁴. Por otro lado, se han reportado casos de enfermedades glomerulares, con el uso de la terapia biológica en las neoplasias malignas. La microangiopatía trombótica es la entidad glomerular más comúnmente relacionada con el uso de anti-factor de crecimiento vascular endotelial, inhibidores de la tirosina kinasa⁵ mitomicina y gemcitabina^{6,7}.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva, es un síndrome clínico que se puede asociar a proliferación extracapilar glomerular, en presencia o ausencia de inmuno complejos. Las lesiones más frecuentes son las que comprometen los vasos pequeños. De acuerdo con el consenso de Chapel Hill de 2012, se pueden clasificar en vasculitis mediadas por ANCAS (granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis) y vasculitis mediadas por complejos inmunes⁸.

Las neoplasias están relacionadas con un amplio número de vasculopatías. Sobre todo, existe una asociación significativa entre las vasculitis cutáneas

y las enfermedades malignas linfoproliferativas y mieloproliferativas. Sin embargo, también puede haber compromiso de órganos internos como el riñón. Adicionalmente, los fenómenos vasculíticos pueden anteceder o concurrir con el diagnóstico de neoplasia^{9,10}. A diferencia de esto, la glomerulonefritis crescéntica es mucho más frecuente en tumores sólidos malignos¹¹.

Se ha descrito una variedad de enfermedades hematológicas con lesiones glomerulares necrosantes, proliferación extracapilar, sin depósitos de inmunocomplejos. Dentro de éstas encontramos casos reportados de síndromes mielodisplásicos¹², leucemia linfocítica crónica¹³ y en el 1% de los casos, con linfoma Hodgkin¹⁴.

Las glomerulonefritis con proliferación extracapilar son más comúnmente asociadas a linfoma no Hodgkin, de la línea B o T. La asociación entre linfomas B del manto y la glomerulonefritis con semilunas ha sido documentada con poca frecuencia¹⁵. Cerca del 95% de las glomerulonefritis con proliferación extracapilar asociadas a linfoma tienen ANCAS positivos; sin embargo, su ausencia no las descarta¹⁴.

Ilustramos un caso en el cual se hace diagnóstico de linfoma B del manto; y en su evolución, se presenta

EXÁMENES DE LABORATORIO		
VDRL	No reactivo	
Anticuerpos aVIH 1 y 2	No reactivo	
Anticuerpos a virus de HepC	Negativo	
AgsHep B	Negativo	
Examen de orina:	A- Físico-Químico	Color rojizoaspecto hemático Glucosa negativo Proteínas: 500 mg/dl Urobilinógeno: negativo Billirubina: negativo pH: 6,5 Densidad:1,010 Grupo Hemo: 250 erit/ul Cuerpos cetónicos: negativo Nitritos: negativo Test de esterasa leucocitaria:100 leu/ul
	B-sedimento urinario:	Células epiteliales: 0-2 XC, leucocitos 15-20 AP, eritrocitos: 60 AP bacterias: escasas
ANAS	Negativo	
ANCAS	Negativo	
Electroforesis de Proteínas	Normal	
Anti DNA ss	Negativo	
C3	105(VN= 55-120 mg/dl)	
C4	15 (VN=12-72mg/dl)	
Proteínas en orina de 24 horas	2,239 grs/24 horas	
Crioglobulinas	Negativo	

Laboratorios de relevancia durante la estancia hospitalaria

compromiso renal agudo rápidamente progresivo con requerimiento de diálisis. Se descartan otras causas de deterioro agudo de la función renal, como síndrome de lisis tumoral, vasculitis por otras enfermedades sistémicas y nefrotoxicidad por exposición a quimioterápicos. Se realiza biopsia renal, que muestra una glomerulonefritis

proliferativa extracapilar necrosante pauciinmune.

Hubo mejoría en la función renal, posterior a laterapia inmunosupresora instaurada. Por lo anterior, concluimos que, probablemente, la lesión glomerular documentada constituye una manifestación paraneoplásica inusual de un linfoma B del manto.

Bibliografía

1. Hanada, K., et al., *Three cases of nephrotic syndrome associated with hematological malignancies characterized by glomerular endocapillary proliferation and massive inflammatory cell infiltration*. Clin Nephrol. 2014;**81**(4):277-82.
2. Audard, V., et al., *Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature*. Kidney Int. 2006;**69**(12):2251-60.
3. Powderly, W.G., et al., *Renal glomerulopathies associated with Hodgkin's disease*. Cancer. 1985;**56**(4):874-5.
4. Da'as, N., et al., *Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients*. Eur J Haematol. 2001;**67**(3):158-64.
5. Jhaveri, K.D., et al., *Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation*. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;**21**(1):48-55.
6. Perazella, M.A., *Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents*. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;**7**(10):1713-21.
7. Perazella, M.A. and G.W. Moeckel, *Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy*. Semin Nephrol. 2010;**30**(6):570-81.
8. Jennette, J.C., et al., *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013;**65**(1):1-11.
9. Greer, J.M., et al., *Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review*. Medicine (Baltimore). 1988;**67**(4):220-30.
10. Navarro, J.F., et al., *Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated paraneoplastic vasculitis*. Postgrad Med J. 1994;**70**(823):373-5.
11. Bacchetta, J., et al., *Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies*. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;**70**(1):39-58.
12. Bogdanovic, R., et al., *Glomerular involvement in myelodysplastic syndromes*. Pediatr Nephrol. 2001;**16**(12):1053-7.
13. Wen, Y.K. and K.I. Wen, *Rapidly progressive glomerulonephritis as a presenting feature of chronic lymphocytic leukemia*. Int Urol Nephrol. 2014;**46**(1):217-21.
14. Barbour, T.D., et al., *Simultaneous necrotizing glomerulonephritis and Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature*. Nephrol Dial Transplant. 2011;**26**(10):3403-8.
15. Karim, M., et al., *Proliferative glomerulonephritis associated with mantle cell lymphoma--natural history and effect of treatment in 2 cases*. Clin Nephrol. 2004;**61**(6):422-8.

Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio

Sandra Herrera Muñoz¹, Carlos A Buitrago Villa², Mario J Serna Toro³,
Cesar A Restrepo Valencia⁴

¹Médico general, Universidad de Caldas.

