

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

REVISTA COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA

Volumen 5 No. 1 - Enero - Junio 2018 pags. 01 - 89 Bogotá - Colombia

<http://www.revistanefrologia.org>



Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

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

Carlos Guido Musso, Universidad de Buenos Aires, Hospital Italiano, Argentina
Santos Angel Depine, Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República de Argentina, Argentina
César Augusto Restrepo, Universidad de Manizales, Caldas, 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 Claure Del Granado, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia
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: Glomerulopatía membranosa: depósitos granulares parietales y mesangiales de IgG (inmunofluorescencia directa, 200X)

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**, **ULRICHSWEB**

BASE (Bielefeld Academic Search Engine), **DOAJ** (Directory of Open Access Journal), **JournalTOCs**, Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico, **WorldCat**, **Periódica** (índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), **Google Académico**.

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 Access 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 autores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York : Churchill Livingstone; 1996. Organización como autora y editor Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

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

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

Revisión por pares

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

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

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

Política de detección de plagio

La Revista Colombiana de Nefrología vela por el cumplimiento de todas las normas éticas nacionales e internacionales en el proceso de publicación. Para ello, se apoya en las normas internacionales del Comité de Ética en Publicación (Committee on Publication Ethics-COPE) y utiliza los servicios de Ithenticate para detección de plagio.

En caso de detección de plagio, los procedimientos seguidos por la Revista Colombiana de Nefrología se basan en la siguiente información proporcionada por COPE en el siguiente enlace:http://publicationethics.org/files/All_Flowcharts_Spanish_0.pdf

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 provided will be mentioned, as well as the entities or institutions that have financed or provided materials. In the case of funded research projects it is enough to mention the registration code and the entity, institution or foundation that supports it economically.

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

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.

Plagiarism Detection Policy

The Colombian Journal of Nephrology ensures the fulfillment of national and international ethical guidelines in its publication process. Hence, it relies on the international guidelines of the Committee on Publication Ethics-COPE and it makes use of iTenticate tools for plagiarism detection.

In case of plagiarism, the procedures followed by the Colombian Journal of Nephrology are based on the information issued by COPE, available in the following url: https://publicationethics.org/files/Full%20set%20of%20English%20flowcharts_9Nov2016.pdf

Contenido / Contents

EDITORIAL

Infecciones del torrente circulatorio en pacientes en hemodiálisis / <i>Blood-borne infections in hemodialysis patients</i>	15
Rafael Alberto Gómez	

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL INVESTIGATION ARTICLES

Prevalencia de infección asociada a catéter de hemodiálisis en el Hospital Universitario Clínica San Rafael / <i>Prevalence of catheter-related haemodialysis infections in Hospital Universitario San Rafael, Bogotá, Colombia</i>	17
Javier Gómez, Leonardo Pimienta, Rafael Pino, Maité Hurtado, Mariana Villaveces, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia	

Resultados clínicos en receptores de trasplante renal posterior a la conversión a ImTOR / <i>Clinical outcomes after switch to mTOR inhibitors in kidney transplant recipients</i>	26
Liliana Mesa-Ramírez, Juan C. Gómez-Vega, Jessica Pino-Escobar, Lina M Rivera, Eliana Manzi-Tarapues, Juan G. Posada-Chávez1, Johanna Schweineberg-López, Carlos E. Durán-Rebolledo, Jorge I. Villegas-Otálora, Oscar J. Serrano-Ardila y Luis A. Caicedo-Rusca, Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Cali Colombia	

Evolución de las glomerulopatías asociadas a la artritis reumatoidea / <i>Evolution of glomerulopathies associated with rheumatoid arthritis</i>	36
José Lucas Daza, Yaroslav De La Cruz, Cintia Marín, Martín Zapata, Fernando Segovia, Luis José Daza, Graciela De Rosa, John Galindo, Universidad de Buenos Aires, Argentina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Boyacá, Colombia	

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Daño renal asociado a metales pesados: trabajo de revisión / <i>Renal damage associated with heavy metals: review work</i>	43
Juan Daniel Díaz García, Emmanuel Arceo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital General de México “Eduardo Liceaga”. Ciudad de México, México	

Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario en niños con síndrome de Down / <i>Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract in Down syndrome children</i>	54
Víctor Manuel Mora-Bautista, Universidad Industrial de Santander, Colombia	

