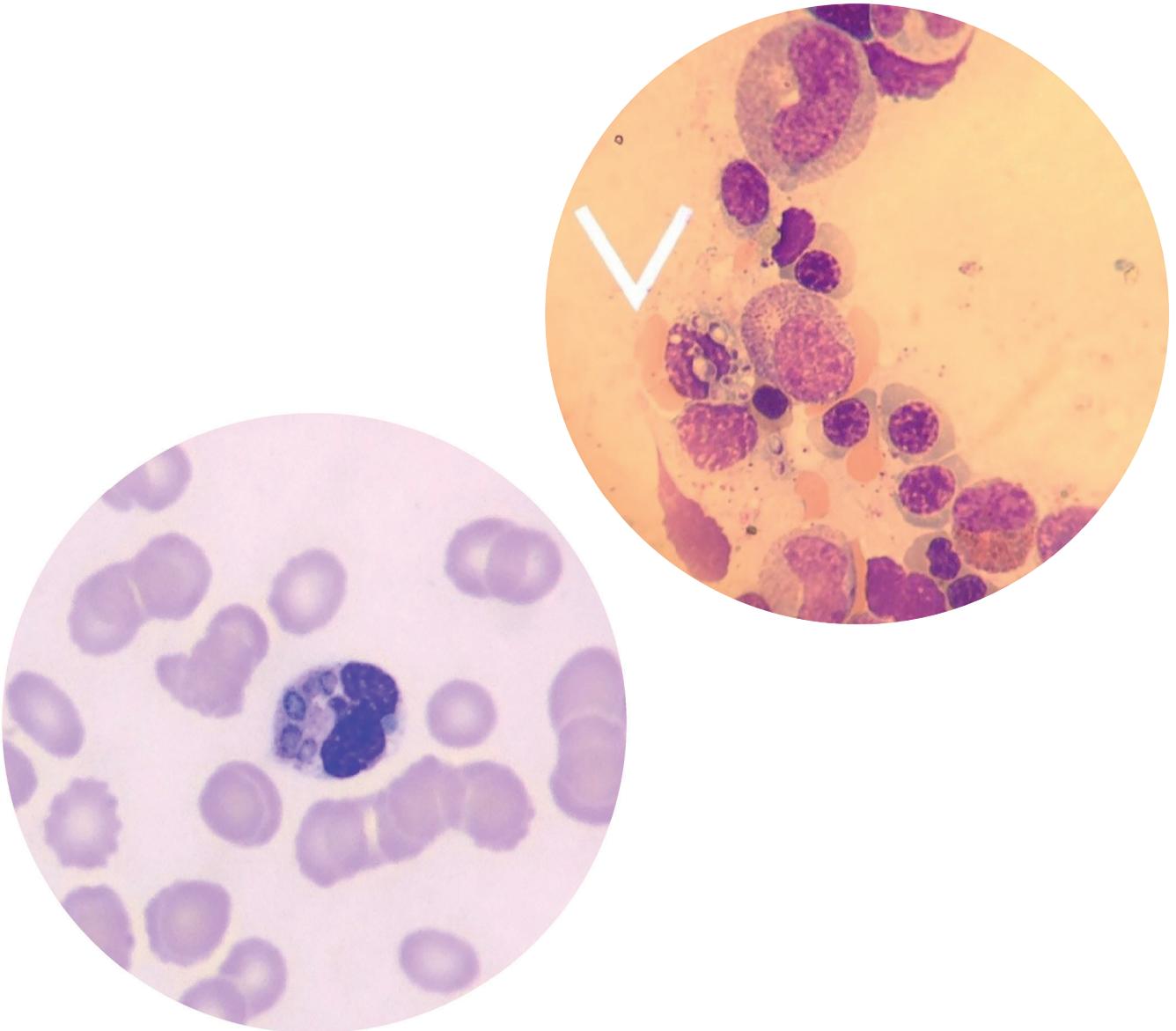


ISSN: 2389-7708 e-ISSN: 2500-5006

REVISTA COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA

Volumen 4 No. 1 - Enero - Junio de 2017 pags. 01 - 121 Bogotá, Colombia



Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

NUTRICIÓN RENAL COMPLETA

Nepro[®]

El poder de la Nutrición Renal



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

Datos Generales del Producto

Expediente	19996121	Nombre producto	MICOFILAVIN 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS		
Registro Sanitario	INVIMA 2009M-0009800	Vencimiento	2019/07/15	Modalidad	IMPORTAR Y VENDER
Uso/indicaciones	LAS CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NUMERO DE LOTE DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES. EL TITULAR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACION DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO.				
Estado Registro	Vigente				

Datos de Interacción

Forma Farmacéutica	Tabletas con o sin recubrimiento	Francia	NINGUNA
Indicaciones	PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ORGANOS RESISTENTES EN PACIENTES QUE SE UTILIZAN COMO TRATAMIENTO DE LA TERAPIA DE INDUCCION.	Genérico	
Contraindicaciones	[Text partially obscured by magnifying glass]		
Inserto ?	YUIA (UI)	TRES A	
Via Administración	PO - ORAL		

TRATAMIENTO DE NEFROPATÍAS LÚPICAS

Expediente	Consec	Ternario	Unidad / Medida	Cantidad	Forma farmacéutica	Fecha insc	Estado	Fecha Inactiva
019996121	01	0247	500	5,00	Tabletas con o sin recubrimiento	03/10/30	Activo	
019996121	02	0247	100	10,00	Tabletas con o sin recubrimiento	03/10/30	Activo	
019996121	03	0247	50	50,00	CAJA EN BLISTER ALUMINIO-PVC RECUBIERTAS	2008/10/30		
019996121	04	0247	100	100,00	CAJA CARTULINA POR 100 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO-PVC	2008/10/30		
019996121	05	0247	150	150,00	CAJA CARTULINA POR 150 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO-PVC	2008/10/30		

Principios Activos

Principio	Cantidad	Unidad de medida
MICOFENOLATO MOFETILO	500,00000	mg
Concentración dec. 677	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 Quimica	Sistema Organico	Grupo Farmacológico	Subgrupo Farmacológico	Subgrupo Quimico
L04AA06	MICOFENOLICO ACIDO	AGENTES ANTINEOPLASICOS E INHIBIDORES DE LA TIROSINA KINASA	AGENTES INMUNOSUPRESORES	AGENTES INMUNOSUPRESORES	AGENTES INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

Roles por Producto

Rol	Tip. Tabla	Identificación	Nombre / Razón Social	Dirección	País
FABRICANTE	Consecutivo	30001	LABORATORIOS CLARISEN S.A.	BOULEVARD ARTIGAS 3886, 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

Bibliografía: Larsen K, Henderson RD, Philip Messer, MBChB, et al. Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lesion Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Kidney Dis. 2012;61(1):74-81

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

MICOFILAVIN 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. Micofenolato Mofetilico. **Indicaciones:** Profilaxis del rechazo de órganos y del rechazo de órganos tras el trasplante de órganos sólidos en pacientes con inmunosupresión. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento o al uno de los excipientes. **Precauciones:** El uso de micoflavín puede afectar la absorción de otros medicamentos. **Presentación:** MICOFILAVIN 500 MG y 500 MG comprimidos recubiertos. **Registro Sanitario:** INVIMA 2009M-0009800. **Bibliografía:** (1) Parris-Bauer, M.D., K.C. Lee, D.D., et al. A Study of the Safety and Efficacy of Micofenolato Mofetilico in the Treatment of Proliferative Lesion Nephritis. **(2)** Larsen, K., Henderson, R.D., Philip Messer, M.D., et al. Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lesion Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **(3)** Larsen, K., Henderson, R.D., Philip Messer, M.D., et al. Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lesion Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **(4)** Larsen, K., Henderson, R.D., Philip Messer, M.D., et al. Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lesion Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **(5)** Larsen, K., Henderson, R.D., Philip Messer, M.D., et al. Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lesion Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.

REVISTA COLOMBIANA DE

NEFROLOGÍA

ISSN: 2389-7708 ISSN electrónico 2500-5006 Bogotá, Colombia

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

JUNTA DIRECTIVA

Presidente: Adriana Robayo
Vicepresidente: Gustavo Aroca
Tesorero: César Restrepo
Secretaria: María Elizabeth Ardila
Vocal: Rafael Gómez
Vocal: Roberto Ramírez
Vocal: Luis Barros
Fiscal médico: Iván Henríquez
Fiscal médico suplente: Rodolfo Torres

EDITOR:

Gustavo Aroca Martínez, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

COMITÉ EDITORIAL

Santos Angel Depine, Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República de Argentina, Argentina
Cesar Augusto Restrepo, Universidad de Manizales, Caldas,, Colombia
Jorge Cantillo, Servicio de Nefrología, Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia
Roberto D'Achiardi, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
Eduardo Egea, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

COMITÉ CIENTÍFICO

Miguel Urina Triana, Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica, Barranquilla, Colombia
Juan Daniel Ordoñez, Universidad de California, Estados Unidos
María Dolores Cabañas, Universidad Complutense de Madrid, España
Guillermo García García, Hospital Civil de Guadalajara, México
Rolando Claire del Granado, Clínica Nefrología del Enfermo, Bolivia, Estado Plurinacional de
Patricio López Jaramillo, Universidad Central del Ecuador, Ecuador
Guillermo Herrera, Louisiana State University Health, Estados Unidos

Coordinación editorial: Carolina Acosta Rodríguez

Asistente administrativa: Graciela Alfonso

Impresión: Graficoop

Diseño y diagramación: Graficoop

Títulos fotos de portada: Histoplasma capsulatum identificado en frotis de sangre periférica

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

Periodicidad: semestral - Fecha de inicio: 2014 - Tamaño: 21,5 x 28 cm

REVISTA COLOMBIANA DE

NEFROLOGÍA

ISSN: 2389-7708

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

Indexada en:

REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), **Actualidad Iberoamericana**,

MIAR (Matriz de Información para el Análisis de Revistas), **CiteFactor**,

WorldCat.org: The World's Largest Library Catalog, **PKP|INDEX**

La *Revista Colombiana de Nefrología* es una publicación científica seriada editada semestralmente, por la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, con el objetivo de divulgar la producción resultado de las investigaciones de la comunidad científico-académica de las Ciencias de la Salud a nivel regional y global. La reproducción total o parcial de su contenido se autoriza para fines científicos y académicos citando la fuente. Los conceptos emitidos son de responsabilidad de los autores. Esta edición se terminó de imprimir el 30 de junio de 2017. La *Revista Colombiana de Nefrología* imprime 500 ejemplares y cuenta con un sitio web en el sistema Open Journal System. Los contenidos publicados en ella cuentan con Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional. Cumpliendo las políticas de Open Acces y las Normas de depósito legal establecida por la Ley 44 de 1993, los Decretos 460 de 16 de marzo de 1995, el 2150 de 1995, 358 de 2000 y la Ley 1379 de 2010.



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

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

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.

La Revista Colombiana de Nefrología se ciñe a los criterios del Sistema Internacional de Unidades para el empleo de signos y unidades de medida. Pueden ser consultados en: <https://www.nist.gov/pml/special-publication-330> (Versión en castellano: <http://www2.cem.es/sites/default/files/siu8edes.pdf>).

Para el empleo de abreviaturas, la Revista adopta las convenciones de la RAE, disponible en: <http://www.rae.es/diccionario-panhispanico-de-dudas/apendices/abreviaturas>

Otros símbolos alfabetizables, (como monedas y puntos cardinales) pueden ser consultados en: <http://www.rae.es/diccionario-panhispanico-de-dudas/apendices/simbolos-alfabetizables>

Símbolos no alfabetizables (como igual, mayor y menor que, porcentaje) se deben ceñir a: <http://www.rae.es/diccionario-panhispanico-de-dudas/apendices/simbolos-o-signos-no-alfabetizables>”

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 para los artículos de investigación original (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

Se debe incluir la URL del identificador DOI, cuando esté disponible, para todas las referencias citadas. Ello influirá directamente en el impacto de su artículo.

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 au-

tores: 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 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.

Rectificaciones y correcciones de errores

Las rectificaciones sobre la información suministrada por parte de los autores, se harán en el número inmediatamente posterior al anuncio de las mismas y serán responsabilidad de los mismos autores. La Revista se encargará de publicar una nota aclaratoria a manera de erratas. En el caso que sean necesarias mejoras y corrección de errores orto-tipográficos, de manejo visual de la información o de imprecisiones involuntarias, el o los autores podrán comunicarse al correo de la Revista para que puedan efectuarse en las versiones electrónicas de la Revista.

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 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 journals”, 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 Colombian Journal of Nephrology fulfills the criteria of the International System of Units for the use of signs and units of measurement. They can be consulted at: <https://www.nist.gov/pml/special-publication-330> (Spanish version: <http://www2.cem.es/sites/default/files/siu8edes.pdf>).

For the use of abbreviations, the Journal adopts the conventions of the RAE (Royal Spanish Academy), available in: <http://www.rae.es/diccionario-panhispanico-de-dudas/apendices/abreviaturas>

Other alphabetizable symbols, (such as coins and cardinal points) can be consulted at: <http://www.rae.es/diccionario-panhispanico-de-dudas/apendices/simbolos-alfabetizables>

Non-alphabetizable symbols (such as equal, greater than and less than, percentage) must be adhered to: <http://www.rae.es/diccionario-panhispanico-de-dudas/apendices/simbolos-o-signos-no-alfabetizables>”

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 provide 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

The URL of the DOI identifier, when available, should be included for all the cited references. This will directly affect the impact of your article.

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, 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.

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 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.

Rectifications and corrections of errors

The corrections of the information provided by the authors will be made in the issue immediately subsequent to the announcement thereof and are the responsibility of the authors themselves. The Journal will publish an

explanatory note as errata. In case of requiring improvements and correction of orthotypographical mistakes, errors in the visual management of the information or involuntary inaccuracies, the author(s) can contact the Journal's mail so that these modifications can be carried out in the electronic versions of the Journal.

articles of scientific divulgation for the contribution to risk management of kidney disease.

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: abrief document that presents original preliminary or partial results of a scientific or technological research thatgenerally 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 4 No. 1 Enero - junio de 2017

Contenido / Contents

EDITORIAL

- Hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica: incrementar la excreción renal de fósforo tal vez sea la clave para su tratamiento / *Hyperphosphatemia in chronic kidney disease*..... 15
Carlos G. Musso, Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL INVESTIGATION ARTICLES

- Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad renal crónica / *Gastrointestinal manifestations of chronic kidney disease* 17
Mario Santacoloma Osorio, Germán Camilo Giraldo, Universidad de Caldas, Colombia

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

- Cyclooxygenase biology in renal function – literature review/ *Biología de la ciclooxigenasa en la función renal – Revisión de la literatura*..... 27
Marcella Goetz Moro, Paula Katherine Vargas Sánchez, Ana Caroline Lupepsa, Emeline Maria Baller, Gilson César Nobre Franco, Grossa State University, Brasil

- Importancia de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica, cómo evitarla y tratarla por medidas nutricionales / *Importance of hyperphosphatemia in chronic kidney disease, how to avoid it and treat it by nutritional measures* 38
Camila Andrea García Ospina, María Cielo Holguín, Daniela Cáceres Escobar, César Augusto Restrepo Valencia, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

- Bisfenol (A) una toxina a tener en cuenta en el enfermo renal en hemodiálisis / *Bisphenol (A) uremic toxin to take into account in the Renal disease in Hemodialysis* 57
Enrique Bosch-Panadero, Sebastián Mas Fontao, Alberto Ruiz Priego, Jesús Egido, Emilio González Parra
Laboratorio Renal, Vascular y Diabetes, Madrid, España
Centro de Investigación Biomédica en Red en Diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBERDEM), Madrid, España

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN / REFLECTION ARTICLE

- ¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular? / *How useful in the daily practice of nephrologists are the new antidiabetics with cardiovascular protection?* 69
Iván Villegas Gutiérrez, Nefrodialisis S.A., Medellín, Colombia

CASO CLÍNICO / CASE REPORT

Síndrome hemolítico urémico atípico posterior a trasplante renal: presentación de un caso y revisión de la literatura / *Hemolytic uremic syndrome atypical after kidney transplantation: a case report and literature review* 74

José Ignacio Ramírez Quintero, Édgar David Gómez, María Carolina Aldana Campos, Ricardo Puerto, Juan Pablo Córdoba, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a endocarditis afebril y anca anti-proteinasa 3 / *Rapidly progressive glomerulonephritis associated to afebrile endocarditis and anti-proteinasa 3 anca* 85

Esmeralda Castillo Rodríguez, Diana Pazmiño Zambrano, Pablo Manrique de Lara Cadiñanos, Laura Rodríguez-Osorio, Pablo Cannata, Carolina Gracia Iguacel, Raquel Alegre, Jesús Egido, Alberto Ortiz, Emilio González Parra, Universidad Autónoma de Madrid, España

Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en trasplante renal..... 93

Kateir Contreras, Paola García, Jessica Pinto, Patricia Rodríguez, Camilo González, María José Vargas Brochero, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Compromiso renal en un paciente con granulomatosis de Wegener: caso clínico y revisión de la literatura / *Renal compromise in a patient with Wegener's granulomatosis: clinical case and literature review*..... 99

José Luis Fabris, Gilberto Jaramillo, Rodolfo Torres, Carlos Rosselli, Carlos Olivares, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia, Hospital Universitario de San José, Bogotá, Colombia

GESTIÓN DEL RIESGO DE LA ENFERMEDAD RENAL

Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic / *Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia* 112

Csaba P. Kovesdy, Susan Furth, Carmine Zoccali, on behalf of the World Kidney Day Steering Committee, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, United States, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States

Hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica: incrementar la excreción renal de fósforo tal vez sea la clave para su tratamiento

Hyperphosphatemia in chronic kidney disease

Tal como García Ospina y col., lo explican en su excelente artículo titulado “Importancia de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica, cómo evitarla y tratarla por medidas nutricionales”, una adecuada dieta constituye uno de los pilares terapéuticos fundamentales contra el exceso sérico de fósforo en los pacientes portadores de insuficiencia renal crónica. Asimismo, cabe recordar que otras estrategias complementarias para el tratamiento de la hiperfosfatemia son:

a) reducir la absorción intestinal de fósforo mediante el uso de quelantes (carbonato de calcio, etc.), b) reducir el pasaje del fósforo del compartimiento óseo al plasmático (bifosfonatos, control del hiperparatiroidismo secundario, etc.), c) incrementar la excreción corporal de fósforo, ya sea por vía urinaria o dialítica^{1,2}.

Con respecto a la estrategia de incrementar la excreción urinaria de fósforo, es precisamente el mecanismo que, en general, preserva al paciente enfermo renal crónico de presentar hiperfosfatemia hasta aproximadamente el final del estadio IIIb de su enfermedad (tasa de filtrado glomerular: 30 ml/min/1,73 m²), donde, merced al progresivo incremento de la excreción fraccional de fósforo, estimulado en parte por el ascenso sérico de la parathormona, la excreción fraccional de fósforo puede pasar de un 9 ± 05 %, en personas sanas, a un 25 ± 0,9 % en pacientes insuficientes renales crónicos estadio III, hasta un 40 ± 09 % en nefrópatas crónicos estadio V^{3,4}.

Sin embargo, suele ocurrir en estadios avanzados de insuficiencia renal crónica (estadios IV y V) que, pese a que sigue aumentando la excreción fraccional de fósforo en orina, su magnitud no alcanza para evitar que, a tales niveles de reducción de filtrado glomerular (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/ 1.73 m²), no se produzca hiperfosfatemia. Resulta entonces que, dada la escasa dializancia del fósforo, poder incrementar farmacológicamente la excreción tubular de fósforo a fin de combatir la hiperfosfatemia sería de suma utilidad no solo en la enfermedad renal crónica avanzada (estadios IV y V), sino además en el paciente en diálisis crónica con significativa diuresis residual. En este sentido, cobra importancia el concepto de procurar preservar la diuresis residual del paciente en diálisis no sólo evitando el uso de fármacos nefrotóxicos, sino también continuando el uso de inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes del receptor de angiotensina II (nefroprotección), y aplicando el concepto de diálisis incremental (menor dosis de diálisis) tanto en el inicio de la diálisis peritoneal como de la hemodiálisis⁵. Entre los fármacos que han demostrado incrementar la excreción urinaria de fósforo, bloqueando su reabsorción tubular proximal, se encuentra la indapamida, diurético que, en estudios animales, ha demostrado no sólo no reducir el filtrado glomerular sino además lograr reducir significativamente los niveles séricos e histológicos de fósforo, alcanzando un incremento dosis dependiente en la excreción fraccionales de este anión divalente del orden de hasta un 75 ± 13 %⁶.

Esta es la razón por la cual hemos propuesto junto al Dr. César Restrepo Valencia realizar desde la RISRECP (Red Iberoamericana de Investigación en Salud Renal y Enfermedades Crónicas Prevalentes) un protocolo de investigación clínica a fin de evaluar el efecto de la indapamida en el control de hiperfosfatemia en pacientes portadores de enfermedad renal crónica, estudio al cual están desde ya, todos nuestros colegas invitados.

Referencias

1. Hsu C. Calcium and phosphate metabolism in chronic renal disease. Berlin: Springer. 2006.
2. Musso CG, Guelman R, Varela F, Pidoux R, Schreck C, Rosa G, Plantalech L, Algranati L. Ibandronate improves hyperphosphatemia in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(4):625-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11255-004-2077-5>
3. Musso CG, Juarez R, Vilas M, Navarro M, Rivera H, Jauregui R. Renal calcium, phosphorus, magnesium and uric acid handling: comparison between stage III chronic kidney disease patients and healthy oldest old. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(5):1559-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11255-012-0230-0>
4. Musso CG, Rodriguez Macias E, Medina A, Heredia A, Juarez R, Rivera H, de Miguel R. Valores comparados de excreción fraccional de magnesio y fósforo peritoneal y urinario entre pacientes en diálisis peritoneal con diuresis residual, insuficiencia renal crónica (estadio III) y voluntarios sanos. *Electron J Biomed* 2012;3:22-26. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n3/musso-es.html>
5. Gonzalez-Sanchidrian S, Deira J. Progressive hemodialysis: Is it the future, or the present? *Seminars in dialysis.* 2017; 30(1): 80. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/sdi.12564>
6. Plante GE, Lafreniere MC, Tam PT, Sirois P. Effect of indapamide on phosphate metabolism and vascular reactivity. *Am J Med.* 1988;84(1B):26-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(88\)90993-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(88)90993-X)

Carlos G. Musso
Servicio de Nefrología
Hospital Italiano de Buenos Aires Argentina
carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad renal crónica

Gastrointestinal manifestations of chronic kidney disease

Mario Santacoloma Osorio^{1,*}, Germán Camilo Giraldo²

¹Médico especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Universidad de Caldas;

Universidad de París VII. Profesor asociado, Universidad de Caldas, Colombia

²Médico general, Universidad de Manizales; especialista Medicina Interna, Universidad de Caldas,

Grupo de investigación MEDICA, Caldas, Colombia

Resumen

Introducción: existe una amplia variedad de manifestaciones clínicas gastrointestinales que pueden aumentar el deterioro de la calidad de vida en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), que son manejables si se detectan adecuadamente.

Objetivo: el objetivo de este trabajo es realizar una actualización y revisión analítica de la literatura sobre las manifestaciones en el tracto digestivo de pacientes con deterioro crónico de la función renal.

Resultados: los resultados indican que algunos de los signos y síntomas sobre el tracto gastrointestinal de los pacientes con ERC son individuales, y predominan los síntomas inespecíficos como la anorexia, las náuseas y el vómito, los cuales pueden controlarse con una adecuada terapia de reemplazo renal; mientras que otros, más raros, como la ascitis asociada a la diálisis, empobrece el pronóstico e ilustra la necesidad de trasplante.

Palabras clave: enfermedades gastrointestinales, tracto gastrointestinal, insuficiencia renal crónica, signos y síntomas digestivos, evaluación de síntomas, uremia.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.266>

Abstract

Introduction: There is a wide variety of gastrointestinal clinical manifestations that may increase the deterioration of the quality of life in patients with chronic kidney disease (CKD), which are manageable if properly detected.

Objective: The objective of this work is to perform an updated and analytical re-view of the literature on the manifestations in the digestive tract of patients with chronic deterioration of renal function.

Results: The results indicate that some of the signs and symptoms on the gastrointestinal tract of patients with CKD are individual, and non-specific symptoms such as anorexia, nausea and vomiting predominate, which can be controlled with adequate renal replacement therapy; while others, more rare, such as ascites associated with dialysis, impoverish the prognosis and illustrate the need for transplantation.

Key words: Gastrointestinal diseases, gastrointestinal tract, chronic renal failure, digestive signs and symptoms, symptom assessment, uremia.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.266>



Referenciar este artículo: Santacoloma Osorio M, Giraldo GC. Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad renal crónica. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 17 - 26.

Correspondencia: Mario Santacoloma Osorio: mariosantacoloma@gmail.com

Recibido: 10-11-16 • Aceptado: 30-01-17 • Publicado en línea: 20-02-17

Introducción

Las patologías digestivas son frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). De la enfermedad existe un claro subregistro, que deriva en el desconocimiento de los mecanismos que llevan a que se presente una amplia gama de sintomatologías, desde las náuseas hasta la anorexia, pasando por trastornos en el balance de sodio y potasio, hasta contribuir a un estado final de desnutrición. Sin embargo, se estima que cerca del 80 % de los pacientes manifiestan algún tipo de síntoma en el tracto gastrointestinal (TGI) durante el transcurso de su enfermedad¹. Sin embargo, algunos de ellos, como la dispepsia, pueden tener una prevalencia no diferente al de la población general².

En los síntomas del TGI en pacientes con enfermedad renal crónica, existe un origen multifactorial. Entre ellos está la retención de productos azoados y tóxicos (endógenos y exógenos), con alteración de la homeostasis del medio extracelular, el origen iatrogénico, la influencia de la enfermedad de base que llevó a la ERC, la mayor prevalencia de trastornos de ansiedad, depresión y el síndrome de intestino irritable, la terapia y el tipo de terapia de reemplazo renal, la alteración en la microbiota e inflamación transmural persistente de la mucosa intestinal. Todos ellos causan efectos deletéreos, no solo sobre la función del tracto digestivo sino también en muchos órganos y sistemas, los que pueden presentar no solo una serie de síntomas sino también sufrir complicaciones, las que en algunas ocasiones pueden ser asintomáticas, pero que logran constituir un riesgo para posibles complicaciones¹⁻³.

El manejo de la ERC, está encaminado a prevenir o atenuar la aparición de las manifestaciones clínicas sistémicas producto de la función renal disminuida, y a permitir el manejo sintomático de los pacientes cuando la diálisis y el trasplante son necesarios para mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Las manifestaciones clínicas encontradas en este subgrupo se pueden distribuir de la siguiente manera (**Tabla 1**).

Síntomas inespecíficos:

Usualmente presentes en pacientes con ERC estadio V: anorexia, dispepsia, náuseas, vómito, fetor urémico. Tienen una prevalencia de alrededor del 60 %^{4,5}. En la mayoría de estudios no difiere de la población general.

Náuseas y vómito: son producto del síndrome urémico, de cambios en los líquidos y electrolitos durante la diálisis. Desaparecen con el tratamiento sustitutivo renal^{1,2}.

De ellos, el origen de la anorexia se ha estudiado ampliamente, encontrando dentro de los contribuyentes: estomatitis, anemia, acidosis, cambios drásticos en la dieta, alimentación forzada o el uso de suplementos, alteraciones en el gusto de los alimentos, uremia, diuréticos, deshidratación, gastroenteritis, hipocaliemia, hiperazoemia e hiperparatiroidismo^{4,6}.

Fetor urémico: olor amoniacal producido por los metabolitos nitrogenados en la saliva. Es característico el sabor metálico que presentan⁷.

Hipo: posterior a irritación diafragmática que desaparece con la terapia sustitutiva. En caso de no corregirse, encuentra adecuada respuesta a la clorpromazina y la metoclopramida⁴.

Diarrea: en estos pacientes hay profundos cambios en la composición de la microbiota intestinal y alteración de la estructura y función de la barrera del epitelio intestinal. Estas alteraciones conducen a la generación y absorción de los subproductos nocivos y tóxicos que contribuyen a la inflamación sistémica, toxicidad urémica, desnutrición y otras morbilidades.

Tabla 1.
Distribución en el tracto gastrointestinal

Ubicación	Síntoma
Orofaringe	Estomatitis, gingivitis, parotiditis.
Tracto digestivo alto	Esofagitis, reflujo gastroesofágico, reflujo biliar, gastritis, duodenitis, úlcera péptica, angiодisplasias y sangrado digestivo.
Tracto digestivo bajo	Estreñimiento, enfermedad diverticular, colitis isquémica, colitis urémica, perforación del colon, angiодisplasias y sangrado digestivo.
Páncreas y vía biliar	Pancreatitis, colelitiasis.
Peritoneo	Ascitis asociada a diálisis, peritonitis.
Inespecíficos	Anorexia, náuseas, vómito, fetor urémico.

Fuente: elaboración propia.

Se puede presentar tanto de forma aguda como crónica: la forma aguda se distingue por procesos infecciosos o irritación intestinal, por recambios peritoneales o cambios en la dieta; la forma crónica requiere de estudios complementarios (coprocultivo antibiograma), con el fin de detectar la toxina para el *Clostridium difficile* —si hay sospecha— y estudio endoscópico. Una vez descartado el origen infeccioso, la loperamida es una medida efectiva. El tratamiento consiste en la evaluación del balance hidroelectrolítico (SRO: controlando la cantidad de potasio y fósforo individualmente). Por su parte, su forma infecciosa (también conocida como «diarrea del viajero») causa fiebre y tiene una duración mayor a una semana. inmunosupresión: terapia antimicrobiana (ciprofloxacina). Una vez descartado el origen infeccioso, se recomienda el uso de loperamida^{8,9}.

Cambios en el paciente en diálisis peritoneal: uno de los hallazgos principales a este nivel es el incremento en los niveles de leptina. Esta hormona, secretada por los adipocitos, modula la sensación de saciedad y controla la ingesta y el gasto energético, Por tal motivo, la hormona se asocia con la ocurrencia de casos de anorexia y malnutrición.

El manejo de los pacientes con anorexia y malnutrición se realiza de forma conservadora: die-

ta baja en proteínas y diálisis, ya que la toxicidad urémica derivada del metabolismo de las proteínas contribuye con la fisiopatología. Estas medidas pueden aliviar los síntomas de la enfermedad^{4, 10-12}.

Una vez se presentan estos síntomas, se consideran un buen marcador clínico de la necesidad de iniciar con la terapia dialítica —o de aumentarla—, antes de que contribuyan de forma importante a la malnutrición, dado que es un factor de mal pronóstico en la morbilidad y mortalidad entre los pacientes^{12, 13}. Si una vez iniciada la terapia sustitutiva los síntomas no disminuyen, es necesario considerar otras posibles causas asociadas, como efectos secundarios de medicamentos (más frecuentes) o trastornos de ansiedad, depresión o procesos intercurrentes. Si la técnica es de diálisis peritoneal, la anorexia e inapetencia pueden deberse a sensación de plenitud abdominal, provocada por el líquido de la diálisis o por la absorción de glucosa a través del peritoneo^{1, 12}.

Enfermedades de la orofaringe: en algunos casos pueden superar el 90 %, siendo más común la hiperpigmentación de los labios. La estomatitis, gingivitis y parotiditis pueden acompañar al síndrome urémico, pero su frecuencia ha descendido por cuenta de una mejor la terapia sustitutiva renal. Estas lesiones pueden estar acompañadas

de sobreinfección por hongos, principalmente en pacientes inmunodeprimidos^{14, 15}. En caso de presentarse, la higiene bucal es un pilar fundamental del tratamiento¹⁶.

Enfermedades del tracto digestivo

Esofagitis: está presente en más de un tercio de los casos de los pacientes urémicos. La prevalencia de los pacientes en diálisis es similar a la de los pacientes que no la reciben. Para los primeros, se ve favorecida por el aumento de la presión intraabdominal, favoreciendo el reflujo. Su tratamiento no difiere de aquel suministrado a la población general con inhibidores de la bomba de protones, una vez hecho el estudio endoscópico^{4, 17}.

Gastroparesia: suele asociarse a la uremia, si los síntomas persisten. Generalmente se manifiesta debido a la aparición de neuropatía autonómica, especialmente en pacientes diabéticos. Es causa frecuente de desnutrición. Los síntomas mejoran cuando se practica un mejor control de la enfermedad de base, así como con el uso de cierto grupo de medicamentos como los procinéticos: metoclopramida y domperidona^{1, 7}.

Vesícula biliar: el reflujo biliar se encuentra en el 19 % de los pacientes en hemodiálisis y contribuye a la erosión de la mucosa gástrica. Parece haber similar incidencia de colelitiasis y colecistitis en pacientes en hemodiálisis que en la población general. Luego del manejo quirúrgico los desenlaces son similares, si se siguen las recomendaciones indicadas para esta población^{18, 19}.

Gastritis: el *Helicobacter pylori* se encuentra asociado a una importante actividad de la ureasa, sin haber diferencia estadística significativa, si se lo compara con los pacientes no dializados. Además del tratamiento convencional de la infección, también se requiere de un estricto control de la dieta, especialmente baja en fósforo. En los pacientes con ERC los niveles séricos de gastrina se encuentran aumentados por una mayor secreción (que se corre-

laciona directamente con el grado de insuficiencia renal), ya que esta se elimina por el riñón; adicionalmente, la colecistocinina y la secretina pueden estar elevadas²⁰⁻²². Las pruebas no invasivas (*H. pylori*) tienen menor sensibilidad en ERC²³.

Úlcera péptica: se encuentra con prevalencia similar a la de la población general, con dos factores asociados: la helicobacteriosis y el consumo de AINE. El hecho del deterioro en la función renal no ha demostrado ser suficiente para aumentar el riesgo de úlcera péptica²⁴.

Angiodisplasia: afecta la microcirculación de la mucosa y submucosa de todo el tracto gastrointestinal. Es causa frecuente de sangrado en los pacientes ancianos, y su incidencia se incrementa en los pacientes en diálisis. Para el diagnóstico se hace necesario el estudio endoscópico, así como para el tratamiento con técnicas de hemostasia. La otra opción es la angiografía y luego la embolización selectiva, o la terapia con estrógenos^{25, 26}.

Estreñimiento: es más común en pacientes con terapia dialítica, la condición resulta favorecida por una dieta baja en líquidos y fibras, el sedentarismo y, en algunos casos, por el uso de quelantes de fósforo. Para el tratamiento, inicialmente se debe intentar con medidas dietéticas, un uso racional de los quelantes, y si no resuelve el estreñimiento, requerirá del uso de laxantes. En este caso, son de elección aquellos laxantes osmóticos como la lactulosa. Se debe evitar el uso de enemas con contenido de fósforo o sales de magnesio, por el riesgo de hiperfosfatemia e hipermagnesemia²⁷.

Enfermedad diverticular: se puede desarrollar en edades tempranas, con manifestaciones clínicas más graves que en la población general, o como complicación del estreñimiento. Es una contraindicación relativa para la diálisis peritoneal, dado el riesgo de peritonitis fecaloide. Los pacientes suelen complicarse con inflamación o perforación, y son de especial cuidado aquellos que están en lista de espera para trasplante. Su incidencia es similar a la

de la población general, excepto en pacientes con enfermedad renal poliquística, en la que la incidencia es mayor^{28, 29}. Por otra parte Chang y colaboradores³⁰ sugieren que los pacientes con enfermedad renal crónica presentan mayor riesgo de presentar diverticulitis aguda.

Colitis urémica: en el paciente urémico se genera edema de la mucosa, de la submucosa, y ulceraciones y zonas de hemorragia, con formación de pseudomembranas. Sin embargo, con la mejoría en las técnicas de terapia sustitutiva renal, su incidencia es muy baja^{31, 32}.

Perforación de colon: presenta mayor incidencia en pacientes en hemodiálisis, con una mortalidad aproximada del 70 %. Su frecuencia depende de la causa subyacente: pseudoobstrucción por ileo adinámico, impactación fecal, deshidratación, enemas de bario, diverticulitis, amiloidosis, perforación de úlcera colónica o antiácidos que contienen aluminio. En algunas ocasiones el catéter peritoneal provoca necrosis por la presión que ejercer sobre la pared intestinal, y en pacientes que reciben kaxexalate puede producir necrosis del colon, en especial cuando se usa como enema, junto con sorbitol. Su manejo es habitualmente quirúrgico y de pobre pronóstico^{33, 34}.

Isquemia intestinal: presenta alta mortalidad, mayor riesgo por ateromatosis, hipotensión y el bajo gasto cardiaco; su clínica es inespecífica, e incluye dolor abdominal, fiebre, diarrea, leucocitosis y en ocasiones sangrado. En este grupo de pacientes es importante evitar los factores precipitantes, como ultrafiltraciones excesivas en hemodiálisis, caídas en el gasto cardiaco, medicamentos vasoconstrictores, digoxina o incrementos bruscos en el hematocrito. Si la isquemia tiene una duración menor de 6 horas, se podría atenuar por medio de un catéter angiográfico o a través del uso de medicamentos vasodilatadores (agonistas de prostaglandinas o calcioantagonistas), y si es prolongada, el manejo se convierte a quirúrgico³⁵.

Colitis isquémica: se caracteriza por múltiples úlceras isquémicas, por hemorragia en la submucosa con aparición pseudomembrana adherente. Los factores de riesgo incluyen patologías del pequeño vaso, como la hialinosis arteriolar, las calcificaciones vasculares, la vasculitis, amiloidosis y estados de hipercoagulabilidad. Usualmente los pacientes se quejan de dolor abdominal, intenso vómito y fiebre, usualmente acompañados de una respuesta inflamatoria sistémica. Su difícil y demorado diagnóstico, amén de la morbilidad de la enfermedad de base, hace de esta complicación una patología de mal pronóstico y habitualmente de manejo quirúrgico^{36, 37}.

Sangrado digestivo: el riesgo de sangrado digestivo en este grupo de pacientes se incrementa por la disfunción plaquetaria asociada a la uremia, el uso intermitente de heparina, y un aumento en la incidencia de úlcera gástrica, duodenal, esofágica, así como angiodisplasias³⁸. Jutabha y Jensen³⁹, en una serie prospectiva de 1000 casos de hemorragia digestiva alta, reportaron la siguiente distribución de causas: úlcera péptica, 55 %; várices esofago-gástricas 14 %; malformación arteriovenosa (angiodisplasia), 6 %; desgarros de Mallory-Weiss, 5 %; tumores y erosiones, 4 %; lesión de Dieulafoy, 1 %; otros, 11 %. La evaluación y tratamiento de los pacientes con hemorragia digestiva alta es similar a la de aquellos con y sin enfermedad renal terminal. Independientemente de la causa subyacente de la hemorragia, en esta población se deben hacer esfuerzos para revertir las anomalías observadas subyacentes. En este caso, es necesario corregir el defecto de la agregación plaquetaria con diálisis, transfusiones, eritropoyetina —en caso de anemia— y desmopresina⁴⁰.

Enfermedades del páncreas y la vía biliar:

Pancreatitis: la etiología es similar a la de la población general. A este tipo de pacientes los predispone el abuso del alcohol, la hipercalcemia, la inmunosupresión y la hipertrigliceridemia. En los

pacientes en diálisis peritoneal es necesario hacer un diagnóstico diferencial con peritonitis bacteriana, trastorno que tiene una clínica similar, en el que el aspecto de los líquidos de recambio puede ser claro o hemorrágico. Para el diagnóstico de pancreatitis se requiere una concentración de amilasa sérica elevada tres veces el límite superior de la normalidad y la medición de amilasa en líquido peritoneal con un valor superior a 100 U⁴¹. Los principios del manejo de la pancreatitis asociada a la diálisis, en particular, entre los pacientes que se someten a hemodiálisis, no difieren de los de aquellos sin insuficiencia renal. Por tanto, el tratamiento de la pancreatitis aguda está dirigido a corregir cualquier factor de predisposición subyacente y la propia inflamación pancreática. Entre los pacientes de diálisis peritoneal no hay evidencia de que la interrupción de la diálisis sea absolutamente necesaria en todos los pacientes con pancreatitis aguda. Así, el pronóstico global probablemente no se altera al discontinuar la diálisis peritoneal⁴².

Colelitiasis: la formación de cálculos se puede dar por la hipersecreción biliar, la formación de micelios defectuosos, la presencia del barro biliar o por un trastorno del metabolismo del calcio. Su clínica es igual a la de la población general¹⁹.

Ascitis asociada a diálisis: se debe excluir el diagnóstico de cirrosis; se caracteriza por ser resistente, con causa no evidente, edema, caquexia e hipotensión. El líquido ascítico tiene características de exudado con alto contenido de proteínas (de 3 a 6 gr), el cual se debe diferenciar de una ascitis neoplásica o tuberculosa. La fisiopatología esta pobremente entendida y el 69 % de los casos presenta antecedente de diálisis peritoneal; el 45 % de los casos fallece en los primeros 15 meses. Para el tratamiento se debe mejorar el estado nutricional, restringir la sal, aumentar las ultrafiltraciones y la paracentesis, e incluso considerar la técnica de reemplazo renal sustitutivo. Sin embargo, su respuesta al tratamiento sigue siendo pobre. En

estos casos el trasplante se considera una buena opción terapéutica para resolver el problema a corto plazo^{43,44}.

También existen complicaciones debido a las enfermedades que llevaron a la falla renal. En el caso de la enfermedad poliquística renal, se suele ver diverticulosis, hernia hiatal, dilatación de la vía biliar, quistes hepáticos y pancreáticos. La diabetes, con gastroparesia, diarrea, ateromatosis, isquemia intestinal y embolismo intestinal, vasculitis con sangrado digestivo^{45, 46}, así como otras enfermedades sistémicas que pueden generar lesión renal y gastrointestinal, sin que se relacionen (**Tabla 2**). Las complicaciones relacionadas con la técnica de diálisis peritoneal incluyen la esofagitis por reflujo, las hernias, la erosión del asa intestinal por presión del catéter, la peritonitis esclerosante y la pancreatitis. Las complicaciones relacionadas con la hemodiálisis incluyen náuseas, vómito, ansiedad, hambre, isquemia intestinal por hipotensión, sangrado digestivo por la heparina y pancreatitis inducida por hemólisis accidental^{11, 47, 48}.