²Médico Internista

³Médico Internista Nefrólogo, Profesor Catedrático

⁴Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Caldas, Profesor Catedrático, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Manizales

Resumen

Describimos un caso de arteriopatía calcificante urémica asociada, inicialmente, a lesiones cutáneas, en un paciente con insuficiencia renal crónica, en terapia de diálisis peritoneal automatizada, como hallazgos más relevantes presentaba hiperfosfatemia, normocalcemia e hiperparatiroidismo severo sin hiperplasia nodular. Se destaca la mejoría clínica con manejo multimodal de intensificación en la terapia dialítica y tiosulfato de sodio intravenoso.

La calcifilaxis es un trastorno que debuta con alta morbilidad y mortalidad, secundaria a sepsis, ocurre con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal crónica que se encuentran en hemodiálisis. Se caracteriza por calcificación sistémica en la media de las arteriolas, desencadenándose isquemia y necrosis subcutánea de piel y tejidos blandos. La evaluación histopatológica ayuda a confirmar el diagnóstico.

Palabras clave: calcifilaxis, tiosulfato de sodio, enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo.

Calcific Uremic Arteriopathy, report of a case treated with Sodium Thiosulfate

Summary

We describe a case of calcific uremic arteriopathy initially associated with skin lesions within the context of a patient with chronic kidney disease in automated peritoneal dialysis therapy, as most relevant findings presented hyperphosphatemia, normal calcium and severe hyperparathyroidism without nodular hyperplasia. Clinical improvement with multimodal management with intensification of dialysis therapy and Sodium thiosulfate is highlighted. Calciphylaxis is a disorder that presents with high morbidity and mortality secondary to sepsis, occurs most often in patients with chronic kidney disease, who are on hemodialysis. Calciphylaxis is characterized by systemic medial calcification of arterioles and ischemia triggers skin necrosis subcutaneous soft tissue. Histopathologic evaluation helps confirm the diagnosis.

Key words: calciphylaxis, sodium thiosulfate, chronic kidney disease, hyperparathyroidism.

Introducción

La calcifilaxis o arteriopatía calcificante urémica (ACU) es un trastorno poco frecuente y grave, se caracteriza por la calcificación sistémica en la media de las arteriolas y conduce a isquemia y necrosis subcutánea^{1,2}. Ocurre con mayor frecuencia, aunque no exclusivamente, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que están en terapia de hemodiálisis¹⁻⁴. Su incidencia parece estar aumentando, debido, en parte, a la toma de conciencia y al reconocimiento de los signos clínicos y factores de riesgo asociados con la calcifilaxis.

El tratamiento óptimo de la ACU no se conoce, sin embargo, un enfoque multifactorial es la mejor opción. Presentamos el caso de un paciente con calcifilaxis asociada a enfermedad crónica, estadio 5, en terapia de diálisis peritoneal, quien fue tratado con tiosulfato de sodio.

Presentación del caso

Hombre de 37 años, conductor, quien asistió al Servicio de Nefrología por cuadro de 15 días de evolución de astenia, adinamia, mialgias, dolor óseo generalizado de predominio en codos, caderas y rodillas, que limitaba notablemente la marcha, asociado a aparición de sensación urente, prurito y lesiones dolorosas en piel, localizadas en cuero cabelludo, zona lumbar y miembros inferiores (figuras 1, 2 y 3), para lo que él mismo realizó curaciones diarias con solución salina. Como antecedentes personales el paciente refería hipertensión arterial de 11 años de evolución, enfermedad renal crónica secundaria a glomerulosclerosis focal segmental de 4 años de evolución. Se encontraba en manejo con diálisis peritoneal automatizada 14 litros, 2 bolsas al 2,5% cada una por 6000 cc para 9 horas en la noche, una bolsa al 1,5% por 2000 cc para abdomen húmedo en el día, y un recambio manual al medio día por 2 litros al 1,5%, su último KT/V era de 1,77. Su tratamiento farmacológico incluía clorhidrato de sevelamer (2 tabletas con cada comida), complejo B, eritropoyetina, ácido fólico, metoprolol tartrato, minoxidil, nifedipino y prazosina, nunca había recibido warfarina.

Figura 1.

Máculas equimóticas irregulares asociadas a úlceras de bordes necróticos localizadas en las rodillas; antes del inicio del tratamiento.

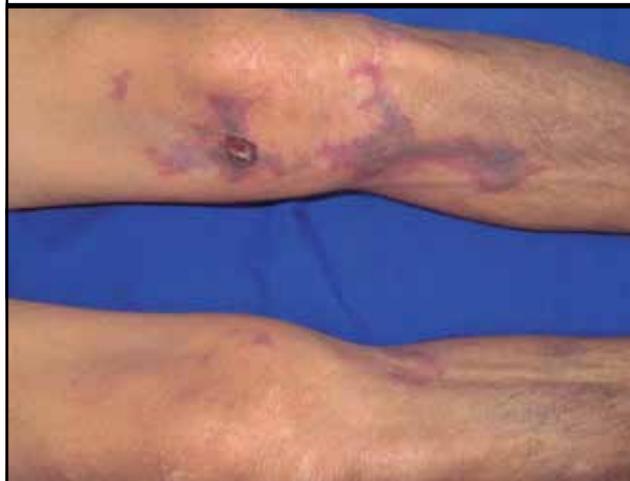


Figura 2.

Máculas equimóticas reticuladas localizadas en la zona externa del muslo izquierdo antes del tratamiento con tiosulfato de sodio.



Al examen físico de ingreso, en regulares condiciones generales, afebril e hidratado, tiroides no palpable, a la auscultación cardiaca no se auscultaban soplos. Murmullo vesicular limpio, sin ruidos agregados. Abdomen blando, depresible, no dolor a la palpación, peristaltismo presente, orificio de salida y túnel del catéter de diálisis peritoneal sin alteraciones. Extremidades inferiores sin edemas. En piel cabelluda, zona lumbar, zona lateral de muslo, rodilla, pierna, dorso de pie, planta izquierda y en zona interna de pierna derecha presentaba placas erite-

Figura 3.

Mácula equimótica reticulada en la zona interna de la planta izquierda, antes del inicio del tratamiento.



mato-violáceas, de bordes mal definidos, de aspecto livedoide, cubiertas por escaras necróticas. Las lesiones localizadas en rodilla eran de 1.5 cm, dorso de pie izquierdo 2 cm, dorso y zona lateral de talón derecho de 1 y 3 cm, respectivamente. Además, se encontró hipotrofia muscular generalizada.