Infecciones del torrente circulatorio en pacientes en hemodiálisis

Blood-borne infections in hemodialysis patients

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

Nuevas alternativas para el tratamiento de infección urinaria no complicada, presentación de 2 casos clínicos / *New alternatives for the treatment of uncomplicated urinary tract infection, presentation of 2 clinical cases*.....61

Andrés F. Reyes, Roberto Ramírez Marmolejo, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

Hipertensión renovascular secundaria a hipoplasia congénita de arterias renales en un paciente adulto joven. A propósito de un caso / *Renovascular hypertension secondary to congenital hypoplasia of renal arteries in middle adult patient. About a case*..... 68

Julián Darío Ñañez Paz, Juan David Orozco Burbano, Natalia Hernández Duque, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia

MANEJO DEL RIESGO DE ENFERMEDAD / MANAGEMENT OF DISEASE RISK

What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. / *Salud renal y salud en la mujer: Una oportunidad para mejorar las condiciones de las generaciones actuales y futuras*.....74

Giorgina B Piccoli, Mona Alrukhaimi, Zhi-Hong Liu, Elena Zakharova, Adeera Levin On behalf of the World Kidney Day Steering Committee, University of Torino, Italy, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France, Dubai Medical College, Dubai, United Arab Emirates, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Una de las complicaciones más importantes y temidas que enfrentamos con nuestros pacientes de hemodiálisis, tanto en unidades renales como en unidades de cuidados intensivos, son las bacteriemias relacionadas, en su mayoría, con el uso de catéteres intravasculares (90 % de las bacteriemias corresponde a pacientes en hemodiálisis). Este hecho se asocia a una elevada mortalidad: es la segunda causa de muerte después de la enfermedad cardiovascular y una causa importante de hospitalización. A pesar de esto, el uso de catéteres temporales y permanentes en pacientes de hemodiálisis no ha disminuido en los últimos años. Incluso, según datos de la Cuenta de Alto Costo, el uso de catéteres de hemodiálisis pasó del 26,5 %, en el año 2015, al 27,3 %, en el año 2016 (5.294 pacientes con catéter de los 19.388 pacientes reportados para el año 2016).

Se requieren estudios epidemiológicos grandes en Colombia que permitan conocer el comportamiento de estas infecciones, sus agentes etiológicos y el número de episodios por cada 1.000 días paciente-catéter. Tampoco existen actualmente iniciativas para el desarrollo de guías por parte del Ministerio de Salud sobre este tema. Solo hay esfuerzos locales de algunos prestadores de servicios.

Dentro de las recomendaciones para minimizar el riesgo de infecciones relacionadas con catéteres, se incluye el monitoreo mensual de bacteriemias en pacientes de hemodiálisis, técnica estéril en la esterilización previa a la manipulación de los catéteres en diálisis y el registro de las tasas de infecciones (las cuales deben ser menores a 1,6 episodios por cada 1.000 días catéter —para catéteres tunelizados— y menos de 4,6 episodios por cada 1.000 días catéter —para catéteres transitorios—).

La experticia del médico es fundamental para evitar complicaciones durante su implantación de estos elementos. Algunos autores recomiendan que el nefrólogo, en su etapa de formación, debería implantar al menos 50 catéteres, y continuar con una media de 30 catéteres anuales para mantener la experticia. Estos catéteres deben ser implantados idealmente mediante guía ecográfica.

La educación hacia el paciente es fundamental para disminuir la tasa de infecciones. Esto incluye cuidados del acceso vascular, higiene de manos, riesgos asociados al catéter vascular, reconocimiento temprano de signos de infección, profilaxis del orificio de salida del catéter con antibióticos tópicos, entre otros. Sin embargo, la intervención principal es poder reducir el número de catéteres vasculares, implementando la confección de accesos vasculares definitivos en los pacientes antes del ingreso a terapia, medida que no ha sido posible lograr por parte de algunos aseguradores.

De manera adicional a las bacteriemias asociadas con el catéter, se debe prestar atención a las bacteriemias generadas por gérmenes poco usuales, muchas veces asociados a la contaminación de insumos relacionados con la terapia de hemodiálisis (entre los que se encuentran soluciones de heparina, agua destilada, líneas de circuitos, plantas de agua, etc.). Estos gérmenes tienen un enfoque epidemiológico diferente y se debe tener claridad en su acercamiento diagnóstico, para proceder de manera adecuada.