Manifestaciones gastrointestinales en trasplante renal

Luego de un trasplante renal las manifestaciones gastrointestinales son comunes (alrededor del 20% de los casos), generando morbilidad en estos pacientes. Algunas de las manifestaciones son posteriores a la terapia inmunodepresora (sobre todo al micofenolato mofetil y a los esteroides), mientras que otras se relacionan directamente con morbilidad gastrointestinal pretrasplante, con el uso de antibióticos o a infecciones. Las manifestaciones clínicas más comunes son las inespecíficas: náuseas, vómito y dolor abdominal; no obstante, también se ha descrito infección esofágica por *Candida*, herpes o citomegalovirus, enfermedad péptica ulcerosa, diarrea y perforación en colon o sangrado digestivo. Antes de realizar el tamizaje para helicobacteriosis, la gastritis y la úlcera péptica estaban presentes

en el 4 % de los pacientes. Sin embargo, con la terapia convencional hay control adecuado sobre la patología. La causa más frecuente de diarrea en estos pacientes es la gastroenteritis viral, autolimitada en pacientes con inmunodepresión, sobre todo con micofenolato. La colitis pseudomembranosa puede presentarse hasta en el 50 % de los pacientes

que reciben antibióticos o por otras bacterias y parásitos. En pacientes ancianos trasplantados y en aquellos con enfermedad renal poliquística, se ve aumentada la frecuencia de ulceraciones cecales, de enfermedad diverticular e insuficiencia vascular. Finalmente, el tracto gastrointestinal también es un sitio de aparición de trastornos linfoproliferativos postrasplante⁴⁹⁻⁵⁰.

Tabla 2.
Enfermedades con compromiso renal y gastrointestinal

Ubicación	Síntoma
Diabetes	Estomatitis, gingivitis, parotiditis.
Mieloma múltiple	Esofagitis, reflujo gastroesofágico, reflujo biliar, gastritis, duodenitis, úlcera péptica, angiodisplasias y sangrado digestivo.
Hiperparatiroidismo	Estreñimiento, enfermedad diverticular, colitis isquémica, colitis urémica, perforación del colon, angiodisplasias y sangrado digestivo.
Purpura Henoch-Schonlein	Hematuria, proteinuria, hipertensión —desde náuseas, vómitos, dolor abdominal, íleo paralítico a hemorragia gastrointestinal—, isquemia intestinal y necrosis, invaginación intestinal, perforación intestinal.
Enfermedades del colágeno vasculares	Esclerodermia-vasculitis.

Fuente: elaboración propia.

Conflicto de intereses y financiación:

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses ni recibir financiación para la elaboración de este manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

1. Cano AE, Neil AK, Kang JY, Barnabas A, Eastwood JB, Nelson SR, Hartley I, Maxwell D. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):1990-7.
2. Hammer J, Oesterreicher C, Hammer K, Koch U, Traindl O, Kovarik J. Chronic gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *Wien Klin Wochenschr*. 1998 Apr;110(8):287-91.
3. Grant CJ, Harrison LE, Hoad CL, Marciani L, Gowland PA, McIntyre CW. Patients with CKD have abnormal upper gastro-intestinal tract digestive function: a study of uremic enteropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May 25.
4. Etemad B. Gastrointestinal complications of renal failure. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998;27(4):875-92.
5. Almutary H, Douglas C, Bonner A. Multidimensional symptom clusters: an exploratory factor analysis in advanced chronic kidney disease. *J Adv Nurs*. 2016 Oct;72(10):2389-400.
6. Chong VH, Tan J. Prevalence of gastrointestinal and psychosomatic symptoms among Asian patients undergoing regular hemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013 Feb;18(2):97-103.
7. Hirako M, Kamiya T, Misu N, Kobayashi Y, Adachi H, Shikano, M, et al. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J Gastroenterol*. 2005 Dec;40(12):1116-122.
8. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May;31(5):737-46.
9. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb;32(3):331-51.
10. Bargman JM. Hernias in peritoneal dialysis patients: limiting occurrence and recurrence. *Perit Dial Int*. 2008 Jul-Aug;28(4):349-351.
11. Lee YC, Hung SY, Wang HH, Wang HK, Lin CW, Chang MY, et al. Different Risk of Common Gastrointestinal Disease Between Groups Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis or With Non-End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Somchai A, ed. *Medicine*. 2015 Sep;94(36):e1482.
12. Laperrousaz S, Drepper VJ. Overview of peritoneal dialysis. *Rev Med Suisse*. 2016 Feb;24;12(507):408-12.
13. Martola L, Wuorela M. When and for whom to start dialytic therapy?. *Duodecim*. 2015;131(19):1757-62.
14. Manley KJ. Will mouth wash solutions of water, salt, sodium bicarbonate or citric acid improve upper gastrointestinal symptoms in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Feb.
15. Oyetola EO, Owotade FJ, Agbelusi GA, Fatusi OA, Sanusi AA. Oral findings in chronic kidney disease: implications for management in developing countries. *BMC Oral Health*. 2015 Feb;15(1):24.
16. Leão JC, Gueiros LA, Segundo AV, Carvalho AA, Barrett W, Porter SR. Uremic stomatitis in chronic renal failure. *Clinics*. 2005 Jun;60(3):259-62.
17. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016 Aug;51(8):751-67.

18. Yeh CN, Chen MF, Jan YY. Laparoscopic cholecystectomy for 58 end stage renal disease patients. *Surg Endosc.* 2005 Jul;19(7):915-8.
19. Li Vecchi M, Cesare S, Soresi M, Arnone S, Renda F, Di Natale E, et al. Prevalence of biliary lithiasis in a Sicilian population of hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2001 Feb;55(2):127-32.
20. Sheu BS, Huang JJ. Helicobacter pylori infection in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2001 Oct;24(10):669-70.
21. Nakajima F, Sakaguchi M, Amemoto K, Oka H, Kubo M, Shibahara N, et al. Helicobacter pylori in patients receiving long-term dialysis. *Am J Nephrol.* 2002 sep-Dec;22(5-6):468-72.
22. Fabrizi F, Martin P. Helicobacter pylori infection in patients with end-stage renal disease. *Int J Artif Organs.* 2000 Mar; 23(3):157-64.
23. Huang JJ, Huang CJ, Ruaan MK, Chen KW, Yen TS, Sheu BS, et al. Diagnostic efficacy of (13) C-urea breath test for Helicobacter pylori infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jul;36(1):124-9.
24. Liang CC, Muo CH, Wang IK, Chang CT, Chou CY, Liu JH, et al. Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease: ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications. *PLoS One.* 2014 Feb;9(2):e87952.
25. Usman R, Faiq SM. Angiodysplasia in patient with chronic kidney disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013 Feb;23(2):170.
26. Grooteman KV1, van Geenen EJ, Drenth JP. High variation in treatment strategies for gastrointestinal angiodysplasias. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;28(9):1082-6.
27. Murtagh FE, Addington-Hall J, Edmonds P, Donohoe P, Carey I, Jenkins K, et al. Symptoms in the month before death for stage 5 chronic kidney disease patients managed without dialysis. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Sep;40(3):342-52.
28. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, Delmez J, Koehler R. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann Intern Med.* 1980 Feb;92(2):202-4.
29. Galbraith P, Bagg MN, Schabel SI, Rajagopalan PR. Diverticular complications of renal failure. *Gastrointest Radiol.* 1990 summer;15(3):259-62.
30. Chang SS1, Huang N, Hu HY. Patients with end-stage renal disease were at an increased risk of hospitalization for acute diverticulitis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(39): 4881.
31. Brown KM. Isolated ascending colon ulceration in a patient with chronic renal insufficiency. *J Natl Med Assoc.* 1992 Feb;84(2):185-7.
32. Milito G, Taccone-Gallucci M, Brancaleone C, Nardi F, Cesca D, Boffo V, et al. The gastrointestinal tract in uremic patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 1985 Dec;17:S157-60.
33. Capitanini A, Bozzoli L, Rollo S, Pirolo B, Giannese D, Zullo C, et al. The presence of crystals of sodium polystyrene sulfonate in the colonic wall: innocent bystander or pathogenic factor? *G Ital Nefrol.* 2016 Mar-Apr;33(2).
34. Parnaby CN, Barrow EJ, Edirimanne SB, Parrott NR, Frizelle FA, Watson AJ. Colorectal complications of end-stage renal failure and renal transplantation: a review. *Colorectal Dis.* 2012 Apr;14(4):403-15.
35. Bassilios N, Menoyo V, Berger A, Mamzer M-F, Daniel F, Cluzel P, et al. Mesenteric ischaemia in haemodialysis patients: a case/control study. *Nephrol Dial Transplant* 2003 May; 18(5):911-7.
36. Ori Y, Chagnac A, Schwartz A, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in chronically dialyzed patients: a disease with multiple risk factors. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(2):c87-93.

37. Flobert C, Cellier C, Berger A, Ngo A, Cuillerier E, Landi B, et al. Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan;95(1):195-8.
38. Yang JY, Lee TC, Montez-Rath ME, et al. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;23(3): 495-506.
39. Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am*. 1996 Sep;80(5):1035-68.
40. Huang KW, Leu HB, Luo JC, Chan WL, Hou MC, Lin HC, et al. Different peptic ulcer bleeding risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients receiving different dialysis. *Dig Dis Sci*. 2014 Apr;59(4):807-13.
41. Bruno MJ, van Westerloo DJ, van Dorp WT, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GNJ, et al. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis: risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. *Gut*. 2000;46(3):385-89.
42. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1401-5.
43. Gunal AI, Karaca I, Celiker H, Ilkay E, Duman S, et al. Strict volume control in the treatment of nephrogenic ascites. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Jul;17(7):1248-51.
44. Melero M, Rodriguez M, Araque A, Alamo C, Andrés A, Praga M. Idiopathic dialysis ascites in the nineties: resolution after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1995 Oct;26(4):668-70.
45. Meola M, Samoni S, Petrucci I. Clinical Scenarios in Chronic Kidney Disease: Cystic Renal Diseases. *Contrib Nephrol*. 2016;188:120-30
46. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Feb;12(2):73-81.
47. Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The Current State of Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov;27(11):3238-52.
48. Sattar S, Khan N, Ahmad F, Adnan F, Danish SH. Post-dialysis effects in patients on haemodialysis. *J Pak Med Assoc*. 2016 Jun;66(6):781-8.
49. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2005 Jun;18(6):643-50.
50. Davies NM, et al. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22(9):2440-8.

Cyclooxygenase biology in renal function – literature review

Biología de la ciclooxigenasa en la función renal – Revisión de la literatura

Marcella Goetz Moro¹, Paula Katherine Vargas Sánchez¹, Ana Caroline Lupepsa², Emeline Maria Baller², Gilson César Nobre Franco^{3,*}.

¹Department of Dentistry, Ponta Grossa State University, Brasil

²Department of Pharmaceutical Sciences, Ponta Grossa State University, Brasil

³Department of General Biology, Ponta Grossa State University, Brasil

Abstract

The cyclooxygenase (COX) exists in two main isoforms, COX-1 and COX-2, which are present in the renal system to ensure its homeostasis. However, in different clinical situations, these enzymes can play a physiologic role in maintaining the integrity of this organ, and also be associated with the worsening of tissue injuries/damage. In this sense, an explanation of the true biological function of the isoforms of COX enables a better understanding of the physiology and pathology of the kidney, as well as a better understanding of the consequences of its inhibition by the use of drugs. This review aimed to study the biological role of the COX enzyme in the renal system in different clinical situations.

Key words: Kidney, cyclooxygenase 1, cyclooxygenase 2, pathology, anti-Inflammatory agents, biology.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.263>

Resumen

La ciclooxigenasa existe en dos isoformas principales: COX-1 y COX-2, estas se encuentran presentes en el sistema renal como parte de su homeostasis. Sin embargo, en algunas situaciones clínicas, las dos enzimas pueden desempeñar un papel en el mantenimiento de la integridad de este órgano, y en otras pueden estar asociadas a la evolución de daños y lesiones en los tejidos. En este sentido, el conocimiento de la verdadera función biológica de las isoformas de la COX permite una mejor comprensión de la fisiología y patología del riñón, así como una mejor comprensión de las consecuencias de su inhibición por el uso de medicamentos. El objetivo de esta revisión es estudiar la función biológica de la enzima COX en el sistema renal en diferentes situaciones clínicas.

Palabras clave: riñón, ciclooxigenasa 1, ciclooxigenasa 2, patología, antiinflamatorios, biología.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.263>



Referenciar este artículo: Goetz Moro M, Vargas Sánchez PK, Lupepsa AC, Baller EM, Nobre Franco GC. Cyclooxygenase biology in renal function – literature review. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 27 - 37.

*Corresponding author: Gilson Cesar Nobre Franco. Universidade Estadual de Ponta Grossa – Departamento de Odontologia – Pós Graduação Stricto Sensu em Odontologia. Av. General Carlos Cavalcanti, nº 4748, Campus de Uvaranas, Ponta Grossa, PR, Brazil. ZIP code: 84030-900, e-mail: gilsoncnf@gmail.com

Received: 12-05-16 • Accepted: 12-02-16 • On line: 07-02-17

Introduction

Cyclooxygenase (COX), the main catalyst enzyme in the prostanoid synthesis, has two main known isoforms, COX-1 and COX-2^{1,2}. COX-1, which is responsible for physiological functions, is expressed mainly as a constitutive isoform³ and, in normal conditions and in distinct regions of the kidney, generates prostaglandins that are responsible for vasodilation and diminished vascular resistance, ensuring adequate blood flow⁴. On the other hand, COX-2, initially considered pathological, is highly expressed in the presence of damaging stimuli¹. However, this isoform is now also known to appear constitutively in some tissues, like in the kidney, where it is responsible for ensuring the tubuloglomerular feedback, contributing to the establish homeostasis⁵.

In this sense, although the COX functions have been well-studied in normal situations, studies have demonstrated that, facing different clinical situations, its isoforms may assume different roles. In cases of hypovolemia and hypertension, this enzyme can develop the physiological role of maintaining the integrity of the kidney, as well as becoming associated with the aggravation of tissue lesion/damage, as observed in the polycystic kidney disease^{4, 6-10}.

Thus, clarifying the true biological functioning of the COX isoforms enables a better comprehension of the kidney physiology and pathology, as well as a better understanding of the consequences of the isoforms' inhibition by medication. This review intended to study the biological role of the COX enzyme in the renal system in different clinical situations.

Cyclooxygenase

The cyclooxygenase (COX) is the main enzyme that catalyses the prostaglandin synthesis from arachidonic acid. This way, it originates different prostanoids with different functions in the organism¹.

This process is initiated with the arachidonic acid, present in the lipid bilayer of the cell membrane, triggering the prostanoid biosynthesis pathway due to the presence of different stimuli¹¹⁻¹⁶. The pathway involves a sequence of three main steps. Initially, the arachidonic acid is liberated, by hydrolysis, through the action of the phospholipase A₂ enzyme (PLA₂). Once liberated, the second step begins, with oxygenation by the prostaglandin G/H synthase, or cyclooxygenase, resulting in the prostaglandin endoperoxide G₂ (PGG₂). In sequence, the same COX enzymes reduce the PGG₂ into prostaglandin H₂ (PGH₂)¹⁵⁻¹⁷. The prostaglandin G/H synthase has the cyclooxygenase and peroxidase catalytic sites. The former converts arachidonic acid into PGG₂, which is acted upon by the peroxidase enzyme and reduced to the unstable intermediate, PGH₂, responsible for the formation of different kinds of prostanoids such as prostacyclin (PGI₂), prostaglandin D₂ (PGD₂), prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) and thromboxane A₂ (TXA₂), through its conversion by the tissue-specific isomerases^{13,18-20}. These prostanoids provoke different actions in the organism through specific receptors, which depend on the type of cell and tissue involved in the process (**Figure 1**)²⁰⁻²².

There are different isoforms of COX, but the most studied are COX-1 and COX-2¹. COX-1 was initially named physiological or constitutive for being present in the majority of tissues and being expressed in an almost steadily fashion^{13,19, 23}. Its main role consists of maintaining a basal rate of the biosynthesis of prostanoids in the body, in order to promote their rapid, short-duration increase. On the other hand, COX-2 is hardly found in most tissues, but its production increases by approximately 20 times in the presence of inflammatory stimuli. For this reason, it has been called the pathological or induced enzyme^{13,19,23,24}. However, recent studies have demonstrated that it is also found constitutively in some tissues, being responsible for the formation of prostanoids that maintain homeostasis in different organs and systems of the body^{1, 24-26}.

Captions

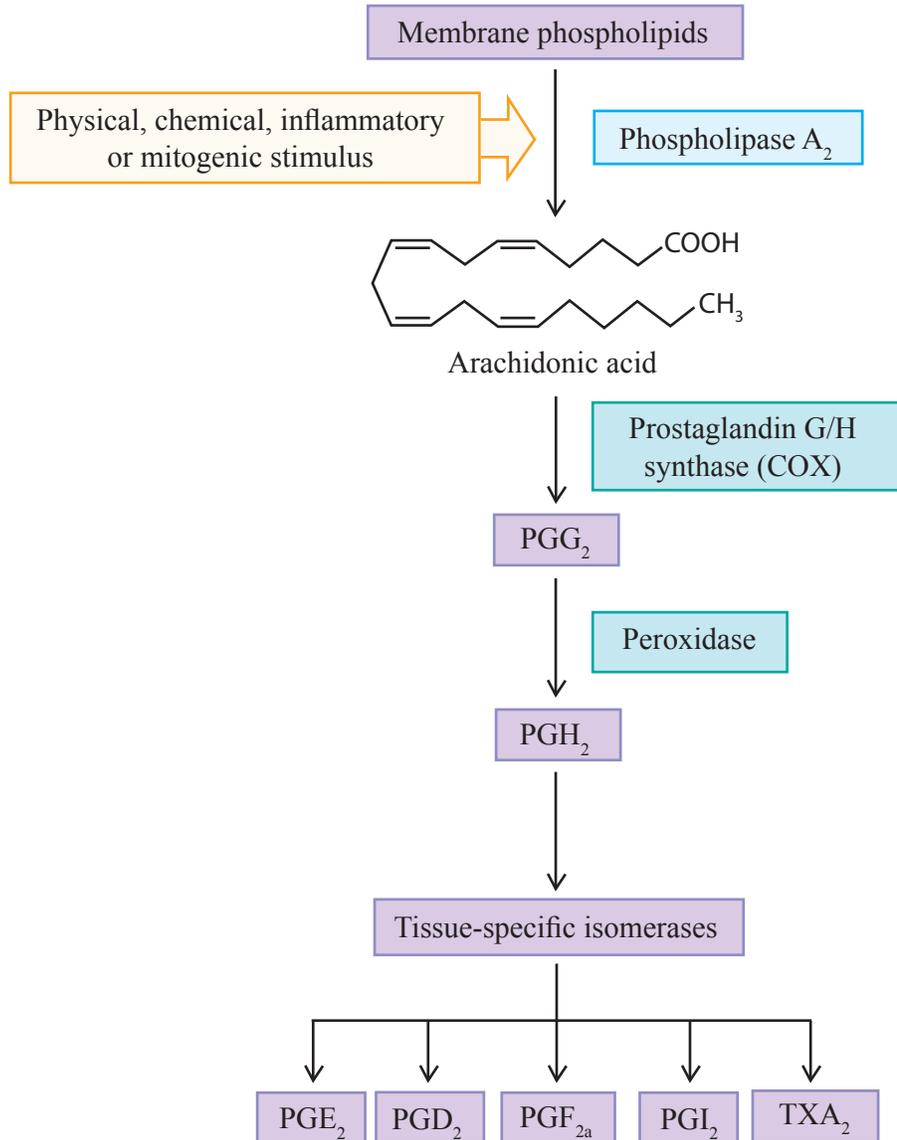


Figure 1. Prostanoid biosynthesis pathway. Source: author

Cyclooxygenase in renal function

Normal Function

COX-1 is found in the glomeruli, in the medullary and cortical region of the collecting ducts and in the afferent and efferent arterioles²⁷, ensuring the maintenance of the kidney's physiological functions, such as hemodynamic regulation and glomerular filtration rate (GFR)^{13, 28-30}. This isoform produces PGE₂ and PGD₂, which antagonize the vasoconstrictive action of angiotensin II (Ang II), and inhibit the release of norepinephrine, respectively³¹.

In this way, these prostanoids promote vasodilation, increasing the perfusion of the organ and causing redistribution in the blood flow from the renal cortex to the nephrons in the intramedullary region³¹. Additionally, the PGE₂, alongside the PGF_{2α}, possess the diuretic and natriuretic effects and the PGE₂, like the PGI₂, antagonize the action of vasopressin³¹.

Although COX-2 has been initially considered pathological, is also found constitutively in the kidneys^{29,32}. Studies in COX-2 knockout rats demonstrate a grave defect in the renal formation, suggesting this isoform performs an important task in the development of the kidneys³³.

COX-2 is situated in particularly important regions for the renal function, concentrating mainly in the medullary region, and in the cortical region to a lesser extent³². Specifically, it can be found in smooth muscle cells of the afferent and efferent arterioles, in the endothelium (straight venules and vasa recta), renal artery, interstitial fibroblasts, and in podocytes in healthy kidneys³⁴. It is also expressed in the thick ascending limb of the Henle loop, in addition to being found in the macula densa, which is responsible for mediating the interaction between glomerular filtration and proximal reabsorption, and for controlling the levels of sodium and potassium ions in the lumen of the distal tubule through the renin-angiotensin-aldosterone system^{7, 8, 27, 28, 35}.

Like in COX-1, prostaglandins (PGs) also derive from COX-2, being important physiological modulators of vascular tone and hydric balance in the kidneys^{13, 35}. The prominent PGs in renal tissue are PGE₂ and PGI₂, where PGE₂ is synthesized by the tubular epithelium and interstitial cells, expressed in the renal tubules regulating the transport of chloride and sodium in the Henle loop, besides auxiliary water transport and blood flow. PGI₂ is located in the renal cortex, controlling the glomerular filtration rate and renin secretion^{7, 29}.

Hypovolemia

Hypovolemia is characterized by a decrease in blood volume, being mainly the result of excessive loss of water in the kidney or hemorrhage. As a consequence, arterial pressure drops, with the possibility of hypovolemic shock and death^{13, 31}.

In a state of hypovolemia with consequent depletion of sodium levels, there is an increase of COX-2 in the cortical region, and a decrease of its expression in the medullary region, causing the renin-angiotensin-aldosterone system to be activated. The juxtaglomerular cells secrete the hormone renin, which contributes to the formation of Ang II, responsible for the vasoconstriction of the efferent arteriole together with norepinephrine, guaranteeing the increase of the intraglomerular hydrostatic pressure. The hormone also stimulates the secretion of aldosterone, responsible for promoting the reabsorption of sodium and, ultimately, inducing the liberation of antidiuretic hormone (ADH), which increases water and urea reabsorption. At the same time, angiotensin stimulates the synthesis of renal vasodilator prostaglandins (afferent arteriole), which guarantees the tubuloglomerular feedback, reestablishing the glomerular filtration rate, and ensuring normal blood flow to protect the kidney from acute functional deterioration^{5, 13, 31, 35-37}.

The administration of selective or non-selective COX-2 non-steroidal anti-inflammatory drugs

(NSAIDs) prevents the release of renin and, consequently, the restoration of renal function³⁸.

Hypotension

Hypotension leads to low effective filtration pressure in the glomeruli, which can become a state of chronic kidney disease. In these situations, the function of compensatory vasoconstrictor and vasodilator prostaglandins (PGE₂ e PGI₂), provenient from COX-2, is amplified in an attempt to maintain adequate organ perfusion^{39, 40}.

This action favors the resorption of sodium/water, which maintains a renal homeostasis by the GFR. In agreement, the thromboxane (TX), produced by COX-1, provokes vasoconstriction. Thus, NSAIDs may be use carefully because they can act blocking the COX-1 and COX-2 enzymes and, consequently this mechanism⁴¹. In the study of Calistro Neto and group (2015), animals that use Parecoxib, a selective inhibitor of COX-2, had renal detrimental effect by the non-activation of renin-angiotensin-aldosterone system⁴¹.

In disagreement with the results, Tunctan and group (2013) declare that COX-2 induces hypotension, because their vasodilatory capacity. This study concludes that the use of a COX-2 inhibitor is able to restore blood pressure⁴².

Renal ischemia/reperfusion injury

The pathology of this injury is marked by the presence of an inflammatory response and oxidative stress⁴³. The COX-2 is highly expressed and is able to aggravate the inflammation. So, the use of a NSAID that selectively inhibits COX-2, also called coxib, can be benefic to the renal function by prevention of oxidative injury^{27, 43, 44}.

More specifically, the use of parecoxib, a coxib, resulted in renal protection⁴¹. A similar study that

uses indomethacin, a non-selective NSAID, and rofecoxib, a coxib, showed that both drugs were associated with improved renal function and a reduction of proinflammatory cytokine levels⁴⁵.

To finish, the use of nimesulida, a COX-2 selective inhibitor drug, also prevented the renal damage⁴⁶.

Hypertension

In contrast, in a state of hypertension, COX-2 expression will also be increased. However, unlike in hypotension, this increase will occur in the medullary tissues in an attempt to ensure that the vasoconstrictive and hypertensinogenic effects of Ang II be softened, aiming then to reestablish sodium and water regulation, as well as the maintenance of medullary blood flow⁴⁷. In this sense, the use of any NSAIDs aggravates the hypertension and it must be avoided. The block of PGE₂ by drugs lead to sodium retention which exacerbate the deleterious process³⁸.

Fibrosis

Another alteration of the renal system is fibrosis. It is characterized by the development of glomerular sclerosis and interstitial fibrosis, being one of the consequences of the final stages of several chronic kidney diseases⁴⁸. The COX-2 isoform guarantees protection against fibroses and, by virtue of that, the high quantity of PGE₂ generated can hinder the development of the condition⁴⁸.

Polycystic kidney disease

As well as renal ischemia/reperfusion injury, the COX enzyme can also present deleterious effects in other situations in the renal system. In the presence of polycystic kidney disease, a autosomal dominant renal disorder frequently hereditary in nature characterized by the continuous growth of cysts, there is an increase in activity of PGE₂ and PGI₂ (derived

from both isoforms of COX), responsible for stimulating cellular proliferation, secretion of fluid and cyst formation⁴⁹.

In a human study, by the blood collection, it was found that patients with autosomal polycystic kidney disease (APKD) have high levels of COX compared to the health group⁹. Agreeing with these authors, by culture of epithelial cells from cysts of patients with APKD, Xu et al. (2012)⁵⁰ concluded that the use of a COX-2 inhibitor is capable to reducing the epithelial proliferation, promoting apoptosis of these, and decrease the PGE₂ synthesis⁵⁰.

Thus, the inhibition of COX-1 or COX-2 by NSAIDs may reduce the progression of the disease¹⁰.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus is a chronic disease that leads to kidney damage. In this context, it has been found that inducing COX-2 in the proximal tubules may lead to an increase in PGE₂ production and in protein excretion in diabetic mice⁵¹. Even so, studies are showing that COX-2 and PGE₂ production were increased in patients with diabetes mellitus, leading to the use of a COX-2 inhibition which can attenuate different renal diseases⁵².

In agreement with these findings, a study conducted in animal models has determined that, when administering rofecoxib, a selective COX-2 inhibitor, proteinuria levels in Zucker rats normalized⁵³. In contrast, there are reports in the literature that in Zucker rats (obese) and db/db mice (insulin resistant), renal COX-2 has been positively regulated^{54, 55}.

Diabetic patients have an excessive polyuria and urinary concentration of PGE₂. So, the use of a NSAID must be used to control the levels of PGE₂ and adequate the urine concentration²⁷.

In the study of Liu and group (2016), Ibuprofen

was administered in rats with renal impairment and type 1 diabetes. The use of ibuprofen was able to decrease urinary protein excretion, blood urea nitrogen, glomerular basement membrane thickening, renal fibrosis, COX-2, and interleukin 1β (IL-1β) level, suggesting that this drug can prevent the development of renal damage in the diabetic group⁵⁶.

Kidney inflammation

The expression of COX-2 enzyme is considerably increased in response to renal tissue inflammation⁵⁷. When activated in pathological processes, there is the formation of proinflammatory cytokines (interleukin-1 and TNF-α) and reactive oxygen species (ROS), which play a critical role in the renal physiopathology^{40, 58}. There is also a positive feedback through the signaling pathways that promote the development and progression of the disease^{40, 58, 59}.

Authors state that inflammation is the causal factor that collaborates with renal lesion, especially with PGE₂ which, although in physiological conditions contributes to the maintenance of renal homeostasis^{40, 60, 61}, in pathological situations might be responsible for unleashing a deleterious process⁴⁰.

This difference in the PGE₂ action in various clinical situations is due to its attachment to four receptors, EP1, EP2, EP3 and EP4^{40, 62}. EP1 is responsible for natriuresis and diuresis and regulation of blood pressure. Receptors EP2 and EP4 have been reported to activate production of adenylate cyclase and increase (cAMP) and to increase water reabsorption, on the other hand, EP3 have the opposite effects^{27, 61, 63, 64}.

A study conducted in rats subjected to nephrectomy has found that, after 4 weeks, the animals presented increased levels of urea and creatinine, reduction of creatinine clearance, and disorders in the metabolism of calcium and phosphorus, highlighting significant kidney

failure⁴⁰. However, in rats where PGE₂ production was suppressed, there was a notable and stable improvement in all those alterations, suggesting that the PGE₂-induced inflammation may be involved in the progression of renal lesion⁴⁰.

The **table 1** presents a summary of the COX (COX-1 and COX-2) system roles in the different clinical situations mentioned.

Conclusion

Both COX isoforms play important roles in the regulation of renal homeostasis. However, in different clinical situations, their functions might be altered. Thus, the exactly role of COX-1 and COX-2 and their inhibition by the use of NSAIDs still remains controversial. So, it is important that the health care professional be aware of these possible alterations in order to provide the best clinical course of action.

Table 1.

Biological functions of the COX enzyme in different clinical situations.

Clinical situation	Biological COX functions	
	COX-1	COX-2
Normal function	GFR and hemodynamic regulation; blood flow redistribution; diuretic and natriuretic effect.	Hydric balance and vascular tone modulation; renin secretion and GFR control.
Hypovolemia	-	Activation of the renin–angiotensin–aldosterone system – tubuloglomerular feedback – GFR reestablishment
Hypotension	TX - vasoconstrictor	↑ Function of compensatory vasoconstrictor and vasodilator PGs – maintain adequate organ perfusion
Renal ischemia/ reperfusion injury	-	↑ Inflammatory response and oxidative stress
Hypertension	-	Lessens vasoconstrictive and hypertensinogenic effects and reestablish sodium and water regulation.
Fibrosis	-	Protection – stop condition development
Polycystic Kidney Disease	Stimulate cellular proliferation, fluid secretion and cyst formation.	
Diabetes mellitus	-	↑ Protein excretion.
Kidney inflammation	-	Formation of proinflammatory cytokines and ROS – development and progression of disease.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects
The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data

The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent

The authors declare that no patient data appear in this article.

Funding

The authors expressly state that there is no conflict of interest.

References

1. Akyazi I, Eraslan E, Gulcubuk A, et al. Long-term aspirin pretreatment in the prevention of cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World journal of gastroenterology : WJG* 2013;19:2894-2903.
2. Chikazu D, Tomizuka K, Ogasawara T, et al. Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2007;36:441-446.
3. Troxler M, Dickinson K, Homer-Vanniasinkam S. Platelet function and antiplatelet therapy. *The British journal of surgery* 2007;94:674-682.
4. Sanchez PL, Salgado LM, Ferreri NR, Escalante B. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function after renal ablation. *Hypertension* 1999;34:848-853.
5. Lomas AL, Grauer GF. The renal effects of NSAIDs in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2015;51:197-203.
6. Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *Journal of lipid research* 2009;50 Suppl:S29-34.
7. Hao S, Hernandez A, Quiroz-Munoz M, Cespedes C, Vio CP, Ferreri NR. PGE(2) EP(3) receptor downregulates COX-2 expression in the medullary thick ascending limb induced by hypertonic NaCl. *American journal of physiology Renal physiology* 2014;307:F736-746.
8. Kaminska K, Szczylik C, Lian F, Czarnecka AM. The role of prostaglandin E2 in renal cell cancer development: future implications for prognosis and therapy. *Future oncology (London, England)* 2014;10:2177-2187.
9. Klawitter J, Klawitter J, McFann K, et al. Bioactive lipid mediators in polycystic kidney disease. *Journal of lipid research* 2014;55:1139-1149.
10. Liu Y, Rajagopal M, Lee K, et al. Prostaglandin E(2) mediates proliferation and chloride secretion in ADPKD cystic renal epithelia. *American journal of physiology Renal physiology* 2012;303:F1425-1434.
11. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature: New biology* 1971;231:232-235.
12. Marnett LJ, Rowlinson SW, Goodwin DC, Kalgutkar AS, Lanzo CA. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition. *The Journal of biological chemistry* 1999;274:22903-22906.
13. Kummer CL, Coelho TC. [Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues.]. *Revista brasileira de anesthesiologia* 2002;52:498-512.
14. Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2006;36:37-49.
15. Patrono C, Rocca B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: past, present and future. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2009;59:285-289.
16. Smith JW, Al-Khamees O, Costall B, Naylor RJ, Smythe JW. Chronic aspirin ingestion improves spatial learning in adult and aged rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2002;71:233-238.
17. Moncada S, Ferreira SH, Vane JR. Bioassay of prostaglandins and biologically active substances derived from arachidonic acid. *Advances in prostaglandin and thromboxane research* 1978;5:211-236.
18. Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, et al. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;107:28-33.

19. Kirkby NS, Chan MV, Lundberg MH, et al. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 predicts cyclooxygenase-2 in the lungs of LPS-treated mice but not in the circulation: implications for a clinical test. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2013;27:3938-3946.
20. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochimica et biophysica acta* 2015;1851:422-432.
21. Aldrovandi M, Hammond VJ, Podmore H, et al. Human platelets generate phospholipid-esterified prostaglandins via cyclooxygenase-1 that are inhibited by low dose aspirin supplementation. *Journal of lipid research* 2013;54:3085-3097.
22. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S, Sugimoto Y. Prostaglandin E-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica et biophysica acta* 2015;1851:414-421.
23. Hilario MO, Terreri MT, Len CA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *Jornal de pediatria* 2006;82:S206-212.
24. Barudzic N, Turjacanin-Pantelic D, Zivkovic V, et al. The effects of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibition on oxidative stress in isolated rat heart. *Molecular and cellular biochemistry* 2013;381:301-311.
25. Cairns JA. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *The Canadian journal of cardiology* 2007;23:125-131.
26. Murtaza G, Karim S, Najam-ul-Haq M, et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. *Acta poloniae pharmaceutica* 2014;71:139-143.
27. Norregaard R, Kwon TH, Frokiaer J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney research and clinical practice* 2015;34:194-200.
28. Nantel F, Meadows E, Denis D, Connolly B, Metters KM, Giaid A. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS letters* 1999;457:475-477.
29. DeMaria AN, Weir MR. Coxibs--beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *Journal of pain and symptom management* 2003;25:S41-49.
30. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and clinical risk management* 2015;11:1061-1075.
31. Batlouni M. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2010;94:556-563.
32. Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Knowles R, et al. Evidence that links loss of cyclooxygenase-2 with increased asymmetric dimethylarginine: novel explanation of cardiovascular side effects associated with anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2015;131:633-642.
33. Zhang MZ, Wang JL, Cheng HF, Harris RC, McKanna JA. Cyclooxygenase-2 in rat nephron development. *The American journal of physiology* 1997;273:F994-1002.
34. Khan KN, Venturini CM, Bunch RT, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicologic pathology* 1998;26:612-620.
35. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1998;12:1063-1073.
36. Lipsky PE. Defining COX-2 inhibitors. *The Journal of rheumatology Supplement* 2000;60:13-16.
37. Curiel RV, Katz JD. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2013;14 Suppl 1:S23-28.

38. Harris RC. Physiologic and pathophysiologic roles of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2013;124:139-151.
39. Wang C, Luo Z, Kohan D, et al. Thromboxane prostanoid receptors enhance contractions, endothelin-1, and oxidative stress in microvessels from mice with chronic kidney disease. *Hypertension* 2015;65:1055-1063.
40. Jia Z, Zhang Y, Ding G, Heiney KM, Huang S, Zhang A. Role of COX-2/mPGES-1/prostaglandin E2 cascade in kidney injury. *Mediators of inflammation* 2015;2015:147894.
41. Calistro Neto JP, Torres Rda C, Goncalves GM, et al. Parecoxib reduces renal injury in an ischemia/reperfusion model in rats. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia* 2015;30:270-276.
42. Tunctan B, Korkmaz B, Sari AN, et al. Contribution of iNOS/sGC/PKG pathway, COX-2, CYP4A1, and gp91(phox) to the protective effect of 5,14-HEDGE, a 20-HETE mimetic, against vasodilation, hypotension, tachycardia, and inflammation in a rat model of septic shock. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society* 2013;33:18-41.
43. Liu HB, Meng QH, Huang C, Wang JB, Liu XW. Nephroprotective Effects of Polydatin against Ischemia/Reperfusion Injury: A Role for the PI3K/Akt Signal Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015;2015:362158.
44. Wang ZS, Liu XH, Wang M, et al. Metformin attenuated the inflammation after renal ischemia/reperfusion and suppressed apoptosis of renal tubular epithelial cell in rats. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia* 2015;30:617-623.
45. Feitoza CQ, Goncalves GM, Semedo P, et al. Inhibition of COX 1 and 2 prior to renal ischemia/reperfusion injury decreases the development of fibrosis. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)* 2008;14:724-730.
46. Suleyman Z, Sener E, Kurt N, Comez M, Yapanoglu T. The effect of nimesulide on oxidative damage inflicted by ischemia-reperfusion on the rat renal tissue. *Renal failure* 2015;37:323-331.
47. Gonzalez AA, Green T, Luffman C, Bourgeois CR, Gabriel Navar L, Prieto MC. Renal medullary cyclooxygenase-2 and (pro)renin receptor expression during angiotensin II-dependent hypertension. *American journal of physiology Renal physiology* 2014;307:F962-970.
48. Kamata M, Hosono K, Fujita T, Kamata K, Majima M. Role of cyclooxygenase-2 in the development of interstitial fibrosis in kidneys following unilateral ureteral obstruction in mice. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2015;70:174-180.
49. Ibrahim NH, Gregoire M, Devassy JG, et al. Cyclooxygenase product inhibition with acetylsalicylic acid slows disease progression in the Han:SPRD-Cy rat model of polycystic kidney disease. *Prostaglandins & other lipid mediators* 2015;116-117:19-25.
50. Xu T, Wang NS, Fu LL, Ye CY, Yu SQ, Mei CL. Celecoxib inhibits growth of human autosomal dominant polycystic kidney cyst-lining epithelial cells through the VEGF/Raf/MAPK/ERK signaling pathway. *Molecular biology reports* 2012;39:7743-7753.
51. Mohamed R, Jayakumar C, Ranganathan PV, Ganapathy V, Ramesh G. Kidney proximal tubular epithelial-specific overexpression of netrin-1 suppresses inflammation and albuminuria through suppression of COX-2-mediated PGE2 production in streptozotocin-induced diabetic mice. *The American journal of pathology* 2012;181:1991-2002.
52. Jia Z, Sun Y, Liu S, Liu Y, Yang T. COX-2 but not mPGES-1 contributes to renal PGE2 induction and diabetic proteinuria in mice with type-1 diabetes. *PloS one* 2014;9:e93182.

53. Dey A, Williams RS, Pollock DM, et al. Altered kidney CYP2C and cyclooxygenase-2 levels are associated with obesity-related albuminuria. *Obesity research* 2004;12:1278-1289.
54. Sun Y, Jia Z, Liu G, et al. PPARgamma Agonist Rosiglitazone Suppresses Renal mPGES-1/PGE2 Pathway in db/db Mice. *PPAR research* 2013;2013:612971.
55. Komers R, Zdychova J, Cahova M, Kazdova L, Lindsley JN, Anderson S. Renal cyclooxygenase-2 in obese Zucker (fatty) rats. *Kidney international* 2005;67:2151-2158.
56. Liu YW, Zhu X, Cheng YQ, et al. Ibuprofen attenuates nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular medicine reports* 2016;13:5326-5334.
57. Song KI, Park JY, Lee S, et al. Protective effect of tetrahydrocurcumin against cisplatin-induced renal damage: in vitro and in vivo studies. *Planta medica* 2015;81:286-291.
58. Feng L, Xia Y, Garcia GE, Hwang D, Wilson CB. Involvement of reactive oxygen intermediates in cyclooxygenase-2 expression induced by interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and lipopolysaccharide. *The Journal of clinical investigation* 1995;95:1669-1675.
59. Fujihara CK, Antunes GR, Mattar AL, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition limits abnormal COX-2 expression and progressive injury in the remnant kidney. *Kidney international* 2003;64:2172-2181.
60. Kinsey GR, Sharma R, Okusa MD. Regulatory T cells in AKI. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2013;24:1720-1726.
61. Hao CM, Breyer MD. Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. *Kidney international* 2007;71:1105-1115.
62. Nasrallah R, Hassouneh R, Hebert RL. Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E2 receptors. *American journal of physiology Renal physiology* 2014;307:F243-250.
63. Zhang Y, Guan Y, Schneider A, Brandon S, Breyer RM, Breyer MD. Characterization of murine vasopressor and vasodepressor prostaglandin E(2) receptors. *Hypertension* 2000;35:1129-1134.
64. Breyer MD, Breyer RM. Prostaglandin E receptors and the kidney. *American journal of physiology Renal physiology* 2000;279:F12-23.

Importancia de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica, cómo evitarla y tratarla por medidas nutricionales

Importance of hyperphosphatemia in chronic kidney disease, how to avoid it and treat it by nutritional measures

Camila Andrea García Ospina¹, María Cielo Holguín², Daniela Cáceres Escobar³, César Augusto Restrepo Valencia^{4,*}

¹Estudiante de Enfermería, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

²Enfermera. Profesora Asociada, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

³Residente Medicina Interna, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

⁴Médico internista - nefrólogo. Profesor asociado, Universidad de Caldas y Universidad de Manizales, Manizales, Colombia

Resumen

El manejo de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en todos los niveles de atención en salud es un reto frecuente y que amerita el conocimiento más apropiado y el mejor equipo de profesionales. El consumo de fósforo en la dieta y sus implicaciones sobre la función renal ha sido ampliamente descrito en la literatura, sin embargo, nuestros pacientes carecen de estrategias sencillas y de alto impacto sobre sus hábitos de alimentación, adaptadas a sus posibilidades económicas. Los objetivos de la presente revisión son, primero, proporcionar un conocimiento actualizado acerca de la hiperfosfatemia en la ERC y, segundo, compartir los resultados de una estrategia emprendida por un grupo multidisciplinario de profesionales para identificar el contenido de fósforo en los alimentos más consumidos por nuestros pacientes y adaptar una herramienta educativa para implementar en la consulta.