El hemograma mostró hemoglobina de 10.1, hematocrito 30.5, BUN 88, calcio 9.24 mmol/L, fósforo 10.1 mmol/L, potasio de 3.9, PTH 1002, ferritina 242, saturación de transferrina 15.9%, nPCR (tasa catabólica proteica normalizada) 1.6 indicando falta de adherencia a la dieta baja en fosfatos, ecografía de cuello sin evidencia de adenomas paratiroides, lo cual estaba más a favor de hiperplasia difusa de glándulas paratiroides.

Nefrología indicó suspensión de la diálisis peritoneal, implantación de catéter venoso central y traslado a hemodiálisis para terapia dialítica diaria sin ultra filtración por 4 horas, con el propósito de reducir rápidamente los niveles de fósforo sérico. Se interconsultó a Dermatología, quienes optaron por practicar biopsia de úlcera cubierta por escara necrótica localizada en la zona interna de talón derecho.

Con diagnóstico clínico de calcifilaxis se procedió a contactar al farmacéuta del SES Hospital de Caldas, solicitándosele la consecución de tiosulfato de sodio

(hiposulfito de sodio), el cual comercialmente fue imposible de obtener, motivo por el cual procedió a su preparación farmacológica en bolsas por 100 cc al 20% (figura 4). El producto se administró en dosis de 20 gramos pos-cada hemodiálisis, siendo bien tolerado. La biopsia de piel confirmó el diagnóstico de calcifilaxis (figura 5). Doce días después, el paciente se encontraba asintomático, con reducción del dolor y reepitelización de lesiones en la piel (figuras 6, 7 y 8), el fósforo sérico se redujo a 2.65, por lo cual se indicó manejo ambulatorio de las heridas (debridamiento mecánico diario de escaras con SSN y cubrir con ungüento antibiótico), egreso de programa de hemodiálisis y reinicio de la diálisis peritoneal, prescribiéndose tiosulfato sódico oral a dosis de 600 mg cada 12 horas (figura 9), y sevelamer por 800 mgs 2 tabletas con cada comida, se solicitó, además, control de gases arteriales en 8 días, los cuales no se practicaron.

El paciente reinició la alimentación en su hogar, la cual tenía alto contenido de fosfatos y reingresa al hospital 15 días más tarde del alta por cuadro de

Figura 4.

Tiosulfato de sodio bolsa por 100 cc preparación farmacológica al 20%.



Figura 5.

Arteriolas de interfaz dermohipodérmica con depósitos granulares finos basofílicos en la pared media (compatibles con depósitos de cristales de calcio), con oclusión del lumen por proliferación fibrocítica. Hemotoxilina y eosina 100 X.

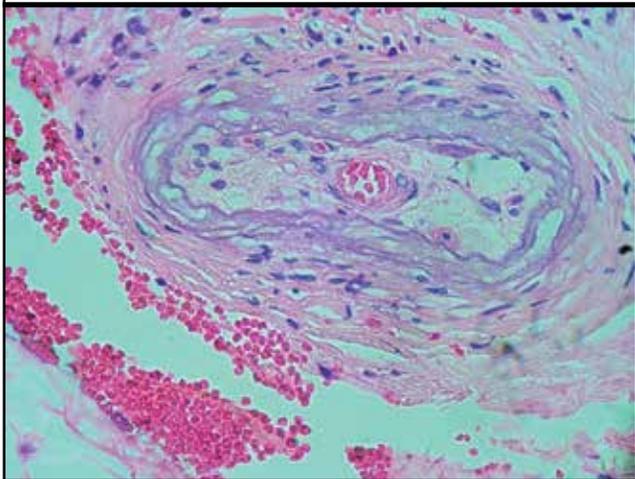


Figura 7.

Lesiones reticuladas cubiertas por úlceras necróticas en la zona externa del muslo izquierdo después de 4 dosis de tratamiento con tiosulfato de sodio.



Figura 6.

Úlceras, algunas cubiertas por escaras necróticas y en proceso de reepitelización, después de 4 dosis de tiosulfato de sodio 20 gr IV posdiálisis, lunes, miércoles y viernes.



Figura 8.

Úlcera cubierta por escara necrótica localizada en la planta izquierda después del tratamiento.



dolor abdominal intenso, deposiciones diarreicas sin moco, ni sangre, bajo drenaje por el catéter peritoneal, aunque el líquido era claro. Se solicitó valoración por cirugía general quien decidió practicar laparotomía exploradora, retiro del catéter debido a disfunción del mismo, encontrando cavidad abdominal limpia, líquido claro, catéter en buenas condiciones sin fibrina, con un hemograma sin leucocitosis, ni neutrofilia pero una PCR elevada en 115. Se im-

Figura 9.

Tiosulfato de sodio cápsulas por 600 mgs.



plantó de nuevo catéter venoso central bilumen, trasladándolo de nuevo a hemodiálisis y administrándose vancomicina 1 gr IV después de cada diálisis + imipenem 500 mg cada 6 horas, se tomó muestra para hemocultivo central y periférico.

Durante las siguientes sesiones de hemodiálisis el paciente presenta episodios de hipotensión, asociados a dolor y distensión abdominal, con coprológico negativo, radiografía de tórax y abdomen sin alteraciones con posterior shock séptico por peritonitis, identificándose en una segunda laparotomía múltiples perforaciones del intestino delgado, posiblemente debido a calcifilaxis, requiriendo soporte vasopresor y, posteriormente, lleva a la muerte del paciente. En los últimos días sus paraclínicos informaron hemoglobina en 10,3, leucocitos 42000, albumina 2,9, calcio 9,19, fósforo 2,61 y potasio 4,3.

Discusión

La calcifilaxis es un trastorno caracterizado por la calcificación sistémica de la media de las arteriolas que desencadena isquemia y necrosis subcutánea. La evaluación histopatológica puede revelar calcificación mural de pequeños vasos con o sin fibrosis endovascular, calcificación extravascular y va-

so-oclusión isquémica, que desencadena la necrosis isquémica en la piel^{1,2}. La calcifilaxis es un tipo de calcificación extra-ósea (que incluye calcificación de la íntima, media y de las válvulas) que puede ocurrir, más frecuentemente, en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que están en hemodiálisis o que han recibido recientemente un trasplante renal.

Con relación a su prevalencia, Angelis et al.⁵, describen 10 casos de pacientes con calcifilaxis, en un grupo de 242 pacientes en terapia de hemodiálisis, con una prevalencia del 4,1%. La patología se detectó con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, con mayor tiempo en diálisis y con valores más altos de calcio y fósforo séricos.