En resumen, las infecciones del torrente circulatorio en pacientes en terapias de hemodiálisis son una complicación seria asociada a una elevada mortalidad y morbilidad. Esto obliga a implementar, por parte

de la Asociación Colombiana de Nefrología y el Ministerio de Salud y Protección Social, guías para la prevención y el manejo de esta patología, tanto en nuestras unidades renales como en las unidades de cuidado intensivo. Además, implica promover entre los aseguradores la confección temprana de fistulas arteriovenosas en los pacientes sometidos a hemodiálisis. Estas medidas ayudarán a disminuir, en gran medida, la carga de morbilidad relacionada y a disminuir los costos al sistema de salud.

Rafael Alberto Gómez,
ragomez1959@gmail.com
Internista Nefrólogo
Asocolnef

Prevalencia de infección asociada a catéter de hemodiálisis en el Hospital Universitario Clínica San Rafael

Prevalence of catheter-related haemodialysis infections in Hospital Universitario San Rafael, Bogotá, Colombia

Javier Gómez¹, Leonardo Pimienta¹, Rafael Pino^{1,*}, Maité Hurtado², Mariana Villaveces³

¹ Estudiante de Especialización Medicina Interna, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia

² Especialista en Medicina Interna y Nefrología, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

³ Médico Epidemiólogo, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: la infección asociada a catéter es una condición con múltiples complicaciones y altera la calidad de vida de todo paciente en hemodiálisis. En este estudio, se pretendió estimar la prevalencia de infección asociada a dispositivos intravasculares de hemodiálisis en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, en un periodo de dos años, y evaluar las complicaciones infecciosas asociadas, reingresos y muerte en la población en estudio.

Metodología: estudio transversal de asociación en el que se incluyó la totalidad de pacientes en hemodiálisis atendidos en la institución durante los años 2015 y 2016. El análisis se presenta en términos descriptivos y asociaciones de variables demográficas y otros desenlaces con infección.

Resultados: la prevalencia de infección asociada a catéter fue de 5,62 %. Se incluyeron 320 pacientes en total, 18 con infección asociada a catéter. El germen más común fue *Estafilococo aureus metilcilino* sensible, 61,1 % de los casos. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la trombosis séptica y la necesidad de ingreso a UCI (p 0,0000).

Palabras clave: enfermedad renal crónica, diálisis, catéter, infecciones, bacteriemia, prevalencia.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.283>

Abstract

Introduction: Catheter-associated infection is an entity with multiple complications, a condition that alters the quality of life of all patients on hemodialysis. The aim was to estimate the prevalence of infection associated with intravascular hemodialysis devices at the San Rafael Clinical University Hospital over a period of two years, as well as to evaluate the associated infectious complications, readmissions and death in the study population.

Methodology: Cross-sectional study of association in which the totality of hemodialysis patients attended in the institution during 2015 and 2016 was included. The analysis is presented in descriptive terms and associations of demographic variables and other outcomes with infection.

Results: The prevalence of catheter-associated infection was 5.62%. A total of 320 patients were included, 18 with catheter-associated infection. The most common germ was methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* with 61.1% of cases. There is a statistically significant association with septic thrombosis and the need for admission to the ICU (p = 0.0000).

Key words: Chronic kidney disease, dialysis, catheter, infections, bacteremia, prevalence.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.283>



Referenciar este artículo: Gómez J, Pimienta L, Pino R, Hurtado M, Villaveces M. Prevalencia de infección asociada a catéter de hemodiálisis en el Hospital Universitario Clínica San Rafael. Rev. Colomb. Nefrol. 2018;5(1): 17-25. doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.283>

*Correspondencia: Rafael Pino, rafaelpino@hotmail.com

Recibido: 17-06-04 • Aceptado: 21-09-17 • Publicado en línea: 23-11-17

Introducción

Anualmente, en Estados Unidos, aproximadamente 150 millones de dispositivos intravasculares son utilizados con múltiples propósitos. Entre los principales se encuentran la administración de fluidos, medicamentos y hemoderivados; la monitorización hemodinámica y las terapias de reemplazo renal¹. La enfermedad renal crónica en estadios finales, con prevalencia creciente a nivel mundial, y la necesidad de hemodiálisis como tratamiento de la misma constituyen la principal indicación de instalación de catéteres venosos centrales². Es este un importante factor de riesgo en el desarrollo de complicaciones infecciosas, dado que impacta de forma negativa la calidad de vida de los pacientes y aumenta las tasas de mortalidad hasta tres veces, al compararse con población hospitalaria³.