Palabras clave: insuficiencia renal crónica, hiperfosfatemia, aditivos alimentarios, etiquetado de alimentos, enfermedades cardiovasculares, hiperparatiroidismo.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.270>

Abstract

Treatment of patients with chronic kidney disease (CKD) at all levels of healthcare, is a frequent challenge that deserves the best expertise and the best professional team. Phosphorus ingest in the diet and its implications for kidney function have been widely depicted in the literature. However, our patients lack of simple strategies that have a high impact on their eating habits within their economical possibilities. The goals of the present review are to provide a multidisciplinary group of professionals with an updated insight into hyperphosphataemia in CKD and share the results of a strategy carried out by a group of cross-disciplinary professionals, to identify the amount of phosphorus found in the most consumed foods by our patients, and to adapt of a new educational tool in order to be implemented during consultation.

Key words: Renal insufficiency, chronic, hyperphosphatemia, food additives, food labeling, cardiovascular disease, hyperparathyroidism.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.270>



Referenciar este artículo: García Ospina CA, Holguín Cielo M, Cáceres Escobar D, Restrepo Valencia CA. Importancia de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica, cómo evitarla y tratarla por medidas nutricionales. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 38 - 56.

Correspondencia: *César Augusto Restrepo Valencia, caugustorv@une.net.co

Recibido: 30-11-16 • Aceptado: 07-02-17 • Publicado en línea: 10-03-17

Introducción

En el último siglo, las sociedades modernas han cambiado de manera dramática sus hábitos alimentarios, cambios para los que, sin duda, no estábamos preparados. Para la población de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) el panorama se hace mucho más complejo si consideramos la dieta como pilar importante en el control de la enfermedad y la prevención de las complicaciones en todos sus estadios evolutivos. En concordancia con lo anterior, debemos contar con un conocimiento actualizado que nos permita proporcionar la mejor educación y las medidas necesarias a este grupo de pacientes y así impedir que continúen llevando enemigos en su cesta de mercado. En el presente documento nuestro propósito fue, en primera instancia, realizar una revisión actualizada sobre las implicaciones del fósforo en la salud del enfermo renal y adicionalmente, por medio de un trabajo de campo, identificar su presencia en los alimentos más consumidos en nuestro medio que se destacan por su alto contenido en fosfatos. Con ello, nuestro grupo propone la creación de herramientas más útiles y cercanas que puedan lograr mejores resultados en la salud de estos pacientes incluso desde estadios tempranos de la enfermedad.

Fósforo y enfermedad renal

El descubrimiento del fósforo data de 1669, cuando el alquimista alemán Henning Brandt logró aislarlo a partir de grandes cantidades de orina como un polvo blanco que brillaba en la oscuridad. La palabra fósforo, según su etimología, significa “luz brillante”, y proviene del latín phosphorus que se originó a su vez del griego phosphoros, formado por phos, luz, y phoros, portador: “portador de luz”¹. Es el segundo mineral más abundante en el organismo, representa aproximadamente el 1 % del peso corporal (600-800 g), y, en cuanto a su distribución, 85 % se encuentra en el esqueleto, 14 % está disponible a nivel celular y solo 1 % en el

espacio extracelular². Se conoce bien la importante función que cumplen los riñones al mantener la adecuada excreción de fósforo en la orina y de esta manera lograr que sus niveles séricos sean los adecuados para el cumplimiento de diversas funciones. El estrecho equilibrio entre ingesta y eliminación renal da lugar a que incipientes cambios en las concentraciones de este ion indiquen compromiso de la función renal, lo que nos permite de forma oportuna intervenir los pacientes, procurando detener el ominoso curso hacia complicaciones bien reconocidas como el hiperparatiroidismo secundario (HPTS). Desde hace tiempo, los científicos se han inquietado por reconocer las mejores estrategias para evitar la elevación de sus niveles séricos. Dentro de ellas, con justa razón la dieta ha sido uno de los campos de estudio más relevantes. Daremos un repaso por la fisiología del metabolismo del fósforo y de esta forma nos adentraremos de manera más ilustrada en las discusiones sobre este tema.

Al ser el fósforo uno de los minerales más abundantes del cuerpo humano, se relaciona con funciones tan importantes como la estructura de las células (síntesis del ADN, lípidos de membrana y señalización intracelular), metabolismo celular (generación de ATP), mantenimiento de homeostasis ácido-base y mineralización ósea³. Los valores de referencia en el plasma de adultos se encuentran en el rango de 2.8 a 4.5 mg/dl². La ingesta diaria de fósforo por vía oral en forma de fosfato (PO₄) varía entre 700 y 2000 mg, de acuerdo a la proporción de alimentos ingeridos ricos en este mineral. Una vez está disponible para su metabolismo, puede ser utilizado a nivel celular u optar por depositarse en la matriz ósea o tejidos blandos. Su excreción puede ser renal en un valor entre 600 y 1500 mg/día, o por tubo digestivo en menor valor cercano a 500 mg⁴. La dieta occidental es rica en PO₄ y los alimentos que se destacan por su alto contenido incluyen carne roja, pescados, lácteos y aditivos alimentarios. Al ser ingeridos estos alimentos, el PO₄ es absorbido a nivel del intestino delgado, actividad favorecida por la forma activa de la vitamina D (1,25 dihidroxi

vitamina D), que estimula la actividad de la proteína NaPiIIb ubicada en el borde en cepillo de la membrana luminal. Es importante anotar que este proceso no es fácilmente saturable y que, a mayor consumo de fosfatos, mayor absorción⁵. Por otro lado, los riñones cumplen un papel primordial en la homeostasis del fósforo, debido a su capacidad para reabsorber el fosfato de la orina, actividad fuertemente influenciada por los aportes de fosfatos en la dieta. Un adecuado balance en estos dos

sistemas puede lograrse gracias a un especializado conjunto de procesos, en los que intervienen la vitamina D, el calcio, la paratohormona (PTH) y las fosfatoninas, entre otros. A nivel renal, el control de la reabsorción de fosfatos se regula por dichos factores hormonales y metabólicos⁴ (**Tabla 1**), modificándose la actividad de los co-transportadores a nivel del túbulo proximal en cuestión de minutos, horas o días dependiendo del tipo de co-transportador^{6,7}.

Tabla 1. Factores que alteran la regulación renal de fosfato

Incremento de la absorción renal del fosfato	Disminución de la absorción renal
Dieta baja en fosfatos	PTH
1,25 hidroxí vitamina d	Fosfatoninas (Ejemplo: FGF23)
Hormona Tiroidea	Dieta rica en fosfatos
	Acidosis metabólica
	Deficiencia de potasio
	Glucocorticoides
	Dopamina
	Hipertensión
	Estrógenos

FGF23: Factor de crecimiento fibroblástico 23

Tomado y adaptado de la referencia 4 (Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:1257–1272).

Dentro de los factores hormonales que se deben destacar en la enfermedad renal, el Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y la PTH cumplen una función relevante, que se inicia a partir de la instauración del deterioro de la función renal cuando el fósforo incrementa sus niveles en el organismo. La disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) aumenta los niveles de fósforo séricos, lo que estimula la producción de FGF23 por los osteocitos, éste ejerce su función gracias a la presencia del cofactor Klotho producido en el riñón. Este permite activar el receptor FGF1 y de esta manera disminuir la actividad de las proteínas transportadoras NaPiIIa y NaPiIIc en las células del túbulo contorneado proximal. De manera simultánea, posibilita disminuir la actividad de la 1-hidroxilasa,

y aumentar la de la 24-hidroxilasa, permitiendo la disminución de los niveles circulantes de 1,25 OH vitamina D, lo que lleva finalmente a una disminución en la absorción intestinal de fósforo y calcio, restaurándose la normofosfatemia. Sin embargo, la caída en los niveles de calcio sérico estimula la secreción de PTH, que contribuye a estimular la fosfatúria al también inhibir la actividad de las proteínas NaPiIIa y NaPiIIc. La PTH, a diferencia del FGF23, aumenta la actividad de la 1-hidroxilasa renal, promoviendo la síntesis de la vitamina D activa y estimulando la actividad osteoclástica con mayor reabsorción ósea y restauración del calcio sérico^{4,8,9}.

De este modo, mediante las dos vías mencionadas se logra un efectivo mecanismo reductor de los niveles séricos de fosfatos. La ingesta dietaria se contrabalancea con un aumento en la excreción por unidad nefronal, lográndose un balance neutral de fosfatos⁴. Sin embargo, los mecanismos de compensación descritos son temporales y la prolongada exposición a una sobrecarga oral de fosfatos asociada a reducción en la masa nefronal lleva a un exceso de trabajo tubular y a la generación de lesiones tubulointersticiales. La hiperfosfatemia refleja desajustes en el metabolismo del fosfato por falla renal descompensada entre la absorción intestinal y excreción urinaria, lo que ocurre cuando la TFG se acerca a un valor de 30 ml/min. Lo anterior refleja la importancia de una dieta adecuada para evitar la activación de la totalidad de los mecanismos compensadores expuestos¹⁰.

Después de este breve repaso sobre los procesos que se llevan a cabo y los agentes que intervienen en la homeostasis del fósforo, podemos comprender cómo su consumo en la dieta es un regulador directo de su propia reabsorción a nivel renal, ya que logra protagonismo en el curso de la ERC debido al desarrollo de desórdenes óseos y minerales; eventos cardiovasculares; y afectación en la supervivencia tras años de evolución. Esta problemática se representa bien en las altas tasas de mortalidad, que superan el 20 % a pesar de la introducción de la terapia dialítica en la segunda mitad del siglo XX¹¹. Desde entonces, la historia natural de la enfermedad renal se ha reescrito para traer más retos y nuevas oportunidades de intervención.

Ahora daremos paso a las discusiones y exposición de la evidencia sobre ERC y consumo de fósforo, con el propósito inicial de dar respuesta a los interrogantes más frecuentes de quienes se enfrentan en su práctica diaria al reto de lograr el equilibrio más apropiado para estos pacientes. A su vez, pretendemos proponer herramientas que sean de fácil aplicación, eficaces y con impacto favorable en el control de la enfermedad.

¿Cómo interpretar los niveles séricos de fósforo en el paciente con ERC?

Los niveles séricos de los que disponemos a diario son un reflejo de la concentración de fósforo inorgánico plasmático, medida por la mayoría de laboratorios en mg/dl. A pesar de que este representa una ínfima parte del fósforo total del cuerpo, en este compartimento está representado el consumo dietario agregado cada día; desde allí se realiza el intercambio con los tejidos y el fósforo orgánico. Según lo anterior, podemos entender, por una parte, por qué la medición de fósforo intracelular (células de sangre periférica) no se considera práctica en el escenario clínico habitual, y, por la otra, cómo la intención de predecir la ingesta con la medición habitual es bastante limitada. En el paciente con ERC, está suficientemente establecida la relación entre el consumo dietario de fósforo y los niveles séricos, no siendo así para la población de pacientes no renales. La medición del fósforo urinario es una herramienta adicional para proporcionar información sobre la ingesta y absorción intestinal¹². Se debe diagnosticar hiperfosfatemia cuando se presenten niveles séricos por encima de 4,5 mg/dl.

¿Puede el consumo de fósforo llevar al desarrollo de enfermedad renal aguda?

Múltiples publicaciones han logrado establecer un claro riesgo de desarrollo de nefropatía aguda por fosfatos tras la exposición a soluciones orales de fosfato sódico, con daño renal en ocasiones irreversible. Estos estudios han permitido identificar factores de riesgo para el establecimiento de dicha lesión: sexo femenino, edad avanzada, hipertensión arterial y enfermedad renal establecida¹³. Los hallazgos histológicos característicos de esta lesión son reconocidos por depósito de cristales de fosfato de calcio en las células y lúmenes epiteliales tubulares; inflamación intersticial; fibrosis; y apoptosis de las células tubulares¹⁴. El riesgo en pacientes no renales parece ser claramente inferior. Un seguimiento de la función renal en población sana expuesta a preparación para colonoscopias no ha sido asociado con injuria renal y pone de manifiesto la importancia de la hidratación durante la fase de preparación¹⁵.

Fósforo y progresión de la ERC

En las etapas iniciales de la enfermedad renal los pacientes logran mantener el equilibrio, permaneciendo con niveles normales de fósforo. Una vez que la TFG continúa su descenso, la imposibilidad de una adecuada excreción de fósforo se convierte en el sustrato fisiopatológico para el desarrollo de desórdenes minerales y óseos. No obstante, el impacto de la hiperfosfatemia en la comorbilidad del paciente renal tiene otras importantes implicaciones; por ello, gran parte de los esfuerzos que se le han dedicado hasta la actualidad se han centrado en reconocer tanto su asociación con la progresión de la enfermedad renal, como otros factores asociados y la influencia de la carga de fósforo independiente de los niveles séricos. Esto se intentó demostrar en un estudio español publicado en 2011, que describe cómo la función renal (en mayor grado), el sexo femenino, la albúmina sérica, el bicarbonato sérico y el uso de diuréticos resultaron ser determinantes significativos de los niveles de fósforo sérico. En este mismo estudio, se logró demostrar que la relación del fósforo sérico con la velocidad de deterioro de la función renal es más intensa cuanto más alta es la función renal residual basal, lo que sugiere el papel independiente del fósforo, o de los factores relacionados, con las concentraciones de fósforo¹⁶. En el pasado se ha descrito, si bien a través de un menor número de publicaciones, cómo el fósforo es un fuerte predictor independiente de disminución de la función renal en pacientes con ERC en estadios avanzados¹⁷. Por el sustento que brindan los hallazgos mencionados, se ha logrado establecer dicha relación en pacientes desde estadio 3. Un estudio observacional que incluyó 225 pacientes con enfermedad renal con una media de TFG de 43 +/- 19 ml/min pudo demostrar que el fósforo sérico basal predice la progresión de la disfunción renal durante un seguimiento de 2,5 años, previo ajuste de los factores conocidos de progresión de daño renal tales como edad, proteinuria y presión arterial sistólica (PAS)¹⁸. De esta manera, la evidencia disponible

nos demuestra que la asociación entre los niveles de fósforo y la velocidad de la progresión renal es explicada por la gravedad de la enfermedad renal.

¿Es la hiperfosfatemia un factor de riesgo cardiovascular independiente en los pacientes con ERC?

Hasta ahora se ha demostrado que los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión y tabaquismo no logran explicar satisfactoriamente el mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC desde las etapas tempranas de la enfermedad. De este modo se ha logrado identificar que los niveles elevados de fósforo sérico tienen un papel central en la inducción de calcificación vascular. Un estudio clásico y de consulta obligada en este tema, publicado en los años setenta, describió, en la autopsia realizada a pacientes que se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad renal con o sin terapia dialítica, que la calcificación de la media de los vasos estaba presente en el 79 % del grupo de pacientes en diálisis, en comparación con el 44 % del grupo sin dicho tratamiento y con mayor compromiso en los vasos de corazón, pulmones, estómago y riñones¹⁹. Estudios observacionales de individuos con y sin enfermedad renal clínicamente manifiesta también demuestran que los mayores niveles de fósforo sérico se asocian con enfermedad cardiovascular manifiesta y calcificación vascular²⁰⁻²³. Otro estudio concluye que las concentraciones más altas de fosfato en suero, aunque todavía dentro del rango normal, se asociaron con una mayor prevalencia de calcificación vascular y valvular en las personas con ERC moderada²⁴, lo que lo que da elementos de peso para continuar la discusión acerca de la influencia de la carga de fósforo y progresión de la ERC, independientemente de los valores de fósforo sérico. Otros hallazgos sobre los efectos del fósforo lo relacionan con aumento de la masa ventricular izquierda en pacientes con ERC, siendo un hallazgo en estudios el predominio en población femenina^{25,26}.

¿El control del fósforo puede retrasar la progresión de la ERC o mejorar el pronóstico?

Es universalmente reconocido que los pacientes con ERC se enfrentan a elevadas tasas de mortalidad, por ello la viva necesidad en la comunidad científica de identificar los factores de riesgo modificables que impacten en la historia natural de la enfermedad y la calidad de vida. Niveles de fósforo > de 5.0 mg/dl se han asociado con mayor riesgo relativo de muerte en una población de pacientes en hemodiálisis¹¹. Estos hallazgos son reproducibles en estudios que evaluaron este aspecto en pacientes con ERC sin terapia dialítica. Una publicación aparecida en 2005, que incluyó una población de 6730 veteranos durante el período de 1999 a 2002, observó una asociación entre los niveles séricos elevados de fósforo y el riesgo de mortalidad e infarto agudo de miocardio (IAM) entre los pacientes con ERC, independientemente de la función renal y otros factores de confusión conocidos, con un HR para muerte de 1,9 en los individuos con fósforo > 5 mg/dl²⁷. De los resultados obtenidos en este estudio, llama especialmente la atención que el riesgo se haya incrementado a partir de un nivel sérico considerado dentro del límite superior de normalidad (> 4.5 mg/dl).

Con lo anterior queda claramente el modo cómo deberían fundamentarse estrategias para la disminución del fósforo sérico en los pacientes con ERC. Sin embargo, no resulta adecuado limitar los esfuerzos terapéuticos a iniciar quelantes del fósforo en los pacientes que desarrollen hiperfosfatemia. Se ha posicionado un nuevo paradigma frente a la restricción del fósforo, que nos plantea tomar medidas independientemente de los niveles reportados en sangre. Siendo el escenario ideal para iniciar la intervención el momento en que los niveles de FGF23 comiencen a elevarse (a partir del estadio 2 de ERC), debido a que este es el signo de exceso de ingesta de fosfato en relación con el número de nefronas²⁸. En este punto se hacen necesarias medidas tempranas que puedan prevenir el daño tubular y, por lo tanto, retrasar la progresión de la ERC²⁹. En pacientes con enfermedad renal temprana y avanzada sometidos a dietas bajas en proteína, se ha logrado obtener ni-

veles de FGF23 más bajos³⁰. Se plantea, entonces, la pertinencia de realizar seguimiento con niveles séricos de FGF23 y no con fósforo sérico, pues este, como ya se mencionó, puede permanecer dentro de rangos de normalidad y podría ser una explicación acertada al interrogante de por qué estudios con grandes cohortes de pacientes con ERC en estadios tempranos no han podido demostrar una asociación independiente del fósforo sérico con el riesgo de muerte y progresión de la enfermedad renal³¹.

Fósforo y dieta

Una especial atención merece la relación que se tiene entre la ingesta diaria de fósforo y su contribución en los desenlaces del paciente con diagnóstico de ERC. La evaluación de la ingesta de fósforo en la dieta es un reto para el clínico debido tanto a las limitaciones para su cuantificación en los alimentos como al creciente uso de aditivos fuente de fósforo inorgánico a nivel mundial.

Los fosfatos en la dieta aparecen bajo dos formas: fósforo orgánico e inorgánico.

Fósforo orgánico: se encuentra en los alimentos ricos en proteínas, tanto de origen animal como vegetal. El fósforo orgánico es hidrolizado en el tracto intestinal y posteriormente se absorbe como fósforo inorgánico. Solo del 30 al 60 % del fósforo orgánico es absorbido y su fuente principal son las carnes de mamíferos, aves, pescados, huevos y lácteos. El fósforo de la proteína de origen animal se encuentra principalmente en el compartimento intracelular de los alimentos, pero es de mayor digestibilidad que el fósforo de la proteína vegetal.

El fósforo orgánico de origen vegetal es abundante en semillas, frutos secos y legumbres³². A diferencia del fósforo de la proteína de origen animal, el de la proteína vegetal se encuentra incorporado al ácido fítico o fitato, un ácido orgánico cuya principal función es almacenar fósforo como fuente de energía para la planta. El ácido fítico establece fuertes uniones iónicas con minerales esenciales en la nutrición, formando quelatos insolubles que no pueden ser absorbidos por el organismo.

El ser humano y los animales no rumiantes presentan limitada capacidad para hidrolizar el ácido fítico, debido a que carecen de la enzima fitasa, necesaria para separar el fósforo del fitato. Por ello, la biodisponibilidad del fósforo de la proteína vegetal es relativamente baja, usualmente menor del 50 %.

En pacientes sin ERC, si se les administra la misma cantidad de fósforo proveniente de alimentos animales y de vegetales, la proteína de origen vegetal no cubrirá el requerimiento proteico, pero ayudará a un mejor manejo del fósforo, aunque podría resultar en un inadecuado aporte proteico.

Fósforo inorgánico: se utiliza principalmente como aditivo en los alimentos. En ellos tienen diversas aplicaciones y funciones: reguladores del pH, antioxidantes, estabilizantes proteicos, potenciadores del sabor, colorantes, sales en quesos, mejoradores de masas y levaduras químicas, emulsionantes, humectantes, leudantes, secuestrantes y espesantes.

Son fuentes comunes de fósforo inorgánico las bebidas, comidas congeladas, cereales para el desayuno, quesos procesados y para untar, productos instantáneos, comidas precocinadas, salchichas, galletas y otros³³.

El fósforo inorgánico no está unido a las proteínas, sino que se presenta en forma de sales (polifosfatos, ácido fosfórico) rápidamente dissociables, por lo que fácilmente se absorben en el tracto intestinal. Entre el 90 y el 100 % del fósforo inorgánico se absorbe a nivel intestinal, a diferencia del 40-60 % del fósforo orgánico presente en los alimentos³⁴⁻³⁷.

Infortunadamente, las empresas productoras de alimentos no están obligadas a presentar el contenido de fósforo en las etiquetas alimentarias. Para la nutricionista representa un problema el cálculo de la ingesta real de fósforo por los pacientes, puesto que hoy en día, y por comodidad, para toda la población en general el acceso a los alimentos procesados va en aumento, al igual que el consumo de fósforo inorgánico.

Nuestro grupo de trabajo se planteó la necesidad de calcular el fósforo total de los alimentos y de esta manera diseñar dietas más acertadas para los pacientes desde estadios tempranos de la enfermedad. Para ello se diseñó un trabajo de campo, con el fin de documentar el contenido de fósforo en los alimentos previamente reconocidos por su alto contenido de fosfatos en tiendas y supermercados de la ciudad de Manizales. Para nuestra sorpresa, la cantidad de fósforo añadido (en miligramos o gramos) no se encontró etiquetada en la gran mayoría de los productos seleccionados. Esto nos condujo a la búsqueda de la normativa actual, en la que encontramos que los fabricantes no se encuentran en obligación de ofrecer una información de tanta importancia. Adicionalmente, los aditivos fosfóricos que son incluidos en la lista de ingredientes pasan fácilmente desapercibidos para los consumidores debido a los múltiples nombres utilizados. En la **Tabla 2** se mencionan algunos de ellos con su respectiva codificación según la normativa establecida en la Unión Europea.

Tabla 2.

Aditivos fosfóricos. Los más importantes: fosfatos y derivados

Aditivos fosfóricos	Representación
Ácido fosfórico	E338
Ortofosfatos (Fosfato sodio, potasio, calcio y amonio)	E339-E340-E341-E342-E343
Difosfatos	E450
Trifosfatos (pentasódico y pentapotásico)	E451
Polifosfatos (de sodio, potasio, calcio y amonio)	E452
Fosfátidos de amonio	E442
Fosfato ácido de sodio y aluminio	E541
Potenciadores del sabor: ácido guanílico (Monofosfato de Guanosina)	E626-E629
Potenciadores del sabor: ácido inosínico (inosianato)	E630-E633

Fuente: REGLAMENTO (UE) No 1129/2011 DE LA COMISIÓN de 11 de noviembre de 2011 por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) número 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo para establecer una lista de aditivos alimentarios de la Unión³⁸

Para esta Comunidad, en todos los idiomas que la conforman, la letra E identifica un aditivo, entendiéndose como aditivo alimentario a aquella sustancia que, sin constituir por sí misma un alimento ni poseer valor nutritivo, se agrega intencionalmente a los alimentos y bebidas en cantidades mínimas con objetivo de modificar sus caracteres organolépticos o facilitar o mejorar su proceso de elaboración o conservación³⁸.

En nuestro estudio utilizamos esta codificación para nombrar los aditivos encontrados en los productos, elegidos por su consumo frecuente en nuestra dieta y por ser reconocidos como de alto contenido en fósforo (**Tabla 3**). En esta última tabla se puede observar que el aditivo está indicado en todos los productos sin indicar su gramaje y solo para los granos se encontró una cifra numérica (**Figura 1**).



Figura 1. Formas de presentación de fósforo en diversos alimentos

Tabla 3.

Presencia de aditivos fosfóricos en alimentos básicos de la canasta familiar

Grupo de alimentos	Proteína (g)	Fósforo (mg)- aditivos	Sodio (mg)
Lácteos y derivados			
Leche entera Éxito	6	E452	130
Leche entera Celema	6	E451	100
Leche semideslactosada Éxito	6	E452	150
Leche semidescremada Colanta	6	E452	110
Leche semidescremada semideslactosada Alpina	6	E451	85
Leche 0 % grasa Alquería	6	E452	90
Leche de soya integral Toning	13	6.6 -E339	170
Leche en polvo El Rodeo	5	E339	70
Queso semiduro graso Colanta	6	E451	220
Queso mozzarella Alpina	7	E451	180
Queso Finesse Alpina	7	E451	220
Queso campesino Colanta	6	E451	120
Queso Lonchi semigraso	5	E451	85
Carnes embutidas			
Chorizo santarrosano precocido	10	E451	560
Chorizo de cerdo Ranchera	5	E452	410
Chorizo campesino Colanta	8	E451	560
Chorizo Olímpica	7	E452	430
Mortadela 96 % libre de grasa Rica	5	E452	-----
Mortadela Zenú	5	E452	
Mortadela de pollo Zenú	5	E452	350
Costilla de cerdo ahumadas Ranchera	16	E452	260
Jamón Pietrán	6	E452	130
Jamón Premium Pietran	7	E452	350
Salchichón de Res	7	E452	440
Salchichón de pollo Zenú	6	E452	410
Salchichas Rica	4	E452	440
Salchichas Ranchera	4	E452	410
Salchicha enlatada Zenú	8	E452	450
Salchicha de pavo	10	E451	350
Salchichas Viena Especial	2	E340	270
Salchicha Llanera	4	E452	320
Rollo de carne de res Rica	10	E452	650
Carne enlatada Zenú	8	E452	340
Hamburguesa Colanta	13	E452	660
Albondigón Colanta	10	E451	420
Morcilla Colanta	8	E452	320
Nuggets de Pollo	16	E439 – E450 – E440	680
Tocineta ahumada Berna	4,5	E452	160
Alas rellenas Bucanero	5	E441	230
Pescado en salsa de tomate	16,7	360	500

Cereales			
Harina de maíz Maizena	8	E340	110
Harina de maíz postre Maizena	5	E341	60
Cereal de desayuno Nestlé	2	E340	90
Cereal de desayuno Tosh	3	E450	80
Cereal de desayuno Olímpica	2	E450	135
Frescavena Quaker	1	E340	20
Legumbres			
Frijoles blancos Carulla	0	250	0
Frijol rojo sabanero Carulla	6	190	0
Frijol rojo Carulla	6	129	0
Lentejas Carulla	6,1	111	0
Garbanzo Carulla	5,88	90	0
Arveja	7	60	0
Arroz blanco Carulla	8,6	70	0
Haba	8,93	126	0
Maní	9,9	8,6	0
Arroz blanco Diana	5	75	10
Papa Fácil	1	85	35
Chocolates			
Cobertura de chocolate y leche	0	E341	60
Milo granulado	3	375-E340	75
Chocolista Nestlé	1	75-E340	10
Café con leche Nescafé	5	E339	100
Panadería			
Galletas tradicionales Saltín Noel	6	E339	88
Galletas Saltín Noel integral	6	E339	60
Galletas Tosh	2	E339	150
Galletas Nestlé Fitness	2	E339	230
Galletas Quaker con avena	2	E339	105
Galletas Club Social integral	2	E340	200
Galletas Club Social tradicional	3	E340	260
Galletas Milo	2	E340	110
Choco Barra	2	E340	60
Pan tajado Miel y Pasas Santa Clara	4	E341	160
Aderezos			
Mayonesa Fruco	0	E338	115
Mayonesa Light	0	E338	125
Salsa rosada Fruco	0	E338	130
Sazonatodo Maggi	0	E341	0
Crema Maggi	1	E339	580
Crema de Leche Nestlé	0	E339	10
Gaseosas			
Cocacola Zero	0	E338	60
Pespi Postobón	0	E338	60
Té frío Mercaldas	0	E3341	25
Gatorade	0	E340	110
Jugo de naranja Del Valle	0	E341	85

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés: Food and Drugs Administration) define como aditivo “cualquier sustancia cuyo uso pretendido resulte o pueda razonablemente esperarse que resulte (directa o indirectamente) en que se convierta en un componente o afecte las características de cualquier alimento”. Esta definición incluye cualquier sustancia utilizada en la producción, procesamiento, tratamiento, envasado, transporte o almacenamiento de alimentos y se divide en dos grupos. a) Aditivos alimentarios directos: aquellos que se añaden a un alimento para un propósito específico en ese alimento. Por ejemplo, la goma de xantano, utilizada en aderezos para ensaladas, leche con chocolate, rellenos de panadería, pudines y otros alimentos para añadir textura. La mayoría de los aditivos directos se identifican en la etiqueta entre los ingredientes de los alimentos. b) Aditivos alimentarios indirectos: aquellos que se convierten en parte del alimento en cantidades trazas, debido a su uso en embalaje, almacenamiento u otro tipo de manipulación. Los fabricantes de envases de alimentos deben demostrar a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) que todos los materiales que entran en contacto con los alimentos son seguros antes de que se les permita utilizarlos para tal fin.

Por otro lado, para la FDA un aditivo de color es cualquier colorante, pigmento o sustancia que, cuando se añade o se aplica a un alimento, fármaco o cosmético, o al cuerpo humano, es capaz (solo o mediante reacciones con otras sustancias) de impartir color. La FDA es responsable de regular todos los aditivos de color para asegurar que los alimentos que contienen aditivos de color sean seguros para comer, contengan sólo ingredientes aprobados y se etiqueten con precisión. (<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm094211.htm>).

La FDA, sin embargo, no obliga a reportar en el etiquetado la cantidad de fósforo en sus diversas formas por lo que se incluye en la lista de ingredientes con nombres como fosfato monocalcico y fosfato de amonio.

En la normativa colombiana, en la Resolución 333 de 2011 (10 de febrero de 2011) del Ministerio de la Protección Social, “por la cual se establece el reglamento técnico sobre los requisitos de rotulado o etiquetado nutricional que deben cumplir los alimentos envasados para consumo humano”, se encuentra referencia al fósforo en el capítulo III “Declaración de nutrientes”, artículo 8 “Declaración y forma de presentación de los nutrientes”, apartado 8.2 “Nutrientes de declaración opcional”, 8.2.4: “vitaminas y minerales diferentes de la vitamina A, vitamina C, hierro y calcio presentes naturalmente en el alimento se pueden declarar únicamente cuando se han establecido valores de referencia en el capítulo IV de este reglamento y se hallen en cantidades iguales o superiores al 2 % del valor de referencia por porción del alimento”³⁹. En el capítulo VI, “Declaraciones de propiedades de salud”, artículo 23 “Declaraciones de propiedades de salud relacionadas con reducción de riesgos de enfermedad”, apartado 23.1 “Calcio y osteoporosis”: “el alimento debe cubrir o exceder los requisitos exigidos para el término o descriptor “alto” en calcio, conforme se define en la presente resolución; estar presente en una forma asimilable y el contenido de fósforo no puede ser superior al de calcio”. No se encuentran a lo largo de la resolución referencias a otros aspectos relacionados con el fósforo.

Entre las posibles razones por las que no se reporta el contenido de fósforo total en dichos alimentos, hay que considerar que para esta medición los alimentos deberían ser sometidos a un análisis químico riguroso, procedimiento considerado poco práctico y costoso.

En un estudio reciente se buscó correlacionar la ingesta de fósforo proveniente de fuentes orgánicas e inorgánicas con los niveles séricos, tanto en población sana como renal. Se encontró que compromiso de la función renal y bajo peso se correlacionaron con un efecto positivo significativo en los niveles de fósforo. Los alimentos que más impacto tuvieron fueron los lácteos, cereales y granos con fosfatos inorgánicos añadidos⁴⁰. Estudios como los anteriores evidencian un mayor impacto de los alimentos con aditivos de fósforo, que contribuye en todas las implicaciones y en un peor control del enfermo renal. No cabe duda que estrategias de educación en este grupo de pacientes tendrán cabida en los resultados terapéuticos, tal como lo evidenció un estudio en pacientes con enfermedad renal en estadios avanzados a los que se controló el consumo de aditivos alimentarios ricos en fósforo. Efectivamente, se lograron significativas mejoras en los niveles de fósforo sérico (hasta 0,6 mg/dl)⁴¹.

Otro grupo de estudios cuestiona las implicaciones de dietas bajas en fosfatos y, por lo tanto, en proteínas que podrían afectar el estado nutricional de los pacientes, generando así un impacto importante en el estado de salud global^{42,43}. Una explicación para dichos hallazgos puede encontrarse en los mecanismos, ya explicados en la presente revisión, que reconocen la limitación de los niveles séricos de fosfatos especialmente en estadios tempranos de la enfermedad. De ahí la necesidad de buscar en nuevos marcadores, una mejor correlación para un control más real de estos pacientes.

Estrategias de manejo para control del fósforo

Debemos reconocer que no está bajo el completo control de los pacientes la estimación del consumo diario de fósforo. Son amplias las limitaciones y comienzan por la dificultad en la identificación del

contenido de este elemento en los alimentos más ampliamente consumidos y considerados de primera línea en la dieta promedio colombiana. Por ello, las estrategias de manejo al respecto deben estar encaminadas a ofrecer a nuestros pacientes recomendaciones sencillas, constantemente reforzadas por el grupo multidisciplinario a cargo, con el fin de crear cambios en los hábitos alimenticios que se mantengan en el tiempo y se adapten a la cultura y posibilidades económicas de nuestros pacientes.

Siguiendo estos propósitos, nuestro grupo de trabajo propone la implementación de una nueva herramienta educativa, adaptada para Colombia a partir de la iniciativa de un grupo de investigadores italianos publicada en el 2015. Ellos proponen una “Pirámide del fósforo” para instruir a los pacientes, de una forma sencilla, acerca de los alimentos no permitidos por su alto contenido en fosfatos, así como de aquellos adecuados para su estado de salud⁴⁴ (**Figura 2**).

La pirámide consta de siete plantas, en las que los alimentos se disponen de acuerdo con el contenido de fósforo, la relación fósforo/proteína y la biodisponibilidad de fósforo de acuerdo con el grupo de alimentos. La distribución de alimentos en los distintos pisos apoya la elección, sin necesidad de memorizar el contenido de fósforo de cada alimento. Cada nivel tiene un color (de verde a rojo) según la frecuencia de ingesta recomendada, la cual varía entre “sin restricciones” y “evitar tanto como sea posible”. En la base de la pirámide, el primer nivel (borde verde) contiene los alimentos con muy bajo contenido de fósforo (azúcar, aceite de oliva, alimentos libres de proteínas) o muy bajo en fósforo biodisponible (frutas y verduras). También incluye la clara de huevo que tiene un fósforo extremadamente favorable a la proporción de proteínas, al ser una fuente de proteínas de alto valor biológico y sin colesterol.

CONTENIDO DEL FÓSFORO EN LOS ALIMENTOS

Los alimentos se distribuyen en siete niveles sobre la base de su contenido de fósforo, cada nivel, representado en color, de rojo a verde, pasando por naranja y amarillo que corresponde a la frecuencia de consumo recomendada, puede ser más alta para los alimentos de la base (verde con toma no restringida) y más baja para los alimentos de la punta (rojo, evitar en lo posibles).

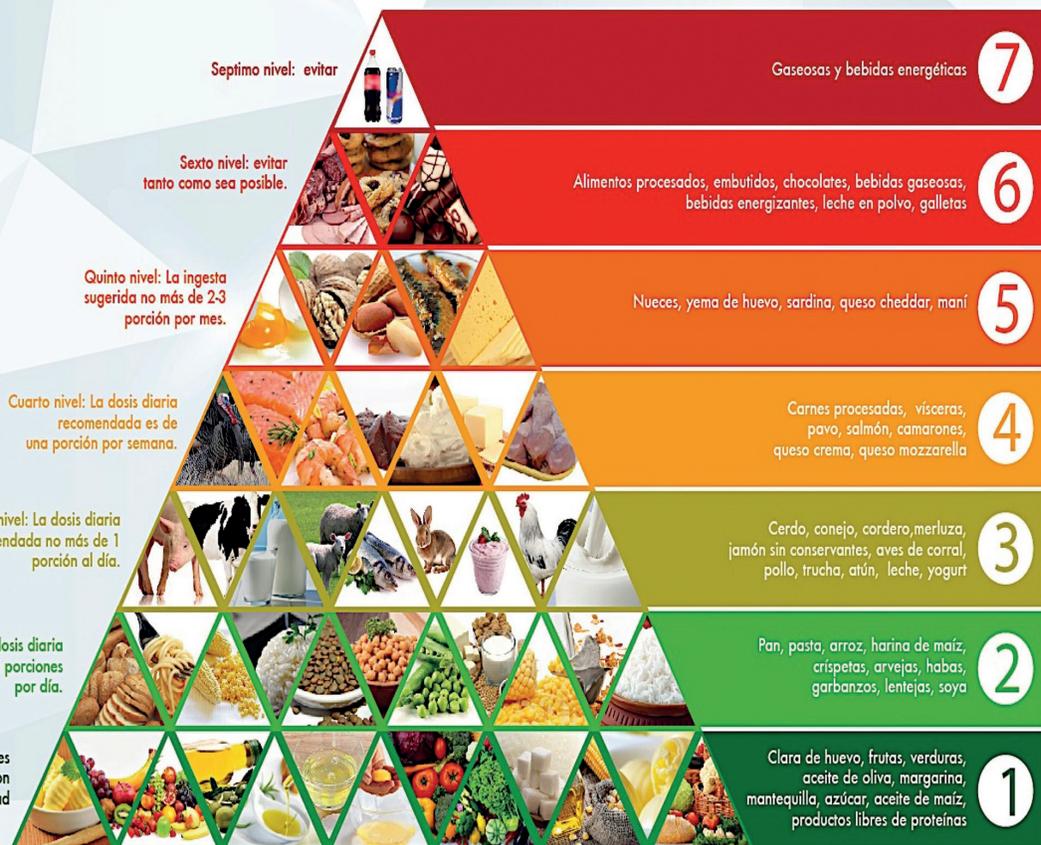
- Los alimentos con fósforo desfavorable, relación de proteínas > 12mg /g (Rojo a Naranja)
- Los alimentos con fósforo favorable, relación de proteínas < 12 mg/g (Verde a Naranja)
- Frutas y verduras deben utilizarse con precaución en pacientes en diálisis evitando la carga excesiva de potasio.
- Las grasas deben limitarse en pacientes con sobrepeso y obesidad. Evitar el consumo de alimentos energéticos.
- El azúcar debe evitarse en pacientes con diabetes y obesidad.
- Los productos libres de proteínas están recomendados a pacientes que no están en terapia de diálisis y que necesitan restricción de proteínas pero un consumo alto de energía.



Hervir los alimentos y luego desechar el agua.

Después de hervidos pueden ser dorados o salteados en aceite de oliva o especias para mejorar su sabor.

Al hervir los alimentos se produce su desmineralización reduciendo su contenido de fósforo, sodio y potasio



PIDA TODA LA INFORMACIÓN A SU NUTRICIONISTA

Fuente: traducida y adaptada al contexto Colombiano por Cesar Augusto Restrepo Valencia " D'Alessandro C, Piccoli GB A. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. BMC Nephrology 2015, 16:9.

Figura 2. Pirámide de contenido de fósforo en los alimentos.
Tomado y adaptado de la referencia 44 (BMC Nephrol. 2015 Jan 20;16:9).

La ingesta de estos alimentos es sin restricciones. Sin embargo, durante el asesoramiento, el profesional en salud debe tener consideraciones y advertencias especiales:

- Pacientes con diabetes, que deben evitar el azúcar y no exceder el consumo de frutas.
- Pacientes con sobrepeso u obesidad, deben reducir el azúcar, aceite de oliva, grasas vegetales y el consumo de mantequilla.
- Pacientes en diálisis deben limitar el consumo de frutas y verduras para evitar la ingesta excesiva de potasio.
- Por último, el uso de productos libres de proteínas está dirigido a pacientes con ERC sin terapia dialítica, quienes necesitan la restricción de proteínas, pero un alto consumo de energía.

El segundo nivel incluye principalmente alimentos vegetales, ricos en fósforo, pero principalmente como fitato, por lo tanto, con menor absorción intestinal. La dosis diaria recomendada es de 2 a 3 porciones por día. El tercer nivel incluye alimentos de origen animal y leche y sus derivados, con baja relación fosfato/proteína. La dosis diaria recomendada es de no más de 1 porción al día. El cuarto nivel muestra los alimentos con contenido de fósforo superiores a la proporción de proteína. La dosis diaria recomendada es de una porción por semana. El quinto nivel contiene los alimentos con alto contenido de fósforo. La dosis recomendada no más de 2 a 3 porción por mes. Finalmente, en la parte superior de la pirámide, el sexto y séptimo nivel, incluye alimentos con aditivos con alto contenido de fósforo que se deben evitar tanto como sea posible.

La imagen de la olla hirviendo en el lado izquierdo sugiere la ebullición como el mejor método de cocción para reducir el contenido de fósforo. Este proceso provoca la desmineralización de los alimentos, reduciendo así el contenido de algunos minerales, como fósforo, sodio, potasio y calcio, tanto en vegetales como en productos derivados

de animales. El grado de pérdida de mineral es proporcional a la cantidad de agua hirviendo que se utiliza, tamaño de las piezas, tiempo de cocción y ausencia de la cáscara para las plantas. Después de la ebullición, se ha reportado una reducción de fósforo del 51 % para las verduras, 48 % para las legumbres, y del 38 % para la carne. Es oportuno destacar que la ebullición reduce el contenido de fósforo con una pérdida insignificante de nitrógeno, lo que lleva a un relación de fósforo más favorable a la proporción de proteína^{45,46}.