La biopsia de las lesiones se constituye en el patrón de oro confirmatorio. En nuestro paciente se identificaron, mínimos infiltrados peri vasculares de predominio neutrofílico alrededor de vasos y algunas arteriolas de la interfaz dermo-hipodérmica con depósitos granulares finos basofílicos en la pared media (compatibles con depósitos de cristales de calcio) con oclusión del lumen por proliferación fibrocítica, hallazgos estos característicos de la calcifilaxis^{1,2}.

La patogénesis de la ACU es poco conocida y es, posiblemente, el resultado del mismo proceso que conduce a la calcificación vascular y de tejidos blandos en la enfermedad renal avanzada. Las manifestaciones clínicas son causadas por la reducción en el flujo sanguíneo arteriolar, secundario a la fibrosis intimal, asociado con las calcificaciones, calcificaciones masivas murales de las arteriolas dermo-hipodérmica y la formación de trombos dentro de las vénulas. En la etiología de la calcifilaxis están implicados; el hiperparatiroidismo, administración activa de la vitamina D, hiperfosfatemia, un alto producto calcio-fósforo (Ca x P), bajos niveles circulantes de inhibidores de la calcificación vascular y los estados inflamatorios crónicos.

Varios estudios sugieren factores de riesgo para desarrollar la ACU en la enfermedad renal, en etapa avanzada, entre ellos; el sexo femenino⁶, obesidad⁷ (índice de masa corporal >30) debido a la creciente presión sobre las arteriolas en la dermis e hipodermis, generando calcificación distrófica focal de las arteriolas, incremento en la concentración de fósfo-

ro⁶, medicamentos incluyendo la warfarina⁶ (que al depletar la vitamina K interfiere con la activación de la proteína Gla de matriz que regula negativamente las calcificaciones de la media), quelantes de fosfato a base de calcio, análogos de vitamina D⁸, glucocorticoides sistémicos⁹, estados de hipercoagulabilidad como la deficiencia en proteína C y proteína S, el síndrome antifosfolípido y la hipoalbuminemia.

La ACU conlleva alta morbilidad y mortalidad. La respuesta a cualquier régimen terapéutico, parece ser pobre y se asocia con alta mortalidad, independiente de los esfuerzos por tratar el metabolismo mineral desordenado. Los factores de mal pronóstico son la enfermedad avanzada en el momento del tratamiento y presencia de lesiones isquémicas y necróticas proximales en la piel y tejidos blandos. La isquemia digital tiene un mejor pronóstico que la necrosis en piel proximal. La alta mortalidad está dada por la sobreinfección (58% en un informe)¹, la ulceración conlleva una mortalidad mayor del 80%⁸ y la tasa estimada de supervivencia a un año de ACU es de cerca del 45.8%⁹.

Sin embargo, la falta de evidencia en el éxito del tratamiento no justifica el nihilismo terapéutico. La

pasividad no es una opción. Muchos aspectos en el manejo de la calcifilaxis pueden ser usados (tabla 1).

La opción terapéutica discutida más intensamente para el manejo de la calcifilaxis ha sido el tiosulfato de sodio (TSS), que se convierte en una promesa farmacológica por su potencial de eficacia y tolerabilidad. El mecanismo de acción exacto del tiosulfato es desconocido, pero la interferencia con la formación de cristales de fosfato de calcio y su efecto antiinflamatorio se encuentran entre las propiedades que le pueden conceder validez terapéutica.

Dentro de los efectos adversos que con mayor frecuencia se presentan por su uso están: náuseas, vómito, tromboflebitis en el sitio de infusión, cefalea e hipocalcemia, estos se relacionan con una rápida infusión del medicamento. Es necesario tener en cuenta la carga adicional de sodio, lo que podría estimular la sed y sobrecarga volumétrica en pacientes en diálisis.

El esquema de aplicación recomendado es una infusión de 20 a 25 g de la solución durante la última hora de la hemodiálisis o poco después de cada sesión de diálisis. También puede ser utilizado a través

Tabla 1

Modalidades actuales recomendadas para el manejo de calcifilaxis.

Intensificación de la terapia de diálisis	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la duración y frecuencia de la diálisis • Cambiar de hemodiálisis a hemodiafiltración • Cambiar de diálisis peritoneal a hemodiálisis diaria / hemodiafiltración
Reducción del suministro e ingesta de calcio	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir el calcio libre, evitar quelantes de fosfato basados en calcio, utilizar preferiblemente sevelamer, lantano, magnesio, hierro. • Reducir dosis de vitamina D
Suspender uso de antagonistas de vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de anticoagulación alternativa a largo plazo: Heparina de Bajo Peso Molecular
Terapia para hiperparatiroidismo sin inducción de enfermedad ósea adinámica	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación de cinacalcet • Paratiroidectomía • Tratamiento óptimo CKD-MBD
Terapia farmacológica	<ul style="list-style-type: none"> • Tiosulfato de sodio • Bisfosfonatos • Cinacalcet
Terapia de apoyo	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo de heridas • Tratamiento de infección local y sistémica • Manejo del dolor • Amputación de extremidades • Atención psicológica para los pacientes y familiares

de rutas alternativas: oral, intraperitoneal o aplicación tópica directa en la superficie de la herida¹⁰.

Su éxito terapéutico se mide por los parámetros de calidad de vida, disminución del dolor, necesidad de hospitalización, curación de las lesiones y sobrevida.

La experiencia con este medicamento la informan Zitt et al.¹¹, quienes reportaron, en 27 pacientes tratados, remisión completa en el 52% y parcial en el 19%, con una tasa de mortalidad del 52% a 101 días de seguimiento. Nigwekar et al.¹², reportaron remisión completa en el 26,4%, marcada mejoría en el 18,9% y cierta mejoría en el 28% de sus pacientes, mientras la tasa de mortalidad a 1 año fue del 35%.

La duración óptima de la aplicación del tiosulfato es desconocida, al igual que su perfil de seguridad. Sin embargo, datos preliminares indican que la desmi-

neralización ósea puede ocurrir en algunos pacientes con el tratamiento a largo plazo. En un estudio¹³ en humanos, de pacientes con ERC estadio 5 que recibieron TSS 12,5 g IV durante 15 a 20 minutos después de la hemodiálisis, 2 veces por semana, durante al menos 4 meses, se observó una significativa disminución de la densidad mineral ósea de la cadera total en el grupo tratado en comparación con los controles.