El compromiso infeccioso o patológico del torrente sanguíneo, en este contexto, es considerado como uno de los principales motivos de ingreso hospitalario, estancia prolongada y desenlaces adversos en usuarios de dichos dispositivos⁴.

Iniciativas mundiales para el estudio de desenlaces en pacientes con diálisis consideran la presencia de infecciones relacionadas con catéteres como una complicación potencialmente devastadora, al ser la causa más común de morbilidad y la segunda de mortalidad. El riesgo de una sepsis atribuible a esta condición es cien veces mayor que la de la población general. De la misma forma, se considera que los catéteres de hemodiálisis representan el mayor riesgo de bacteriemia, sepsis y muerte en comparación con otros accesos vasculares⁵.

Magnitud del problema

En Colombia, en 2013, las principales infecciones asociadas a dispositivos fueron: infección sintomática del tracto urinario asociada a catéter, con 16,1 % de los casos; infección del torrente sanguíneo asociada a catéter, con 13,7 % de los casos; y neumonía asociada a ventilador, con 3,3 % 6,7. En otros países, el panorama no es diferente: en bases de datos de Norte América se documentan

80.000 casos de infección del torrente sanguíneo relacionados con catéteres intravasculares cada año¹. América Latina reporta 12,5 casos de bacteriemia por cada 1.000 días de uso de catéter; se estima un costo por Infecciones Asociadas a la Atención en salud (IAAS) entre 28 y 33 billones de dólares al año¹.

Todas las modalidades de acceso vascular implican riesgo de complicaciones. Se estima un aumento de 32 veces en el riesgo de infección en catéteres no tunelizados temporales, si se comparan con fistulas arteriovenosas, y de 19 veces en el riesgo, al usar catéteres tunelizados¹. La tasa de bacteriemia relacionada con catéter (BRC) en catéteres venosos centrales (CVC) no tunelizados oscila entre 3,8 y 6,6 episodios/1.000 días de uso de CVC y entre 1,6 y 5,5 episodios/1.000 días de uso de CVC tunelizado. El empleo de un CVC tunelizado implica un aumento en el riesgo de bacteriemia de 7 y 20 veces con respecto al de las fistulas arteriovenosas⁸.

Anualmente, aproximadamente 30 % de los usuarios de estos dispositivos experimenta un episodio bacterémico o séptico, a pesar de las estrategias profilácticas probadas y de las directrices ampliamente distribuidas sobre la prevención de infecciones relacionadas con el acceso⁹. La infección es la causa más común de morbilidad y la segunda causa de mortalidad después de la enfermedad cardiovascular en esta población¹⁰.

Con este análisis se pretende estimar la prevalencia de infecciones asociadas a dispositivos intravasculares de hemodiálisis en el Hospital Universitario Clínica San Rafael en un período de dos años consecutivos, 2015 y 2016. Asimismo, se busca describir el perfil microbiológico local, evaluar las complicaciones infecciosas que se presentaron (trombosis séptica, osteomielitis, necesidad de ingreso a UCI, embolismo séptico y endocarditis), los desenlaces en la población con infección, como estancia hospitalaria prolongada, reingresos y muerte y establecer asociaciones entre los factores sociodemográficos, la presencia de comorbilidades y la infección asociada a catéter.

Metodología

Es un estudio tipo transversal de asociación, basado en la revisión de historias clínicas de pacientes hospitalizados con catéter de hemodiálisis, en el Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), durante el periodo comprendido entre los años 2015 y 2016. Se evaluó la presencia de infección asociada al catéter de hemodiálisis según criterios tomados del Protocolo de vigilancia en salud pública de Infecciones asociadas a dispositivos, Instituto Nacional de Salud, 2015⁷, con el fin de hacer una descripción de los hallazgos clínicos, tipo de infección, perfil microbiológico local, tratamiento recibido por los pacientes y desenlaces. La población en estudio consistió en pacientes mayores de 18 años, atendidos en los servicios de urgencias y hospitalización (general y UCI), de los cuales se tomó una muestra por conveniencia y se incluyó la totalidad de los pacientes atendidos en la institución. Los casos fueron seleccionados según los criterios de inclusión establecidos; fueron excluidos pacientes con reporte de hemocultivos con menos de 100.000 UFC, hemocultivos negativos e inicio de terapia antibiótica previo a la toma de cultivos y punta de catéter. Para estimar el tamaño mínimo de la muestra estadística, se asumieron los siguientes supuestos: una proporción estimada de infecciones asociadas al catéter del torrente sanguíneo del 13,7 %², un error de aceptación del 10 % y un nivel de confianza del 95 %, asumiendo una distribución binomial, para un total de 64 sujetos.