Conclusiones

El reto al que nos enfrentamos es grande y sujeto a la influencia de nueva evidencia científica. Tenemos una clara asociación de los efectos deletéreos del fósforo en la salud de los pacientes con enfermedad renal, causa para que algunos autores lo llamen el “enemigo oculto”, debido a su presencia desapercibida en los alimentos de consumo diario y por la gran limitación para el cumplimiento de las estrategias de control propuestas por los profesionales a cargo. Se requiere, por lo tanto, una educación ingeniosa y renovada⁴⁷ acerca de la restricción dietaria de fosfatos en todos los pacientes, incluso desde estadios tempranos de la enfermedad, pues es la única alternativa con la que contamos para impactar en el pronóstico de dichos pacientes, antes de que sea manifiesta la hiperfosfatemia y necesitemos, como alternativa, de una terapia farmacológica⁴⁸⁻⁵⁰.

Agradecimientos

A todo el equipo de Telesalud de la Universidad de Caldas, quienes nos colaboraron en la elaboración de las gráficas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiación:

No se contó con fuentes de financiación.

Referencias

1. Martinez I, Saracho R. El fósforo, ¿héroe o villano?. *NefroPlus* (2009);2:1-8.
2. Johnson RJ, Feehally J, Floege Jurgen. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2015. Chapter 10, Disorders of Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism; p. 132
3. Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2012 [accedido 01 Jun 2000];27(11):2039-48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2175-z>
4. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 [accedido 01 Jun 2000];10(7):1257-72. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>
5. Kestenbaum B. Phosphate Metabolism in the Setting of Chronic Kidney Disease: Significance and Recommendations for Treatment. *Sem Dial* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jan 2000];20(4):286-94. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00303>
6. Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R. The regulation of renal phosphate transport. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jan 2000];18(2):77-84. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.01.005>
7. Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H. Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflugers Arch* [Internet]. 2009 [accedido 01 Jan 2000];458(1):39-52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0580-8>
8. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal -Physiol* [Internet]. 2005 [accedido 01 Jan 2000];289(1):F8-F28. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>
9. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Disease of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jan 2000];15(6):797-809. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0502-5>
10. Restrepo CA. *Nefrología Básica*. 2da ed. Manizales. Editorial La Patria; 2012. Capítulo 26; p. 251: Desordenes óseos y minerales en la enfermedad renal crónica.
11. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 [accedido 01 Jan 2000];15(8):2208-18. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>
12. Huang CL, Moe OW. Clinical assessment of phosphorus status, balance and renal handling in normal individuals and in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];22(4):452-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328362483a>
13. Ori Y, Herman M, Tobar A, Chernin G, Gafter U, Chagnac A, Izhak OB, Korzets A. Acute phosphate nephropathy: An emerging threat. *Am J Med Sci* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jan 2000];336(4):309-14. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318167410c>
14. Markowitz GS, Nasr SH, Klein P, Anderson H, Stack JI, Alterman L, Price B, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Hum Pathol* [Internet]. 2004 [accedido 01 Jan 2000];35(6):675-84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2003.12.005>

15. Lien YH. Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney?. *Nat Clin Pract Nephrol* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jan 2000];4(11):606-14. Available from: <https://doi.org/10.1038/ncpneph0939>
16. Caravaca F, Villa J, Garcia de Vinuesa E, Martinez del Viejo C, Martinez Gallardo R, Macias R, Ferreira F, Cerezo I, Hernandez-Gallego R. Relationship between serum phosphorus and the progression of advanced chronic kidney disease. *Nefrología* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jan 2000];31(6):707-15. Available from: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Sep.11089>.
17. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijkens YW, van Manen JG, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jan 2000];22(10):2909-16 Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm286>
18. Chue CD, Edwards NC, Davis LJ, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jan 2000];26(8):2576-82 Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq787>
19. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* [Internet]. 1977 [accedido 01 Jan 2000];86(2):403-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2032079/>
20. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* [Internet]. 2005 [accedido 01 Jan 2000];112(17):2627-33. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198>
21. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum Phosphorus Levels Associate with Coronary Atherosclerosis in Young Adults. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [accedido 01 Jan 2000];20(2):397-404. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008020141>
22. Murtaugh MA, Filipowicz R, Baird BC, Wei G, Greene T, Beddhu S. Dietary phosphorus intake and mortality in moderate chronic kidney disease: NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 [accedido 01 Jan 2000];27(3):990-6. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr367>
23. Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y. Dietary phosphorus in bone health and quality of life. *Nutr Rev* [Internet]. 2012 [accedido 01 Jan 2000];70(6):311-21. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00473.x>
24. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, Kestenbaum BR. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [accedido 01 Jan 2000];20(2):381-7. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008040349>
25. Chue CD, Edwards NC, Moody WE, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart* [Internet]. 2012 [accedido 01 Jan 2000];98(3):219-24. Available from: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300570>
26. Yamamoto KT, Robinson-Cohen C, de Oliveira MC, Kostina A, Nettleton JA, Ix JH, Nguyen H, Eng J, Lima JA, Siscovick DS, Weiss NS, Kestenbaum B. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];83(4):707-14. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.303>

27. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 [accedido 01 Jan 2000];16(2):520-58. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070602>
28. Vervloet MG, van Ittersum FJ, Buttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jan 2000];6(2):383-9. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.04730510>
29. Kuro-o M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];3(5):420-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2013.88>
30. Goto S, Nakai K, Kono K, Yonekura Y, Ito J, Fujii H, Nishi S. Dietary phosphorus restriction by a standard low-protein diet decreased serum fibroblast growth factor 23 levels in patients with early and advanced stage chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2014 [accedido 01 Jan 2000];18(6):925-31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10157-014-0947-4>
31. Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, Li S, Sachs M, Shah A, Saab G, Whaley-Connell A, Kestenbaum B, McCullough PA; Kidney Early Evaluation Program Investigators. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];84(5):989-97. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.145>
32. Noori N, Sims JJ, Kopple JD, Shah A, Colman S, Shinaberger CS, Bross R, Mehrotra R, Kovesdy C, Kalantar-Zadeh K. Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2010 [accedido 01 Jan 2000];4(2):89-100. Available from: <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/345/176>
33. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 [accedido 01 Jan 2000];5(3):519-30. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.06080809>
34. Lou-Arnal LM, Arnaudas-Casanova L, Caverni-Muñoz A, Vercet-Tormo A, Caramelo-Gutierrez R, Munguia-Navarro P, Campos-Gutierrez B, Garcia-Mena M, Moragrera B, Moreno-Lopez R, Bielsa-Gracia S, Cuberes-Izquierdo M; Grupo de Investigación ERC Aragón. Fuentes ocultas de fósforo: presencia de aditivos con contenido en fósforo en los alimentos procesados. *Nefrología* [Internet]. 2014 [accedido 01 Jan 2000];34(4):498-506. Available from: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12406>
35. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliff JS, Trevino LL, Donahue SE, Asplin JR. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jan 2000];6(2):257-64. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.05040610>
36. Fukagawa M, Komaba H, Miyamoto K. Source matters: from phosphorus load to bioavailability. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jan 2000];6(2):239-40. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.11051210>
37. Calvo M S, Uribarri J. Contributions to total phosphorus intake: All sources considered. *Semin Dial* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];26(1):54-61. Available from: <https://doi.org/10.1111/sdi.12042>
38. REGLAMENTO (UE) No 1129/2011 DE LA COMISIÓN de 11 de noviembre de 2011 por el que se

modifica el anexo II del Reglamento (CE) no 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo para establecer una lista de aditivos alimentarios de la Unión.

39. Resolución 333 de 2011 Por la cual se establece el reglamento técnico sobre los requisitos de rotulado o etiquetado nutricional que deben cumplir los alimentos envasados para consumo humano. (Ministerio de la Protección Social 10 de Febrero de 2011)
40. Moore LW, Nolte JV, Gaber AO, Suki WN. Association of dietary phosphate and serum phosphorus concentration by levels of kidney function. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015 [accedido 01 Jan 2000];102(2):444-53. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.102715>
41. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, Marbury M, Sehgal AR. Effect of Food Additives on Hyperphosphatemia Among Patients With End-stage Renal Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2009 [accedido 01 Jan 2000];301(6):629-35. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.96>
42. Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, Beck G, Levey AS, Block G, Ix JH. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3–5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* [Internet]. 2016 [accedido 01 Jan 2000];89(1):176-84. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.284>
43. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease?. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jan 2000];88(6):1511-18. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26665>
44. D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The “phosphorus pyramid”: a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol* [Internet]. 2015 [accedido 01 Jan 2000];16:9. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-16-9>
45. Cupisti A, Comar F, Benini O, Lupetti S, D'Alessandro C, Barsotti G, Gianfaldoni D. Effect of boiling on dietary phosphate and nitrogen intake. *J Renal Nutr* [Internet]. 2006 [accedido 01 Jan 2000];16(1):36-40. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2005.10.005>
46. Jones WL. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *J Renal Nutr* [Internet]. 2001 [accedido 01 Jan 2000];11(2):90-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1051-2276\(01\)38751-4](https://doi.org/10.1016/S1051-2276(01)38751-4)
47. Reddy V, Symes F, Sethi N, Scally AJ, Scott J, Mumtaz R, Stoves J. Dietitian-Led education program to improve phosphate control in a single-center hemodialysis population. *J Renal Nutr* [Internet]. 2009 [accedido 01 Jan 2000];19(4):314-20. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2008.11.001>
48. Gonzales-Parra E, Gracia-Iguacel C, Egido J, Ortiz A. Phosphorus and nutrition in chronic kidney disease. *Int J Nephrol* [Internet]. 2012 [accedido 01 Jan 2000];2012:[5 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/597605>
49. Kalantar-Zadeh K. Patient education for phosphorus management in chronic kidney disease. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];7:379-90. Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S43486>
50. Tonelli M. Serum Phosphorus in people with chronic kidney disease: you are what you eat. *Kidney Int* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];84(5):871-3. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.258>

Bisfenol (A) una toxina a tener en cuenta en el enfermo renal en hemodiálisis

Bisphenol (A) uremic toxin to take into account in the Renal disease in Hemodialysis

Enrique Bosch-Panadero^{1,*}, Sebastián Mas Fontao², Alberto Ruiz Priego²,
Jesús Egido³, Emilio González Parra⁴

¹PhD, Laboratorio Renal, Vascular y Diabetes, Madrid, España

²PhD, Centro de Investigación Biomédica en Red en Diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBERDEM), Madrid, España

³MD, PhD, Departamento de Nefrología e Hipertensión, Madrid, España, Red Española de Investigación Renal, Madrid, España

⁴MD, PhD, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España; Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo,

Instituto Reina Sofía de Investigación en Nefrología, Madrid, España

Resumen

Muchas toxinas urémicas son originadas como consecuencia del catabolismo proteico por la flora intestinal. El metabolismo de aminoácidos aromáticos origina residuos de tipo fenólico. De estas toxinas, la más estudiada es el p-cresol, que se asocia a la función renal y daño vascular. El Bisfenol A (BPA) es una molécula exógena de características semejantes a estas toxinas urémicas aromáticas. El BPA es un disruptor endocrino estrogénico que se encuentra en latas de conserva, botellas de plástico, resinas epoxi y en algunos dializadores. Esta molécula se acumula en pacientes que tienen deteriorada la función renal. Estudios observacionales han demostrado que una exposición a BPA está vinculada, entre otras muchas, a lesión renal y cardiovascular en los seres humanos; en estudios en animales se ha descrito un vínculo causal. Los riñones con función renal normal excretan rápidamente BPA, pero una excreción insuficiente en pacientes con ERC da lugar a la acumulación del BPA en el organismo.

Palabras clave: toxina urémica, bisfenol A, enfermedad crónica renal, disruptor endocrino, hemodiálisis.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.256>

Abstract

Introduction: Most uremic toxins are by-products of protein metabolism by action of intestinal flora. The metabolism of aromatic amino acids originates phenolic type residues. The most studied is p-cresol that is associated with renal function and vascular damage. Bisphenol A (BPA) is an exogenous molecule with characteristics similar to these aromatic uremic toxins. BPA is an estrogenic endocrine disruptor, found in tin cans, plastic bottles, epoxy resins and in some dialyzers. This molecule accumulates in patients who have impaired renal function. Observational studies have shown that exposure of BPA is linked to renal and cardiovascular injury, among many others in humans, and in animal studies a causal link has been described. Kidneys with normal renal function rapidly excrete BPA, but insufficient excretion in patients with CKD results in accumulation of BPA in the body.

Key words: Uremic toxin, Bisphenol A, chronic kidney disease, endocrine disruptor, hemodialysis.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.256>



Referenciar este artículo: Bosch-Panadero E, Mas Fontao S, Ruiz Priego A, Egido J, González Parra E. Bisfenol (A) una toxina a tener en cuenta en el enfermo renal en hemodiálisis. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 57 - 68.

Correspondencia: *Enrique Bosch-Panadero, egparra@fjd.es

Recibido: 30-01-17 • Aceptado: 15-03-17 • Publicado en línea: 15-03-17.

Introducción

En España aproximadamente 4 millones de personas padecen enfermedad renal crónica (ERC), de las cuales unas 51.000 están en tratamiento renal sustitutivo, la mitad en diálisis y el resto con un trasplante renal funcional (Informe de Diálisis y Trasplante 2012). Cada año unas 6.000 personas con insuficiencia renal progresan en su enfermedad hasta llegar a la necesidad de seguir tratamiento sustitutivo renal. La prevalencia de la ERC aumenta de forma progresiva con el envejecimiento y con otras enfermedades como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la arterioesclerosis¹. En la ERC se acumulan múltiples moléculas, denominadas toxinas urémicas, que son responsables de la sintomatología asociada y que contribuyen a un incremento de la morbilidad y mortalidad. Es de esperarse, por tanto, que la eliminación de toxinas urémica se acompañe de una mejora de la situación clínica.

Las toxinas urémicas han sido clasificadas, según el tamaño, en aquellas de pequeño tamaño, con un peso molecular inferior a 500 Da; de mediano tamaño, con un peso molecular entre 500 y 5000 Da; y las de gran tamaño, mayores de 5000 Da². Sin embargo, independientemente de su tamaño, muchas de ellas se encuentran unidas a proteínas, lo que dificulta su eliminación. Por ello, otra forma de clasificarlas se basa en su unión (o no) a proteínas. Entre las alteraciones directamente relacionadas con las toxinas urémicas, se encuentran la pérdida progresiva de la función renal, la morbimortalidad cardiovascular y la sintomatología urémica, tal como anorexia, vómitos, debilidad, trastornos del sueño y neuropatía, entre otros muchos.

Entre estas toxinas, existen algunas que, por tener un anillo aromático en su composición, son denominadas aromáticas (TUA). Particularmente relevantes en los enfermos renales son los productos originados por el metabolismo de la fenilalanina y

la tirosina por las bacterias anaerobias intestinales, como son el p-cresol, el ácido fenilacético y fenoles; o los productos de degradación del triptófano que dan lugar, frecuentemente, a la formación de indoles ya que estos se acumulan en estos pacientes al no poder eliminarlo por la orina. Estos compuestos, tanto libres como en sus formas conjugadas en forma de sulfatos o glucuronatos, han sido ampliamente estudiados debido a su acumulación en los pacientes con insuficiencia renal. Existen otras toxinas con anillos aromáticos que no han sido estudiadas en relación con la ERC, como son 1-metoxiresorcinol, CMPF, hidroquinona, quinurenina, ácido quinurénico o 3-hidroxiquinurenona.

El bisfenol A (BPA) se encuentra entre las toxinas urémicas que se acumulan en el paciente renal y que pueden influir en su clínica. Es un estrógeno sintético que forma parte de múltiples plásticos usados comúnmente y forma parte del grupo de moléculas que se denominan disruptores endocrinos al ser capaces de alterar la homeostasis de procesos como la reproducción, el peso y el desarrollo. El BPA actúa como una hormona y puede alterar la función celular a concentraciones muy bajas. Los niveles de esta molécula aumentan en el paciente renal, pues su eliminación se da, fundamentalmente, por vía renal. El BPA es un tóxico ambiental que tiene anillos fenólicos y similitud estructural con los fenoles, aunque el origen de ambas moléculas es diferente. No obstante, el metabolismo y los efectos secundarios del BPA tienen características comunes con los fenoles de origen intestinal.

En la presente revisión analizamos el BPA como una toxina urémica de origen exógeno, englobada en el grupo de los fenoles. Aunque se trata de una molécula cuya toxicidad ha sido ampliamente estudiada, su uso no ha sido prohibido debido a que se elimina completamente por la orina. Sin embargo, la molécula en cuestión llama especialmente la atención del nefrólogo pues se relaciona con varias alteraciones renales y porque, al tener eliminación renal, se incrementa en los niveles sanguíneos y tisulares del paciente urémico.

Toxinas urémicas aromáticas

El origen de las toxinas urémicas es múltiple. Algunas se originan en el metabolismo endógeno, otras en el metabolismo microbiano y otras, finalmente, proceden de una fuente exógena. La mayoría de las toxinas urémicas se originan en el metabolismo endógeno celular del individuo. Sin embargo, cada vez se conoce más la importancia de las toxinas generadas por el metabolismo microbiano intestinal³. También las toxinas procedentes de la dieta tienen un importante papel, como el oxalato y los productos avanzados de la glicoxilación⁴. Hay que mencionar que las toxinas urémicas se acumulan progresivamente a medida que la función renal decrece.

Los fenoles y los indoles son las toxinas urémicas unidas a proteínas más estudiadas. Se reconoce la implicación directa de ambas en la progresión de la insuficiencia renal y del daño vascular. Estas toxinas son metabolitos del catabolismo proteico por bacterias intestinales, el cual muestra un alto incremento en el paciente con ERC.

Diariamente alcanzan el intestino hasta 4 g de nitrógeno en forma de proteínas (50 %) y péptidos (20-30 %). Estas proteínas son degradadas por proteasas y peptidasas a aminoácidos. Parte de estos alcanza el colon, donde es degradada por las bacterias intestinales dando origen a metabolitos potencialmente tóxicos como amonio, aminas, tioles, fenoles e indoles. Estos productos de la putrefacción en colon son eliminados casi totalmente por heces, aunque una parte es absorbida⁵.

Entre los fenoles se deben destacar el p-cresol y el p-cresilsulfato; el ácido fenilacético y el fenol⁶.

-P-Cresol, p-Cresilsulfato, y p-Cresol glucurónico: el p-cresol es un producto del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina por parte de las bacterias anaerobias intestinales. La mayoría del p-cresol es

conjugado por la flora en la pared intestinal a p-cresilsulfato y en el hígado a p-cresilglucurónido. La mayoría del p-cresol circula como p-cresilsulfato⁷, molécula que es un potente oxidante. El p-cresol libre (es decir, no unido a proteínas) está relacionado con daño cardiovascular en pacientes no diabéticos y con incremento de mortalidad cardiovascular⁸. Sin embargo, el método de medida del p-Cresol no distinguió el p-cresol como tal de la forma conjugada como p-cresilsulfato, de cuya toxicidad, además, existe evidencia⁶.

-El fenol procede fundamentalmente de la ingesta directa; del catabolismo de la tirosina y de otros sustratos por las bacterias intestinales; y del consumo de tabaco.

-El ácido fenilacético es el resultado de la degradación de la fenilalanina. Se une en un 30 % de dicho ácido a proteínas. Ha sido relacionado con alteración de la inmunoregulación en el paciente urémico, a la vez que participa en el estrés oxidativo⁹ e inhibe la función del osteoblasto contribuyendo en las alteraciones del hueso¹⁰.

De los indoles debemos destacar el indoxilsulfato y el ácido indolacético⁶. El indol es una estructura aromática heterocíclica que se encuentra en muchos compuestos orgánicos como el triptófano y sus metabolitos. Las bacterias intestinales, al degradar triptófano, generan indol y ácido indolacético. El indol es posteriormente sulfatado por las enzimas hepáticas a indolsulfato. Hay que mencionar que estos metabolitos aumentan en casos de insuficiencia renal.

-Indoxilsulfato: es el más estudiado de los indoles y es una toxina renal y vascular. En hemodiálisis se asocia a aterosclerosis¹¹, a calcificación vascular y a disfunción endotelial¹². También ha sido implicado en la progresión de la enfermedad renal al deteriorar la capacidad antioxidante celular y al ser una molécula proinflamatoria y profibrótica¹³.

-Ácido indolacético: se ha relacionado con progresión de la fibrosis intersticial renal¹⁴.

Principales complicaciones derivadas de la acumulación de toxinas urémicas de origen intestinal

Las toxinas urémicas derivadas de la putrefacción de las proteínas por parte de las bacterias del colon, como fenoles e indoles, han sido relacionadas con múltiples alteraciones clínicas que presenta el paciente con ERC. Entre todas ellas podríamos destacar:

a) Progresión de la insuficiencia renal crónica: tanto el indoxilsulfato como el p-cresil sulfato han sido relacionados con el deterioro de la función renal, ya que acelera la progresión de la enfermedad¹⁵. En un estudio prospectivo con 268 pacientes con ERC en diversos estadios, las concentraciones de ambas moléculas fueron predictivas de la progresión de la enfermedad renal, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular¹⁶.

b) Complicaciones cardiovasculares: se ha observado una relación entre las concentraciones de indoxilsulfato y daño vascular, así como calcificación aórtica, lo que implica directamente a esta molécula en el daño cardiovascular del paciente urémico¹⁷. El indoxilsulfato está implicado, también, en el estrés oxidativo de las células endoteliales y en la proliferación de las células musculares lisas vasculares¹⁸. Además, tiene un efecto profibrótico y aumenta la hipertrofia de los fibroblastos cardíacos¹⁹.

c) Anemia: el indoxilsulfato ha sido relacionado con la anemia del paciente renal al interferir con la adecuada producción de eritropoyetina²⁰.

d) Osteodistrofia: el indoxilsulfato tiene efectos adversos sobre la formación ósea al promover estrés oxidativo en los osteoblastos e inducir resistencia a la PTH, con el desarrollo de un hueso adinámico²¹.

Bisfenol A como toxina urémica

Generalidades del BPA

En los últimos años ha despertado gran atención por parte de la comunidad científica el efecto nocivo de un tóxico ambiental, de tipo fenólico, el bisfenol A (BPA). En particular, también ha generado el interés entre la comunidad nefrológica pues se le ha relacionado con alteraciones renales y endocrinas, pero principalmente porque su eliminación es renal y, por lo tanto, los niveles sanguíneos y tisulares de este tóxico se incrementan en el paciente renal.

El BPA es un ingrediente del plástico policarbonato y de las resinas epoxi, a los que añade dureza, claridad y poco peso, mientras resiste bien la temperatura y la electricidad. El BPA fue sintetizado en la década de los treinta como estrógeno sintético²². La aparición del dietilbestrol, en la misma época, desplazó este tipo de investigaciones hasta que se descubrió que el BPA actuaba como estabilizante en la elaboración de policarbonatos plásticos²³. Los policarbonatos plásticos se emplean en envases y contenedores de uso común en la industria alimentaria y en el hogar, como botellas de plástico, biberones, lentillas, dispositivos médicos, etc. Las resinas epoxi que contienen BPA se usan como recubrimiento en las latas de comidas y bebida. Sin embargo, debido al posible impacto sobre la salud, el recubrimiento de epoxi fue remplazado en Japón por un filme de poliéster²⁴. También se usa el BPA en la síntesis de polisulfonas, en cetonas de poliéter, como antioxidante en algunos plastificantes y como un inhibidor de polimerización en el PVC.

El BPA es un caso especial de toxina urémica dado que su aporte es exógeno, a diferencia de las toxinas normalmente consideradas. Aunque es un compuesto ubicuo, se encuentra principalmente, como se ha mencionado, en botellas de plástico, biberones, lentillas o utensilios médicos (dializados). Las resinas epoxi que contienen BPA se usan como recubrimiento de latas usadas en alimentación, aunque, según se dijo, existe una tendencia a

su sustitución por poliésteres²⁴. Ante lo extendido de su uso, las agencias regulatorias llevan muchos años debatiendo el riesgo potencial del BPA como estrógeno sintético de consumo cotidiano para la salud humana.

El BPA suele ser pasar al torrente circulatorio a través de la vía oral, usualmente acompañando a los productos contenidos en recipientes de plástico que lo incluyen entre sus componentes. Al igual que ocurre con los fenoles de origen intestinal, el BPA se conjuga en el intestino y el hígado con ácido glucurónico y se elimina en su práctica totalidad por medio de la orina²⁵.

También puede existir exposición por vía no oral al BPA, por lo que también es considerado un tóxico de origen ambiental. Sin embargo, la continua exposición del público a esta toxina despierta mayor controversia debido a su función como agonista endocrino. Aunque el BPA está catalogado comúnmente como disruptor endocrino, las autoridades europeas y americanas consideran que debido a su rápida eliminación se lo puede considerar un compuesto relativamente seguro a pesar de las evidencias publicadas²⁶.

El BPA en la enfermedad renal crónica

Como se mencionó, el BPA en condiciones normales se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Estudios revelan que la excreción urinaria de BPA puede ser utilizada como biomarcador para la enfermedad renal²⁷, pues la excreción urinaria de BPA disminuye con el deterioro de la función renal y estas asociaciones difieren según la edad o el sexo. El estudio también revela que existe una correlación entre la excreción de BPA y filtrado glomerular (FG)²⁸⁻³⁰.

Los estudios publicados sobre BPA y pacientes con ERC observan que hay un aumento de BPA en sangre. Pacientes con una disminución de la función renal presentan un aumento de BPA en suero y en pacientes en hemodiálisis los niveles fueron

todavía más altos³¹. Uno de los argumentos usado por los organismos gubernamentales para considerar seguro el uso de BPA en la población general es la eliminación urinaria casi completa de la molécula conjugada³², lo que disminuye los riesgos de la exposición al BPA. Por todo lo anteriormente mencionado, los pacientes con enfermedad renal son objeto especial de estudio ya que son más sensibles a la acumulación de BPA y su toxicidad potencial debido a la pérdida de los mecanismos fisiológicos de excreción de BPA en orina.

Kretier y colegas observaron que a medida que desciende el FG aumentan los niveles séricos de BPA³³. En nuestro estudio demostramos que los niveles séricos de BPA en pacientes en diálisis sin función renal residual son muy superiores a pacientes control con función renal residual. Esto confirma los estudios previos que observan que la incapacidad para excretar BPA por orina redundaría en un aumento de los valores séricos de BPA³³. Kanno et al. observaron que en los pacientes en hemodiálisis la concentración de BPA ($5,3 \pm 0,3$ ng/mL) es mayor que en pacientes en diálisis peritoneal ($3,8 \pm 0,2$ ng/mL) y mayor que en personas con función renal normal ($2,6 \pm 0,1$ ng/mL)³⁴. El paciente renal no debería, entonces, estar incluido en la disposición general según la cual el BPA no es tóxico al eliminarse por el riñón, pues tiene alterada esta vía de eliminación. Por tanto, estaría de acuerdo con las recomendaciones cuidar la exposición al BPA de pacientes con ERC³⁵. Sin embargo, como ya hemos comentado, en este grupo estaría un 10 % de la población española, buena parte de la cual desconoce presentar la enfermedad y, por lo tanto, acumula el BPA en sangre y, posiblemente, en tejidos.

Entre los indicios que apuntan a un papel causal del BPA en la enfermedad renal, es necesario considerar que, en adultos sanos, niveles de BPA urinario $>1,4$ μ g/L se asocian con un 23 % mayor de riesgo de microalbuminuria que en adultos y niños con niveles $<0,5$ μ g/L²⁹. Asimismo, se ha relacionado con la existencia de albuminuria de bajo grado en adultos chinos³⁶. Se han identificado po-

sibles mecanismos de nefrotoxicidad mediada por BPA, relacionados con un aumento del estrés oxidativo, inflamación e inducción de la hipertensión arterial^{37,38}. Además, recientemente el BPA sérico ha demostrado ser un predictor de progresión de enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo II³⁹, en el sentido de que pacientes con niveles más altos de BPA presentan mayor progresión de su enfermedad renal. Se ha demostrado que el BPA reduce la actividad antioxidante, lo que debe contribuir al estrés oxidativo¹⁹, también que el BPA reduce la viabilidad podocitaria³⁷ y que es capaz de producir hipertrofia podocitaria, pues involucra a TFG- β y la ciclina quinasa inhibidor p27kip1, el cual es conocido por su papel en el mecanismo de la hipertrofia de la célula renal⁴⁰⁻⁴².

Sin embargo, el acúmulo de esta sustancia en el paciente con un descenso del filtrado glomerular ha motivado el análisis de la misma como posible toxina urémica. Entre los argumentos aducidos por los diferentes organismos oficiales para considerar seguro el uso del BPA en el consumo ordinario está, como se ha mencionado, la eliminación casi completa por orina de la molécula conjugada³². Por ese motivo, los pacientes con daño renal, en los que la eliminación de la molécula se encuentra alterada, deben considerarse una población especialmente sensible al BPA.

A mayor progresión de la enfermedad renal este bucle de retroalimentación aumentaría, en la medida que los pacientes con ERC no son capaces de excretar completamente el BPA en la orina⁴³, lo que puede influir en el deterioro de la función renal³¹. Sin embargo, el National Health and Nutrition Examination Survey 2003-6 (NHANES III), sobre una muestra de 2573 pacientes, observó también descenso de eliminación de BPA con deterioro de la función renal, aunque este caso solo resultó significativo en mujeres²⁹. Por su parte, en el estudio de Krieter se observa una correlación entre el deterioro de la función renal y las concentraciones plasmáticas de BPA³³.

Bisfenol A en diálisis

El paciente en diálisis es un paciente con especial riesgo en la toxicidad debida al BPA, pues tiene completamente abolida la eliminación renal. Adicionalmente, en los pacientes en hemodiálisis se añade que el BPA, al ser un componente ubicuo, forma parte de la composición del material plástico de algunos dializadores y líneas de uso común, tanto en forma de policarbonato en las carcasas, como en múltiples membranas de diálisis, como es el caso de la polisulfona (PS) o el Polyester-Polymer alloy (PEPA).

En estos dializadores el polímero se halla en constante contacto con la sangre, lo que daría lugar a liberación del mismo hacia el torrente circulatorio. Por esta causa, el incremento de la toxina en el paciente en hemodiálisis no solo es debido a una exposición ambiental, sino posiblemente a la propia técnica empleada en el procedimiento⁴⁴. Diferentes estudios han descrito que los efluentes de los dializadores compuestos por esos materiales tienen concentraciones elevadas³¹.

H. Shintani et al. analizaron cuatro tipos de dializadores de polisulfona presentes en el mercado, con carcasa de policarbonato o de copolímero de butadieno-poliestireno y con esterilización con vapor de agua o rayos gamma. El BPA aumenta más en dializadores con carcasa de policarbonato, independientemente de la membrana. Los dializadores de polisulfona con carcasa de policarbonato esterilizados con vapor de agua son los que mayor nivel de BPA se detecta en el efluente⁴⁵. Conclusiones similares han sido encontradas por otros autores⁴⁶.

Estos estudios muestran que la migración de BPA en los dializadores cuando se usa sangre es significativamente mayor que cuando se emplea salino salino. Posiblemente, esta diferencia se debe al efecto de componentes hidrofóbicos presentes en la sangre, como lípidos y lipoproteínas. Así, la concentración de BPA en el efluente de un líquido sobre

una membrana de polisulfona es diferente si el flujo sobre ésta es de agua o de suero bobino (eluyéndose 3,78 -141,8 ng vs. 140.7-2090 mg por dializador)⁴⁴.

El flujo también afectaría la cantidad de BPA extraída, debido al tiempo de residencia en el dializador. Por todo ello, aunque resulta muy difícil determinar en estos pacientes si las concentraciones plasmáticas superan las recomendadas, la mayoría de autores recomiendan usar en los pacientes en diálisis dializadores con un aporte inferior de BPA y, además, intentar evitar materiales plásticos ricos en BPA, como botellas.

No existen estudios bien diseñados sobre la implicación de técnicas con gran transporte convectivo, como la hemodiafiltración. Si bien es una técnica que puede depurar el BPA, no es menos cierto que se usa un líquido de reinfusión que atraviesa membranas con BPA, por lo que se podría estar incrementando su infusión. Será necesario determinar su implicación en estudios prospectivos y cruzados para observar qué ocurre en esta modalidad de tratamiento.

Por el contrario, en DP tan solo existe un estudio acerca de impacto del BPA, encontrándose que su concentración en el líquido de diálisis es muy inferior al nivel permitido. Aunque solo lo estudian en 4 pacientes, solo parece aumentar las concentraciones de BPA en un paciente. Por ello, los autores concluyen que el BPA no parece depurarse ni incrementar con la DP⁴⁷.

Las evidencias recientemente halladas llevaron a que el Comité científico de la Unión Europea (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) emitiera, a principios de 2015, un informe titulado “Final opinion on The safety of the use of bisphenol A in medical devices” en el que concluyen que existe un riesgo de efectos adversos derivados del BPA cuando está disponible por vía sistémica mediante rutas de exposición no oral, es-

pecialmente para neonatos en unidades de cuidados intensivos, niños sometidos a procedimientos médicos prolongados o pacientes en diálisis⁴⁸.

A pesar de esta certidumbre, prácticamente no existen estudios prospectivos a largo plazo que relacionen el efecto de la hemodiálisis con la presencia de BPA y sus posibles efectos. En 2013, Krieter et al estudiaron el efecto de la hemodiálisis en un periodo de 4 semanas, concluyendo que las diferencias entre las membranas con bisfenol (polisulfona) y sin bisfenol (polinefrona) no eran significativas³³. Sin embargo, el hecho de que las carcasas de todos los dializadores empleados contuvieran BPA y el corto tiempo considerado por el estudio podrían explicar estos resultados.

Nuestro grupo, por su parte, utilizó un diseño prospectivo y cruzado, intercambiando dializadores con BPA (polisulfona) y sin BPA (polinefrona) durante 3 meses cada uno. Los niveles promedio de BPA aumentaron después de una sola sesión utilizando dializadores con polisulfona, mientras que no variaron en aquellos dializados con polinefrona. También el uso crónico de dializadores con membrana de polisulfona provocó un incremento de los niveles séricos de BPA, que no se observa en polinefrona⁴⁹. Los niveles promedio de BPA aumentaron después de una sola sesión utilizando dializadores con polisulfona, mientras que no variaron en aquellos dializados con polinefrona. También el uso crónico de dializadores con membrana de polisulfona provocó un incremento de los niveles séricos de BPA que no se observa en polinefrona.

La determinación de BPA en células circulantes dio lugar a resultados semejantes y, en el periodo estudiado con dializadores con polisulfona, dio lugar a un aumento, mientras que en el caso de la polinefrona disminuyeron los niveles de BPA en un periodo de tiempo de 3 meses. Este incremento fue asociado tanto a un aumento de los niveles de radicales libres intracelulares y marcadores inflamatorios circulantes (IL-6, TNF- α , proteína C reactiva)

en los pacientes, como en ensayos in vitro utilizando células circulantes, en los que se observó que las membranas de polisulfona liberan bisfenol al medio y esto da lugar a un aumento de producción de citoquinas en linfocitos en cultivo.

Este es el primer estudio prospectivo realizado con el fin de evaluar el impacto de los dializadores libres de BPA, por lo que se requieren estudios prospectivos para evaluar si los incrementos observados de BPA y sus efectos en aumento del estrés oxidativo o inflamatorio se asocian a un peor pronóstico clínico en estos pacientes.

En suma, el bisfenol A es un estrógeno sintético que se encuentra formando parte de plásticos de uso cotidiano y material de hemodiálisis, como algunas membranas. Se elimina por el riñón, por lo que se acumula en el enfermo renal. Su molécula es similar a otras toxinas urémicas con anillo aromático, como el pCresol, muy estudiadas por tener un papel significativo en la morbimortalidad del paciente renal. El metabolismo y relación con inflamación y oxidación son muy similares entre ambas. Aunque quedan preguntas pendientes, como conocer la concentración tisular de BPA en el paciente en hemodiálisis, existen evidencias para evitar dentro de lo posible el bisfenol A en estos pacientes. El informe de expertos de la Unión Europea, plasmado en el informe del SCENIHR, defiende esta postura^{48,50}. Consideramos, por lo tanto, que el bisfenol A debe de ser considerado una toxina urémica de origen exógeno.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por una subvención de FIS PI16 / 01298, Sociedad Madrileña de Nefrología (SOMANE), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT).

Conflicto de intereses

El Laboratorio de nefrología ha recibido una beca de Nipro Corporation para investigar los efectos de bisfenol en los pacientes renales. Sin embargo, esta empresa no ha participado en el diseño del estudio, interpretación de los resultados ni escritura del manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. *JAMA* [Internet]. 2005 [accedido 01 Jan 2000];293(14):1737. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.293.14.1737>
2. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jan 2000];19(5):863-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007121377>
3. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 [accedido 01 Jan 2000];106(10):3698-703. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0812874106>
4. Goldfarb DS, Modersitzki F, Asplin JR. A randomized, controlled trial of lactic acid bacteria for idiopathic hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jan 2000];2(4):745-9. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/CJN.00600207>
5. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2004 [accedido 01 Jan 2000];44(2):278-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.04.033>
6. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Progress in Uremic Toxic Research: Protein-bound toxins—Update 2009. *Semin Dial* [Internet]. 2009 [accedido 01 Jan 2000];22(4):334-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00576.x>
7. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 [accedido 01 Jan 2000];16(11):3430-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2005030310>
8. Meijers BKI, Bammens B, De Moor B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jan 2000];73(10):1174-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ki.2008.31>
9. Schmidt S, Westhoff TH, Krauser P, Zidek W, van der Giet M. The uremic toxin phenylacetic acid increases the formation of reactive oxygen species in vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jan 2000];23(1):65-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm475>
10. Yano S, Yamaguchi T, Kanazawa I, Ogawa N, Hayashi K, Yamauchi M, et al. The uremic toxin phenylacetic acid inhibits osteoblastic proliferation and differentiation: an implication for the pathogenesis of low turnover bone in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jan 2000];22(11):3160-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm455>
11. Raff AC, Meyer TW, Hostetter TH. New insights into uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jun 2000];17(6):560-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32830f45b6>
12. Faure V, Dou L, Sabatier F, Cerini C, Sampol J, Berland Y, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 [accedido 01 Jun 2000];4(3):566-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01780.x>
13. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney*

- Int [Internet]. 2003 [accedido 01 Jun 2000];63(5):1671–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00906.x>
14. Satoh M, Hayashi H, Watanabe M, Ueda K, Yamato H, Yoshioka T, et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol* [Internet]. 2003 [accedido 01 Jun 2000];95(3):e111-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000074327>
 15. Meijers BKI, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jun 2000];26(3):759-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq818>
 16. Wu I-W, Hsu K-H, Lee C-C, Sun C-Y, Hsu H-J, Tsai C-J, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jun 2000];26(3):938-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq580>
 17. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [accedido 01 Jun 2000];4(10):1551-8. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/CJN.03980609>
 18. Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T, Ando H, Ito C, Akimoto T, et al. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* [Internet]. 2006 [accedido 01 Jun 2000];69(10):1780-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000340>
 19. Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J* [Internet]. 2010 [accedido 01 Jun 2000];31(14):1771-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp574>
 20. Chiang C-K, Tanaka T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jun 2000];91(11):1564-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.114>
 21. Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, Fujieda A, Hosokawa A, Motojima M, et al. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jun 2000];71(8):738-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002097>
 22. Dodds EC, Goldberg L, Lawson W, Robinson R. OEstrogenic Activity of Certain Synthetic Compounds. *Nature* [Internet]. 1938 [accedido 01 Jun 2000];141:247-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/141247b0>
 23. Casajuana N, Lacorte S. New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2004 [accedido 01 Jun 2000];52(12):3702-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jf040027s>
 24. Thomson BM, Grounds PR. Bisphenol A in canned foods in New Zealand: an exposure assessment. *Food Addit Contam* [Internet]. 2005 [accedido 01 Jun 2000];22(1):65-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/02652030400027920>
 25. Dekant W, Volkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jun 2000];228(1):114-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.12.008>
 26. U.S. Food and Drug Administration. Draft Assessment of Bisphenol A for Use in Food Contact Applications [Internet]. 2008 [accedido 01 Jun 2000]:1-105. Disponible en: <https://www.fda.gov/ohr>

- ms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf
27. Davidson I, Gallieni M, Saxena R, Dolmatch B. A patient centered decision making dialysis access algorithm. *J Vasc Access* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jun 2000];8(2):59-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534790>
 28. Kataria A, Trasande L, Trachtman H. The effects of environmental chemicals on renal function. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015 [accedido 01 Jun 2000];11(10):610-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.94>
 29. Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2005 [accedido 01 Jun 2000];113(4):391-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1289/ehp.7534>
 30. Cutanda F, Koch HM, Esteban M, Sanchez J, Angerer J, Castano A. Urinary levels of eight phthalate metabolites and bisphenol A in mother-child pairs from two Spanish locations. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2015 [accedido 01 Jun 2000];218(1):47-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.07.005>
 31. Murakami K, Ohashi A, Hori H, Hibiya M, Shoji Y, Kunisaki M, et al. Accumulation of bisphenol A in hemodialysis patients. *Blood Purif* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jun 2000];25(3):290-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000104869>
 32. Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* [Internet]. 1993 [accedido 01 Jun 2000]; 54(10):615-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15298669391355134>
 33. Krieter DH, Canaud B, Lemke H-D, Rodriguez A, Morgenroth A, von Appen K, et al. Bisphenol A in chronic kidney disease. *Artif Organs* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jun 2000];37(3):283-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01556.x>
 34. Kanno Y, Okada H, Kobayashi T, Takenaka T, Suzuki H. Effects of endocrine disrupting substance on estrogen receptor gene transcription in dialysis patients. *Ther Apher Dial* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jun 2000]; 11(4):262-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2007.00472.x>
 35. You L, Zhu X, Shrubsole MJ, Fan H, Chen J, Dong J, et al. Renal function, bisphenol A, and alkylphenols: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2003-2006). *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jun 2000];119(4):527-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1289/ehp.1002572>
 36. Li M, Bi Y, Qi L, Wang T, Xu M, Huang Y, et al. Exposure to bisphenol A is associated with low-grade albuminuria in Chinese adults. *Kidney Int* [Internet]. 2012 [accedido 01 Jun 2000];81(11):1131-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.6>
 37. Olea-Herrero N, Arenas MI, Munoz-Moreno C, Moreno-Gomez-Toledano R, Gonzalez-Santander M, Arribas I, et al. Bisphenol-A induces podocytopathy with proteinuria in mice. *J Cell Physiol* [Internet]. 2014 [accedido 01 Jun 2000];229(12):2057-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcp.24665>
 38. Saura M, Marquez S, Reventun P, Olea-Herrero N, Arenas MI, Moreno-Gomez-Toledano R, et al. Oral administration of bisphenol A induces high blood pressure through angiotensin II/CaMKII-dependent uncoupling of eNOS. *Faseb J* [Internet]. 2014 [accedido 01 Jun 2000];28(11):4719-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1096/fj.14-252460>

39. Hu J, Yang S, Wang Y, Goswami R, Peng C, Gao R, et al. Serum bisphenol A and progression of type 2 diabetic nephropathy: a 6-year prospective study. *Acta Diabetol* [Internet]. 2015 [accedido 01 Jun 2000];52(6):1135-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0801-5>
40. Romero M, Ortega A, Izquierdo A, Lopez-Luna P, Bosch RJ. Parathyroid hormone-related protein induces hypertrophy in podocytes via TGF-beta(1) and p27(Kip1): implications for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 [accedido 01 Jun 2000]; 25(8):2447-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq104>
41. Iglesias-de la Cruz MC, Ziyadeh FN, Isono M, Kouahou M, Han DC, Kalluri R, et al. Effects of high glucose and TGF-beta1 on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes. *Kidney Int* [Internet]. 2002 [accedido 01 Jun 2000]; 62(3):901-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00528.x>
42. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* [Internet]. 1999 [accedido 01 Jun 2000]; 56(2):393-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00590.x>
43. Hengstler JG, Foth H, Gebel T, Kramer P-J, Lilienblum W, Schweinfurth H, et al. Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jun 2000];41(4):263-91. Disponible en:<https://doi.org/10.3109/10408444.2011.558487>
44. Haishima Y, Hayashi Y, Yagami T, Nakamura A. Elution of bisphenol-A from hemodialyzers consisting of polycarbonate and polysulfone resins. *J Biomed Mater Res* [Internet]. 2001 [accedido 01 Jun 2000];58(2):209-15. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-4636\(2001\)58:2<209::AID-JB-M1009>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-4636(2001)58:2<209::AID-JB-M1009>3.0.CO;2-7)
45. Shintani H. Determination of the endocrine disrupter bisphenol-A in the blood of uremia patients treated by dialysis. *Chromatographia* [Internet]. 2001 [accedido 01 Jun 2000];(53):331-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02490435>
46. Yamasaki H, Nagake Y, Makino H. Determination of bisphenol a in effluents of hemodialyzers. *Nephron* [Internet]. 2001 [accedido 01 Jun 2000];88(4):376-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000046023>
47. Sugimura K, Naganuma T, Kakiya Y, Okada C, Sugimura T, Kishimoto T. Endocrine-disrupting chemicals in CAPD dialysate and effluent. *Blood Purif* [Internet]. 2001 [accedido 01 Jun 2000];19(1):21-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000014473>
48. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risk. Opinion on The safety of the use of bisphenol A in medical devices. 2015 [accedido 01 Jun 2000]. Disponible en: <https://doi.org/10.2772/75546>
49. Bosch-panadero E, Mas S, Sanchez-ospina D, Camarero V. The Choice of Hemodialysis Membrane Affects Serum Bisphenol A Levels. 2015;1-10.:
50. European Food Safety Authority. Bisphenol A [Internet]. [lugar desconocido]: European Food Safety Authority; 2015 [accedido 01 Jun 2000]. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>

¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular?