Agradecimientos: Dr. Felipe Jaramillo Ayerbepor su evaluación de histopatología de piel.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Adrogué HJ, Frazier MR, Zeluff B, Suki WN. Systemic calciphylaxis revisited. *Am J Nephrol.* 1981;1:177-83.
2. Kent RB 3rd, Lysterly RT. Systemic calciphylaxis. *South Med J.* 1994;87:278-281.
3. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:588-597.
4. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1139-1143.
5. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery.* 1997;122:1083-1090.
6. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:324-332.
7. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:376.
8. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* 2002;61:2210-2217.
9. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:569-579.
10. Musso CG, Enz P, Vidal F, Gelman R, Giuseppe LD, Bevione P, Garfi L, Galimberti R, Algranati L. Oral sodium Thiosulfate solution as a secondary preventive treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis-Transplant* 2008;19:820-821.
11. Zitt E, König M, Vychytil A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, Schilcher G, Rudnicki M, Salmhofer HL, Hotta K. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1232-1240.

12. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson EJr. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am SocNephrol.* 2013;8:1162-1170.
13. Adirekkit S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, Phakdeekitcharoen B, Kantachuvesiri S, Kitiyakara C, Klyprayong P, Disthabanchong S. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1923-1929.

¿Hemoperitoneo en diálisis peritoneal, un signo de alarma?

Sylvia Quiñones Sussman¹, Carolina Larrarte Arenas¹, Freddy Ardila Celis²

¹Nefróloga, RTS-Agencia Santa Clara, unidad RTS-Agencia Santa Clara. Bogotá, Colombia..

²Nefrólogo y Gerente de Desarrollo Clínico RTS/Baxter Colombia.

Resumen

El hemoperitoneo es una complicación de la diálisis peritoneal. Su diagnóstico diferencial es amplio y el enfoque se basa en el cuadro clínico y su severidad. Es necesario evaluar todas las causas del hemoperitoneo y tener en cuenta que tienen manifestaciones diferentes y que algunas arriesgan la vida del paciente. A continuación se describe un caso de un paciente con largo tiempo en diálisis peritoneal con hemoperitoneo, en quien el estudio sugiere peritonitis calcificante como enfermedad de base.

Palabras clave: hemoperitoneo, diálisis peritoneal, peritonitis calcificante, peritonitis esclerosante encapsulada.

¿Hemoperitoneum in peritoneal dialysis, a red flag?

Summary

Hemoperitoneum is a complication of peritoneal dialysis. The differential diagnosis is wide and the approach is based on clinical presentation and severity. It is important to evaluate all the causes of hemoperitoneum and to consider that it may be life risking. This is a case of a patient on long term peritoneal dialysis with hemoperitoneum, whose study showed calcifying peritonitis as the underlying condition.

Key words: hemoperitoneum, peritoneal dialysis, calcifying peritonitis, sclerosing encapsulating peritonitis.

Introducción

El hemoperitoneo es una complicación común en los pacientes en diálisis peritoneal, es más frecuente en mujeres y atribuible a causas ginecológicas, pero puede presentarse como consecuencia de múltiples etiologías, una

de ellas, es la peritonitis calcificante, en la cual el hemoperitoneo es causado por retracciones de los vasos o adhesiones entre órganos intraabdominales. La peritonitis calcificante puede asociarse a peritonitis esclerosante encapsulada que, si bien es infrecuente, genera gran morbimortalidad en el paciente en diálisis peritoneal^{1,2}.

Descripción de caso

Paciente masculino de 55 años, con enfermedad poliústica renal, en diálisis peritoneal durante 18 años; con antecedentes de enfermedad coronaria e hiperparatiroidismo.

Durante los últimos 6 años en diálisis peritoneal se mantuvo como transportador rápido para creatinina y promedio para glucosa, al momento de la presentación del cuadro que se describe, presentaba ultrafiltración promedio mayor a 1 litro por día, sin función renal residual y sin signos de sobrecarga hídrica. No se encontraron antecedentes de síntomas gastrointestinales, pérdida de peso ni infecciones, no refería antecedente de peritonitis asociada a diálisis peritoneal. En la tabla 1 se describen los resultados de los exámenes de laboratorio tomados en su último control en la unidad renal (25 días antes de la consulta).

El paciente consulta por presentar líquido peritoneal de aspecto hemático en los últimos 2 días, sin dolor abdominal. Tres horas antes del ingreso a urgencias, presenta síncope. Años atrás había presentado 2 episodios autolimitados de hemoperitoneo. Al examen físico presentaba presión arterial de 90/50 mmHg, frecuencia cardiaca de 105 latidos por minuto y 18 respiraciones por minuto. A la inspección del abdomen, el catéter peritoneal y su orificio se encontra-

ban en buen estado, no tenía dolor a la palpación ni signos de irritación peritoneal. No tenía otros hallazgos relevantes al examen físico. Fue hospitalizado con diagnóstico de hemoperitoneo. Los exámenes diagnósticos mostraron una hemoglobina de 6.2 gr/dL, por lo que requirió transfusión de glóbulos rojos, logrando estabilidad hemodinámica. Dada la presencia de anemia y el compromiso hemodinámico, se consideró descartar lesión abdominal vascular o de órgano intraabdominal, por lo que se realizó angiografía de abdomen, cuyas imágenes documentaron extensas calcificaciones mesentéricas y peritoneales y múltiples quistes renales con algunas calcificaciones, sin signos de ruptura ni sangrado (figura 1).

El paciente persistía con anemia y líquido peritoneal hemático por lo que se realizó gammagrafía con eritrocitos marcados, la cual fue negativa. Una vez estabilizada la hemoglobina y con mejoría de las características del líquido peritoneal, el paciente es dado de alta. Los signos vitales de egreso eran presión arterial de 140/90 mmHg, frecuencia cardiaca de 84 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto. Al día siguiente del egreso hospitalario consulta a la unidad renal por hemoperitoneo y lo encuentran con presión arterial de 80/40 mmHg y frecuencia cardiaca de 112 latidos por minuto, nuevamente se hospitaliza y se realiza laparoscopia abdominal que evidencia gran hematoma contenido (2 litros) sobre el epiplón mayor del ángulo esplénico del colon, ligamento gastroesplénico y espacio subfrénico izquierdo, adicionalmente, se evidencia sangrado activo de la rama arterial frénica inferior izquierda cerca del hiato esofágico y engrosamiento severo de las asas intestinales delgadas por peritoneo fibrosado; se liga el vaso y se retira el catéter de diálisis peritoneal.

El cuadro clínico se resuelve y el paciente se traslada a terapia de hemodiálisis y se da de alta hospitalaria. La evolución del paciente, 11 meses después de este cuadro, es adecuada, continúa en hemodiálisis, no ha vuelto a presentar síntomas gastrointestinales.