Las variables clínicas y demográficas de los pacientes fueron recolectadas únicamente por

el equipo de investigación, para mantener la confidencialidad de los datos. La información fue obtenida de la historia clínica y de informes de datos del comité institucional de infecciones y fue registrada, almacenada y organizada en una base de datos en formato Excel diseñada para tal fin.

El presente estudio contó con el aval del comité de ética e investigación institucional, antes de la recolección de los datos. Se considera un estudio sin riesgo según la Resolución 8430/93 de la normatividad nacional¹¹.

Resultados

Entre los años 2015 y 2016 se atendió a un total de 320 pacientes para hemodiálisis en la institución. De ellos, 18 tuvieron infección asociada a dispositivo intravascular, de allí que la prevalencia del periodo de infección asociada a dispositivos intravasculares de hemodiálisis en el Hospital Universitario fuera de 5,62 %. El promedio de edad en el grupo con infección (Grupo 1) fue de 55,3 años, con una desviación estándar de 16,5 años, mientras que en el grupo sin infección (Grupo 2) fue de 60,27, con desviación de 16,9 años. El 66,67 % del Grupo 1 estaba constituido por hombres; mientras que del Grupo 2 eran hombres el 60,93 %. En el Grupo 1, el 100 % procedía de la ciudad de Bogotá. De los pacientes con infección asociada a dispositivo de hemodiálisis, el 26,82 % fue constituido por diabéticos vs. el 38,8 % sin dicho diagnóstico (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características demográficas de la población en estudio en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre 2015 y 2016

Variables	Características	IAD* n (%)	No IAD n (%)
Edad	Promedio	18 (5,6)	302 (94,3)
	Mínimo	55,3 DE 16,5	60,27 DE 16,9
	Máximo	23	16
Género	Femenino	84	90
	Masculino	6(33,3)	118 (39)
Procedencia	Bogotá	12 (66,6)	184 (60,9)
	Casanare	18 (100)	281 (93)
	Cundinamarca	0 (0)	1 (0,3)
	Boyacá	0 (0)	1 (0,3)
	Sin dato	0 (0)	17 (5,6)
Diabéticos	Si	7 (38,8)	81(26,82)
	No	11 (61,1)	221(73,1)

El sitio de inserción de catéter más usado fue el yugular derecho, en el 33,33 % de los pacientes, seguido de femoral derecho, en el 27,78 %, y yugular izquierdo, en el 16,67 %. El tiempo de colocación de los catéteres fue de dos semanas a un mes, 44 % (Tabla 1). Cerca del 45 % presentaba infección previa por catéter y cerca del 44 % usó antibióticos previos a episodio; asimismo, en las manifestaciones clínicas al ingreso, el 16,67 % tenía secreción por herida (tunelitis). Se realizaron hemocultivos de control en el 77,78 % de los casos, de los cuales el 77 % se negativizó. El resto de pacientes infectados no contó con control de cultivos (22,2 %) (Tabla 2).

En cuanto al uso de tratamiento antimicrobiano inicial, el antibiótico empírico más usado fue vancomicina más piperacilina tazobactam en el 55,56 % (n=10). Después del reporte de los hemocultivos, el 88,89 % de los pacientes requirió cambio de antibiótico, que fue oxacilina en el 44,44 % de los casos.

Los pacientes con diagnóstico de infección asociada a catéter de hemodiálisis tuvieron una estancia promedio de 17 días. El 38,8 % del mismo grupo fue trasladado a unidad de cuidados intensivos (UCI). De ellos, el 22,2 % requirió ventilación mecánica invasiva y el 27 % requirió soporte vasopresor durante su estancia hospitalaria. El 5,5 % reingresó por complicaciones y el 22,2 % falleció. Se realizaron estudios como ecocardiograma y doppler de vasos para determinar complicaciones asociadas al 100 % de pacientes infectados. Se encontró endocarditis en un 16,6 %, trombosis séptica en un 27,7 %, embolia séptica en un 11,1 %, y en el 5,5 % de los casos se diagnosticó osteomielitis (Figura 1).