How useful in the daily practice of nephrologists are the new antidiabetics with cardiovascular protection?

Iván Villegas Gutiérrez

MD, Nefrólogo, Director Nefrodialísis S.A., Medellín, Colombia

Resumen

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos antidiabéticos, entre los que sólo dos han demostrado superioridad en protección cardiovascular. Son liraglutida y empagliflozina, que pertenecen, respectivamente, a los grupos GLP-1 RA y SGLT-2i. Estos medicamentos también han demostrado beneficios en nefroprotección. Sin embargo, en una reciente encuesta del autor entre nefrólogos, en una gran ciudad colombiana, se ha detectado que la mayoría no utilizan estos fármacos. La mayor resistencia a su uso se debe a consideraciones sobre su restricción en etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica, pero también al desconocimiento de sus beneficios potenciales. Al respecto, los nefrólogos aceptaron que deberían aprender más acerca de estos medicamentos antidiabéticos, porque el tipo de paciente que frecuentemente asiste a su consulta sin duda se beneficiaría, y más teniendo en cuenta que por el gran número de diabéticos los nefrólogos están obligados a manejar directamente al paciente con esta patología.

Palabras clave: liraglutida, empagliflozina, diabetes tipo 2, cardioprotección, nefroprotección.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.265>

Abstract

In recent years, several new antidiabetic drugs have been developed, among which only two have demonstrated superiority in cardiovascular protection. They are liraglutide and empagliflozine, which belong, respectively, to GLP-1 RA and SGLT-2i. These medications have also shown benefits in kidney protection. However, in a recent survey of the author among nephrologists in a large colombian city, it has been detected that most do not use these drugs. The greater resistance to the limitation in its use is due to the advanced stages of chronic kidney disease where they are contraindicated, but also to the unawareness of their potential benefits. In this regard, the nephrologists accepted they should learn more about these antidiabetic medicines, because the type of patient that is frequently attended in their consultation will undoubtedly benefit, and considering they are obligated to handle the diabetic patient directly.

Key words: liraglutide, empagliflozin, type 2 diabetes, cardioprotection, nephroprotection.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.265>



Referenciar este artículo: Villegas Gutiérrez I. ¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular? Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 69 - 73.

Correspondencia: *Iván Villegas Gutiérrez, ivanvillegas@aol.com

Recibido: 07-12-16 • Aceptado: 19-01-17 • Publicado en línea: 20-02-17

Introducción

Desde que en 2008 la FDA¹ presentó las guías para la industria farmacéutica referentes a la seguridad cardiovascular (CV) antes de aprobar un medicamento para usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), han sido publicados varios artículos en revistas médicas de alto impacto. Sus resultados han sido variables, comparando siempre el medicamento activo contra un placebo más el cuidado estándar usual, resultando hasta ahora dichos medicamentos en no-inferiores o en superiores. Si dicho medicamento, además, provee un buen control glicémico, son dos características que lo hacen de primera opción en el manejo de la DM-2. A estos medicamentos con protección CV y buen control metabólico está enfocado este breve análisis de opinión y su relación con el uso en la práctica nefrológica.

Los antidiabéticos analizados pertenecen a tres grupos: inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4i), agonistas del receptor péptido-1 tipo glucagón (GLP-1 RA) e inhibidores del transportador 2 sodio-glucosa (SGLT2i). Todos estos estudios, en general, han sido bien planificados y cumplen con un diseño riguroso en cuanto a número de pacientes, criterios de inclusión y exclusión, aleatorización y cegamiento, y seguimientos que en promedio están en 3 años, pero un análisis más profundo sobre las diferencias de cada uno y que podrían influir sobre los resultados, está por fuera del alcance de este corto artículo de opinión. Por otra parte, se espera que en los próximos cuatro años sean publicados nuevos estudios con otros medicamentos de los tres grupos mencionados, para completar más de 150.000 pacientes analizados.

Del primer grupo, DPP-4i, han sido presentados los estudios de sitagliptina (Tecos)², saxagliptina (Savor Timi-53)³ y alogliptina (Examine)⁴. Con sitagliptina, los resultados fueron neutros (no-inferioridad), asimismo para la alogliptina. Sin embargo, con la saxagliptina (también neutro) se encontró un

descenlace llamativo en incremento de hospitalización de falla cardiaca. En los próximos tres años se esperan resultados de los estudios de linagliptina (Carmelina⁵ y Carolina⁶).

De los GLP-1 RA hay tres estudios presentados recientemente. El primero fue con lixisenatida (Elixa)⁷, que fue neutro. Luego se presentó el Leader⁸, con liraglutida, que mostró una reducción de 22% en muertes CV, y que estadísticamente fue de superioridad. En el tercer estudio, Sustain-69, con semaglutida (no disponible aún en Colombia, por lo menos hasta 2019) se encontró 39 % de reducción en enfermedad cerebrovascular no fatal.

De los SGLT2i sólo ha sido publicado el estudio Empa-Reg10 con empagliflozina, cuyos resultados fueron de superioridad frente al placebo, disminuyendo mortalidad hasta en 32 %.

Es decir, hasta la fecha sólo dos estudios han demostrado superioridad, el Leader con Liraglutida y el Empa Reg, con empagliflozina. Sin embargo, ambos no son estrictamente comparables, porque la HbA1c basal era diferente, lo mismo que el tiempo de evolución de la diabetes.

¿Por qué estos estudios son importantes para los nefrólogos?

En primer lugar, porque la mayor mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), aún desde estadios tempranos de la misma, es por causas CV. Segundo, porque desde que fueron publicados en los años noventa los resultados que demostraban que la metformina disminuía la mortalidad CV¹¹, ningún medicamento antidiabético nuevo o viejo había demostrado superioridad CV. Tercero, porque los estudios aquí anotados todos han sido realizados contra placebo más el mejor estándar de cuidado actual, lo cual significa que si se encuentra superioridad, esta es una protección extra a la ya brindada por las estatinas, los inhibidores de la ECA o los antagonistas de los receptores de angiotensina II, y el buen control glicémico.

Cuarto, y tal vez la más importante, el arsenal terapéutico disponible en ERC es muy limitado y se hace necesario en forma urgente disponer de nuevas herramientas para el manejo de una patología de la que sufre casi el 50 % de nuestros pacientes. Así que, en estas condiciones, encontrar superioridad es un hecho absolutamente notable y nos provee a la comunidad nefrológica nuevas herramientas para el uso en nuestros enfermos, de por sí en alto riesgo de mortalidad por enfermedad CV.

Si estos medicamentos que han demostrado superioridad CV son tan útiles, ¿por qué su uso entre los nefrólogos es tan limitado?

Comparativamente con otras especialidades médicas (cardiología, endocrinología y medicina interna), los nefrólogos (al menos lo que se puede concluir por una encuesta personal del autor, en Medellín, Colombia, con pocas excepciones) poco han usado estos medicamentos antidiabéticos, pese a la resonancia reciente que han tenido los estudios de superioridad CV, como Leader y Empa-Reg. La resistencia a la empagliflozina tiene que ver con la limitación de su uso en estadios avanzados de ERC, dado que los pacientes que más tratamos los nefrólogos son los que están en estadios 3 y 4, y la empagliflozina sólo está autorizada hasta tasa de filtración glomerular (TFG) (>45 mL). La liraglutida está aprobada hasta 30 mL de TFG, lo cual le provee un mejor perfil para su uso en ERC y, además, ya ha sido probada en pacientes en ERC-512 en diálisis, aunque en éstos en pequeño número, con resultados alentadores. No es descabellado pensar que algún día la limitación de su uso en estadios más avanzados (ERC 4 y 5) pueda cambiar.

En cuanto a disminución de la HbA1c, la empagliflozina en promedio reduce 0.8-1 % y la liraglutida hasta 1.6%, siendo ésta con la insulina los dos antidiabéticos más potentes¹³. En el aspecto del peso, dado que los pacientes con ERC presentan sobrepeso y obesidad en un alto porcentaje, hechos que empeoran el pronóstico CV, aumentan la resistencia a la acción de la insulina y disminuyen

la calidad de vida, el uso de liraglutida y empagliflozina es muy beneficioso, porque conducen a una pérdida promedio entre 3 y 6 Kg de peso, siendo ligeramente superior con liraglutida¹³. Asimismo, la disminución de la presión arterial, aunque pareciera poco significativa, no es despreciable, ya que en promedio reducen ambas la sistólica 3-4 mm Hg y la diastólica 1-2 mm¹³, y hay que recordar que cada 2 mm que se disminuya la primera, se reduce 1% el riesgo de enfermedad cerebrovascular.

Respecto a los beneficios renales propiamente dichos, los medicamentos de los tres tipos de moléculas han demostrado beneficios variables, que en forma principal apuntan a una reducción de la microalbuminuria. El estudio Leader reveló beneficios en cuanto a la disminución de ésta, generando un resultado estadísticamente significativo del compuesto renal (doblaje de creatinina, aparición de nuevos casos de macroalbuminuria, ERC estadio 5 y mortalidad por causas renales)¹⁴. Lo mismo sucedió con la empagliflozina en el Empa-Reg Renal¹⁵.

En conclusión, entonces, estamos ante los resultados sorprendentes y muy positivos de dos nuevos antidiabéticos, liraglutida y empagliflozina, cuyos claros beneficios cardiovasculares y renales nos permiten a los nefrólogos trasladar a nuestros pacientes diabéticos dichos beneficios. No debemos esperar, como subespecialistas, que sean otros médicos ajenos a nuestros grupos quienes siempre prescriban los pacientes diabéticos que tratamos. Debemos manejar activamente conceptos muy claros en cuanto al beneficio CV y el impacto sobre el control glicémico, la función renal, el peso y la presión arterial, y saber si el estadio renal contraindica o permite su uso. Por último, se debe ser muy enfático en cuanto a no extrapolar beneficios a poblaciones diferentes a las analizadas en los estudios mencionados; sin embargo, la buena noticia para los nefrólogos es que los criterios de inclusión en esos estudios semejan fuertemente los pacientes de nuestra práctica diaria y de aquí el llamado para tenerlos presentes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflicto de interés.

Artículo publicado sin financiación.

Referencias

1. Guidance for Industry-Diabetes Mellitus-Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. FDA, 2008
2. Green JB, Bethel A, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2015; 373:232-42
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 2013; 369:1317-26
4. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335
5. ClinicalTrials.gov, Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA). 2013; NCT01897532 <https://clinicaltrials.gov/ct2/> (Accedido 2 dic 2016)
6. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active comparator. *CAROLINA trial*. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10:289-301
7. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2015; 373:2247-57
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375:311-22
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375:1834-44
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28
11. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65
12. Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, Jensen T, Resuli M, Hansen PM, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Parallel Group, Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39:206-13
13. Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, Skovgaard R, Zoratti M, Jansen J. Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2017; 8:85-99
14. Mann JFE, Frandsen KB, Daniels G, Kristensen P, Nauck M, Nissen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: results of the Leader trial. Presentado en la ASN Kidney Week, Chicago, 19-nov-2016 (resumen HI-OR01, *J Am Soc Nephrol* 2016; 27)
15. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375:323-34.

Reporte de caso

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.267>

Síndrome hemolítico urémico atípico posterior a trasplante renal: presentación de un caso y revisión de la literatura

Hemolytic uremic syndrome atypical after kidney transplantation: a case report and literature review

José Ignacio Ramírez Quintero^{1,*}, Édgar David Gómez², María Carolina Aldana Campos³, Ricardo Puerto⁴, Juan Pablo Córdoba⁵

¹Médico internista, profesor asociado, posgrado Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga; coordinador Departamento de Medicina Interna, Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lülle, Santander, Colombia

²Médico residente, Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

³Médico, Departamento de Nefrología, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Santander, Colombia

⁴Médico internista, nefrólogo, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Santander, Colombia

⁵Médico internista, nefrólogo; Magister Administración en Salud; director médico Alexion Pharma Colombia, Bogotá, Colombia

Resumen

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica caracterizada por la aparición de anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Se trata de una enfermedad perteneciente al grupo de las microangiopatías trombóticas (MAT) de la que hacen parte también la purpura trombocitopénica trombótica (PTT) y algunas otras MAT asociadas a otras condiciones médicas antes conocidas como MAT secundarias.

Por otra parte, la variedad conocida como SHU atípico (SHUa) es una patología ultra-huérfana que frecuentemente evoluciona a insuficiencia renal crónica (IRC) y se asocia con elevada morbi-mortalidad si no recibe el tratamiento adecuado.

Se examina el caso de un paciente que presenta su primera manifestación clínica de síndrome hemolítico urémico atípico después de trasplante renal cadavérico lo cual no solo lo hace un caso aún más exótico, sino que implica mayor complejidad en su manejo.

Palabras clave: síndrome hemolítico urémico atípico, trasplante renal, plasmaféresis, tacrolimus, microangiopatía trombótica, eculizumab.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.267>

Abstract

Haemolytic uremic syndrome (HUS) is a clinical entity characterized by the appearance of non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. It is a disease belonging to the group of thrombotic microangiopathy (MAT) which are part of thrombotic thrombocytopenic purpura also (PTT) and some other MAT associated with other medical conditions formerly known as secondary MAT. Moreover, the variety known as atypical HUS (aHUS) is an ultra-orphan disease that frequently progresses to chronic renal failure (CRF) and is associated with high morbidity and mortality if not properly treated.

If a patient presents its first clinical manifestation of aHUS later receive a cadaveric renal transplant which not only makes it an even more exotic case but involves more complexity in their management is presented.

Key words: Atypical hemolytic uremic syndrome, kidney transplant, plasmapheresis, tacrolimus, thrombotic microangiopathy, eculizumab.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.267>



Referenciar este artículo: Ramírez Quintero JI, Gómez ED, Aldana Campos MA, Puerto P, Córdoba JP. Síndrome hemolítico urémico atípico posterior a trasplante renal: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 74 - 84.

Correspondencia: *José Ignacio Ramírez Quintero: ramirezmed@hotmail.com

Recibido: 07-11-16 • Aceptado: 10-01-16 • Publicado en línea: 23-02-17

Introducción

El SHU, descrito por primera vez por Gasser y col. en Suiza en 1955, está definido por la triada de anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en las que las lesiones subyacentes están mediadas por la aparición de MAT. Se trata de una enfermedad que afecta predominantemente los vasos renales pero que puede afectar otros órganos de la economía, pues pasado el período prodrómico se desencadena la fase crítica. Esta incluye, entre sus manifestaciones, hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda, cambios hematológicos y compromiso extra renal que puede incluir corazón, cerebro, páncreas e hígado¹⁻⁶.

Tradicionalmente se distinguen dos formas de SHU. La forma más frecuente (90% de los casos) obedece al denominado SHU clásico o típico. Este se asocia al antecedente de una infección intestinal causada por *Escherichia coli* productora de Shiga-toxina o STEC (Shiga Toxin *Escherichia coli*) o por otro tipo de bacterias productoras de verotoxina (VTEC) que, ejerciendo un efecto lesivo directo sobre el endotelio, desencadenan los fenómenos trombóticos. Menos frecuentemente, situaciones como embarazo, ciertas enfermedades (lupus eritematoso, hipertensión maligna, tumores malignos), pacientes postrasplantados y el uso de ciertos fármacos (anticonceptivos orales, ciclosporina, cisplatino, gemcitabina). También se han visto asociadas con la aparición de MAT y podrían considerarse condiciones amplificadoras del complemento que desenmascaran un cuadro real de SHUa^{3,5,7,11}.

El 10% restante de los casos de SHU es consecuencia de alteraciones en la regulación de la vía alternativa del complemento, al cual se le denomina SHU atípico (SHUa). Este, como se mencionó previamente, puede estar acompañado de otras condiciones amplificadoras del complemento. El SHUa se trata de una entidad grave, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad, pues en el siguiente año al diagnóstico más del 50% de los pacientes falle-

cen, requieren diálisis o presentan daño renal permanente^{3,8}.

El daño endotelial inducido por el complemento, debido a mutaciones o polimorfismos de los genes que codifican ciertas proteínas moduladoras de este sistema, es el factor crítico responsable de la generación de MAT. Un conocimiento más detallado de la vía del complemento en las últimas dos décadas ha permitido aclarar la fisiopatología del SHUa y es este entendimiento lo que ha permitido postular que su inhibición es una opción terapéutica lógica en este tipo de pacientes^{4,12,13}.

Debe recordarse que el sistema del complemento no solo resulta esencial en la defensa frente a las infecciones, sino que también participa en la depuración de complejos inmunes circulantes y en la eliminación de cuerpos apoptóticos. El sistema consta de una serie de proteínas con tres vías de activación (clásica, alternativa y de lectinas) en donde, sin tener en cuenta la vía, el sistema conduce a la formación de complejos proteicos con actividad de proteasa. Teniendo ello presente, la generación de la C3-convertasa tipo C4b-2a (concebida ya sea por la vía clásica o por la vía de las de lectinas), o de la C3-convertasa tipo C3b-Bb (generada por la vía alternativa), actúa sobre el componente C3 degradándolo en C3a y C3b, siendo esta última fracción la que se adosa en la superficie del agente a eliminar. Sobre C3b se unen las dos C3-convertasas ya generadas (C4b-2a y C3b-Bb) y dan origen a la C5-convertasa. Esta proteasa degrada el factor 5 del complemento y es su fracción C5b la que desencadena la activación de las proteínas formadoras de poro en las membranas (C6, C7, C8 y C9) que en conjunto son conocidas como complejo de ataque a la membrana o MAC (Membrane Attack Complex). Las fracciones que no intervienen en la cascada de activación (C2b, C3a, C4a) tienen capacidades de anafiloxina y de opsonización (**Figura 1**)^{5,8,13,14}.

Para evitar que la generación de estas proteínas se torne excesiva, existe un conjunto de proteínas moduladoras que regulan su activación, que incluye el factor H, el factor I, la proteína cofactora de

membrana (MCP). Estas moléculas, al regular la generación de C3b, mantienen un nivel bajo de activación del sistema y, si este se activa, limitan su acción localmente en la superficie del patógeno. Es, justamente en las alteraciones, genéticas o adquiridas, sobre estas proteínas moduladoras en donde radica la fisiopatología del SHUa, lo cual lleva a

una sobre activación del sistema del complemento y las manifestaciones clínicas de MAT por lesión endotelial. Además, es el entendimiento de este intrincado sistema del complemento el que permite el desarrollo del primer inhibidor de su actividad: el eculixumab^{8,14-16}.

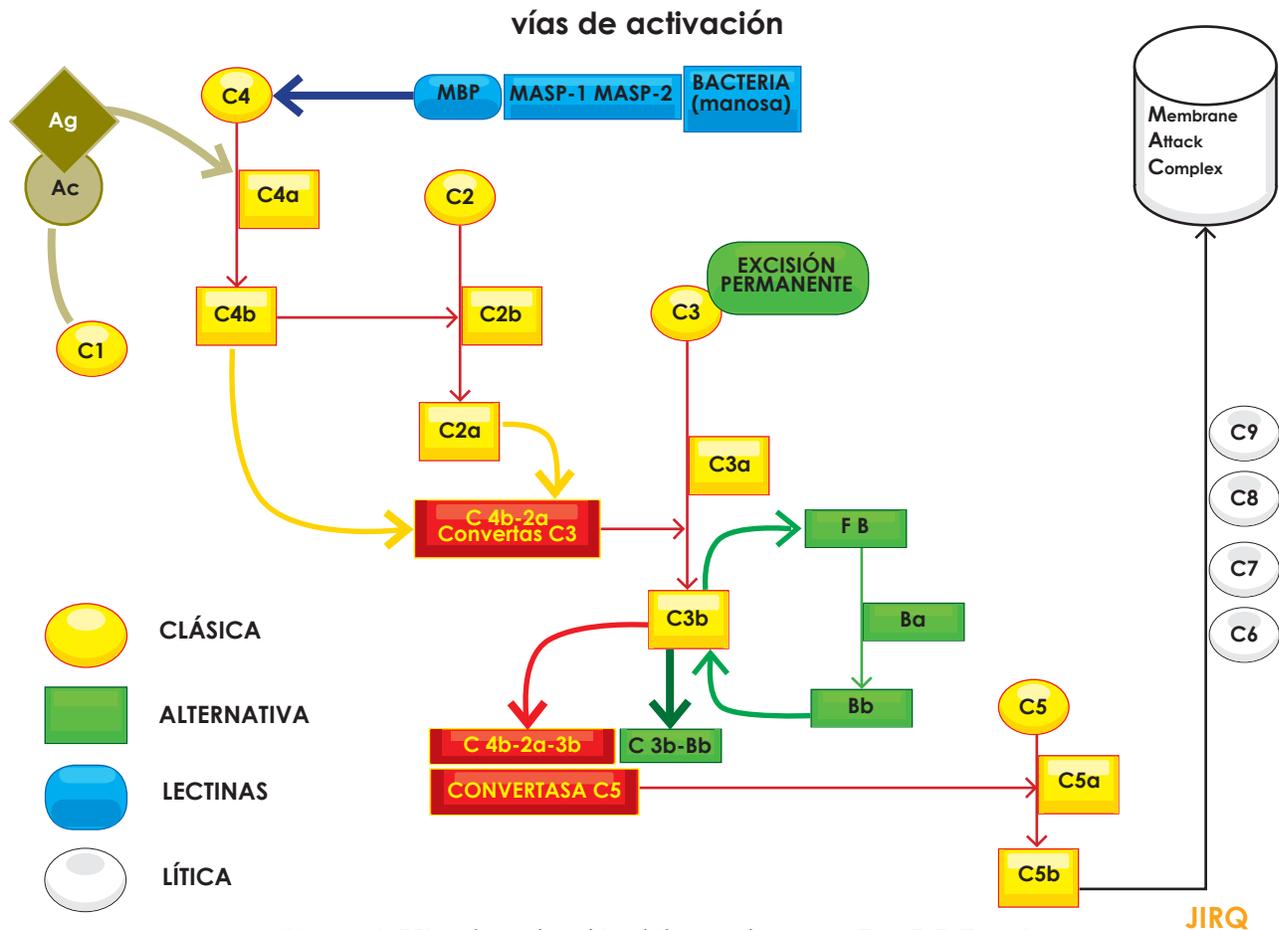


Figura 1. Vías de activación del complemento. Por J. I. Ramírez

Presentación del caso

Se trata de un paciente, PJBL, de 52 años de sexo masculino con antecedentes de poliquistosis renal del adulto (diagnosticada en el 2002), IRC estadio 5 en terapia de reemplazo renal (CAPD), trasplante renal de donante cadavérico (11 de septiembre de 2013), hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva (FEVI del 35%), hiperuricemia e hipertrofia prostática benigna. Ingresa remitido desde Cúcuta, aproximadamente 5 meses después del trasplan-

te renal, por cuadro clínico de 8 días de evolución caracterizado por desorientación, agresividad, bradilalia, bradipsiquia, fiebre y deposiciones diarreas. Este cuadro es interpretado como cuadro de sepsis de origen a determinar. Se inicia manejo con linezolid, ceftriaxona, ampicilina y valganciclovir (posibilidad de infección por citomegalovirus) y se solicitan exámenes de rutina, así como especializados, con el fin de descartar posibilidad de neuroinfección (**tabla 1**).

Tabla 1.

Resultados cronológicos de los exámenes practicados al paciente

Examen	10 de febrero	12 de febrero	13 de febrero
Hemoglobina (gr/dL) gr/dL)	14,2	11,9	11,3
Hematocrito (%)	43,1	33,3	32,0
Leucocitos (cel/mm)	10500	6850	10400
Plaquetas (cel/mm)	95100	59000	60700
Creatinina (mg/dL)	2,5	2,83	3,23
BUN (mg/dL)	48	59	79,9
Tac cerebral	Normal		

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo, TAC: tomografía axial computerizada.

En el momento del examen físico de ingreso, paciente en regular estado general, afebril, lenguaje incoherente y con los siguientes signos vitales: peso 80 kg; talla 1,68 m; IMC 28,3; tensión arterial 157/114; frecuencia cardíaca de 116/min; frecuencia respiratoria de 18/min; temperatura de 37 °C; y saturación de O₂ del 86% al ambiente. Conjuntivas pálidas, mucosa oral seca, ruidos cardíacos rítmicos taquicárdicos, murmullo vesicular normal. Neurológicamente se apreció desorientado en las 3 esferas, somnoliento, con temblor de las extremidades y con signos meníngeos y de Kernig positivos.

En ese momento los exámenes del paciente revelaron hemoglobina de 11,9 gr%; leucocitos 8450/mm³; neutrofilia del 92%; plaquetas de 63000; BUN de 81,4 mg/dL; creatinina de 3,16 mg/dL; (0,67 a 1,17 mg/dL) y deshidrogenasa láctica de 425 UI/L (135 a 214 UI/L).

La valoración nefrológica (y por el grupo de trasplante) encontró paciente con deterioro neurológico y de sus condiciones generales, con alta sospecha de neuroinfección y con elevación de azoados. Por ello, solicita traslado de paciente a UCI y suspende el manejo inmunosupresor.

Luego de la valoración por neurología, se solicita la realización de tomografía axial computerizada cerebral simple. Esta reporta moderados cambios de atrofia cortical y subcortical relacionados con la edad. Se realiza punción lumbar obteniéndose

líquido cefalorraquídeo incoloro, transparente; glucosa 122 mg/dL; proteínas 49 mg/dL; cloro 130 mEq/L; bacterias y levaduras no se observan; VDRL no reactivo; tinta china negativo; y prueba de látex de antígeno para criptococo negativa.

Ante estos hallazgos, se solicita resonancia magnética cerebral. Esta reporta hiper-intensidades corticales de predominio occipital (que podrían corresponder a zonas de cerebritis); imagen nodular a nivel del hemisferio cerebeloso izquierdo, en el cual debe considerarse posibilidad de lesión tumoral o menos probable infecciosa (toxoplasmosis, nocardiosis, absceso cerebral piógeno). Debido a esto, conjuntamente con infectología, se decide continuar el tratamiento con ceftriaxona, trimetoprim-sulfametosaxol y metronidazol, evaluando la relación riesgo/beneficio.

Sin embargo, ante estos hallazgos que descartaban un proceso infeccioso, neurología determina como diagnóstico posible encefalopatía secundaria a toxicidad por tacrolimus y sugiere que, una vez se reinicie manejo inmunosupresor, se considere hacerlo con cambio de esquema.

Puesto que el paciente evoluciona con deterioro de su función renal, debido a la elevación de la creatinina sérica pese a diuresis normal (gasto urinario de 1,3 cc/kg/hora), se decide iniciar hemodiálisis. Con ello, el paciente mejora sus condiciones para ser trasladado de UCI a piso para continuar con tra-

tamiento médico. Nefrología decide reiniciar el manejo inmunosupresor con sirolimus, micofenolato y prednisolona, en bajas dosis.

En la hospitalización se detecta anemia progresiva con presencia de esquistocitos en el extendido de sangre periférica, por lo que el diagnóstico se inclina hacia una microangiopatía trombótica (MAT). Los hemocultivos fueron reportados como negativos, coprocultivo negativo, carga viral para citomegalovirus indetectable y los niveles séricos de tacrolimus de 1 ng/ml (valor normal de 5 a 20 ng/ml).

En este momento, se contempla la posibilidad de PTT/SHUa en el paciente debido a los siguientes hallazgos: a) anemia hemolítica, b) trombocitopenia moderada a severa desde el inicio del cuadro y sin causa esclarecida, c) presencia de esquistocitos en sangre periférica, d) disfunción del injerto que debuta como lesión renal aguda sin conocimiento de causa precipitante, e) encefalopatía de causa no esclarecida que mejoró con hemodiálisis, f) niveles normales de tacrolimus, y g) trombosis temprana de sitio de catéter de hemodiálisis.

Con el fin de descartar otras causas de la falla renal del paciente, se decide la realización de biopsia renal, dado que el rechazo humoral puede presentarse con cuadros clínicos similares. Ante la presencia de alteración en las pruebas de coagulación se aplicó plasma fresco, evento que produjo una marcada mejoría en el estado clínico del paciente (y que puede tomarse como otro punto a favor de SHUa). En ese momento, una nueva revisión del servicio de radiología de la resonancia cerebral es interpretada como síndrome de encefalopatía posterior reversible, cuadro radiológico donde la PTT/SHUa figura como una causa posible.

En vista de todo lo anterior, se solicitó ADAMTS-13, el cual fue mayor del 5% (resultado del paciente 100%), y no se pudo realizar test de toxina Shiga. Sin embargo, la evolución clínica no sugiere infección por E. coli enteroinvasiva y hasta el 30% de los pacientes con SHUa presentan cua-

dos diarreicos. La biopsia renal fue negativa para trombosis y se descartó rechazo humoral y celular como causa del deterioro renal.

Luego de ello, el paciente continuó en deterioro clínico debido al desarrollo de una proteinuria en rango nefrótico (4,2 gr en 24 horas) y elevaciones de las cifras de azoados, con persistencia de signos de MAT leve. Con lo anterior, se considera que el paciente cursa con cuadro de SHUa desenmascarado por el uso de inhibidores de calcineurina (tacrolimus), lo cual explica la evolución tórpida del paciente pese a haber suspendido el medicamento al menos dos semanas antes.

Ante el diagnóstico final de SHUa pos-trasplante, se inicia manejo con eculizumab el 6 de agosto según el esquema aprobado para esta entidad. Por protocolo de aplicación y con el fin de prevenir posible infección por gérmenes encapsulados, el paciente recibió vacuna contra meningococo dos semanas previas al inicio de eculizumab y, debido a que dos años atrás había recibido vacuna contra el neumococo, esta no fue necesario aplicarla.

A la fecha (enero de 2016), el paciente se encuentra en buenas condiciones generales. Se hizo cambio de inmunosupresión de sirolimus a belatacept (Nulojix) por proteinuria en rango nefrótico. No se consideró un mTOR ya que aumenta la proteinuria. Se encuentra con rangos de creatinina entre 1,7 y 2,0 mg/dL y valores de proteinuria en disminución (1858 mg/24 h en noviembre de 2015). Continúa en manejo con Anticuerpo Monoclonal Humanizado sin evidencia de nuevos episodios de MAT ni deterioro renal. Adicionalmente, el paciente recuperó y mejoró de forma muy significativa su calidad de vida en términos generales.

Discusión

El SHUa es una entidad clínica que, además de rara, es compleja, poligénica y multifactorial. De ella, al día de hoy, solo existe el reporte de algo más de 1000 casos en el mundo, razón por la cual no se

conoce su verdadera incidencia, que se ha calculado en 1 a 2 casos por millón de habitantes. Sin embargo, publicaciones recientes hablan de 3,3 casos por millón de habitantes³. Esta entidad, si bien afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, puede aparecer en cualquier época de la vida, con una distribución uniforme por género y, a diferencia del SHU que suele ser un evento único con recuperación completa la mayoría de las veces, la fisiopatología del SHUa determina su cronicidad, múltiples recaídas, y mal pronóstico en caso de no recibir el tratamiento adecuado^{16,17}.

El inicio del cuadro generalmente es abrupto, pues a la triada clásica (anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal) se pueden agregar elevación de cifras tensionales, manifestaciones clínicas indicativas de afección de ciertos órganos (sistema nervioso central, corazón, pulmón y páncreas) y alteraciones de laboratorio consistentes en proteinuria, hematuria, incremento en los niveles de deshidrogenasa láctica, niveles muy bajos de haptoglobina y presencia de esquistocitos^{3,4}.

Entre las afecciones extra renales, la más frecuente es el compromiso de tipo neurológico cuyas manifestaciones incluyen, entre otras, irritabilidad, somnolencia, confusión, encefalopatía, convulsiones e incluso accidente cerebrovascular¹⁷.

La fisiopatología del SHUa está hoy muchas más esclarecida. El sistema del complemento cumple funciones variadas y, sin importar su vía de activación (clásica, alternativa o por lecitinas), todas conducen a la formación de complejos con actividad convertasa. Para evitar un consumo total por su activación, existen proteínas reguladoras del complemento (factor H, factor I y MCP) que disocian la convertasa¹⁴.

La penetrancia en pacientes portadores de mutaciones del SHUa es de aproximadamente un 50% (polimorfismo genético), por ello solo algunos portadores desarrollan la enfermedad. La presentación clínica es variable, por lo que deben existir factores

adicionales (genéticos y/o ambientales) que por modulación influyan en la expresión de la enfermedad. Algunas mutaciones se asocian a peor pronóstico pues expresan mayor progresión a enfermedad renal crónica, pobre respuesta a tratamiento paliativos previos (como la plasmaféresis), mayor tasa de recaídas y más alta mortalidad (por ejemplo, el SHUa asociado a mutación del factor H)^{18,19}.

Con respecto al SHUa se han descrito mutaciones, esporádicas o hereditarias, en diversas proteínas: factor H, factor I, factor B, MCP y C3, siendo la más frecuente el defecto en el factor H, cuya alteración predispone al paciente a la activación del sistema del complemento sobre las superficies celulares propias. Esta pérdida de la regulación se puede dar por dos vías, pues mientras las mutaciones del factor H, del factor I y de la MCP comprometen la función de la propia proteína, los defectos del factor B y de C3 inducen una mayor activación de la C3-convertasa^{17,18}.

Por otra parte, hay un grupo de pacientes con SHUa cuyo problema radica en la producción de autoanticuerpos antifactor H y que puede explicar una parte de aquellos pacientes con la entidad a los cuales no se les detecta defecto genético, por lo que en este grupo particular de pacientes la búsqueda de dichos anticuerpos estaría indicada. La posibilidad de que existan otros autoanticuerpos contra otras proteínas del complemento se encuentra en investigación, así como otros genes y proteínas del complemento involucradas en su fisiopatología⁵.

Se calcula que entre un 40 a 60% de pacientes con SHUa son portadores de mutaciones puntuales heterocigotas en genes del complemento (especialmente factor H y/o I), pero su penetrancia es aproximadamente del 50%, lo que explica que solo algunos portadores desarrollen la enfermedad. Ello, unido a que hasta un 10% de pacientes son portadores de más de un defecto y a que las variantes genéticas modulan la penetrancia, soporta la hipótesis de múltiples *hits* para el desarrollo de SHUa¹⁹.

El diagnóstico de novo de SHUa en pacientes con trasplante renal ocurre en 1 a 5% de los casos, especialmente en los primeros tres meses luego del trasplante. Se considera que el uso de anticalcineurínicos, ciertas infecciones virales, el rechazo vascular agudo donante cadavérico y la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos positivos, son factores predisponentes en su aparición⁷.

En aquellos casos en que la aparición de MAT ha sido asociada al uso de anticalcineurínicos, se han utilizado varias estrategias de manejo (reducir dosis o cambiar de anticalcineurínico) y la decisión final se debe tomar de manera individualizada. Lo que parece más claro es la mejoría de la MAT una vez se cambia o disminuye la dosis de inhibidor de calcineurina. Esto sugiere que, ante la persistencia de MAT cuando se suspende el medicamento, se debe considerar el diagnóstico de SHUa de *novo* en el pos trasplante, como en el caso del paciente tratado en esta publicación. La reposición de plasma puede utilizarse hasta mejorar el cuadro clínico, sin embargo, se ha visto que no cambia la historia natural de la enfermedad y el pronóstico en términos de morbilidad sigue siendo sombrío⁴. Así mismo, se ha visto que la infusión de plasma o el intercambio plasmático terapéutico puede producir una mejora hematológica transitoria, sin mayor impacto renal o en otros órganos comprometidos, como ocurrió en el paciente previamente expuesto. En pacientes con enfermedad renal crónica terminal que han sido trasplantados y han presentado SHUa, el factor de recurrencia de la enfermedad depende de la mutación que el paciente porta³, teniendo en cuenta que el hecho de no identificarla no excluye el diagnóstico ni el riesgo de recurrencia en el pos trasplante⁴.

En resumen, en el SHUa participan factores genéticos y ambientales y el defecto que ocasiona una regulación inadecuada del complemento se puede dar por pérdida de actividad (factor H, factor I), por mutaciones activadoras (factor B o proteína C3) o por autoanticuerpos (antifactor H), entre otras ya

descritas. Este escenario induce a que, una vez activado el complemento (sea por gérmenes, fármacos, embarazo, células tumorales, etc.), éste no pueda ser regulado y el daño que ocasiona sobre las células endoteliales sea el directo responsable de la formación de trombos.

La sospecha diagnóstica de SHUa se inicia ante paciente con cuadro de MAT y, debido a que los signos y síntomas no permiten realizar el diagnóstico diferencial, es necesario realizar pruebas complementarias que permitan descartar otras MAT, permitiendo finalmente, por descarte, confirmar el diagnóstico clínico de SHUa. Para esto, se inicia con la solicitud de actividad de ADAMTS-13 con el propósito de descartar la presencia de PTT, y con el test de toxina Shiga en los casos de cuadro clínico compatible. Si este último es positivo, se está en presencia de un STEC-SHU y, si la actividad de ADAMTS-13 es < del 5%, ante una PTT, tal como se expuso previamente. Por último, si la actividad del ADAMTS-13 es > del 5% y la toxina Shiga es negativa, se está en presencia de un paciente con SHUa^{3,4,9}.

Es importante llegar a un diagnóstico preciso desde el punto de vista de la mutación, pues el pronóstico puede variar según el tipo de mutación, sin que este esté del todo claro en la literatura actual. Se ha visto cómo la alteración en el factor H tiene peor pronóstico, sin embargo, mutaciones del MCP que parecerían ser de mejor pronóstico, también tienen un alto impacto en la morbilidad a largo plazo, hecho posiblemente relacionado con la asociación con otras mutaciones. En el contexto de pacientes con enfermedad renal terminal, candidatos a trasplante, también es muy relevante establecer el perfil genético y evaluar el riesgo de recaída y la estrategia de manejo en el momento que ocurra el trasplante de órgano.

Aunque no se dispone de ensayos clínicos, la terapia plasmática (la infusión de plasma y el recambio plasmático) ha sido el tratamiento empírico de

elección para pacientes con SHUa. Precisamente, nuestro paciente mejoró significativamente cuando recibió plasma para corregir alteraciones de coagulación antes de ser sometido a la biopsia renal^{9,14}. Sin embargo, como se expuso previamente, el pronóstico global en términos de recurrencia, morbilidad y mortalidad no se ve impactado por este tipo de terapia.

La más reciente modalidad terapéutica para estos pacientes es el eculizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que, al unirse con gran afinidad a la proteína C5 del complemento, impide su escisión en C5a y C5b. Con menor cantidad de C5a se disminuye la presencia de células inflamatorias y, más importante, con menor disponibilidad de C5b cae la generación del complejo terminal de ataque a la membrana (C5b-9)^{15,20}.