Tabla 1.

Laboratorios del paciente.	
Laboratorio	Resultado
Hemoglobina	10 gr/dL
Hematocrito	29,9%
Ferritina	121,3 pg/mL
TSAT	10%
Calcio	9,04 mg/dL
Fósforo	5,4 mg/dL
PTH	1655 pg/mL
Albúmina	2,6 gr/dL
TSAT (por sus siglas en inglés): porcentaje de saturación de la transferrina.	
PTH (por sus siglas en inglés): hormona paratiroidea.	
PCR: proteína C reactiva.	

Revisión de la literatura

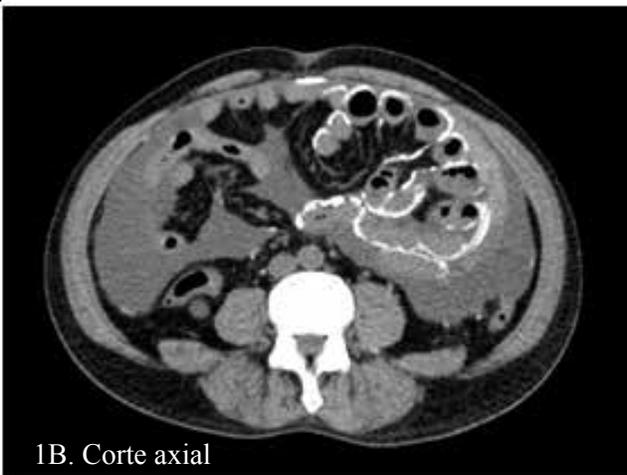
El hemoperitoneo es un síntoma que pueden presen-

Figura 1.

Corresponde a las imágenes de angiotomografía de abdomen en corte coronal y axial en donde se evidencia importante calcificación alrededor de las asas intestinales.



1A. Corte coronal



1B. Corte axial

tar los pacientes en diálisis peritoneal, se requieren tan sólo 2 mL de sangre en una bolsa de drenaje de líquido peritoneal de 1 litro para que cambie la coloración de este¹. Existen múltiples causas de hemoperitoneo y dentro de las más frecuentes se encuentran las asociadas a la inserción del catéter de diálisis peritoneal y la menstruación en las mujeres. En el

enfoque de un paciente con hemoperitoneo se debe tener en cuenta si es autolimitado o persistente y la severidad del cuadro clínico. Es necesario descartar las diferentes etiologías de hemoperitoneo como son las relacionadas con el catéter u otros procedimientos, procesos infecciosos, lesiones vasculares o de órganos intraabdominales, causas obstétricas o ginecológicas, entre otros^{1,3-5}.

La peritonitis calcificante es otra causa menos frecuente de hemoperitoneo. Esta entidad fue descrita por Marichalet al.⁶, quienes reportan 2 pacientes en diálisis peritoneal con dolor abdominal, síntomas de obstrucción intestinal incompleta y calcificaciones en el peritoneo. Histológicamente, el peritoneo parietal de estos pacientes mostraba engrosamiento fibroso, bandas de osificación, depósitos de calcio y pocas células. Estos pacientes se dializaban con soluciones con acetato por lo que se consideró un agente etiológico de la calcificación del peritoneo. Uno de los pacientes tenía hiperparatiroidismo y había presentado hemoperitoneo. Los pacientes evolucionaron favorablemente después del cambio de terapia a hemodiálisis. Estos 2 casos y otro reportado en la literatura, sugerían que esta patología era de buen pronóstico^{6,7}.

La causa de la peritonitis calcificante es incierta, pero se han postulado diferentes etiologías como son los componentes de la solución de diálisis peritoneal como el acetato, episodios repetidos de peritonitis bacteriana, el mismo hemoperitoneo que puede acelerar la calcificación y las alteraciones minerales óseas de los pacientes en diálisis por alteración del eje fosfato-calcio-hormona paratiroidea^{6,8,9}. Se ha postulado que el hemoperitoneo asociado a peritonitis calcificante puede ser causado por laceraciones de las adhesiones en el compartimento intraabdominal (por ejemplo, adhesiones del peritoneo a los órganos o de los órganos al diafragma), por retracción de los vasos por placas calcificadas circundantes o por la misma calcificación vascular que debilita la pared del vaso¹⁰. Dentro de las causas arteriales de hemoperitoneo se encuentran también la lesión de los vasos por el catéter de diálisis peritoneal o la ruptura espontánea de vasos anormales con aneurismas o pseudoaneurismas¹¹. Los vasos implicados usualmente son la arteria esplénica y las renales¹¹;

sin embargo, se encuentran casos reportados de la arteria gastroepiploica¹², hepática¹³, gástrica¹⁴ y mesentérica superior¹¹.

La peritonitis calcificante se asocia, ocasionalmente, a peritonitis esclerosante encapsulada (PEE)¹⁰. Esta asociación, reportada hace varios años en la literatura, hace dudar acerca del buen pronóstico de la primera entidad. La PEE es una de las complicaciones más serias de la diálisis peritoneal y se caracteriza por síntomas de obstrucción intestinal, fibrosis del peritoneo y alta morbimortalidad. Las asas intestinales se encapsulan y adhieren dentro del peritoneo esclerosado. El diagnóstico de la PEE requiere la presencia de síntomas de obstrucción intestinal con o sin inflamación sistémica y calcificaciones o intestino encapsulado. De acuerdo con los hallazgos clínicos y patológicos, la PEE se divide en 4 períodos (tabla 2)².

El diagnóstico e intervención temprana de la PEE impacta el pronóstico, por lo que cobra importancia el reconocimiento de los pacientes en fase pre-PEE; sin embargo, existe dificultad para ello dado que no hay una definición universalmente aceptada de la fase pre-PEE, los signos de la fase pre-PEE no son patognomónicos de esta y no todos los pacientes en esta fase progresan al cuadro clínico de PEE¹⁵. Adicionalmente, no hay disponibilidad de marcadores clínicos ni de imagenología que predigan la progresión a PEE de los pacientes en diálisis peritoneal¹⁶.

Las conductas terapéuticas de la peritonitis calcificante no están claramente establecidas. Teniendo en cuenta las posibles etiologías, habría que minimizar

la frecuencia de peritonitis, usar soluciones con baja concentración de glucosa y realizar intervención de la enfermedad mineral ósea^{5,15}. Algunos sugieren cambio de terapia dialítica a hemodiálisis⁵. A pesar de que los pacientes de los reportes originales presentaron mejoría de los síntomas al suspender la diálisis peritoneal, hay datos de pacientes que progresan a PEE y presentan cuadros de obstrucción intestinal posterior al cambio a hemodiálisis¹⁰. Esto ha sido explicado por la remoción de fibrina por la diálisis y la ausencia del líquido peritoneal que favorece el contacto entre las asas intestinales y, por lo tanto, su adhesión¹⁵.