En relación con la escala de Charlson, que estima la probabilidad de supervivencia, se encontró una correlación estadísticamente significativa (p 0,004) en los valores: 4,13 vs. 3,73 en el evento prevalente, con respecto a grupo de no infectados, acorde con lo esperado en cuanto a impacto en mortalidad.

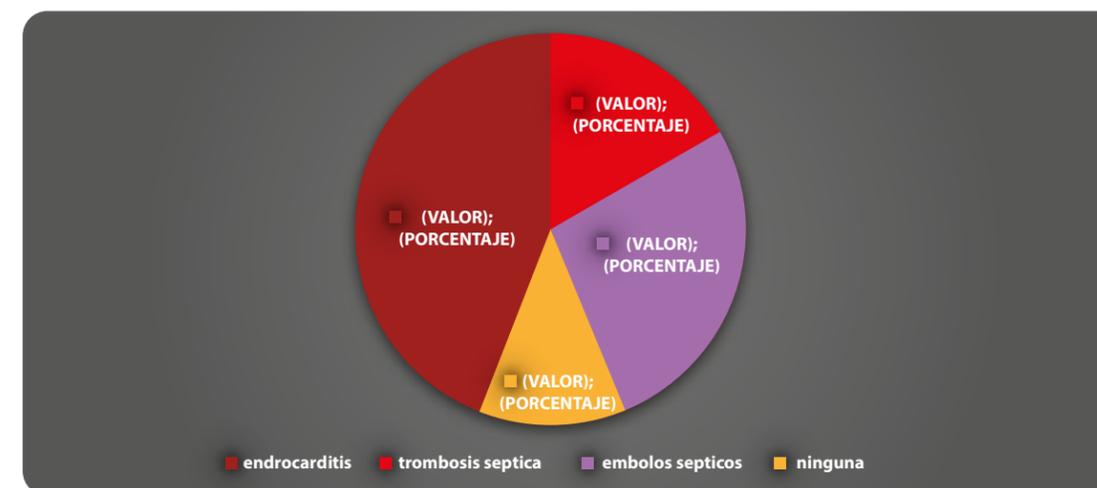


Figura 1. Árbol de clasificación y regresión (Classification and Regression Tree CART). Pacientes incidentes (0) verde y pacientes prevalentes (1) naranja.

Tabla 2. Características clínicas relacionadas con el dispositivo intravascular y antecedentes relacionadas con el mismo en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre 2015 y 2016

Variables	Características	IAD* n (%)	No IAD n (%)
		N=18 (5,6)	N=302 (94,3)
Tipo de catéter	Femoral derecho	5 (27,7)	57 (18,8)
	Femoral izquierdo	0 (0)	24 (7,9)
	Tunelizado	4 (22,2)	47 (15,5)
	Yugular derecho	3 (16,6)	69 (22,8)
	Yugular izquierdo	6 (33,3)	24 (7,9)
	Fístula AV	0 (0)	59 (19,5)
	Sin dato	0 (0)	22 (7,2)
Tiempo de catéter	Menos de dos semanas	3 (16,6)	79 (26,1)
	Entre 2 semanas y 1 mes	8 (44,4)	46 (15,2)
	Entre 1 mes y 6 meses	0 (0)	2 (0,6)
	Más de 6 meses	7 (38,8)	48 (15,8)
	No aplica	0 (0)	127 (42,0)
Episodio de IAD previo	Si	8 (44,4)	5 (1,6)
	No	10 (55,5)	297 (98,3)

Se realizaron asociaciones con diferentes variables y con la infección asociada a dispositivos (IAD) de hemodiálisis. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Entre aquellos pacientes que tenían diagnóstico de diabetes (38,89 %) no se evidenció asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de infección asociada a dispositivo con OR 1,73 IC 95 % (0,65 - 4,63) (p 0,26), pero sí fue más frecuente. Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la infección asociada a dispositivo y el riesgo de muerte (22,22 % vs. 19,87 % respectivamente), con OR 1,15 IC 95 % (0,36 - 3,62) p 0,80, aunque sí fue mayor en el grupo de infección, probablemente por el tamaño de muestra. La bacteriemia asociada a catéter de hemodiálisis aumentó el riesgo de desarrollar complicaciones como trombosis séptica, con un OR 11,50 IC 95 % 12,5 - 1056 (p 0,00), así como la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos, con un OR 4,16 IC 95 % (1,52 - 11,37) (p 0,00).