La eficacia y seguridad del producto ha sido evaluada, con la gran ventaja de que su respuesta es uniforme sin importar a que nivel esté la alteración, pues el fármaco actúa bloqueando C5, evitando así la generación de la C5-convertasa y por lo tanto la generación del complejo de ataque de membrana que es en parte responsable del daño endotelial y la generación de la MAT. Esto indica que el fármaco preserva las funciones del complemento en sus primeros pasos, que resultan cruciales en los procesos de opsonización de microorganismos y en la depuración de complejos inmunes circulantes y de cuerpos apoptóticos residuales. El uso temprano del eculizumab ha revelado no solo superioridad frente a la terapia con plasma, sino también mejor recuperación de la función renal, incluso si el paciente se encuentra en programa de hemodiálisis^{16,20-22}. En nuestro paciente se evidenció mejoría marcada de la función renal y la calidad de vida con el inicio del tratamiento anti-complemento.

Debe recordarse que los pacientes con deficiencia constitucional de C5 presentan un riesgo incrementado de meningitis por *Neisseria*. Por ello, el uso de eculizumab se ha asociado al desarrollo de esta infección (alrededor de 4 casos por 1000 pa-

cientes/año) y es la razón de la vacunación mandatoria de estos pacientes antes de la aplicación del fármaco²²⁻²⁴.

Existe una relación entre la severidad de la etapa aguda y el pronóstico a largo plazo. Se asocian a peor pronóstico paciente con anuria mayor de 15 días, la presentación de manifestaciones extra renales, sobretodo neurológica, así como los pacientes con mutaciones en FH y C3. Por su parte, frente al antecedente de diarrea la demostración de la toxina Shiga mejora el pronóstico^{17,25,26}.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente con trasplante renal que ingresa por manifestaciones neurológicas. Luego de un prolongado y exhaustivo estudio, sus manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio, compatibles con una MAT que no mejoro al suspender el inhibidor de calcineurina, habiendo descartado otras causas probables de MAT como la PTT y sin la presencia de rechazo en la biopsia renal, permitieron concluir que el paciente estaba desarrollando un SHUa *de novo* en el pos trasplante.

Si bien estas son patologías raras, la principal barrera médica es su desconocimiento y este caso permite ilustrar el ejercicio clínico para poder llegar a un diagnóstico definitivo. Todo paciente con la triada de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal debe completar todo el ejercicio diagnóstico exhaustivo de las MAT para poder llegar a un diagnóstico correcto y definir la terapéutica adecuada.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

1. George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];39(2):153–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1333538>. Mayo 2016.
2. Polito MG, Kirsztajn GM. Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2010 [accedido 01 Jan 2000];32(3):303–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103695> \n http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21103695. Mayo 2016.
3. Campistol Plana JM, Arias M, Ariceta Iraola G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];33:27–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781>
4. Cordoba JP, Mariel K, Carolina C, Espitaleta Z, Gonzalez E, Ibarra M, et al. Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso: enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev Colomb Nefrol*. 2015;2(1):19–40.
5. Kavanagh D, Goodship THJ. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(5):432–8.
6. Zipfel PF, Wolf G, Jhon U, Kentouche K, and Skerka C. Novel developments in thrombotic microangiopathies: is there a common link between hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytic purpura? *Pediatr Nephrol*. 2011;26: 1947-56.
7. Ali M, Syed A, Bhandari S. Case series: hemolytic uremic syndrome--another cause of transplant dysfunction. *Transplant Proc* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];45(9):3284–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.060>
8. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Update on the Complement System and What Is New. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2010 [accedido 01 Jan 2000];114(4):c219–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000276545>
9. Laurence J. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* [Internet]. 2012 Oct [accedido 01 Jan 2000]; 10 (10 Suppl 17):1-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187605>
10. Kreuter J, Winters JL. Drug-associated thrombotic microangiopathies. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2012 [accedido 01 Jan 2000];38(8):839–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1328886>
11. Vega J, Parodi C, Mendez GP, Goecke H. Síndrome hemolítico-urémico asociado al uso de gemcitabina. *Rev Med Chil*. 2013;141(6):797–802.
12. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: from the re-discovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];24(6):492–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.008>
13. de Cordoba SR, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrol Supl Extraordin*. 2011;2(1):58–65.
14. Joseph C, Gattineni J. Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2013 Apr [accedido 01 Jan 2000];25(2):209–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835df48a>
15. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [accedi-

- do 01 Jan 2000];368(23):2169–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
16. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];3(11): e003573. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003573>
 17. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011 [accedido 01 Jan 2000];6(1):60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>
 18. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2010 [accedido 01 Jan 2000];25(12):2431–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1555-5>
 19. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2010 [accedido 01 Jan 2000];115(8):1500–11. Available from <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-09-243790>
 20. Keating GM. Eculizumab: A Review of Its Use in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs* [Internet]. 2013 [accedido en 01 Jan 2000];73(18):2053–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0147-7>
 21. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* [Internet]. 2015 [accedido 01 Jan 2000]; 87(5):1061-1073 Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.423>
 22. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 [accedido 01 Jan 2000];162(1):62–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12347>
 23. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jan 2000];25(11):1256–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1344>
 24. Hillmen P. The role of complement inhibition in PNH. *Hematology* [Internet]. 2008 [accedido 01 Jan 2000];2008(1):116–23. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.116>
 25. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher M A, Niaudet P, Guest G, et al. Differential Impact of Complement Mutations on Clinical Characteristics in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 [accedido 01 Jan 2000];18(8):2392–400. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080811>
 26. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS : the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* [Internet]. 2006 [accedido 01 Jan 2000];108(4):1267–79. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252>.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a endocarditis afebril y anca anti-proteinasa 3

Rapidly progressive glomerulonephritis associated to afebrile endocarditis and anti-proteinasa 3 anca

Esmeralda Castillo Rodríguez, Diana Pazmiño Zambrano, Pablo Manrique de Lara Cadiñanos, Laura Rodríguez-Osorio, Pablo Cannata, Carolina Gracia Iguacel, Raquel Alegre, Jesús Egido, Alberto Ortiz, Emilio González Parra.

Servicio de Nefrología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España

Resumen

La endocarditis asociada a ANCA anti-PR3 e insuficiencia renal plantea un dilema tanto en su diagnóstico como tratamiento. Para abordar una revisión de dicho tema, se presenta el caso de un paciente con glomerulonefritis rápidamente progresiva secundaria a endocarditis subaguda por *Enterococcus faecalis* y positividad para ANCA anti-PR3.

El diagnóstico diferencial principal se establecería entre una afectación renal de una vasculitis asociada a ANCA no diagnosticada previamente vs una glomerulonefritis postinfecciosa secundaria a la endocarditis. En muchos casos es necesario disponer de una biopsia renal que esclarezca el diagnóstico, ya que una inmunofluorescencia negativa orientará hacia una vasculitis, mientras que una positividad para inmunocomplejos iría a favor de una glomerulonefritis postestreptocócica.

El tratamiento a seguir es otro reto que se plantea en la coexistencia de insuficiencia renal aguda, endocarditis y ANCA anti-PR3 positivo. La positividad de ANCAs induce a valorar iniciar tratamiento con inmunosupresores, no obstante, en el lecho de una endocarditis puede resultar desaconsejado e incluso poner en riesgo la vida del paciente someterlo a un estado de inmunosupresión. Es, por tanto, controvertido el uso de inmunosupresión en combinación con antibioterapia en el proceso agudo en contraposición al uso de antibioterapia exclusivamente. En el actual artículo se recogen los 19 casos publicados en la literatura de endocarditis asociados a ANCA anti-PR3, así como el tratamiento que se realizó en cada uno de los casos y la evolución en la función renal de cada paciente, concluyendo, en general, una mejor recuperación de la función renal en los pacientes tratados con antibioterapia en exclusiva que en aquellos tratados con la combinación antibiótico-corticoides. Sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral, no se puede considerar significativa la diferencia entre ambos tratamientos.

Palabras claves: ANCA antiPR3, glomerulonefritis postinfecciosa/postestreptocócica, endocarditis, glomerulonefritis necrotizante.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.258>

Abstract

Endocarditis associated with antiPR3 ANCA and acute kidney injury generates a challenge in its diagnosis and treatment. In order to make a review about that combination, we presented a patient with necrotizing glomerulonephritis produced by a *Enterococcus faecalis*'s subacute endocarditis and antiPR3 ANCA positive.

Differential diagnosis is made between an acute kidney failure produced by ANCA's vasculitis vs necrotizing glomerulonephritis by endocarditis. Frequently it is necessary to make a biopsy to get a diagnosis. Negative immunofluorescence will guide to vasculitis associated ANCA, while positive immune complexes will guide to poststreptococcal glomerulonephritis.

Other challenge that generates the association of acute kidney disease, endocarditis and antiPR3 ANCA is the treatment. ANCA positive can prompt to start immunosuppressant treatments. However, in the context of endocarditis, it could be inadvisable and even dangerous to use it. For this reason, it is controversial the use of immunosuppressant in combination with antibiotics in the acute process, in contrast with the use of only antibiotics. In the current paper we collect the 19 reports in the literature about endocarditis associated with antiPR3 ANCA, the treatment and the renal evolution of each patient. We concluded, generally, a better improvement of kidney function in patients treated with only antibiotics than those patients treated with the combination of antibiotics and corticoids. However, there are so few reports that we can't consider significant the difference between both treatment groups.

Key words: ANCA antiPR3, postinfectious/poststreptococcal glomerulonephritis, endocarditis, necrotizing glomerulonephritis.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.258>



Referenciar este artículo: Castillo Rodríguez E, Pazmiño Zambrano D, Pablo Manrique De Lara Cadiñanos PM, Rodríguez-Osorio L, Cannata P, Gracia Iguacel C, Alegre R, Egido J, Ortiz A, González Parra E. Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a endocarditis afebril y anca anti-proteinasa 3. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 85 - 92.

Correspondencia: *Emilio González Parra, EGParra@fjd.es

Recibido: 31-01-17 • Aceptado: 17-03-17 • Publicado en línea: 29-03-17

Introducción

Las endocarditis pueden tener diversas manifestaciones renales, desde microhematuria y/o proteinuria, hasta embolismos renales con hipertensión arterial, macrohematuria o insuficiencia renal hasta en el 30% de los casos. La insuficiencia renal es un predictor significativo de mortalidad¹.

Presentamos el caso de un paciente con glomerulonefritis necrotizante con semilunas por endocarditis asociada a positividad para ANCA anti-proteinasa 3. A la vez, revisamos la literatura sobre el tema.

Presentación del caso

Varón de 72 años remitido a Nefrología desde el servicio de Cirugía General por elevación de creatinina y edemas. Refiere pérdida de peso desde una colecistectomía por una colecistitis aguda cuatro meses antes. En el cultivo de líquido biliar se aisló un *Enterococcus faecalis* que fue tratado con piperacilina-tazobactam y al alta con amoxicilina-clavulánico. Tres meses después de la colecistectomía la creatinina sérica pasó de 1,4 a 2,4 mg/dl, acompañándose de edemas en miembros inferiores. No asociaba fiebre, macrohematuria ni otros síntomas. Entre sus antecedentes personales presentaba hipertensión arterial en tratamiento con losartán, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina e insuficiencia mitral leve-moderada.

En la exploración física destacaba una tensión arterial de 140/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 112 latidos por minuto, temperatura de 35,7 °C, un soplo pansistólico III/VI en foco mitral y edemas hasta nivel de las rodillas.

Analíticamente, destacaba anemia normocítica-normocrómica, leucocitos 5090 cél./ μ l y neutrófilos 80 % , hipoalbuminemia, Cr 2,7 mg/

dl, urea 139 mg/dl y aclaramiento de creatinina 28 ml/min. La orina presentaba proteinuria de 1 g/24h, microalbuminuria de 194 mg/dl y 50-100 hematíes/campo. El proteinograma era compatible con hipergammaglobulinemia policlonal. Las serologías virales para hepatitis B, hepatitis C y VIH fueron negativas. En el estudio inmunológico se detectó ligera elevación de anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos anti-proteinasa 3 (ANCA anti-PR3) (3,20 U/ml, normal <2 U/ml), disminución de C3 (58 mg/dl) y C4 en el límite bajo (12 mg/dl). El resto de los resultados inmunológicos (ANA, ANCA anti-MPO, anti-MBG, anti-DNA, crioglobulinas) y marcadores tumorales fueron negativos.

Se solicitaron diversas pruebas de imagen. La ecografía renal mostró riñones normales y, en el TAC tóraco-abdominal, se observó una esplenomegalia homogénea. Durante el ingreso, el paciente presentó clínica confusional, por lo que se solicitó resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral donde se objetivaron lesiones isquémicas de pequeño vaso en ambos hemisferios cerebrales. Para estudio del soplo sistólico se realizó ecocardiograma transesofágico, mostrando una imagen sugestiva de endocarditis en válvula mitral con insuficiencia muy severa (**Figura 1**).

Ante la persistencia y el deterioro progresivo de la función renal, se realizó biopsia renal (**Figura 2**). En los cortes histológicos se visualizaron lesiones correspondientes a una glomerulonefritis necrotizante focal con semilunas celulares, focos de necrosis fibrinoide de capilares glomerulares y mesangiólisis, necrosis tubular aguda e hiperplasia miointimal moderada sin signos de vasculitis. La inmunofluorescencia evidenció positividad granular mesangial para C3, más débil para IgM y más focal para C1q (**Figura 3**).

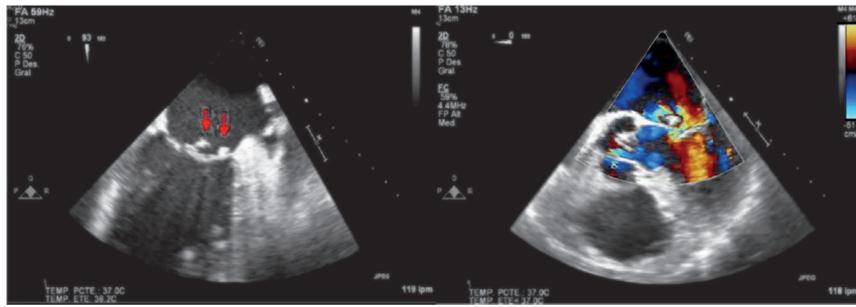


Figura 1. Ecocardiograma transeofágico. Vegetaciones en cara auricular de válvula mitral(izquierda). Insuficiencia mitral muy severa con jet de regurgitación con técnica Doppler Color(derecha).

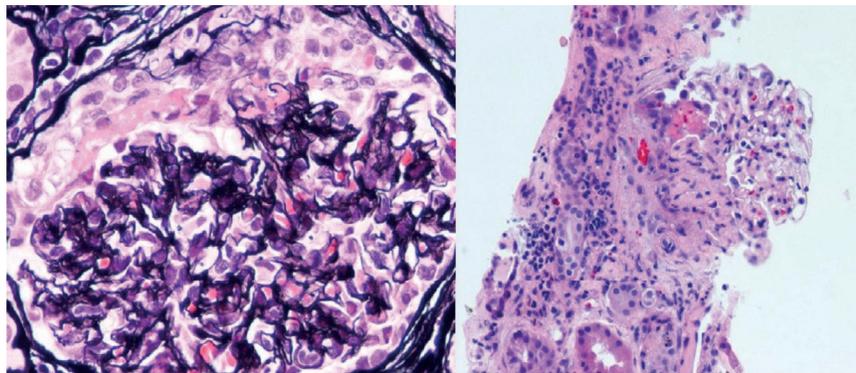


Figura 2. Histología de biopsia renal. Tinción de plata metenamina de Jones de glomérulo renal rotura capilar y semiluna celular por proliferación extracapilar (izquierda). Tinción de hematoxilín - eosina de cilindro renal

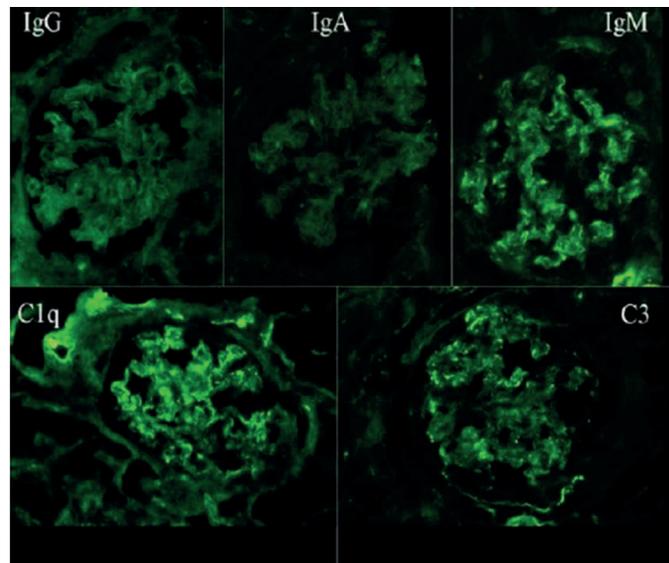


Figura 3. inmunofluorescencia directa: Depósitos granulares en mesangio de IgG, C3 Y C1q

En los hemocultivos creció un *Enterococcus faecalis*, que se trató inicialmente de forma empírica con vancomicina y gentamicina, cambiando posteriormente según resultados de antibiograma a ampicilina y ceftriaxona.

A pesar del tratamiento antibiótico, se mantuvo un deterioro progresivo de la función renal con sedimento urinario activo, por lo que se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona y, posteriormente, prednisona oral 0,5 mg/kg de peso durante 4 semanas con pauta descendente posterior.

Finalmente, se realizó recambio de la válvula mitral. Tras la cirugía, la función renal comenzó a mejorar y los niveles de ANCA anti-PR3 y C3 se normalizaron, pero el paciente falleció por una neumonía nosocomial.

Discusión

El paciente presentó un cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva con ANCA anti-proteinasa 3 levemente positivos. Esta combinación puede hacer sospechar una glomerulonefritis por ANCA. Sin embargo, la hipocomplementemia no es característica de las glomerulonefritis por ANCA y su presencia junto con una hipergamaglobulinemia policlonal, esplenomegalia y un soplo de nueva aparición permitían sospechar endocarditis. Este diagnóstico se confirmó por ecocardiografía y hemocultivo.

La ausencia de fiebre pudo resultar engañosa. Sin embargo, hasta un 16 % de las endocarditis pueden cursar sin fiebre² ni leucocitosis, siendo incluso en algunos casos los hemocultivos negativos^{3,4}.

La coexistencia de glomerulonefritis necrotizante, ANCA y endocarditis permite discutir la patogenia de la nefropatía y el abordaje terapéutico.

La literatura recoge 16 casos de ANCA positivos en pacientes con endocarditis y glomerulonefritis aguda en biopsia renal (**Tabla 1**), de los cuales

diez son ANCA anti-PR3 positivos⁵⁻¹³, dos anti-mieloperoxidasa^{11,14} y en cinco de ellos no se especifica el tipo¹⁵⁻¹⁹. Los ANCA anti-PR3 se pueden elevar en enfermedades del tejido conectivo e infecciones crónicas como endocarditis subagudas bacterianas, tuberculosis o infección por el virus de la hepatitis B o C⁵, así como en ancianos. En este sentido la infección bacteriana de la endocarditis podría ser uno de los estímulos infecciosos que activarían los neutrófilos a expresar antígenos reconocidos por los ANCA¹⁵. Los ANCA podrían ser unos de los múltiples autoanticuerpos cuyos niveles aumentan en el contexto de la hipergamaglobulinemia policlonal propia de una endocarditis. El debate está centrado en si los ANCA contribuyen decisivamente a la patogenia de la lesión tisular en la endocarditis o son un epifenómeno²⁰.

La lesión histológica renal puede variar desde una glomerulonefritis proliferativa segmentaria y focal, con o sin necrosis fibrinoide, y trombos intracapilares, hasta una glomerulonefritis proliferativa exudativa difusa, con o sin proliferación extracapilar²¹. Puede haber o no depósitos de inmunoglobulinas²¹. La ausencia de depósitos inmunes podría apoyar un papel patogénico de los ANCA, que característicamente producen una glomerulonefritis necrotizante o con semilunas pauci-inmune.

En cuanto a la evolución de la función renal, de los 16 casos reportados de endocarditis con glomerulonefritis asociada, tres no recuperaron función renal y dos pacientes precisaron hemodiálisis aguda.

Uno de los dilemas que se plantean en la coexistencia de endocarditis, ANCA anti-PR3 positivo y glomerulonefritis aguda, es el tratamiento a seguir. Entre los casos reportados, diez de los pacientes fueron tratados con esteroides y antibióticos en combinación, de los cuales dos fallecieron. Seis fueron tratados sólo con antibióticos y en cinco se acabó realizando recambio valvular.

Tabla 1.

Casos de glomerulonefritis asociada a ANCA y endocarditis

Ref	Sexo	Edad	Diagnóstico histológico renal (óptica/IF)	Tipo de ANCA y título inicial	Bacteria	HD si/no	Recupera función renal basal si/no	Tratamiento
5	M	28	GN proliferativa difusa mediada por inmunocomplejos	CANCA PR3 No menciona títulos	Enterococcus faecalis	No	Sí	Antibióticos Recambio valvular
6	M	62	GN proliferativa difusa IF: depósitos de C3.	CANCA 1:512 PR3 40 (RN<UI / ml)	Streptococcus bovis Neisseria flava	No	Sí	Antibióticos Corticoides
7	M	24	GNFS con semilunas fibrocelulares y lesiones necrotizantes. IF: depósitos de C3 mesangiales y subendoteliales	CANCA PR3 14 EU (RN<10 EU)	Alfa streptococcus	No	Sí	Antibióticos Corticoides
8	M	48	GN: membranoproliferativa IF: depósitos de C3 subepiteliales	CANCA 1/320 PR3 12/Uml (RN>10)	Negativo	No	Sí	Antibióticos
	M	46	GNFS con ligera proliferación extracapilar. IF: depósitos de C3 y C1q en membrana basal glomerular y mesangio.	CANCA 1/160 PR3 25 U/ml	Negativo	No	Sí	Antibióticos Recambio valvular
9	M	60	GNFS necrotizante. No menciona IF	CANCA PR 3 2,05 (RN 1.10 IA)	streptococcus viridans	No	No menciona	Antibióticos
10	M	54	GN focal necrotizante con semilunas celulares. IF:negativa	CANCA PR3 3.0 (RN<0.9)	Streptococcus mutants	No	Sí	Antibióticos Corticoides Ciclosfosfamida
11	F	26	GN focal segmentaria con semilunas. IF: depósitos de IgM y C3.	CANCA 29% (RN 10%)	Streptococcus viridans	Sí	Sí	Antibióticos Corticoides
12	M	24	GNFS con semilunas fibrosas y fibrocelulares, ligera proliferación mesangial. IF: depósitos de C3 e IgM mesangial.	CANCA 97 EU/ml (RN<10)	Negativo	No	No	Antibióticos Corticoides
13	M	54	GN con semilunas celulares, nefritis intersticial. IF: negativa.	CANCA PR3 2.96 (RN 0.9) ANCA MPO 1,19 (RN 0,9)	Streptococcus mutants	No	Sí	Antibióticos Corticoides Ciclosfosfamida
14	M	45	GN con semilunas fibrocelulares. IF: negativa	CANCA positivos PANCA positivos No menciona títulos	Negativos	Sí	No menciona	Antibióticos Corticoides Ciclosfosfamida Recambio valvular
15	M	40	GN con semilunas fibrocelulares, hiperplasia endocapilar difusa, infiltrado y edema intersticial. IF: depósitos de IgG, IgM y C3.	CANCA positivo No menciona títulos	Negativos	No	Sí	Antibióticos Corticoides
16	M	50	GN proliferativa endocapilar con semilunas fibrocelulares. IF: negativa	CANCA PR3 247 U (RN<10)	Streptococcus oralis	No	No	Antibióticos Corticoides Recambio valvular
17	M	64	GN esclerosante focal, leve inflamación intersticial. IF: depósitos de C3.	CANCA 60 U (RN<10)	Barthonea quintana	No	Sí	Antibióticos
18	M	59	GN extracapilar necrotizante. IF: depósitos de IgG C3, C1q.	CANCA positivo PR3 250 AU/ml (RN<20)	Staphylococcus aureus	No	No	Antibióticos Corticoides
19	F	56	GN con semilunas celulares, necrosis segmentaria de la pared capilar, nefritis aguda intersticial. IF: depósitos de IgM Y C3 y endomembranosos.	PANCA MPO 1/2560	Negativo	No	Sí	Antibióticos Corticoides Ciclosfosfamida Recambio valvular

No existe, por tanto, un claro consenso sobre el tratamiento de la endocarditis con ANCA anti-PR3. Algunos autores proponen como tratamiento la combinación de inmunosupresión y antibioterapia¹¹, mientras que otros se inclinan por el tratamiento antibiótico aislado, sin inmunosupresión²².

Como podemos observar en la tabla recogida, el tratamiento exclusivo con antibióticos se asoció a menor mortalidad, pero también es posible que se usase en los pacientes con nefropatía más leve, no habiendo actualmente una evidencia fuerte que apoye la inmunosupresión en monoterapia^{5,23}. En cualquier caso, parece razonable retrasar el tratamiento inmunosupresor hasta, al menos, la estabilización del paciente y el control de la infección. En este punto, los valores de C3 y ANCA anti-PR3 tienden a normalizarse^{1,5,16}, como ocurrió en nuestro paciente.

Por otro lado, es importante plantear y elegir el momento adecuado para realizar un remplazo valvular cuando el paciente no presenta mejoría rápida. Sin el control de la infección, la intervención quirúrgica resulta demasiado arriesgada, pudiendo extender émbolos sépticos por el resto del organismo. No obstante, el riesgo de complicaciones y se-

cuelas para el paciente se incrementa con el tiempo, pudiendo suponer un pronóstico infausto.

Las guías KDIGO²⁴ mencionan que el pronóstico de la glomerulonefritis postendocarditis, por lo general, es favorable y está en relación directa con la rapidez con la que se erradica la infección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización de este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Fukasawa H, Hayashi M, Kinoshita N, Ishigaki S, Isobe S, Sakao Y, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with PR3-ANCA positive subacute bacterial endocarditis. *Intern Med* [Internet]. 2012;51(18):2587–90. Disponible en: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.8081>
2. Gentry LO, Khoshdel A. New approaches to the diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Tex Hear Inst J*. 1989;16(4):250–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC326529/pdf/thij00059-0032.pdf>
3. Lee LC, Lam KK, Lee CT, Chen JB, Tsai TH, Huang SC. “Full house” proliferative glomerulonephritis: an unreported presentation of subacute infective endocarditis. *J Nephrol*. 2007;20(6):745–749.
4. Peng H, Chen WF, Wu C, Chen YR, Peng B Paudel S, et al. Culture-negative subacute bacterial endocarditis masquerades as granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s granulomatosis) involving both the kidney and lung. *BCM Nephrol* [Internet]. 2012;26:174. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-174>
5. Mitchell UH, McCormick IA, Kelsall JT. Positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antigen with PR3 specificity glomerulonephritis in a patient with subacute bacterial endocarditis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011;38(7):1527–28. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.101322>
6. Bauer A, Jabs WJ, Sufke S, Maass M, Kreft B. Vasculitic purpura with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive acute renal failure in a patient with *Streptococcus bovis* case and *Neisseria subflava* bacteremia and subacute endocarditis. *Clin Nephrol* [Internet]. 2004;62:144–8. Disponible en: <https://doi.org/10.5414/CNP62144>
7. Fukuda M, Motokawa M, Usami T, Oikawa T, Morozumi K, Yoshida A, Kimura G. PR3-ANCA-positive crescentic necrotizing glomerulonephritis accompanied by isolated pulmonic valve infective endocarditis, with reference to previous reports of renal pathology. *Clin Nephrol* [Internet]. 2006;66:202–9. Disponible en: <https://doi.org/10.5414/CNP66202>
8. Subra JF, Michelet C, Laporte J, Carrere F, Reboul P, Cartier F, Saint-Andre JP, Chevailler A. The presence of cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence or association? *Clin Nephrol*. 1998;49(1):15–18.
9. de Corla-Souza A, Cunha, BA. Streptococcal viridans subacute bacterial endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA). *Hear Lung* [Internet]. 2003;32(2):140–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1067/mhl.2003.2>
10. Zeledon JI, McKelvey RL, Servilla KS, Hofinger D, Konstantinov KN, Kellie S, Sun Y, Massie LW, Hartshorne MF, Tzamaloukas AH. Glomerulonephritis causing acute renal failure during the course of bacterial infections: Histological varieties, potential pathogenetic pathways and treatment. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2008;40(2):461–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11255-007-9323-6>
11. Konstantinov KN, Harris AA, Hartshorne MF, Tzamaloukas AH. Symptomatic Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Disease Complicating Subacute Bacterial Endocarditis: To Treat or Not to Treat? *Case Rep Nephrol Urol* [Internet]. 2012;2(1):25–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000339409>
12. Kishimoto N, Mori Y, Yamahara H, Kijima Y, Nose A, Uchiyama-Tanaka Y, Tokoro T, Nagata T, Umeda Y, Takahashi N, Yoshida H, Matsubara H. Cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody positive pauci-immune glomerulonephritis associated with infectious endocarditis. *Clin Nephrol* [Internet]. 2006;66:447–54. Disponible en: <https://doi.org/10.5414/CNP66447>

13. Hanf W, Serre JE, Salmon JH, Fabien N, Ginon I, Dijoud F, Trolliet P. Rapidly progressive ANCA positive glomerulonephritis as the presenting feature of infectious endocarditis. *Rev Med Interne* [Internet]. 2011;32(12):e116–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.12.017>
14. Messiaen T, Lefebvre C, Zech F, Cosyns JP, Jadoul M. ANCA-positive rapidly progressive glomerulonephritis: there may be more to the diagnosis than you think! *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1997;12(4):839–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/12.4.839>
15. Wagner J, Andrassy K, Ritz E. Is vasculitis in subacute bacterial endocarditis associated with ANCA? *Lancet* [Internet]. 1991;337(8744):799–800. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91427-V](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91427-V)
16. Haseyama T, Imai H, Komatsuda A, Hamai K, Ohtani H, Kibira S et al. Proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive crescentic glomerulonephritis in a patient with Down's syndrome and infectious endocarditis. *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 1998;13(8):2143–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/13.8.2142>
17. Veerappan I, Prabitha EN, Abraham A, Theodore S, Abraham G. Double ANCA-positive vasculitis in a patient with infective endocarditis. *Indian J Nephrol* [Internet]. 2012;22(6):469–72. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0971-4065.106057>
18. Ghosh GC, Sharma B, Katageri B, Bhardwaj M. ANCA positivity in a patient with infective endocarditis-associated glomerulonephritis: A diagnostic dilemma. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2014;87(3):373–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144291/>
19. Sugiyama H, Sahara M, Imai Y, Ono M, Okamoto K, Kikuchi K, et al. Infective endocarditis by *Bartonella quintana* masquerading as antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis. *Cardiology* [Internet]. 2009;114(3):208–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000228645>
20. Chirinos JA, Corrales-Medina VF, Garcia S, Lichtstein DM, Bisno AL, Chakko S. Endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2007;26(4):590–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0176-z>
21. Robbins, Cotran. *Structural and functional pathology*. 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 959–1024.
22. Soto A, Jorgensen C, Oksman F, Noel LH, Sany J. Endocarditis associated with ANCA. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(2):203–4.
23. Ardalan MR, Trillini M. Infective endocarditis mimics ANCA associated glomerulonephritis. *Caspian J Intern Med*. 2012;3(3):496–9.
24. Infection-related glomerulonephritis. *Kidney inter* [Internet]. 2012;Suppl KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis:200–8. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf

Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en trasplante renal

Disseminated histoplasmosis and hemophagocytic syndrome in renal transplantation

Kateir Contreras^{1,*}, Paola García², Jessica Pinto³, Patricia Rodríguez⁴, Camilo González⁵,
María José Vargas Brochero³

¹Unidad de Nefrología y Trasplante renal, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio;
Profesor Ad honorem, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

²Jefe Unidad de Nefrología y Trasplante renal, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio;
profesora asistente, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

³Fellow de Nefrología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

⁴Unidad de Nefrología y Trasplante renal, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio;
profesora asistente, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

⁵Unidad de Nefrología y Trasplante renal, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio;
Profesor Ad honorem, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Resumen

El síndrome hemofagocítico es una entidad causada por hipercitoquinemia y alteraciones del sistema inmune, puede ser hereditario o adquirido y genera alta mortalidad pese al tratamiento. Dentro de las etiologías, las infecciones ocupan un lugar importante, una de ellas la histoplasmosis diseminada, infección oportunista de difícil diagnóstico que afecta a pacientes inmunosuprimidos. Presentamos el caso de una paciente, adulta mayor, trasplantada de riñón, quien presenta síndrome hemofagocítico secundario a histoplasmosis diseminada y, quien presenta respuesta adecuada con el tratamiento instaurado.

Palabras clave: infecciones oportunistas, histoplasmosis, linfohistiocitosis hemofagocítica, mortalidad, trasplante de riñón.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.250>

Abstract

Hemophagocytic syndrome is an entity caused by hypercytokinemia and impaired immune system, may be hereditary or acquired and generates high mortality despite treatment. Among the etiologies, infections occupy an important place, one of them disseminated histoplasmosis, an opportunistic infection of difficult diagnosis which affects immunosuppressed patients. We present the case of an adult patient, with renal transplant who developed hemophagocytic syndrome secondary to disseminated histoplasmosis and responded adequately to the antifungal treatment.

Key words: Histoplasmosis, kidney transplantation, lymphohistiocytosis, hemophagocytic, mortality, opportunistic infections.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.250>



Referenciar este artículo: Contreras K, García P, Pinto J, Rodríguez P, González C, Vargas Brochero MJ. Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en trasplante renal. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 93 - 98.

Correspondencia: *Kateir Contreras, kcontreras@husi.org.co

Recibido: 20-12-16 • Aceptado: 10-04-17 • Publicado en línea: 17-04-17

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad clínica poco común causada por la activación excesiva de linfocitos T, macrófagos e histiocitos en hígado, bazo y médula ósea que genera hipercitoquinemia y alteraciones del sistema inmune¹⁻³. Puede ser hereditario o adquirido⁴. Dentro de las causas secundarias están las inmunodeficiencias⁵, neoplasias hematológicas y procesos infecciosos con diferentes agentes etiológicos⁶; virus Epstein Barr, citomegalovirus y hongos, entre otros. Los síntomas cardinales del SHF son: fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Los altos niveles de citoquinas y ferritina llevan a inhibición de la eritropoyesis, los macrófagos activados aumentan los niveles de factor activador del plasminógeno, llevando a hiperfibrinólisis, y la organomegalia, los síntomas neurológicos y la hepatitis colestásica pueden ser atribuidas a infiltración por linfocitos activados e histiocitos³. El diagnóstico se realiza con 5 criterios (**Tabla 1**) y el tratamiento es el de la causa desencadenante¹.

Tabla 1.

Criterios diagnósticos para síndrome hemofagocítico (Debe cumplir ≥ 5 para el diagnóstico).

Fiebre (> 38 °C durante al menos 7 días)
Esplenomegalia
Citopenias de al menos dos líneas celulares
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogemia
Ferritina > 500 ug/L
Hemofagocitosis en médula ósea
Receptor soluble IL-2 (CD25 soluble) > 2500 pg/mL

La histoplasmosis es una infección oportunista que puede tener múltiples manifestaciones clínicas, una de ellas la forma diseminada que, aunque infrecuente, conlleva a una mortalidad elevada. El diagnóstico se dificulta porque los antígenos para histoplasma pueden ser falsamente negativos debi-

do al SHF y al estado de inmunosupresión crónica, por lo que habitualmente se requieren muestras de tejido cuyo resultado pueden tardar varios días retrasando el inicio del tratamiento y empeorando el pronóstico¹.

Los pacientes trasplantados son particularmente propensos a presentar infecciones oportunistas debido a la inmunosupresión crónica. En Colombia, la incidencia de infección por *Histoplasma capsulatum* diseminada es baja, cercana al 1,1 %, pero las tasas de mortalidad son altas, algunas series han descrito hasta el 80 % de casos sin tratamiento^{2,7}. En una cohorte estadounidense se presentó enfermedad severa en 38 % de los casos (definida como admisión a unidad de cuidado intensivo) y el 81 % presentó histoplasmosis diseminada⁸. En los casos en que coexisten estas dos entidades, la mortalidad puede acercarse al 100 % de casos sin tratamiento⁹.

A continuación presentamos el caso de una paciente de edad avanzada, trasplantada renal, quien presentó síndrome hemofagocítico adquirido, secundario a histoplasmosis diseminada y evolución favorable con el tratamiento antifúngico.

Presentación del caso

Se trata de una mujer de 78 años con enfermedad poliquística renal, trasplantada de riñón 8 meses atrás, donante cadavérico de criterios extendidos, quien recibió terapia de inducción con basiliximab y posteriormente terapia de mantenimiento con prednisolona, micofenolato mofetil y tacrolimus XL (niveles entre 5 y 8 ng/mL). Consultó por malestar general, fiebre, alteración del estado mental y tos. Al examen físico estaba asténica, adinámica, pálida, con presión arterial 100/56, frecuencia cardiaca 105 latidos por minutos, temperatura 38.5 °C, presentaba estertores finos bibasales, esplenomegalia, el injerto en fosa iliaca derecha, sin dolor a la palpación y no tenía lesiones en piel. Los paraclínicos iniciales documentan pancitopenia, hiponatremia hipovolémica e incremento de azoados; la radiografía de tórax informó engrosamiento septal interlobular en hemitórax derecho y la procalcitonina séri-

ca en 18,5 ng/mL (positiva). Se inició reanimación hídrica y cubrimiento antibiótico con cefepime, sin embargo, no presentaba mejoría y persistía con respuesta inflamatoria sistémica, por lo que el esquema antibiótico fue cambiado a meropenem; los cultivos de sangre y orina fueron negativos, pero la paciente persistió febril y con pancitopenia. Por ello se ampliaron estudios: lactato deshidrogenasa (LDH) 4680 UI/L, ferritina >40000 ug/L, triglicéridos 544 mg / dL (elevados) y fibrinógeno 153 mg/dL (disminuido) (**Tabla 2**) por lo cual se hizo diagnóstico de síndrome hemofagocítico, probablemente secundario. Se continuó con la búsqueda de la causa y

el frotis de sangre periférica mostró levaduras de *Histoplasma capsulatum* (**Figura 1**). Más adelante se confirmó el diagnóstico con el resultado de antígeno urinario para histoplasma positivo en 121,7 ng /mL. Se inició cubrimiento antifúngico con anfotericina B liposomal (1 mg/kg durante 14 días) y se realizó biopsia de médula ósea que mostró bloqueo en la maduración de los neutrófilos, hemofagocitosis e histoplasmosis. Adicionalmente se detectó carga viral por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para citomegalovirus (CMV) positiva en 18000 copias, por lo que se adicionó ganciclovir endovenoso.

Tabla 2.

Resultados de laboratorio y microbiología

	Basal	Ingreso	Estancia hospitalaria	Actual
Hemoglobina (g/dL)	9,9	8,8	7,9	13,2
Plaquetas	178800	68600	21200	146000
Leucocitos	7880	2170	11440	7857
Neutrófilos (absolutos)	91 % (7170)	91 % (1974)	76 % (8694)	66 % (5185)
Creatinina (mg/dL)	1,6	1,8	3,0	2,0
LDH (mg/dL)	369		4680	
Ferritina (ug/L)	2000		40000	2000
Triglicéridos (mg/dL)	124		544	145
Antígeno urinario Histoplasma (ng/mL)			Positivo (121,7)	Negativo
PCR Citomegalovirus	427 copias		18000	Negativo

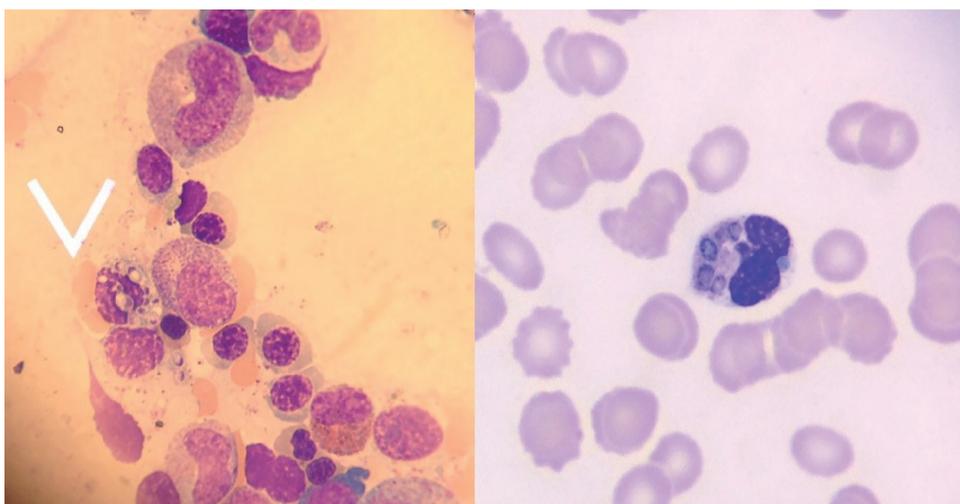


Figura 1. *Histoplasma capsulatum* identificado en frotis de sangre periférica

La paciente presentó evolución clínica favorable, con resolución de la pancitopenia, mejoría de síntomas neurológicos y estabilización de la función renal. Se dio egreso, indicando tratamiento con valganciclovir hasta obtener dos cargas virales para CMV negativas, itraconazol oral 200mg cada 8 horas por 3 días y luego 200mg cada 12 horas. A los 6 meses de seguimiento el antígeno urinario para histoplasma persistía positivo en 2,7 ng/mL. A la fecha, completa 1 año de tratamiento con itraconazol con adecuada respuesta clínica y negativización del antígeno urinario.

Discusión

Las infecciones representan la segunda causa de muerte en los estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes trasplantados. Pueden ser causadas por virus, bacterias, parásitos y hongos. En Colombia, se ha reportado en Medellín una serie de pacientes con trasplante renal y compromiso por histoplasmosis con una incidencia 1,1 %, 2 de 9 casos se presentaron el primer año del trasplante, el 88 % requirió ajuste de inmunosupresión por rechazo previo a la infección y 88 % tuvo disfunción del injerto con creatinina mayor a 1,5 mg/dL³.