A mayor tiempo en diálisis peritoneal, aumenta el riesgo de PEE; sin embargo, hay pacientes con largo tiempo en diálisis peritoneal con estabilidad de la función de la membrana y sin desarrollar este cuadro². No está establecido el momento preciso en el que deba suspenderse la diálisis peritoneal. Esta decisión debe ser individualizada y debe tenerse en cuenta el cambio en el transporte peritoneal, la falla de ultrafiltración y la necesidad de soluciones hipertónicas para controlar el volumen, el estado nutricional del paciente, los signos de inflamación y cuadros de peritonitis¹⁵.

En el año 2008, fueron publicados 3 casos clínicos en la revista *Therapeutic Apheresis and Dialysis*¹⁰, en los cuales se documentó calcificación peritoneal en pacientes que se encontraban en diálisis peritoneal por largo tiempo (más de 7 años). En el primer caso, el paciente presentaba hiperparatiroidismo secundario, requería soluciones con alta concentración de glucosa para lograr ultrafiltración y refería sín-

Tabla 2.

Estadios de la peritonitis esclerosante encapsulada (PEE)²

Estadios	Hallazgos
1. Asintomático (período pre-PEE)	Falla de ultrafiltración, transporte rápido, hipoproteinemia, hemoperitoneo, ascitis, calcificaciones peritoneales.
2. Período inflamatorio	Hemoperitoneo, fiebre, ascitis, pérdida de peso, hiporexia, diarrea, elevación de proteína C reactiva.
3. Período progresivo o encapsulante	Signos y síntomas de íleo (náuseas, vómito, dolor abdominal, constipación, masa abdominal, ascitis)
4. Período obstructivo	Anorexia, obstrucción intestinal completa, masa abdominal

tomas abdominales y cuadros de hemoperitoneo intermitente. Las imágenes demostraron calcificación del peritoneo parietal y de la superficie hepática sin obstrucción intestinal. El paciente requirió traslado a hemodiálisis y a los 5 años de estar en esta terapia no había presentado síntomas de obstrucción intestinal ni cambios en las imágenes en cuanto a la calcificación. Los otros 2 casos descritos, correspondían a pacientes que también tenían hiperparatiroidismo secundario, antecedente de peritonitis y habían requerido cambio de diálisis peritoneal a hemodiálisis por falla de la membrana para lograr ultrafiltración y, posterior a este cambio, presentaron síntomas gastrointestinales compatibles con obstrucción intestinal. En las imágenes se detectó calcificación del intestino y del peritoneo parietal, sugiriendo diagnóstico de PEE.

Los autores de este artículo resaltan que aunque la calcificación peritoneal se considera un signo temprano de PEE, esta no siempre se presenta concomitantemente. Sin embargo, concluyen que debe realizarse monitorización de la calcificación peritoneal incluso después de suspender la diálisis peritoneal y que es necesario estar atentos ante la presencia de otros signos por la posibilidad de progresar a PEE¹⁰.

Discusión

El caso que se presentó anteriormente corresponde a un paciente con 18 años en diálisis peritoneal, con hemoperitoneo persistente y severo. Por el compromiso hemodinámico, el descenso significativo de la hemoglobina y los antecedentes del paciente, se debía considerar la ruptura de un quiste renal como posible causa del hemoperitoneo; sin embargo, este era de origen vascular debido a sangrado de la arteria freínica inferior. Lo relevante del caso clínico corresponde a los hallazgos de calcificaciones extensas en mesenterio y peritoneo, que sumado al largo tiempo en diálisis peritoneal, el hemoperitoneo y el hiperparatiroidismo, podría corresponder a un cuadro de peritonitis calcificante.

Al analizar el caso descrito y teniendo en cuenta la asociación entre peritonitis calcificante y PEE, el paciente podría encontrarse en la fase pre-PEE, en la que aún las manifestaciones clínicas del cuadro no se

han presentado. El paciente no presentaba síntomas de obstrucción intestinal ni falla de ultrafiltración; sin embargo, cursaba con hemoperitoneo, calcificaciones peritoneales y transporte peritoneal rápido. El transporte peritoneal rápido puede deberse al largo tiempo en diálisis peritoneal y los cambios histológicos del peritoneo expuesto a soluciones de diálisis durante un período significativo; sin embargo, hay que tener en cuenta que el cambio de transporte peritoneal a rápido puede ser un marcador temprano de PEE.

En este caso, se realizó cambio de modalidad a hemodiálisis. En el momento, el paciente lleva 11 meses en esta terapia, sin presentar síntomas gastrointestinales, marcadores de inflamación ni desnutrición. El hemoperitoneo fue el síntoma principal de nuestro paciente, que puede ser considerado un signo de alarma de peritonitis calcificante, ya que su estudio nos permitió documentar los hallazgos concernientes a esta patología. Teniendo en cuenta la discusión anotada previamente, es importante estar vigilantes ante los síntomas de progresión a PEE en el paciente y realizar intervención oportuna para impactar en el pronóstico.

Conclusión

El hemoperitoneo es una complicación de los pacientes en diálisis peritoneal. Existen causas de hemoperitoneo que amenazan la vida y que requieren intervención inmediata como las lesiones vasculares, de órganos intraabdominales, entre otros. Por esto, es importante realizar el abordaje diagnóstico basado en la persistencia y severidad de este.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que el hemoperitoneo puede ser un síntoma de una condición subyacente, como la peritonitis calcificante, que aunque su presentación es larvada, en caso de no detectarse ni intervenir, puede contribuir a la presentación de PEE, que empeora el pronóstico de los pacientes en diálisis peritoneal, en cuanto a calidad de vida, morbilidad y mortalidad. En pacientes en diálisis peritoneal por períodos prolongados, hay que estar vigilantes ante la presencia de hemoperitoneo y cambio en el comportamiento de la membrana peritoneal, dado que podrían ser considerados marcadores tempranos de PEE.

Conflicto de intereses y financiación

Los autores declaran que no existen conflictos de interés. No existen fuentes de financiación en la publicación de este reporte de caso.