Discusión

La necesidad de uso de dispositivos intravasculares de alto flujo para la realización de terapias dialíticas en pacientes con insuficiencia

renal implica un aumento en el riesgo exponencial para el desarrollo de infecciones del torrente circulatorio e impacta de forma negativa la condición clínica y el entorno del paciente. El mayor número de días de estancia hospitalaria, el riesgo de complicaciones (trombosis séptica, endocarditis, necesidad de ingreso a UCI, entre otras) y la relación con mayores tasas de mortalidad en este grupo de pacientes hacen importante el conocimiento en el abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico de esta condición.

El presente estudio compara datos locales con estadísticas regionales y literatura mundial sobre el tema. Se encuentra una prevalencia más baja con respecto a resultados de otros trabajos en centros de similar complejidad, 5,62 vs. 6,7 casos por cada 100 pacientes/mes en el Reino Unido⁴.

Como ha sido reportado por otros autores⁸, este estudio indica que las tasas de infecciones y otros eventos fueron sustancialmente mayores en pacientes que se sometieron a diálisis con el uso de catéteres, especialmente no tunelizados. Las altas tasas de infección asociadas con catéteres son una preocupación, ya que, tanto el número de pacientes sometidos a hemodiálisis, como el porcentaje de pacientes con catéteres de diálisis aumentan cada año^{12,13}.

En los resultados del presente trabajo, el germen más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, con una frecuencia de 61,1 %, seguido en orden de frecuencia por bacilos gramnegativos entéricos. Según bases de datos de Estados Unidos, la flora bacteriana que se aísla con mayor frecuencia en relación con dispositivos endovasculares son cocos grampositivos. Los *Staphylococcus coagulasa* negativos pueden encontrarse hasta en el 45 % de los casos; *Staphylococcus aureus*, entre el 22 y el 29 % de los casos; enterococos 9% y, como otro de los grupos importantes, bacilos gramnegativos se aíslan hasta en el 30 %² (Tabla 3).

Se resalta que este estudio es el primero en población con estas características, en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, de modo que establece un precedente para trabajos futuros. Destacamos que la prevalencia en la institución es menor con respecto a la evidenciada en otros centros. A pesar de que el tamaño de la muestra es

pequeño, se presentan asociaciones estadísticamente significativas entre el ingreso a UCI, presencia de trombosis séptica y esta enfermedad.

El tamaño de la muestra no permitió establecer una relación significativa entre infección y mortalidad derivada, aunque sí fue mayor en el grupo de infectados. La endocarditis (16,67 %), trombosis séptica (27,78 %), embolia séptica (11,11 %) y la osteomielitis (5,56 %) fueron las complicaciones presentadas. Entre los resultados más relevantes, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre trombosis séptica y necesidad de ingreso a UCI (p 0,0000). Este tipo de complicaciones tiene una importante morbilidad y una mortalidad no despreciable. Asimismo, constituyen la causa más frecuente de retiro del dispositivo¹⁴. Sin embargo, en la literatura revisada, no se ha establecido previamente una relación estadística entre las complicaciones anotadas¹⁵.

Tabla 3. Relación del perfil microbiológico local y perfiles de resistencia hemocultivos según su resultado de la población con IAD en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre 2015 y 2016.

Cepa microbiológica aisladas	n (%) =18
SAMR*	1 (5,5)
SAMS**	11 (61,1)
Klebsiella spp	4 (22,2)
Pseudomonas aeruginosa	1 (5,5)
Otros	1 (5,5)

*SAMR: Staphylococcus aureus meticilino resistente **SAMR Staphylococcus aureus meticilino sensible

Consideramos valioso el menor número de infecciones asociadas a catéteres de hemodiálisis con respecto a otros centros de similar complejidad. Esto refleja la adecuada implementación de las medidas de prevención, así como las técnicas correctas de inserción y cuidado de los dispositivos. Se requiere, finalmente, realizar estudios de tipo analítico para evaluar el comportamiento de la enfermedad en el tiempo.

Conclusiones

La prevalencia encontrada en el período de análisis, en cuanto a la infección asociada a dispositivos intravasculares de hemodiálisis en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, fue de 5,62 %, comparativamente inferior a otros centros de similar complejidad. La totalidad de pacientes provenían de la ciudad de Bogotá, la principal población atendida en la institución. Las edades

oscilaron entre los 16 y los 90 años. Fue mayor el género masculino en el grupo de infectados.