La histoplasmosis es la micosis más frecuente en las Américas¹⁰, causando cerca de 500000 infecciones anualmente según el CDC (Center for Disease Control) y siendo endémica en algunos países. El agente etiológico es *Histoplasma capsulatum*. Las temperaturas moderadas, la presencia de guano de pájaro o murciélago, actividades como la agricultura, exposición a gallineros o cuevas, remodelación o demolición de edificios antiguos y la tala de árboles se han asociado con el contagio¹⁰. La infección se adquiere al inhalar las esporas y la severidad de la enfermedad depende del número de esporas inhaladas y del estado inmune del hospedero; la mayoría de infecciones, son asintomáticas⁸, pero hay casos en los que existe compromiso de más de dos órganos (pulmón, hígado, bazo, médula ósea y sistema nervioso central), denominándose histoplasmosis diseminada, entidad que puede tener una mortali-

dad alrededor del 10 % con tratamiento y hasta del 80 %, sin tratamiento oportuno⁸. La infección puede ocurrir por infección primaria, infección secundaria en pacientes con exposición previa a inóculos grandes y reactivación de infección latente. Es rara la transmisión por el donante, pero hay algunos reportes de caso publicados⁸.

La diseminación fuera del pulmón es frecuente, pero rara vez se reconoce clínicamente. La inmunidad celular logra controlar la diseminación, pero los pacientes inmunosuprimidos y con edad avanzada, como el caso de nuestra paciente, tienen riesgo 10 veces mayor de desarrollar histoplasmosis diseminada^{8,10}. El cuadro clínico presentado en este caso es similar a lo que se describe en la literatura: inespecífico, con astenia, adinamia, pérdida de peso, anorexia, con algunos síntomas respiratorios (50 % de los casos) y, al examen físico, pueden encontrarse linfadenopatías, hepatoesplenomegalia (25-60 % de los casos) y lesiones orales o en piel con menos frecuencia. El tiempo medio desde el trasplante al diagnóstico fue de 27 meses en una cohorte de 152 pacientes, de los cuales 34 % fueron diagnosticados en el primer año postrasplante⁸, como en el caso actual.

Los exámenes de laboratorio también son inespecíficos, pueden presentar anemia, leucopenia, trombocitopenia y elevación de las pruebas de lesión hepática. Dentro de la evolución se ha descrito disfunción de múltiples órganos, insuficiencia adrenal, e incluso síndrome hemofagocítico¹¹, como sucedió en este caso^{7,9}. El compromiso en sistema nervioso central (meningitis, cerebritis y lesiones focales) y en cordón espinal, se ha descrito en 5-10 % de los casos. Los hallazgos que presentó la paciente en las imágenes pulmonares son los que con mayor frecuencia se describen en la literatura, en 10-50 % de los casos pueden no encontrarse¹⁰.

El diagnóstico se realiza con la identificación de las levaduras ovoides de 2-4 micras en su dimensión mayor, en tejido o líquidos corporales, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento. El cultivo,

aunque es sensible y específico, requiere varias semanas para su identificación (4 semanas)¹⁰. Los autoanticuerpos no son confiables⁷, pero la detección del antígeno galactomanano para este hongo es uno de los métodos más rápidos y sensible, detectado en el 80-95 % de los pacientes con histoplasmosis diseminada o histoplasmosis pulmonar aguda. Puede medirse en suero, orina, o líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, este método no está disponible en todas las instituciones y, en ocasiones, su reporte puede ser demorado. Presenta reacción cruzada con blastomicosis, paracoccidiodomicosis, coccidiodomicosis y, raramente, aspergillosis¹⁰. No es frecuente documentar las levaduras en frotis de sangre periférica, sin embargo, en el caso descrito, fue lo que permitió iniciar de forma oportuna el tratamiento dirigido.

En individuos sanos la infección autoresuelve y no requiere tratamiento, excepto en aquellos con exposición documentada reciente, donde es útil dar tratamiento temprano para acortar la duración de la enfermedad y disminuir el riesgo de histoplasmosis aguda. En los pacientes inmunosuprimidos, con histoplasmosis pulmonar aguda moderada a severa, o histoplasmosis diseminada, debe administrarse anfotericina B liposomal (tasa de respuesta 88 % vs. 64 % con anfotericina B deoxicolato) y continuar itraconazol por 12 meses. Los casos de histoplasmosis diseminada sin tratamiento son usualmente fatales, mortalidad hasta del 80 %. El seguimiento debe hacerse con antigenuria o antigenemia, tomándolo al momento del diagnóstico, a las 2 semanas, al mes y cada 3-4 meses¹⁰.

El caso actual es un ejemplo de infección oportunista que lleva a deterioro clínico en una paciente adulta mayor trasplantada. Dentro de los factores de riesgo, pueden mencionarse el estado de inmunosupresión y la edad. El inicio oportuno y adecuado del tratamiento fueron fundamentales en la respuesta que ha tenido la paciente después de un año de tratamiento. No ha presentado recaídas, las cuales se presentan en 6 % de los casos⁸.

Conclusión

El síndrome hemofagocítico y la histoplasmosis diseminada son enfermedades potencialmente mortales que suponen retos especiales en el diagnóstico del paciente inmunosuprimido. Por lo tanto, el índice de sospecha debe ser alto, sobre todo en aquellos pacientes que se presentan con fiebre y pancitopenia. El diagnóstico en esta población presenta dificultades, lo que puede retrasar el inicio del cubrimiento antimicótico. El antígeno urinario tiene una sensibilidad cercana al 90 % siendo una herramienta útil y disponible. En el caso presentado, el frotis de sangre periférica fue determinante para el diagnóstico. Iniciar de forma temprana el tratamiento mejora de forma significativa los resultados clínicos.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Universitario San Ignacio sobre la publicación de datos de pacientes y que contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Fuentes de financiación: recursos propios.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Lo MM, Mo JQ, Dixon BP, Czech KA. Disseminated histoplasmosis associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* [Internet]. 2010;10(3):687-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02969.x>
2. Nieto-Rios JF, Aristizabal-Alzate A, Ocampo C, Serrano-Gayubo AK, Serna-Higueta LM, Zulua-ga-Valencia G. Disseminated histoplasmosis and haemophagocytic syndrome in two kidney trans-plant patients. *Nefrologia* [Internet]. 2012;32(5):683-84. Disponible en: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11508>
3. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes - An update. *Blood Rev* [Internet]. 2014;28(4):135-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.002>
4. Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lympho-histiocytosis. *Br J Haematol* [Internet]. 2013;160(3):275-87. doi:10.1111/bjh.12138
5. Nieto JF, Gomez SM, Moncada DC, Serna LM HA. Tratamiento exitoso de linfocitosis hemofagocítica y coagulación intravascular diseminada secundarias a histoplasmosis en un pa-ciente con HIV/sida. *Biomédica* [Internet]. 2016;36(Supl. 1):9-14. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2797>
6. Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2014;93(2):100-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000022>
7. Nieto-Rios JF, Serna-Higueta LM, Guzman-Luna CE, et al. Histoplasmosis in renal transplant patients in an endemic area at a Reference Hospital in Medellin, Colombia. *Transplant Proc* [In-ternet]. 2014;46(9):3004-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.06.060>
8. Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013;57(11):1542-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cit593>
9. Rajput A, Bence-Bruckler I, Huebsch L, Jessamine P, Toye B, Padmore R. Disseminated his-toplasmosis associated with acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Case Reports* [Internet]. 2015;3(3):195-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ccr3.179>
10. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016;30(1):207-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.009>
11. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2014;89(4):484-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.12.012>

Compromiso renal en un paciente con granulomatosis de Wegener: caso clínico y revisión de la literatura

Renal compromise in a patient with Wegener's granulomatosis: clinical case and literature review

José Luis Fabris^{1*}, Gilberto Jaramillo¹, Rodolfo Torres², Carlos Rosselli², Carlos Olivares²

¹Residente de Medicina Interna, Hospital Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

²Miembro activo del Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de San José, Bogotá, Colombia

Resumen

El presente manuscrito se hace con el fin de reportar un caso del tema en mención y realizar una revisión de la literatura disponible más reciente con respecto al diagnóstico y tratamiento.

Antecedentes

La granulomatosis de Wegener (GW) se caracteriza por ser una vasculitis de pequeños vasos que afecta generalmente la vía respiratoria alta, pulmones y riñones. La afección renal puede presentarse entre el 40 % y el 100 % de los casos. La enfermedad varía en su presentación clínica, desde formas asintomáticas hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva, llevando a la insuficiencia renal terminal en pocos días.

Metodología

Se realiza la presentación del caso de una paciente diagnosticada con granulomatosis de Wegener (GW) en el Hospital San José (Bogotá, Colombia), y se muestra una revisión de la literatura enfocada en el compromiso renal de la patología. La revisión bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMEed, LILAC, SciELO y Cochrane, seleccionando para revisión artículos en inglés y español, sin restricción de fecha, pero asegurándose de que el 70 % de las referencias seleccionadas se hubieran publicado después del año 2010.

Conclusiones

El compromiso renal en pacientes con GW es frecuente y puede llegar a ser letal. Una proporción de pacientes considerable puede llegar a requerir terapia de reemplazo renal, con potencial recuperación de la función renal. No están claros los factores que se asocian al retorno de la función renal normal, pero sí se ha descrito que se asocia a tratamiento temprano con altas dosis de inmunomoduladores. El rituximab es un medicamento con uso frecuente en estos pacientes, que ha demostrado efectividad y menores efectos secundarios que los tratamientos convencionales, constituyendo una opción válida para el manejo de pacientes con GW y compromiso renal asociado.

Palabras claves: compromiso renal, eventos adversos, granulomatosis de Wegener (WG), terapia de reemplazo renal.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.234>

Absctrat

Wegener's granulomatosis (WG) is characterized by small vessel vasculitis that affects the upper respiratory tract, lungs and kidneys. Renal involvement may occur between 40 and 100% of cases. The disease varies from asymptomatic to fulminant rapidly progressive glomerulonephritis forms, leading to terminal renal failure in days.

Methodology

We present a case of a patient diagnosed with WG in the Hospital de San José in Bogotá, Colombia, and a literature review focused on renal involvement. Literature search was conducted in the following databases: PubMEed, LILAC, SciELO and Cochrane. Articles in english and spanish were selected and no restriction date was made, but at least 70% of selected references were published after 2010.

Conclusions

Renal involvement in patients with WG is common and can be lethal. A high percent may even require renal replacement therapy, although patients can return to normal renal function. Factors associated with return to normal renal function are unclear, but it depends on early therapy and high doses of immunomodulators. Rituximab has shown greater effectiveness and fewer side effects than conventional treatments, so it's a valid therapeutic option for the management of patients with WG and renal involvement.

Key words: Renal impairment, Adverse events, Wegener's granulomatosis, Renal replacement therapy.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.234>



Referenciar este artículo: Fabris JL, Jaramillo G, Torres R, Rosselli C, Olivares C. Compromiso renal en un paciente con granulomatosis de Wegener: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2017;4(1): 99 - 111.

Correspondencia: *José Luis Fabris Vargas, jlfabris@fucsahd.edu.co

Recibido: 29-11-16 • Aceptado: 25-01-17 • Publicado en línea: 20-02-17

Introducción

Las vasculitis sistémicas asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), incluyen el síndrome de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeítis microscópica (PAM), y su forma limitada renal: la glomerulonefritis necrosante idiopática¹. La GW se caracteriza por ser una vasculitis necrotizante granulomatosa de pequeños vasos que afecta generalmente a las vías respiratorias altas, los pulmones y riñones.

La enfermedad fue descrita por primera vez en la literatura médica a finales del siglo XIX en un caso clínico. Luego, en la década del 30 del siglo pasado, se nombró por Friedrich Wegener, quien describió la tríada clínica consistente en compromiso pulmonar, renal y de vías respiratorias altas. Desde 2011, la GW se conoce como granulomatosis con poliangeítis (GPA)². La enfermedad puede presentarse en una forma localizada, que generalmente afecta al tracto respiratorio superior, o sistémica, la cual es más severa y agresiva. Las manifestaciones clínicas dependen de la afectación de los vasos sanguíneos comprometidos y, además de la tríada clásica, también pueden afectar el sistema nervioso central y periférico, la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema musculoesquelético.

La incidencia de la enfermedad se sitúa entre los 2 y los 12 casos por millón de habitantes, con una frecuencia igual en hombres y mujeres. Es muy poco frecuente en la infancia y los adultos jóvenes. El pico de incidencia se reporta en la séptima década de vida, entre los 65 y 70 años de vida, con una prevalencia que está entre los 24 y 157 casos por millón de habitantes^{2,3}. La tasa de incidencia de mortalidad es de 43,5 (IC del 95 %: 35,4 a 52,9) por 1000 personas/año. En el primer año, luego del diagnóstico, la tasa es de 97,4 (IC del 96 %: 69,6 a 132,6) por 1000 personas/año; no obstante, a medida que pasan los años la mortalidad disminuye⁴. Los pacientes con compromiso renal tienen un ma-

yor riesgo de mortalidad, en especial aquellos con requerimiento de terapia dialítica, donde la mortalidad se incrementa con el paso de los años, siendo las principales causas de ésta los eventos cardiovasculares y las infecciones^{5,6}.

A continuación se realiza la presentación del caso de un paciente con GW atendido en el Hospital San José (Bogotá, Colombia), y una revisión de la literatura enfocada en el compromiso renal de la patología.

Presentación del caso

Se trata de una paciente de 76 años de edad con antecedente de hipertensión arterial crónica, hipotiroidismo, insuficiencia venosa crónica y glaucoma, quien consulta al servicio de urgencias del Hospital San José por cuadro clínico de 1 mes de evolución, consistente en otorrea intermitente fétida bilateral —asociado a rinorrea—, tos con expectoración blanquecina, hiporexia y fiebre. La paciente es valorada por el servicio de otorrinolaringología, quien en la otoscopia bilateral evidencia detritus no fétidos en los conductos auditivos. En la rinoscopia anterior se observan costras nasales, por lo que realizan diagnóstico de otitis media crónica activa y rinosinusitis aguda. Debido a ello los médicos ordenan su hospitalización e iniciar el manejo con ampicilina sulbactam intravenosa y con dexametasona-ciprofloxacina (Fixamicin® Dexacipro) en gotas óticas.

La paciente presenta dificultad respiratoria y taquicardia, con estudio de laboratorios que reportan leucocitosis, anemia, elevación de azoados (creatinina 2,7 mg/dl, BUN 36 mg/dl) y radiografía de tórax con opacidades alveolares que comprometen las regiones parahiliares y basales de ambos pulmones por proceso consolidativo multilobar y derrames pleurales bilaterales libres en escasa cantidad. Se solicita valoración por medicina interna, en donde se evalúa y se plantea diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad severa, con CURB-654,

compromiso multilobar y lesión renal aguda AKIN II, por lo que se escalona terapia antimicrobiana a piperacilina/tazobactam, vancomicina; asimismo, al manejo se adiciona oseltamivir, tras sospecha de neumonía viral por H1N1.

Al segundo día de hospitalización la paciente presenta deterioro de cuadro, con falla ventilatoria aguda tipo 1. Se procede a intubación orotraqueal, inicio de ventilación mecánica, soporte vasopresor y traslado a unidad de cuidados intensivos. Se solicita TAC de tórax con hallazgo de áreas con aumento en la densidad del parénquima pulmonar con patrón de vidrio esmerilado y consolidaciones multilobares bilaterales de mayor profusión en lóbulos superiores (especialmente en el lóbulo superior izquierdo) y líquido pleural bilateral libre. Se ordena fibrobroncoscopia por servicio de neumología, con reporte de lavado broncoalveolar: macrófagos: 67 %; linfocitos: 0 %; polimorfonuclear: 23 %; Giemsa: negativo para *Pneumocystis jirovecii*; tinción de Ziehl-Neelsen: negativos para BAAR; Grocott: estructuras con morfología de levaduras y pseudohifas de *Candida*. Los extendidos en B muestran sobre un fondo limpio presencia de células ciliadas, macrófagos alveolares y ocasionales polimorfonucleares. De otro lado, como no hay células tumorales en este material, el servicio de neumología considera continuar pauta antibiótica y adiciona al tratamiento manejo antifúngico con fluconazol.

El servicio médico evidencia deterioro de la función renal (creatinina 2,9mg/dl, BUN 51 mg/dl), por lo que solicita interconsulta a nefrología tras la sospecha de necrosis tubular aguda. Se considera que en el contexto de un paciente con antecedentes de infección del tracto respiratorio superior, anemia y alteración de la función renal, debe considerarse la vasculitis de pequeño vaso como primera posibilidad (granulomatosis de Wegener vs poliangeítis microscópica). Es por ello que se solicitan uroanálisis con reporte de: densidad: 1015; pH: 5, nitritos negativos; proteínas: 150; glucosa normal; células

epiteliales: 0-2xc; bacterias escasas; leucocitos: 0-2xc; hematíes: 20-30xc; moco +; cristales de uratos amorfos ++; en el Gram de orina no se observan bacterias; proteínas en orina 24 horas, con reporte de 0,7 gr/24h; ecografía renal y de vías urinarias, con riñones de localización y tamaño usuales, con adecuado grosor cortical y buena diferenciación corticomedular, sin evidencia de lesiones focales intraparenquimatosas; hay aumento difuso en la ecogenicidad del parénquima renal en forma bilateral.

También se ordena estudio inmunológico con resultado de anticuerpos c-ANCA positivo, con título: 1:160 y Coombs directo 2+. Los estudios de Complemento C3, Complemento C4, anti La/SSB, anti RNP, anti Ro/SSA, anti SLC-70 ac, anti Sm (anti Smith), Creatinquinasa MB (CK-MB) y p-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón de fluorescencia perinuclear) presentan resultado dentro de rango normal.

Con el reporte de c-ANCA positivo, además de la clínica referida por la paciente y el rápido deterioro respiratorio, renal y hemodinámico, se confirma el diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso tipo GW, por lo que se inician bolos de metilprednisolona por 3 días, en el día 14 de la hospitalización. Asimismo se ordena una biopsia renal con estudios de inmunofluorescencia para caracterización de compromiso renal, dada proteinuria y enfermedad renal parenquimatosa difusa.

Se interconsulta al servicio de hematología por sospecha de anemia hemolítica por prueba de Coombs directo positivo y el reporte de frotis de sangre periférica, con glóbulos rojos normocíticos normocrómicos, policromatofilia: 1+, esquistocitos: 1+, anisocitosis: 3+. La especialidad considera que la anemia normocítica normocrómica no es de origen autoinmune, pero dada la progresión agresiva de la clínica se deben descartar procesos neoplásicos hematolinfoides, por lo que solicita estudios de médula ósea y electroforesis de proteínas, con

reporte de ausencia de pico monoclonal en electroforesis de proteínas. Con estos resultados el servicio de hematología descarta la patología neoplásica como causa de la anemia.

Se recibe reporte de biopsia renal: parénquima renal con siete glomérulos: cuatro de ellos con esclerosis global y los tres viables con proliferación extracapilar en fase fibrocelular, con proliferación endocapilar y atrapamiento de leucocitos; no hay necrosis ni cariorrexis. Los túbulos presentan atrofia del 20 %, asociada a fibrosis en el mismo porcentaje, con infiltrado inflamatorio mononuclear difuso. En los vasos no hay trombosis, vasculitis ni granulomas. La inmunofluorescencia de 14 glomérulos, 2 esclerosados IgG línea basal Fib, C1q, c3 negativo, acúmulos focales en glomérulos esclerosados IgM, IgA negativo, kappa lineal en un glomérulo, lambda lineal en un glomérulo, albúmina negativo. Los hallazgos muestran una glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauciinmune con cambios de cronicidad.

Luego de finalizados los pulsos con esteroide se continúa el manejo con prednisolona (dosis de 30 mg/día/vo) y se adiciona manejo citostático con rituximab (dosis de 375 mg/mt2/semana) durante 4 semanas. A dos días de iniciada la terapia oral con prednisolona, la paciente presenta alteración del estado de conciencia asociada a la elevación de azoados, considerándose que cursa con encefalopatía urémica (BUN 118 mg/dl, creatinina 3,4 mg/dl). De allí que se indique el inicio de terapia de reemplazo renal, en modalidad de hemodiálisis convencional, con una duración entre 3 y 4 horas diarias. El procedimiento se realizó diariamente, logrando mejorar el estado de conciencia y los signos de sobrecarga hídrica. La paciente se logra extubar al cuarto día de terapia de reemplazo renal; su evolución es satisfactoria y se da egreso de UCI a salas de hospitalización general, donde se continúa terapia dialítica de forma interdiaria, terapia inmu-

nosupresora con prednisolona y dosis programadas de rituximab.

El estudio de patología confirma el diagnóstico: vasculitis de pequeño vaso tipo Granulomatosis de Wegener. Se da salida por estabilización de cuadro y se continúa con el tratamiento ambulatorio de terapia de reemplazo renal más prednisolona (dosis de 30 mg/día vía oral).

Revisión de la literatura y discusión

Etiopatogenia

La GW generalmente inicia como una enfermedad granulomatosa de las vías respiratorias que progresa a una vasculitis sistémica, lo que sugiere una respuesta inmune mediada por células aberrantes a los antígenos (exógenos o endógenos), resultando en la formación de granulomas.

La etiopatogenia autoinmune es compleja, dado que implica la generación de ANCA contra la proteínasa 3 (PR3) en aproximadamente el 80 % de los pacientes y contra la mieloperoxidasa (MPO) en aproximadamente el 10 %. Los anticuerpos contra el lisosoma asociado a membrana de proteína-2 (LAMP-2) también pueden desempeñar un papel en la patogénesis a través de un proceso de mimetismo molecular. Modelos in vitro y en animales, que utilizan diferentes enfoques, apoyan el concepto de que una interacción de PR3-ANCA con PR3 liberado de gránulos azurófilos y expresados en la superficie celular de neutrófilos TNF- α -activados, resultan en la desgranulación prematura de los neutrófilos, con el subsecuente daño endotelial y el reclutamiento de leucocitos².

De otra parte, las infecciones (en especial por *Staphylococcus aureus*), el medio ambiente, y algunos químicos, tóxicos o fármacos, han sido sugeridos como desencadenantes de la enfermedad en personas con predisposición genética⁷.

Manifestaciones clínicas

El espectro de presentación tiende a ser muy heterogéneo, siendo más común la presentación en oídos, nariz y garganta⁸. Las manifestaciones clínicas varían a menudo con el estadio de la enfermedad y el grado de afectación del órgano⁹. En la **Tabla 1** se presentan los sistemas comprometidos, así como la afectación y frecuencia de presentación.

La enfermedad renal en ocasiones es la manifestación inicial, o se presenta durante el curso de la

enfermedad. Puede progresar desde formas asintomáticas y leves a glomerulonefritis fulminante en cuestión de días o semanas, lo que resulta en insuficiencia renal terminal; incluso, con la terapia adecuada, la afectación puede conducir a insuficiencia renal crónica¹⁰. De allí que hasta un 30% de los pacientes con enfermedad renal moderada a severa al momento del diagnóstico necesitarán terapia de reemplazo renal. Entre el 40 % y el 70 % de los pacientes puede recuperar la función renal, luego del tratamiento de inducción¹¹.

Tabla 1.

Órgano o sistema afectado en pacientes con granulomatosis de Wegener

Órgano o sistema afectado	Compromiso	Frecuencia de presentación
Tracto respiratorio superior	Sinusitis crónica Otitis media crónica Mastoiditis Formación de costras nasales Obstrucción y epistaxis Perforación del tabique nasal	Hasta el 90 % de los pacientes presenta una o más de estas manifestaciones.
Oídos y ojos	Pérdida conductiva y neurosensorial de la audición Escleritis y episcleritis Queratitis ulcerativa Proptosis	28 % a 58 %
Boca	Lesiones ulcerosas crónicas de la mucosa oral Gingivitis	--
Pulmonares	Nódulos Infiltrados pulmonares Lesiones cavitarias Hemoptisis franca	Entre 6 % y 85 %
Riñón	Glomerulonefritis rápidamente proliferativa Hematuria	Entre 38 % y 100%
Piel	Nódulos cutáneos sobre las superficies extensoras de las articulaciones Lesiones cutáneas necrotizantes Púrpura palpable	Entre 30 % y 46 %
Sistema nervioso	Mononeuritis múltiple y neuropatías periféricas Inflamación de las meninges (paquimeningitis) Cefalea Afectación del SNC	Entre 7 % y 40 %
Musculo esquelético	Monoartritis o poliartritis (no deformante)	60 %
	Miocarditis	Muy raro

Fuente:

Para medir la actividad de la enfermedad se ha planteado la utilización de herramientas como el score de Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with Polyangiitis (BVAS/GPA), que categoriza el compromiso de órganos y la actividad de la enfermedad en cada sistema, definiendo actividad como las anormalidades provocadas por la enfermedad de reciente diagnóstico o por el empeoramiento en las últimas cuatro semanas. Evalúa la actividad de la enfermedad en un punto de tiempo determinado como la suma de las manifestaciones del sistema de órganos individuales, definido por una lista de 34 elementos ponderados causados por la enfermedad activa con respecto a si los síntomas son nuevos, peores o persistentes. Para la evaluación, cada uno de los 34 artículos se clasifica como sea, mayor o menor, dependiendo de la amenaza inmediata para la vida o el órgano, con una calificación de 3 a 1 y una puntuación máxima combinada de 68. Los valores en ascenso de este score son un predictor negativo de supervivencia.

Cuando se evalúa la actividad de la enfermedad, se debe considerar lo inherente a la *enfermedad activa* y lo relacionado con el *daño permanente* ocasionado por la enfermedad. Las anormalidades producidas por la vasculitis que persisten por más de cuatro semanas se denominan *enfermedad persistente* y dan origen al daño que se define como los cambios irreversibles resultantes de la cicatrización y presentes por lo menos durante tres meses.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos sugestivos. El patrón de oro es el estudio histológico en donde se observa vasculitis necrotizante de pequeños vasos e inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas.

La identificación histopatológica rara vez se hace en las etapas tempranas de la GW. En pacientes con síntomas clínicos en los que la biopsia no es posible

o no diagnóstica, la evaluación de ANCA positivo ayuda en el diagnóstico de estos casos. Los ANCA son anticuerpos cuyos objetivos son los dos componentes principales de los granulocitos neutrófilos: PR3 serina y mieloperoxidasa. Los anticuerpos anti-PR3 serina son prácticamente patognomónicos de la GW, mientras que los anticuerpos anti-mieloperoxidasa son más sugestivos de otras vasculitis necrotizante primaria, principalmente poliangeítis microscópica².

Hay dos tipos de pruebas para detectar ANCA: inmunofluorescencia y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). La inmunofluorescencia distingue entre anti-PR3 y anti-mieloperoxidasa sobre la base de su patrón de tinción: la primera se asocia con c-ANCA y la segunda con p-ANCA. La estimación de los títulos de ANCA en el suero usando técnicas de inmunofluorescencia proporciona un diagnóstico confiable, a menudo sin necesidad de biopsia positiva. La sensibilidad de los títulos de c-ANCA depende de la actividad de la enfermedad². El 20 % de los pacientes con GW activo presentan ANCA negativo. Este porcentaje aumenta hasta el 30 % en las formas localizadas de la enfermedad².

Tratamiento

Las terapias actuales minimizan la inflamación local y sistémica y pueden preservar la función del órgano. Los agentes inmunosupresores se combinan con manejo de soporte, que incluye: la compensación de la disfunción orgánica (tratamiento de la hipertensión o de diálisis); tratar o prevenir la comorbilidad (infección, osteoporosis o cataratas); empeoramiento de comorbilidad preexistente (empeoramiento de enfermedad cardíaca isquémica o la obesidad), o el desarrollo de nuevas patologías. El abordaje del paciente debe incluir la evaluación de la severidad y el contexto en que se produce la enfermedad. En la **Tabla 2** se presentan los tratamientos inmunosupresores utilizados.

En general, los pacientes con GW responden bien a la terapia inmunosupresora con ciclofosfamida o metotrexato, asociado con glucocorticoides¹².

La dosis recomendada actual de ciclofosfamida es de 1,5 a 2 mg/kg/día y de 1 mg/kg/día de prednisona oral¹³.

Tabla 2.

Medicamentos frecuentemente utilizados en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener

Terapia	Fase	Dosis	Eventos adversos
Glucocorticoide	Inducción y mantenimiento	1mg/kg/día	Aumento de peso Hiperglucemia Cambios de humor Riesgo de infección Cataratas Hipertensión Osteoporosis Síndrome de Cushing
Ciclofosfamida	Inducción	1,5 a 2 mg/kg/dosis día; 6 a 10 dosis	Citopenias Náuseas y vómitos Diarrea Pérdida de cabello Teratogénesis Cistitis hemorrágica Riesgo a largo plazo de infertilidad y de tumores malignos
Plasmaféresis	Inducción	Entre 7 y 10 intercambios (4 l cada uno) en los primeros 10 días de terapia de inducción	Riesgo de sepsis, especialmente si se combina con ciclofosfamida Riesgo potencial de infección viral si el uso de productos sanguíneos infectados
Metotrexate	Inducción o mantenimiento	15-25 mg/semanal, oral o subcutáneo	Náusea Diarrea Úlceras en la boca Pérdida de cabello Citopenia Disfunción hepática
Micofenolato mofetil	Inducción o mantenimiento	2-3 g por día	Náusea Diarrea Úlceras en la boca Pérdida de cabello Citopenia Disfunción hepática

Azatioprina	Inducción y mantenimiento	2 mg/kg/día	Náusea Diarrea Úlceras en la boca Pérdida de cabello Citopenia Disfunción hepática Tumores de piel, no melanoma
Ciclosporina	Mantenimiento	2 mg/kg/día	Náusea Diarrea Hiperplasia gingival Gingival hiperplasia Hipertricosis facial Citopenia Disfunción renal Hipertensión
Inmunoglobulina intravenosa	Inducción	2-4 mg/kg/día, dividida en dos dosis	Riesgo potencial de transmisión de infección viral Reacción alérgica en pacientes con deficiencia de IgA Cefalea Flush Fiebre Escalofríos Fatiga Náusea y diarrea
Rituximab	Inducción o mantenimiento	2 g/kg, dosis única o dividido en 5 días	Neutropenia Hipogammaglobulinemia Infecciones Potencial para la reactivación viral Desarrollo de otras enfermedades autoinmunes

Fuente: Modificado de Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. *Surv Ophthalmol.* 2010; 55:429-44²².

Los pacientes reciben tratamiento de inducción intensivo seguido de terapia de mantenimiento. La mayoría de los pacientes requerirán terapia adicional para controlar comorbilidad y limitar la toxicidad del fármaco. Los tratamientos de inducción se pueden repetir para la recaída; sin embargo, puede ser necesario cambiar el tipo de inducción debido a la toxicidad o la pobre respuesta inicial.

Durante la etapa de remisión de la enfermedad, a lo largo del primer mes, la prednisona se titula hasta 5 mg/semana. Este régimen debe seguirse por un año después de la remisión completa, para luego reducirse gradualmente hasta suspender. La remisión completa puede tardar desde algunos meses hasta 1 o 2 años, con un tiempo medio de 12 meses. Con

el uso del esquema de ciclofosfamida y corticosteroides se observa mejoría significativa en más del 90 % de los pacientes, logrando la remisión de la enfermedad en el 75 % de los casos. No obstante, se han observado recaídas hasta en el 50 % de los pacientes en remisión¹³.

El metotrexate y la azatioprina han sido utilizados en la fase de recuperación con buena respuesta; sin embargo, el metotrexate no debe utilizarse en pacientes con tasa de filtración glomerular de 50 ml/min o menor. También se han utilizado con frecuencia bolos de glucocorticoides para controlar reactivaciones. El micofenolato, la deoxispergualina y la leflunomida son otros fármacos que han demostrado ser prometedores en el mantenimiento de la remisión.

El Rituximab ha sido recientemente utilizado durante la inducción y remisión. En el 2014 el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda la utilización de Rituximab con glucocorticoide en los siguientes casos: si el tratamiento con ciclofosfamida excede la dosis acumulada máxima, si está contraindicada o no es bien tolerada; si se prevé una posible alteración de la fertilidad; si la enfermedad se ha mantenido activa o ha progresado pese de un curso de 3 a 6 meses de tratamiento; si la persona ha tenido neoplasia urotelial¹⁴. Estas recomendaciones fueron tomadas a partir dos estudios: RAVE y RITUXVAS^{15,16}. En el estudio RITUXVAS se reclutaron pacientes con afectación renal, quienes fueron aleatoriamente asignados a rituximab más ciclofosfamida (n = 33) o ciclofosfamida (n = 11). Ambos grupos recibieron metilprednisolona por vía intravenosa (1 g) y un glucocorticoide oral (1 mg/kg/día inicialmente, reduciendo a 5 mg/día en el final de los 6 meses).

Los pacientes en el grupo rituximab recibieron infusiones de 375 mg/m² por semana, durante 4 semanas, y ciclofosfamida intravenosa de 15 mg/kg, con la primera y tercera infusión de rituximab. Los pacientes en el grupo rituximab no recibieron

tratamiento de mantenimiento. Los pacientes en el grupo de control recibieron ciclofosfamida intravenosa (15 mg/kg durante 3 a 6 meses, 6 a 10 dosis en total), seguido de azatioprina (2 mg/kg/día) como mantenimiento. También se les permitió el tratamiento con rituximab o ciclofosfamida, si los pacientes recaían.

La remisión sostenida se produjo en el 76 % de los pacientes en el grupo de rituximab más ciclofosfamida y en el 82 % de los pacientes del grupo de ciclofosfamida. La diferencia absoluta en remisión sostenida con rituximab más ciclofosfamida, en comparación con ciclofosfamida, fue de -6% (IC del 95 % -33 a 21). Entre los pacientes que todavía estaban en el estudio a los 12 meses, el 93 % de los del grupo de rituximab más ciclofosfamida y el 90 % de los pacientes del grupo de ciclofosfamida estaban en remisión sostenida. No se encontró beneficio del rituximab sobre otros inmunomoduladores.

Otro ensayo clínico aleatorio comparó el tratamiento durante la fase de remisión del rituximab (n=57) y la azatioprina (n=58), luego de recibir manejo con ciclofosfamida y glucocorticoide. Los grupos recibieron 500 mg de rituximab en los días 0 y 14 y en los meses 6, 12 y 18 después del ingreso al estudio o azatioprina todos los días hasta el mes 22. Los autores demostraron la superioridad del rituximab (29 % frente a 3 % p=0,000), con frecuencia similar de eventos adversos en ambos grupos (n=25) (17).

La Guía de práctica clínica: vasculitis asociada a ANCA con compromiso renal realiza recomendaciones acerca del tratamiento de en GW sistémicas severas¹⁸, basándose en el tratamiento combinado: pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida como el tratamiento de primera línea para alcanzar la remisión. Asimismo, no recomienda el uso de ciclofosfamida a largo plazo, dado el mayor riesgo de recaídas; también señala que se debe tener en cuenta el recuento de glóbulos blancos pre y posinfusión. La recomendación del uso de rituximab es la misma

que la presentada en las guías NICE. El uso de metotrexate y glucocorticoide puede darse como alternativa a la ciclofosfamida en diagnóstico temprano sistémico y $FG > 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ de superficie corporal, pero es menos eficaz en el control de la enfermedad (recaídas) durante el mantenimiento. En insuficiencia renal y/o hepática el uso de metotrexate está contraindicado, siendo en estos casos el micofenolato más glucocorticoide una opción terapéutica alternativa. La plasmaféresis, como terapia coadyuvante, estaría indicada en casos severos con glomerulonefritis rápidamente proliferativa, a fin de mejorar la supervivencia renal o requerimiento dialítico y/o hemorragia pulmonar.

Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) han demostrado eficacia terapéutica potente en pacientes con vasculitis ANCA positiva; son consideradas como una alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad refractaria o en pacientes en los que la terapia convencional está contraindicada, por ejemplo, cuando hay presencia de infección, en pacientes gravemente enfermos o durante el embarazo. En el momento no se encuentran guías acerca de la duración, frecuencia o dosis óptima de IgIV; algunos autores utilizan este régimen con base en pequeñas series publicadas, asociándolo a corticoides, hasta que los agentes inmunosupresores ya no se encuentren contraindicados⁸.

Una revisión Cochrane identificó un ensayo clínico aleatorio (ECA) al que concurren 34 participantes que fueron asignados para recibir IgIV (un ciclo único de $400\text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ durante 5 días) o placebo, además de azatioprina y corticoide sistémico para el mantenimiento de la remisión¹⁹. Se encontró que no hubo diferencias significativas al comparar IgIV adyuvante con placebo adyuvante en los desenlaces mortalidad, en eventos adversos graves, en el tiempo hasta la recaída y en la infección. La disminución en la severidad de la enfermedad derivada de los síntomas informados por los pacientes, fue ligeramente mayor en el grupo de IgIV que en el grupo placebo, al mes y a los tres meses. También hubo un aumento significativo en el total de eventos

adversos en el grupo de IgIV (riesgo relativo: 3,50; IC del 95 %: 1,44 a 8,48; $p < 0,01$). Los autores concluyeron que el ECA no suministra evidencia suficiente que permita asegurar que la terapia adyuvante con IgIV proporciona una ventaja terapéutica, comparada con la combinación de esteroides e inmunosupresores para pacientes con GW.

La plasmaféresis ha sido reconocida como un tratamiento de segunda línea. De acuerdo con la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA, por sus siglas en inglés), la plasmaféresis es una indicación de clase I para GW en los casos dependientes de diálisis y categoría III en los casos no dependientes de diálisis²⁰. Malhotra, et al²¹ reportaron el caso de un paciente no dependiente de diálisis en el que se realiza tratamiento conjunto de plasmaféresis con rituximab, y se logra alcanzar la remisión luego de no responder a la terapia con altas dosis de ciclofosfamida. En este paciente, al no presentar mejoría con ciclofosfamida, se decidió iniciar rituximab. Sin embargo, como el pico de acción de rituximab se produce a las 3-4 semanas después de la administración, se inició plasmaféresis para manejo del período agudo y crítico.

La Velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles de c-ANCA se utilizan para vigilar la actividad de la enfermedad y el diagnóstico precoz de la recidiva; sin embargo, existe discusión acerca de su verdadera utilidad.

La GW puede asociarse a una mortalidad temprana, especialmente en pacientes con compromiso renal que no reciben tratamiento inmunomodulador temprano. Varias modalidades de tratamiento se han empleado dependiendo de los órganos y sistemas comprometidos. Aunque se recomienda como terapia inicial el uso de ciclofosfamida más esteroide sistémico, los eventos adversos y la alta tasa de recaída no dejan de manifiesto que sea la mejor terapia para uso sistemático; es más, no están bien definidas las dosis y duración de las mismas.

En nuestro paciente se observó una clásica presentación de compromiso crónico de las vías aéreas,

la afectación pulmonar bilateral y la insuficiencia renal progresiva. Los hallazgos clínicos y paraclínicos arrojaron un compromiso infeccioso sistémico, que pudo agravar el compromiso renal. El escalonamiento antibiótico empírico fue el adecuado, de acuerdo a las recomendaciones institucionales; sin embargo, la sospecha de enfermedad autoinmune formulada por el servicio de nefrología tienen un impacto importante y significativo en la evolución de la paciente. Aunque el uso de ciclofosfamida se considera el tratamiento de primera línea, es importante valorar el contexto de cada paciente (individualizar). En nuestro caso se decidió el uso de rituximab para evitar el compromiso de la inmunidad celular, dado que la paciente manifestó neutropenia.

El mantenimiento óptimo de la remisión en Granulomatosis con poliangiitis (GPA) y otras Vasculitis asociadas a ANCA (AAV) sigue siendo un tema de debate. Debido al compromiso renal, consideramos que el tratamiento con rituximab en nuestro paciente es una excelente elección que se encuentra acorde con lo revisado en la literatura, representado menor riesgo de recaída y de complicaciones secundarias.

El tratamiento de la vasculitis ha mejorado, pero hasta que se pueda controlar por completo o curar la enfermedad, sigue siendo insatisfactorio. Es posible prevenir la mortalidad temprana y se han reducido los efectos inmediatos de la vasculitis activa en la función del órgano. Sin embargo, nuestro objetivo es ampliar aún más la probabilidad de supervivencia, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes que sobreviven a las presentaciones severas, asegurando que se minimiza la actividad de la enfermedad y el daño, la toxicidad del fármaco y el deterioro de la calidad de vida.

Conclusiones

El compromiso renal en pacientes con GW es común y puede llegar a ser letal. Una alta proporción de los pacientes puede llegar a requerir terapia de reemplazo renal, aunque gran parte logra retornar a

una función renal normal. No están claros los factores que se asocian al retorno de función renal normal, pero sí se ha descrito que depende de manejos tempranos y a altas dosis de inmunomoduladores.

Ahora, con relación a los esquemas de tratamiento, se han basado en ensayos clínicos con un pequeño número de participantes y en estudios observacionales con riesgo de sesgo, por lo que el tratamiento ideal (menor tasa de recaída, menores efectos adversos, menor mortalidad, mayor curación) todavía no está completamente definido. El rituximab es un medicamento que se está utilizando a mayor escala que otros tratamientos convencionales, con efectividad adecuada y menores efectos secundarios en estos pacientes. Cabe señalar que dos guías de práctica clínica tienen recomendaciones claras acerca de sus usos, aunque tales recomendaciones no aplican a todos los pacientes, en especial para el caso manejado en nuestra institución. Es por ello que consideramos que se requieren más estudios que evalúen el tratamiento con rituximab en pacientes con compromiso severo y otras comorbilidades.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Declaramos en el presente manuscrito no tener conflictos de interés y que la publicación del mismo se hace con fin de aportar al conocimiento de la comunidad médica y científica.

Referencias

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb;37(2):187-92.
2. Iannella G, Greco A, Granata G, Manno A, Pasquariello B, Angeletti D, et al. Granulomatosis with polyangiitis and facial palsy: Literature review and insight in the autoimmune pathogenesis. *Autoimmun Rev.* 2016 Jul;15(7):621-31.
3. Liu X, Cui Y, Li Y, Wang C, Zhao H, Han J. Using inpatient data to estimate the prevalence of Wegener's granulomatosis in China. *Intractable Rare Dis Res.* 2016 Feb;5(1):31-5.
4. Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4):483-9.
5. Romeu M, Couchoud C, Delarozzière JC, Burtey S, Chiche L, Harlé JR, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM.* 2014 Jul;107(7):545-55.
6. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitis (AAV). *Autoimmun Rev.* 2013 Feb;12(4):483-6.
7. Kronbichler A, Kerschbaum J, Mayer G. The Influence and Role of Microbial Factors in Autoimmune Kidney Diseases: A Systematic Review. *J Immunol Res.* 2015;ID:858027.
8. Guidelli GM, Tenti S, Pascarelli NA, Galeazzi M, Fioravanti A. Granulomatosis with polyangiitis and intravenous immunoglobulins: a case series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015 Aug;14(8):659-64.
9. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Kręcicki T. Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: A Review of Current Knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016 Mar;9(1):8-13.
10. Shafiei K, Luther E, Archie M, Gulick J, Fowler MR. Wegener granulomatosis: case report and brief literature review. *J Am Board Fam Pract.* 2003 Nov-Dec;16(6):555-9.
11. Lee T, Gasim A, Derebail VK, Chung Y, McGregor JG, Lionaki S, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 May;9(5):905-13.
12. Cavoli GL, Ferrantelli A, Bono L, Tortorici C, Passantino R, Rotolo U. Kidney involvement in a Wegener granulomatosis case. *Indian J. Med Sci.* 2012 Sep-Oct;66(9-10):238-40.
13. Sada K-e, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, et al. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1-12.
14. Latimer N, Carroll C, Wong R, Tappenden P, Venning M, Luqmani R. Rituximab in Combination with Corticosteroids for the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2014 Dec;32(12):1171-83.
15. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul;363(3):211-20.