Bibliografía

1. Lew SQ. Hemoperitoneum: bloody peritoneal dialysate in ESRD patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007;27(3):226-33.
2. Nakamoto H. Encapsulating peritoneal sclerosis-a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit Dial Int.* 2005;25Suppl 4:S30-8.
3. Lew SQ. Hemoperitoneum: bloody peritoneal dialysate in ESRD patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007;27(3):226-33.
4. Tse KC, Yip PS, Lam MF, Li FK, Choy BY, Chan TM, et al. Recurrent hemoperitoneum complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2002;22(4):488-91.
5. Bargman JM. Non infectious complications of peritoneal dialysis. In: R. Khanna, R.T. Krediet Editors. *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis.* New York: Springer; 2009. p. 571-609.
6. Marichal JF, Faller B, Brignon P, Wagner D, Straub P. Progressive calcifying peritonitis: a new complication of CAPD? Report of two cases. *Nephron.* 1987;45:229-32.
7. Francis DM, Busmanis I, Becker G. Peritoneal calcification in a peritoneal dialysis patient: a case report. *Perit Dial Int.* 1990;10:237-40.
8. Klemm G. Peritoneal calcification and calciphylaxis. *Nephron.* 1989;51:124.
9. Fletcher S, Gibson J, Brownjohn AM. Peritoneal calcification secondary to severe hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:277-9.
10. Dejima K, Mitsuhashi H, Yasuda G, Hirawa N, Ikeda Y, Umemura S. Localization and extent of peritoneal calcification in three uremic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *TherApher Dial.* 2008;12(5):413-6.
11. Lucey BC, Varghese JC, Soto JA. Spontaneous hemoperitoneum: causes and significance. *CurrProblDiagnRadiol.* 2005;34(5):182-95.
12. Ikee R, Branch J, Honda K, Ishioka K, Oka M, Maesato K, et al. Recurrence of severe hemoperitoneum in a patient on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2009;29(5):583-5.
13. Winchester DP, Seed RW, Bergan JJ, Conn J Jr. Jaundice, hemobilia and hemoperitoneum: consequences of hepatic artery aneurysm rupture. *ProcInst Med Chic.* 1969;27(10):280-1.
14. Nishiyama S, Zhu BL, Quan L, Tsuda K, Kamikodai Y, Maeda H. Unexpected suddendeath due to a spontaneous rupture of a gastric dissecting aneurysm: an autopsy case suggesting the importance of the double-rupture phenomenon. *J ClinForensicMed.* 2004;11(5):268-70.
15. Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, Nakayama M, Miyazaki M, Nakamoto H, et al. Recommendations on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005: diagnosis, predictive markers, treatment, and preventive measures. *Perit Dial Int.* 2005;25Suppl 4:S83-95.
16. Korte MR, Sampimon DE, Betjes MG, Krediet RT. Encapsulating peritoneal sclerosis: the state of affairs. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(9):528-38.

NUEVO
NUTRICIÓN RENAL COMPLETA
Nepro[®]

El poder
de la Nutrición Renal



Científicamente diseñado para ayudar a **mejorar el estado nutricional y los resultados** en los pacientes con ERC



Potenciado por el **único** Sistema de Nutrición KidneyCare

NEPRO AP: Alimento para propósitos médicos especiales de pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio 5 (dialisis). Reg. San.: RSI/A03116214. **NEPRO BP:** Alimento para propósitos médicos especiales de pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio 3 y 4 (predialisis). Reg. San.: RSI/A03116114.

Material dirigido exclusivamente a profesionales de la salud.

Abbott
Nutrition

REVISTA COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA

Volumen 2 No. 1 Enero - Junio 2015

Contenido / Contents

EDITORIAL

- La realidad del trasplante renal en Colombia / *The reality of kidney transplantation in Colombia* 1
Alvaro García G, Joaquin R Rodelo C.

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL INVESTIGACIÓN ARTICLES

- Vasculitis renal en Colombia / *Renal vasculitis in Colombia* 3
Ramírez F, Rojas W, Jaramillo D, Ochoa CD, Toro CA, Méndez-Patarroyo P, Coral P, Cantillo J, Ramírez G, Quintana G, Restrepo JF, Rondón F, Aroca G, Iglesias-Gamarra A.
- Glomerulonefritis primarias en Niños que asisten a un Centro de referencia en la Región Caribe colombiana / *Primary glomerulonephritis in children in a medical center of colombian caribbean* 12
Gustavo Aroca Martínez, Ariel Polo Castillo, Andrés Cadena Bonfantti, Henry J. González Torres, Hernando Padilla Galindo, Santos Ángel Depine

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

- Síndrome Hemolítico Urémico atípico, Revisión de la literatura y Documento de Consenso / *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, literature revision and consensus document. Diagnosis and treatment*..... 19
Juan Pablo Córdoba Buritica

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN / REFLEXION ARTICLE

- Trasplante renal con donante vivo en Colombia / *Renal transplant with donor living in Colombia* 41
Álvaro García García

CASO CLÍNICO / CASE REPORT

- Infección cutánea diseminada por el virus del papiloma humano en paciente con trasplante renal / *Disseminated cutaneous infection by human papilloma virus in a renal transplant patient*..... 47
Viviana Parra Izquierdo
- Síndrome antifosfolípido primario con hemorragia alveolar refractaria e insuficiencia mitral severa: reporte de un caso y revisión de la literatura / *Primary antiphospholipid syndrome with refractory alveolar hemorrhage and severe mitral regurgitation: a case report and literature review* 52
Carlos Olivares, Rodolfo Torres, Carlos Rosselli, Orlando Olivares, Jose Baños, Luis Rojas, Helio Mantilla, Dumar Rodríguez.
- Glomerulonefritis proliferativa extracapilar paucimmune, una manifestación paraneoplásica inusual asociada a linfoma B del manto / *Pauci-immune glomerulonephritis with extracapillary proliferation; an infrequent paraneoplastic manifestation associated with mantle B cell lymphoma* 56
Omar Cabarcas B, Ligia Calderón P, Lina Gaviria J, Joaquin Rodelo C, Luis Arias R
- Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio / *Calcific Uremic Arteriopathy, report of a case treated with Sodium Thiosulfate* 63
Sandra Herrera Muñoz, Carlos A Buitrago Villa, Mario J Serna Toro, Cesar A Restrepo Valencia
- Hemoperitoneo en diálisis peritoneal, un signo de alarma? Reporte de caso. / *¿Hemoperitoneum in peritoneal dialysis, a red flag?* 71
Alvaro García G, Joaquin R, Rodelo C.