16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; Jul;363(3):221-32.
17. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov;371(19):1771-80.
18. Vázquez V, Fayad A, González G, Quevedo AS, Sindín JR. Vasculitis asociada a ANCA con compromiso renal. *Guía de Práctica Clínica. Medicina (Buenos Aires).* 2015;75(Suplemento I):1-38.
19. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul;(3): CD007057.
20. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML y col. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the american society for apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013 Jul;28(3):145–284.
21. Malhotra S, Dhawan HK, Sharma RR, Marwaha N, Sharma A. Successful Management of Refractory Dialysis Independent Wegener's Granulomatosis with Combination of Therapeutic Plasma Exchange and Rituximab. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016 Jun;32(Suppl 1):332-4.
22. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: Clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol.* 2010; 55:429-44.

Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic

Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia

Csaba P. Kovesdy^{1,2}, Susan Furth³, Carmine Zoccali⁴
on behalf of the World Kidney Day Steering Committee*

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, United States

²Nephrology Section, Memphis VA Medical Center, Memphis, TN, United States

³Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States

⁴CNR - IFC Clinical Epidemiology and Pathophysiology of Renal Diseases and Hypertension, Reggio Calabria, Italy

Abstract

Obesity has become a worldwide epidemic, and its prevalence has been projected to grow by 40% in the next decade. This increasing prevalence has implications for the risk of diabetes, cardiovascular disease and also for Chronic Kidney Disease. A high body mass index is one of the strongest risk factors for new-onset Chronic Kidney Disease. In individuals affected by obesity, a compensatory hyperfiltration occurs to meet the heightened metabolic demands of the increased body weight. The increase in intraglomerular pressure can damage the kidneys and raise the risk of developing Chronic Kidney Disease in the long-term. The incidence of obesity-related glomerulopathy has increased ten-fold in recent years. Obesity has also been shown to be a risk factor for nephrolithiasis, and for a number of malignancies including kidney cancer. This year the World Kidney Day promotes education on the harmful consequences of obesity and its association with kidney disease, advocating healthy lifestyle and health policy measures that makes preventive behaviors an affordable option.

Key words: Obesity, chronic kidney disease, nephrolithiasis, kidney cancer, prevention.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.262>

Resumen

La obesidad se ha convertido en una epidemia mundial, y se ha proyectado que su prevalencia se incrementará en un 40% en la próxima década. Esta creciente prevalencia supone implicaciones tanto para el riesgo de desarrollo de diabetes y enfermedades cardiovasculares como para el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica. Un elevado índice de masa corporal es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica. En individuos afectados por la obesidad, tiene lugar una hiperfiltración compensatoria necesaria para alcanzar la alta demanda metabólica secundaria al aumento del peso corporal. El incremento de la presión intraglomerular puede generar daño renal y elevar el riesgo de desarrollar Enfermedad Renal Crónica a largo plazo. La incidencia de glomerulopatía asociada a obesidad se ha incrementado 10 veces en los últimos años. Así mismo se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de nefrolitiasis y un número de neoplasias, incluyendo cáncer renal. Este año, el Día Mundial del Riñón promueve la educación a cerca de las consecuencias nocivas de la obesidad y su asociación con la enfermedad renal, abogando por un estilo de vida saludable y la implementación de políticas públicas de salud que promuevan medidas preventivas alcanzables.

Palabras clave: obesidad, enfermedad renal crónica, nefrolitiasis, cáncer renal, prevención

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.262>



Referenciar este artículo: Kovesdy Csaba, Furth Susan, Zoccali Carmine, et al. *Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Mohammed Benganem-Gharbi, Rik Bollaert, Sophie Dupuis, Timur Erk, Kamyar Kalantar-Zadeh, Csaba Kovesdy, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Elena Zakharova. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 112 - 121.

Correspondence: World Kidney Day, International Society of Nephrology, in collaboration with International Federation of Kidney Foundation, Rue de Fabriques 1B, 1000, Brussels, myriam@worldkidneyday.org

Received: 01-12-16 • Accepted: 02-02-17 • On line: 07-02-17

Introduction

In 2014, over 600 million adults worldwide, 18 years and older, were obese. Obesity is a potent risk factor for the development of kidney disease. It increases the risk of developing major risk factors for Chronic Kidney Disease (CKD), like diabetes and hypertension, and it has a direct impact on the development of CKD and end-stage renal disease (ESRD). In individuals affected by obesity, a (likely) compensatory mechanism of hyperfiltration occurs to meet the heightened metabolic demands of the increased body weight. The increase in intraglomerular pressure can damage the kidney structure and raise the risk of developing CKD in the long-term.

The good news is that obesity, as well as the related CKD, are largely preventable. Education and awareness of the risks of obesity and a healthy lifestyle, including proper nutrition and exercise, can dramatically help in preventing obesity and kidney disease. This article reviews the association of obesity with kidney disease on the occasion of the 2017 World Kidney Day.

Epidemiology of obesity in adults and children

Over the last 3 decades, the prevalence of overweight and obese adults ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) worldwide has increased substantially.¹ In the US, the age-adjusted prevalence of obesity in 2013-2014 was 35% among men and 40.4% among women². The problem of obesity also affects children. In the US in 2011-2014, the prevalence of obesity was 17% and extreme obesity 5.8% among youth 2-19 years of age. The rise in obesity prevalence is also a worldwide concern,^{3,4} as it is projected to grow by 40% across the globe in the next decade. Low- and middle-income countries are now showing evidence of transitioning from normal weight to overweight and obesity as parts of Europe and the United States did decades ago⁵. This increasing prevalence of obesity has implications for cardiovascular di-

sease (CVD) and also for CKD. A high body mass index (BMI) is one of the strongest risk factors for new-onset CKD^{6,7}.

Definitions of obesity are most often based on BMI (i.e. weight [kilograms] divided by the square of his or her height [meters]). A BMI between 18.5 and 25 kg/m^2 is considered by the World Health Organization (WHO) to be normal weight, a BMI between 25 and 30 kg/m^2 as overweight, and a BMI of $>30 \text{ kg/m}^2$ as obese. Although BMI is easy to calculate, it is a poor estimate of fat mass distribution, as muscular individuals or those with more subcutaneous fat may have a BMI as high as individuals with larger intraabdominal (visceral) fat. The latter type of high BMI is associated with substantially higher risk of metabolic and cardiovascular disease. Alternative parameters to more accurately capture visceral fat include waist circumference (WC) and a waist hip ratio (WHR) of $>102 \text{ cm}$ and 0.9, respectively, for men and $>88 \text{ cm}$ and >0.8 , respectively, for women. WHR has been shown to be superior to BMI for the correct classification of obesity in CKD.

Association of obesity with CKD and other renal complications

Numerous population based studies have shown an association between measures of obesity and both the development and the progression of CKD (**Table 1**). Higher BMI is associated with the presence⁸ and development⁹⁻¹¹ of proteinuria in individuals without kidney disease. Furthermore, in numerous large population-based studies, higher BMI appears associated with the presence^{8,12} and development of low estimated GFR,^{9,10,13} with more rapid loss of estimated GFR over time,¹⁴ and with the incidence of ESRD¹⁵⁻¹⁸. Elevated BMI levels, class II obesity and above, have been associated with more rapid progression of CKD in patients with pre-existing CKD¹⁹. A few studies examining the association of abdominal obesity using WHR or WC with CKD, describe an association between higher girth and albuminuria²⁰, decreased GFR⁸ or incident ESRD²¹ independent of BMI level.

Table 1.
Studies examining the association of obesity with various measures of CKD

Study	Patients	Exposure	Outcomes	Results	Comments
Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) Study ⁸	7,676 Dutch individuals without diabetes	Elevated BMI (overweight and obese*), and central fat distribution (waist-hip ratio)	-Presence of urine albumin 30-300 mg/24h -Elevated and diminished GFR	-Obese + central fat: higher risk of albuminuria -Obese +/- central fat: higher risk of elevated GFR -Central fat +/- obesity associated with diminished filtration	Cross sectional analysis
Multinational study of hypertensive outpatients ²⁰	20,828 patients from 26 countries	BMI and waist circumference	Prevalence of albuminuria by dip stick	Higher waist circumference associated with albuminuria independent of BMI	Cross sectional analysis
Framingham Multi-Detector Computed Tomography (MDCT) cohort ²²	3,099 individuals	Visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT)	Prevalence of UACR >25 mg/g in women and >17 mg/g in men	VAT associated with albuminuria in men, but not in women	Cross sectional analysis
CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study ¹¹	2,354 community-dwelling individuals with normal kidney function aged 28-40 years	-Obesity (BMI >30 kg/m ²) -Diet and lifestyle-related factors	Incident microalbuminuria	Obesity (OR 1.9) and unhealthy diet (OR 2.0) associated with incident albuminuria	Low number of events
Hypertension Detection and Follow-Up Program ¹⁰	5,897 hypertensive adults	Overweight and obese BMI* vs. normal BMI	Incident CKD (1+ or greater proteinuria on urinalysis and/or an eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)	Both overweight (OR 1.21) and obesity (OR 1.40) associated with incident CKD	Results unchanged after excluding diabetics
Framingham Offspring Study ⁹	2,676 individuals free of CKD stage 3	High vs. normal BMI*	-Incident CKD stage 3 -Incident proteinuria	-Higher BMI not associated with CKD3 after adjustments -Higher BMI associated with increased odds of incident proteinuria	Predominantly white, limited geography
Physicians' Health Study ¹³	11,104 initially healthy men in US	-BMI quintiles -Increase in BMI over time (vs. stable BMI)	Incident eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	-Higher baseline BMI and increase in BMI over time both associated with higher risk of incident CKD	Exclusively men
Nation-wide US Veterans Administration cohort ¹⁴	3,376,187 US veterans with baseline eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ²	BMI categories from <20 to >50 kg/m ²	Rapid decline in kidney function (negative eGFR slope of >5 mL/min/1.73 m ²)	BMI >30 kg/m ² associated with rapid loss of kidney function	Associations more accentuated in older individuals
Nation-wide population-based study from Sweden ¹²	926 Swedes with moderate/advanced CKD compared to 998 controls	BMI ≥25 vs. <25 kg/m ²	CKD vs. no CKD	Higher BMI associated with 3x higher risk of CKD	-Risk strongest in diabetics, but also significantly higher in non-diabetics -Cross sectional analysis
Nation-wide population based study in Israel ¹⁷	1,194,704 adolescent males and females examined for military service	Elevated BMI (overweight and obesity) vs. normal BMI*	Incident ESRD	Overweight (HR 3.0) and obesity (HR 6.89) associated with higher risk of ESRD	Associations strongest for diabetic ESRD, but also significantly higher for non-diabetic ESRD
The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT-1) ¹⁵	74,986 Norwegian adults	BMI categories*	Incidence of ESRD or renal death	BMI >30 kg/m ² associated with worse outcomes	Associations not present in individuals with BL <120/80 mmHg
Community-based screening in Okinawa, Japan ¹⁶	100,753 individuals >20 years old	BMI quartiles	Incidence of ESRD	Higher BMI associated with increased risk of ESRD in men, but not in women	Average BMI lower in Japan compared to Western countries
Nation-wide US Veterans Administration cohort ¹⁹	453,946 US veterans with baseline eGFR <60 mL/min per 1.73 m ²	BMI categories from <20 to >50 kg/m ²	-Incidence of ESRD -Doubling of serum creatinine -Slopes of eGFR	Moderate and severe obesity associated with worse renal outcomes	Associations present but weaker in patients with more advanced CKD
Kaiser Permanente Northern California ¹⁸	320,252 adults with and without baseline CKD	Overweight, class I, II and extreme obesity; vs. normal BMI*	Incidence of ESRD	Linearly higher risk of ESRD with higher BMI categories	Associations remained present after adjustment for DM, hypertension and baseline CKD
REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study ²¹	30,239 individuals	Elevated waist circumference or BMI	Incidence of ESRD	BMI above normal not associated with ESRD after adjustment for waist circumference -Higher waist circumference associated with ESRD	Association of waist circumference with ESRD became on-significant after adjustment for comorbidities and baseline eGFR and proteinuria

*Normal weight: BMI 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight: BMI 25.0 to 29.9 kg/m²; class I obesity: BMI 30.0 to 34.9 kg/m²; class II obesity: BMI 35.0 to 39.9 kg/m²; class III obesity: BMI ≥40 kg/m²

BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; UACR, urine albumin-creatinine ratio.

Higher visceral adipose tissue measured by computed tomography has been associated with a higher prevalence of albuminuria in men²². The observation of a BMI-independent association between abdominal obesity and poorer renal outcomes is also described in relationship with mortality in patients with ESRD²³ and kidney transplant²⁴, and suggests a direct role of visceral adiposity. In general, the associations between obesity and poorer renal outcomes persist even after adjustments for possible mediators of obesity's cardiovascular and metabolic effects, such as high blood pressure and diabetes mellitus, suggesting that obesity may affect kidney function through mechanisms in part unrelated to these complications (vide infra).

The deleterious effect of obesity on the kidneys extends to other complications such as nephrolithiasis and kidney malignancies. Higher BMI is associated with an increased prevalence²⁵ and incidence^{26;27} of nephrolithiasis. Furthermore, weight gain over time, and higher baseline WC were also associated with higher incidence of nephrolithiasis²⁷. Obesity is associated with various types of malignancies, particularly cancers of the kidneys. In a population-based study of 5.24 million individuals from the UK, a 5 kg/m² higher BMI was associated with a 25% higher risk of kidney cancers, with 10% of all kidney cancers attributable to excess weight²⁸. Another large analysis examining the global burden of obesity on malignancies estimated that 17% and 26% of all kidney cancers in men and women, respectively, were attributable to excess weight²⁹. The association between obesity and kidney cancers was consistent in both men and women, and across populations from different parts of the world in a meta-analysis that included data from 221 studies (of which 17 examined kidney cancers)³⁰. Among the cancers examined in this meta-analysis, kidney cancers had the third highest risk associated with obesity (relative risk per 5 kg/m² higher BMI: 1.24, 95%CI 1.20-1.28, p<0.0001)³⁰.

Mechanisms of action underlying the renal effects of obesity

Obesity results in complex metabolic abnormalities which have wide-ranging effects on diseases affecting the kidneys. The exact mechanisms whereby obesity may worsen or cause CKD remain unclear. The fact that most obese individuals never develop CKD, and the distinction of up to as many as 25% of obese individuals as “metabolically healthy” suggests that increased weight alone is not sufficient to induce kidney damage³¹. Some of the deleterious renal consequences of obesity may be mediated by downstream comorbid conditions such as diabetes mellitus or hypertension, but there are also effects of adiposity which could impact the kidneys directly, induced by the endocrine activity of the adipose tissue via production of (among others) adiponectin³², leptin³³ and resistin³⁴ (Figure 1). These include the development of inflammation³⁵, oxidative stress³⁶, abnormal lipid metabolism³⁷, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system³⁸, and increased production of insulin and insulin resistance^{39;40}.

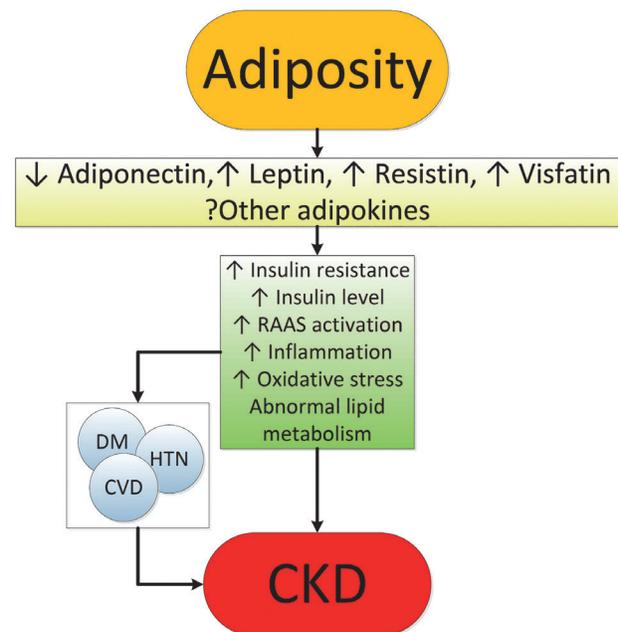


Figure 1. Putative mechanisms of action whereby obesity causes chronic kidney disease.

These various effects result in specific pathologic changes in the kidneys⁴¹ which could underlie the higher risk of CKD seen in observational studies. These include ectopic lipid accumulation⁴² and increased deposition of renal sinus fat^{43,44}, the development of glomerular hypertension and increased glomerular permeability caused by hyperfiltration-related glomerular filtration barrier injury⁴⁵, and ultimately the development of glomerulomegaly⁴⁶, and focal or segmental glomerulosclerosis⁴¹ (**Figure 2**). The incidence of the so-called obesity-related glomerulopathy (ORG) has increased ten-fold between 1986 and 2000⁴¹. Importantly, ORG often presents along with pathophysiologic processes related to other conditions or advanced age, conspiring to result in more accentuated kidney damage in patients with high blood pressure⁴⁷ or in the elderly^{14,39}.

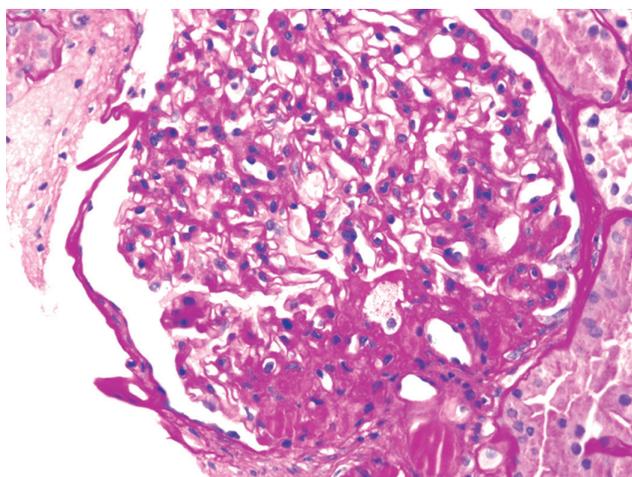


Figure 2. Obesity-related perihilar focal segmental glomerulosclerosis on a background of glomerulomegaly. Periodic Acid-Schiff stain, original magnification 400x.

Obesity is associated with a number of risk factors contributing to the higher incidence and prevalence of nephrolithiasis. Higher body weight is associated with lower urine pH⁴⁸ and increased urinary oxalate⁴⁹, uric acid, sodium and phosphate excretion⁵⁰. Diets richer in protein and sodium may lead to a more acidic urine and decrease in urinary citrate, also contributing to kidney stone risk. The insulin resistance characteristic of obesity may also predispose to nephrolithiasis⁵¹ through its impact on

tubular Na-H exchanger⁵² and ammoniogenesis⁵³, and the promotion of an acidic milieu⁵⁴. Complicating the picture is the fact that some weight loss therapies result in a worsening, rather than an improvement in the risk for kidney stone formation; e.g. gastric surgery can lead to a substantial increase in enteral oxalate absorption and enhanced risk of nephrolithiasis⁵⁵.

The mechanisms behind the increased risk of kidney cancers observed in obese individuals are less well characterized. Insulin resistance, and the consequent chronic hyperinsulinemia and increased production of insulin-like growth factor 1 and numerous complex secondary humoral effects may exert stimulating effects on the growth of various types of tumor cells⁵⁶. More recently, the endocrine functions of adipose tissue⁵⁷, its effects on immunity⁵⁸, and the generation of an inflammatory milieu with complex effects on cancers^{59,60} have emerged as additional explanations.

Obesity in patients with advanced kidney disease: The need for a nuanced approach

Considering the above evidence about the overwhelmingly deleterious effects of obesity on various disease processes, it is seemingly counterintuitive that obesity has been consistently associated with lower mortality rates in patients with advanced CKD^{19,61} and ESRD⁶²⁻⁶³. Similar “paradoxical” associations have also been described in other populations, such as in patients with congestive heart failure⁶⁴, chronic obstructive pulmonary disease⁶⁵, rheumatoid arthritis⁶⁶, and even in old individuals⁶⁷. It is possible that the seemingly protective effect of a high BMI is the result of the imperfection of BMI as a measure of obesity, as it does not differentiate the effects of adiposity from those of higher non-adipose tissue. Indeed, studies that separated the effects of a higher waist circumference from those of higher BMI showed a reversal of the inverse association with mortality²³⁻²⁴. Higher muscle mass has also been shown to explain at least

some of the positive effects attributed to elevated BMI⁶³⁻⁶⁸. However, there is also evidence to suggest that higher adiposity, especially subcutaneous (non-visceral) fat, may also be associated with better outcomes in ESRD patients⁶². Such benefits may indeed be present in patients who have very low short term life expectancy, such as most ESRD patients⁶⁹. Indeed, some studies that examined the association of BMI with time-dependent survival in ESRD have shown a marked contrast between protective short term effects vs. deleterious longer term effects of higher BMI⁷⁰. There are several putative short term benefits that higher body mass could portend, especially to sicker individuals. These include a benefit from the better nutritional status typically seen in obese individuals, and which provides better protein and energy reserves in the face of acute illness, and a higher muscle mass with enhanced antioxidant capacity⁶³ and lower circulating actin and higher plasma gelsolin levels⁷¹, which are associated with better outcomes. Other hypothetically beneficial characteristics of obesity include a more stable hemodynamic status with mitigation of stress responses and heightened sympathetic and renin-angiotensin activity⁷²; increased production of adiponectines⁷³ and soluble tumor necrosis factor alfa receptors⁷⁴ by adipose tissue neutralizing the adverse effects of tumor necrosis factor alfa; enhanced binding of circulating endotoxins⁷⁵ by the characteristically higher cholesterol levels seen in obesity; and sequestration of uremic toxins by adipose tissue⁷⁶.

Potential interventions for management of obesity

Obesity engenders kidney injury via direct mechanisms through deranged synthesis of various adipose tissue cytokines with nephrotoxic potential, as well as indirectly by triggering diabetes and hypertension, i.e. two conditions that rank among the strongest risk factors for CKD. Perhaps due to the survival advantage of obesity in CKD, the prevalence of end stage kidney disease is on the rise

both in the USA⁷⁷ and in Europe⁷⁸. Strategies for controlling the obesity related CKD epidemic at population level and for countering the evolution of CKD toward kidney failure in obese patients represent the most tantalizing task that today's health planners, health managers and nephrologists face. Countering CKD at population level

Calls for public health interventions in the community to prevent and treat CKD at an early stage have been made by major renal associations, including the International Society of Nephrology (ISN), International Federation of the Kidney Foundation (IFKF), the European renal association (ERA-ED-TA) and various national societies. In the USA, Healthy People 2020, a program that sets 10-year health targets for health promotion and prevention goals, focuses both on CKD and obesity. Surveys to detect obese patients, particularly those with a high risk of CKD (e.g. hypertensive and/or diabetic obese people) and those receiving suboptimal care to inform these patients of the potential risk for CKD they are exposed to, is the first step towards developing public health interventions. Acquiring evidence that current interventions to reduce CKD risk in the obese are efficacious and deployable, is an urgent priority to set goals and means for risk modification. Appropriate documentation of existing knowledge distilling the risk and the benefits of primary and secondary prevention interventions in obese people, and new trials in this population to fill knowledge gaps (see below) are needed. Finally, surveillance programs that monitor progress on the detection of at-risk individuals and the effectiveness of prevention programs being deployed⁷⁹ constitute the third, fundamental element for establishing efficacious CKD prevention plans at population level.

A successful surveillance system for CKD has already been implemented in some places such as the United Kingdom (UK).⁸⁰ A campaign to disseminate and apply K-DOQI CKD guidelines in primary care within the UK National Health Service was launched. This progressively increased the

adoption of K-DOQI guidelines and, also thanks to specific incentives for UK general physicians to detect CKD, led to an impressive improvement in the detection and care of CKD, i.e. better control of hypertension and increased use of angiotensin-converting enzyme and angiotensin receptor blockers⁸⁰. This system may serve as a platform to improve the prevention of obesity-related CKD. Campaigns aiming at reducing the obesity burden are now at center stage worldwide and are strongly recommended by the WHO and it is expected that these campaigns will reduce the incidence of obesity-related complications, including CKD. However obesity-related goals in obese CKD patients remain vaguely formulated, largely because of the paucity of high-level evidence intervention studies to modify obesity in CKD patients⁸¹.

Prevention of CKD progression in obese people with CKD

Observational studies in metabolically healthy obese subjects show that the obese phenotype unassociated with metabolic abnormalities per se predicts a higher risk for incident CKD⁸² suggesting that obesity per se may engender renal dysfunction and kidney damage even without diabetes or hypertension (vide supra). In overweight or obese diabetic patients, a lifestyle intervention including caloric restriction and increased physical activity compared with a standard follow up based on education and support to sustain diabetes treatment reduced the risk for incident CKD by 30%, although it did not affect the incidence of cardiovascular events⁸³. Such a protective effect was partly due to reductions in body weight, HbA1c, and systolic BP. No safety concerns regarding kidney-related adverse events were seen⁸³. In a recent meta-analysis collating experimental studies in obese CKD patients, interventions aimed at reducing body weight showed coherent reductions in blood pressure, glomerular hyper-filtration and proteinuria⁸¹. A thorough post-hoc analysis of the REIN study showed that the nephron-protective effect of ACE inhibition in proteinuric CKD patients was maximal in obese

CKD patients, but minimal in CKD patients with normal or low BMI⁸⁴. Of note, bariatric surgical intervention have been suggested for selected CKD and ESRD patients including dialysis patients who are waitlisted for kidney transplantation⁸⁵⁻⁸⁷.

Globally, these experimental findings provide a proof of concept for the usefulness of weight reduction and ACE inhibition interventions in the treatment of CKD in the obese. Studies showing a survival benefit of increased BMI in CKD patients, however, remain to be explained⁸⁸. These findings limit our ability to make strong recommendations about the usefulness and the safety of weight reduction among individuals with more advanced stages of CKD. Lifestyle recommendations to reduce body weight in obese people at risk for CKD and in those with early CKD appear justified, particularly recommendations for the control of diabetes and hypertension. As the independent effect of obesity control on the incidence and progression of CKD is difficult to disentangle from the effects of hypertension and type 2 diabetes, recommendation of weight loss in the minority of metabolically healthy, non-hypertensive obese patients remains unwarranted. These considerations suggest that a therapeutic approach to overweight and obesity in patients with advanced CKD or other significant comorbid conditions has to be pursued carefully, with proper considerations of the expected benefits and potential complications of weight loss over the life span of the individual patient.

Conclusions

The worldwide epidemic of obesity affects the Earth's population in many ways. Diseases of the kidneys, including CKD, nephrolithiasis and kidney cancers are among the more insidious effects of obesity, but which nonetheless have wide ranging deleterious consequences, ultimately leading to significant excess morbidity and mortality and excess costs to individuals and the entire society.

Population-wide interventions to control obesity could have beneficial effects in preventing the development, or delaying the progression of CKD. It is incumbent upon the entire healthcare community to devise long-ranging strategies towards improving the understanding of the links between obesity and kidney diseases, and to determine optimal strategies to stem the tide. The 2017 World Kidney Day is an important opportunity to increase education and awareness to that end.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects

The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

10.22265/acnef.4.1.262

Funding

The authors expressly state that there is no conflict of interest.

References

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, Burnett R, et al. RA: Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386:2287-2323, 2015
2. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL: Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 315:2284-2291, 2016
3. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, Manios Y, Moschonis G, Savva S, Zaborskis A, Rito AI, Nanu M, Vignerova J, Caroli M, Ludvigsson J, Koch FS, Serra-Majem L, Szponar L, van LF, Brug J: Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 11:389-398, 2010
4. Olaya B, Moneta MV, Pez O, Bitfoi A, Carta MG, Eke C, Goelitz D, Keyes KM, Kuijpers R, Lesinskiene S, Mihova Z, Otten R, Fermanian C, Haro JM, Kovess V: Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health* 15:475, 2015
5. Subramanian SV, Perkins JM, Ozaltin E, Davey SG: Weight of nations: a socioeconomic analysis of women in low- to middle-income countries. *Am J Clin Nutr* 93:413-421, 2011
6. Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Yamagishi K, Watanabe H, Tanaka K, Muto T, Ota H: The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol* 24:444-451, 2014
7. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, Levey AS, Weiner DE: Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis* 52:29-38, 2008
8. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de ZD, Gans RO, de Jong PE: A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 41:733-741, 2003
9. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasani RS, Levy D, Fox CS: Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 52:39-48, 2008
10. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D: Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 46:587-594, 2005
11. Chang A, Van HL, Jacobs DR, Jr., Liu K, Muntner P, Newsome B, Shoham DA, Durazo-Arvizu R, Bibbins-Domingo K, Reis J, Kramer H: Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis* 62:267-275, 2013
12. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O: Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17:1695-1702, 2006
13. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, Gaziano JM: Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 46:871-880, 2005
14. Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP: Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:704-714, 2015
15. Munkhaugen J, Lydersen S, Wideroe TE, Hallan S: Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis* 54:638-646, 2009
16. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65:1870-1876, 2004
17. Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, Calderon-Margalit R: Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 172:1644-1650, 2012

18. Hsu C, McCulloch C, Iribarren C, Darbinian J, Go A: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 144:21-28, 2006
19. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP: Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 25:2088-2096, 2014
20. Thoenes M, Reil JC, Khan BV, Bramlage P, Volpe M, Kirch W, Bohm M: Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 5:577-585, 2009
21. Kramer H, Gutierrez OM, Judd SE, Muntner P, Warnock DG, Tanner RM, Panwar B, Shoham DA, McClellan W: Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* 67:62-69, 2016
22. Foster MC, Hwang SJ, Massaro JM, Hoffmann U, DeBoer IH, Robins SJ, Vasan RS, Fox CS: Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 19:1284-1289, 2011
23. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C: Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 53:1265-1272, 2009
24. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Mucsi I: Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 10:2644-2651, 2010
25. Scales CD, Jr., Smith AC, Hanley JM, Saigal CS: Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 62:160-165, 2012
26. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ: Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 9:1645-1652, 1998
27. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 293:455-462, 2005
28. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L: Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 384:755-765, 2014

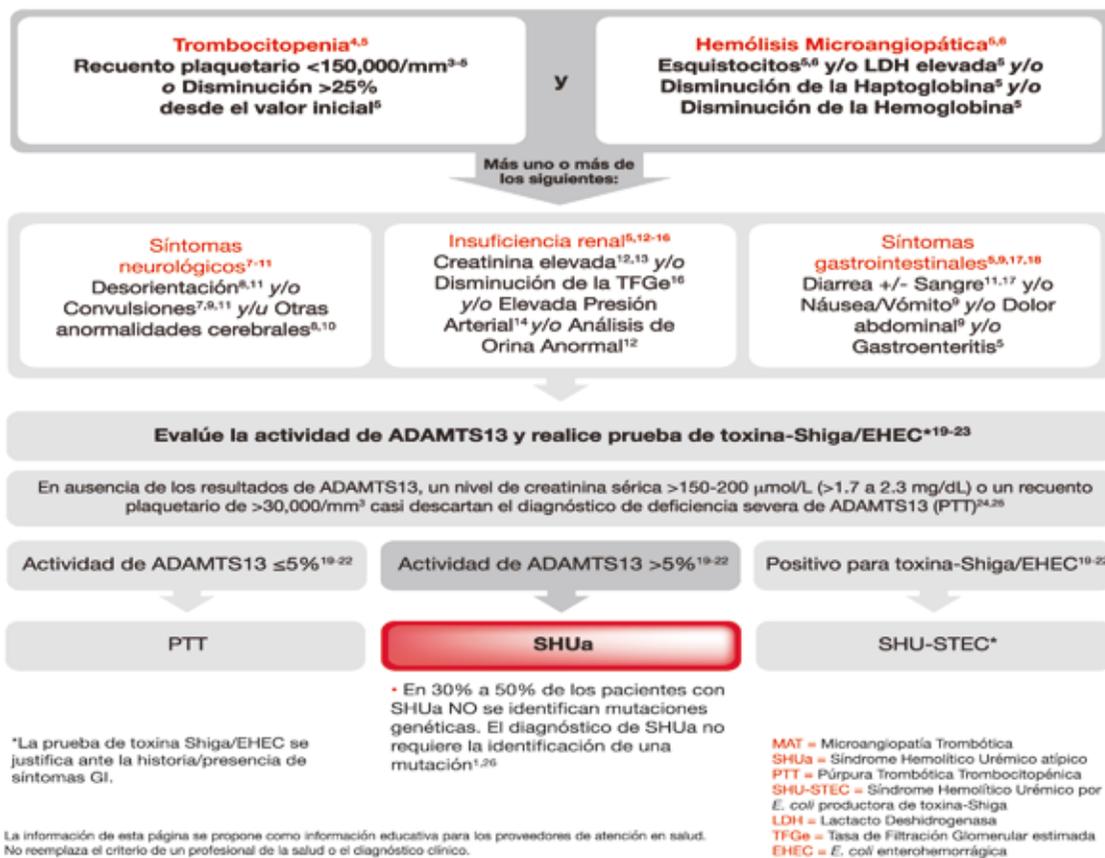
La Salud de Calidad: Nuestra Razón de Ser

- Originaria de **Nápoles** (1886)
- **Más de 130** años de historia
- Sede central en **Florenia**
- Compañía farmacéutica italiana **líder mundial**
- **6 centros de investigación**
- **14 plantas de producción**
- **550 millones de cajas de medicamentos/año**
- Presencia en **más de 100 países de los 5 continentes**



Cuando se presente un paciente con MAT, identifique la causa subyacente para un diagnóstico adecuado¹⁻³

Diagnóstico diferencial de las MATs: SHUa, PTT, y SHU-STECS



Identificar el SHUa como la causa subyacente de la MAT es crucial para tomar decisiones de manejo efectivas^{22,27-30}

Recomendaciones acerca del diagnóstico de SHUa³¹

- Reconozca tempranamente la presencia de MAT, basado en la presencia de:
 - Anemia hemolítica microangiopática.
 - Trombocitopenia o descenso del recuento plaquetario en un 25%.
 - Lesión de órgano blanco: renal, cardiovascular, neurológico, etc. En el SHUa el compromiso renal puede ser alteración de la tasa de filtración glomerular, requerimiento de diálisis, hematuria o proteinuria en el examen general de orina.
- Evalúe condiciones amplificadoras del complemento como factores desencadenantes (Embarazo, LES, trasplante, cáncer, medicamentos, infecciones).
- Se recomienda, siempre que estén disponibles, realizar pruebas confirmatorias de SHU-STECS (Cultivos, PCR o Elisa) y de PTT (Deficiencia de actividad de ADAMTS13) a todos los pacientes con MAT.
- En caso de no disponibilidad de realizar la actividad de ADAMTS13:
 - Sospeche MAT secundaria a deficiencia severa de ADAMTS13 (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).
 - Sospeche MAT por SHUa en el paciente que no presente normalización hematológica o disminución del 25% de los niveles séricos de creatinina después de 5 sesiones de plasmaféresis.
- Sospeche siempre SHUa en el paciente que presente:
 - Episodios recurrentes de MAT.
 - Antecedente familiar de SHUa.
 - Niño menor de 6 meses con MAT.
 - Presencia de MAT sin enfermedad diarreica.
 - MAT asociada a complemento bajo, especialmente C3.

Los siguientes puntos ayudan en el diagnóstico diferencial del SHUa, si el paciente presenta un cuadro de MAT sin diarrea o si presenta diarrea con alguno de los siguientes:³¹

- 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 (postparto)
- SHU familiar no sincrónico
- C3 persistentemente bajo

Referencias: 1. Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A. *Br Med Bull.* 2006;77:785-22. 2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. *Nephrol.* 2013;33:27-45. 3. Totina A, Jomier J, El-Dahr SS, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome in a child presenting with malignant hypertension. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;52:183-186. 4. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc.; 2013. 5. Caprioli J, Norris M, Brioschi S, et al. for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. *Blood.* 2006;108:1267-1279. 6. Norris M, Remuzzi G, N Engl J Med. 2009;361:1670-1687. 7. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. *Arch Dis Child.* 1997;76:518-521. 8. Norris M, Brioschi S, Galbusera M, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 1177-1183. 9. Dragon-Durey M-A, Sethi SK, Bagga A, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:2180-2187. 10. Davin JC, Gracchi V, Blouts A, et al. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:708-711. 11. Charihan M, Cable G, Halka K. *Clin Pharmacol.* 2011;35:12. 12. Al-Akashi SI, Almond PJS, Savell MH Jr, et al. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:613-619. 13. Seiler-Leciers A-L, Frimau-Bacchi N, Dragon-Durey MA, et al. French Society of Pediatric Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2380-2400. 14. Sakke M, Daniel L, Piacocchi M-D, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2028-2032. 15. Bierz K, Amann K. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:242-247. 16. Boyer O, Balazano E, Charlot M, et al. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:923-927. 17. Zuber J, Le Quiñero M, Sberro-Soussan R, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:23-35. 18. Norris M, Caprioli J, Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859. 19. Tsai H-M. *Int J Hematol.* 2010;91:1-19. 20. Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. *Blood.* 2002;100:710-713. 21. Barbot J, Costa E, Guerra M, et al. *Br J Haematol.* 2001;113:649-651. 22. Sadler JE. *Blood.* 2008;112:11-18. 23. Blotman M, Schaefer F, Raymond D, Semm Thromb Hemost. 2010;36:594-610. 24. Zuber J, Falhouf F, Roumenina LT, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:643-657. 25. Coppo P, Schwarzinger M, Butler M, et al. *PLoS ONE.* 2010;5:e10208. 26. Kavanagh D, Goodship THJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:15-20. 27. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. *J Clin Apher.* 2013. doi: 10.1002/jca.21302. [Epub ahead of print]. 28. Sadler JE, Moske JL, Myata T, et al. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;407-423. 29. Tsai H-M. *Am J Med.* 2013;126: 200-209. 30. Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock HC, et al. *Transfusion.* 2010;50:1654-1664. 31. Córdoba JP et al. Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev Colomb Nefrol.* 2010; 2(1): 19-40.

CONTENIDO / CONTENTS

EDITORIAL

Hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica: incrementar la excreción renal de fósforo tal vez sea la clave para su tratamiento / *Hyperphosphatemia in chronic kidney disease*..... 15
Carlos G. Musso, Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL INVESTIGATION ARTICLES

Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad renal crónica / *Gastrointestinal manifestations of chronic kidney disease*..... 17
Mario Santacoloma Osorio, Germán Camilo Giraldo, Universidad de Caldas, Colombia

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Cyclooxygenase biology in renal function – literature review/ *Biología de la ciclooxigenasa en la función renal – Revisión de la literatura*..... 27
Marcella Goetz Moro, Paula Katherine Vargas Sánchez, Ana Caroline Lupepsa, Emeline María Baller, Gilson César Nobre Franco, Grossa State University, Brasil

Importancia de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica, cómo evitarla y tratarla por medidas nutricionales / *Importance of hyperphosphatemia in chronic kidney disease, how to avoid it and treat it by nutritional measures*..... 38
Camila Andrea García Ospina, María Cielo Holguín, Daniela Cáceres Escobar, César Augusto Restrepo Valencia, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Bisfenol (A) una toxina a tener en cuenta en el enfermo renal en hemodiálisis / *Bisphenol (A) uremic toxin to take into account in the Renal disease in Hemodialysis*..... 57
Enrique Bosch-Panadero, Sebastián Mas Fontao, Alberto Ruiz Priego, Jesús Egado, Emilio González Parra
Laboratorio Renal, Vascular y Diabetes, Madrid, España
Centro de Investigación Biomédica en Red en Diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBERDEM), Madrid, España

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN / REFLECTION ARTICLE

¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular? / *How useful in the daily practice of nephrologists are the new antidiabetics with cardiovascular protection?*..... 69
Iván Villegas Gutiérrez Nefrodiálisis S.A., Medellín, Colombia

CASO CLÍNICO / CASE REPORT

Síndrome hemolítico urémico atípico posterior a trasplante renal: presentación de un caso y revisión de la literatura / *Hemolytic uremic syndrome atypical after kidney transplantation: a case report and literature review*..... 74
José Ignacio Ramírez Quintero, Édgar David Gómez, María Carolina Aldana Campos, Ricardo Puerto, Juan Pablo Córdoba
Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a endocarditis afebril y anca anti-proteínasa 3 / *Rapidly progressive glomerulonephritis associated to afebrile endocarditis and anti-proteinase 3 anca*..... 85
Esmeralda Castillo Rodríguez, Diana Pazmiño Zambrano, Pablo Manrique de Lara Cadiñanos, Laura Rodríguez-Osorio, Pablo Cannata, Carolina Gracia Iguael, Raquel Alegre, Jesús Egado, Alberto Ortiz, Emilio González Parra, Universidad Autónoma de Madrid, España

Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en trasplante renal / *Disseminated histoplasmosis and hemophagocytic syndrome in renal transplantation*..... 93
Kateir Contreras, Paola García, Jessica Pinto, Patricia Rodríguez, Camilo González, María José Vargas Brochero, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Compromiso renal en un paciente con granulomatosis de Wegener: caso clínico y revisión de la literatura / *Renal compromise in a patient with Wegener's granulomatosis: clinical case and literature review*..... 99
José Luis Fabris, Gilberto Jaramillo, Rodolfo Torres, Carlos Rosselli, Carlos Olivares, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia, Hospital Universitario de San José, Bogotá, Colombia

GESTIÓN DEL RIESGO DE LA ENFERMEDAD RENAL

Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic / *Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia*..... 112
Csaba P. Kovcsy, Susan Furth, Carmine Zoccali, on behalf of the World Kidney Day Steering Committee, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, United States, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States