El esquema antimicrobiano inicial fue la conjugación de piperacilina tazobactam + vancomicina, si bien se requirió disminuir espectro en la mayoría de los casos, de acuerdo a los aislamientos microbiológicos. El germen encontrado con mayor frecuencia como agente causal fue el *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, en concordancia con la literatura mundial, seguido por el grupo de bacilos gramnegativos entéricos.

Se encontró relación significativa desde el punto de vista estadístico entre la IAD y las complicaciones

como endocarditis, 27,78 % trombosis séptica, 11,11 % embolia séptica y 5,56 % osteomielitis, así como mayor riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y medicamentos vasopresores (Tabla 4).

La estancia promedio fue de 17 días, aproximadamente el doble en comparación con otras causas de ingreso.

La mortalidad en pacientes con IAD fue del 22,2 % en el periodo evaluado, sin establecer una relación estadísticamente significativa con el evento, dado el tamaño de muestra.

Tabla 4. Razón de prevalencias de los diferentes desenlaces en pacientes con y sin infección por catéter en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre 2015 y 2016.

Variable	IAD (n=18)	IC 95	No IAD (n=302)	IC 95	p
Trombosis séptica	27,78	(16,6 – 33,3)	0,33	(0,1 – 1,64)	0,0000
Ingreso a UCI	38,89	(27,7 – 49,9)	13,25	(9,8 – 21,59)	0,0008
Diabetes mellitus	38,89	(27,7 – 49,9)	26,82	(25,43 -38,6)	0,399
Muerte	22,22	(16,6-27,7)	19,87	(17,6 – 27,98)	0,951
Reingreso	5,56	(2,26 – 7,60)	0,00	(0,00 – 1,54)	0,053
Osteomielitis	5,56	(2,26 – 7,60)	0,00	(0,00 – 2,01)	0,053
Embolismo séptico	11,11	(5,54 – 22,22)	0,00	(0,00 – 3,42)	0,000
Endocarditis	16,67	(11,11 – 29,89)	0,00	(0,00 – 1,58)	0,000

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

A cada una de las personas que contribuyeron con nuestra formación de postgrado en estos tres años, quienes aportaron conocimientos, tiempo y dedicación para hacernos crecer como profesionales y personas. A la Fundación Universitaria Juan N. Corpas y al Hospital Universitario Clínica San Rafael, por acogernos como alma mater, haciendo las veces de hogar académico. Al comité

de infecciones de la institución en cabeza de la jefe Clemencia Álvarez por su excelente actitud y facilidades para el acceso a las bases de datos y documentos, que permitieron estructurar los resultados. Una mención especial, a nuestra tutora temática, la Dra. Maité Hurtado, sin cuyo apoyo y disposición incondicionales este logro no habría sido posible. Finalmente, a cada una de nuestras familias, a quienes pertenecía el tiempo dedicado para materializar este proyecto.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

Contribución aporte de los autores

Anteproyecto, proyecto, recolección y análisis de datos: Rafael Fernando Pino, residente de Medicina Interna; Leonardo Arturo Pimienta, residente de Medicina Interna; Javier Alberto Gómez, residente de Medicina Interna.

Tutor temático y metodológico: Dra. Maite Hurtado Uriarte, Nefróloga.

Tutor metodológico y estadística: Dra. Mariana Villaveces, Médico Epidemiólogo.

Referencias

1. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1. <https://doi.org/10.1086/599376>
2. Böhlke M, Uliano G BF. Hemodialysis catheter-related infection: Prophylaxis, diagnosis and treatment. *J Vasc Access*. 2015;16(5):347–55. <https://doi.org/10.5301/jva.5000368>
3. Of OJOS KDIGO (KDIGO) CWG. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):4.
4. George A, Tokars JI, Clutterbuck EJ, Bamford KB, Pusey C HA. Reducing dialysis associated bacteraemia, and recommendations for surveillance in the United Kingdom: prospective study. *Bmj*. 2006;332(7555):1435–0. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7555.1435>
5. Port F EG. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) and the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI): A cooperative initiative to improve outcomes for hemodialysis patients worldwide. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 suppl 2):1–6. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(04\)01098-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(04)01098-4)
6. Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria Endocrinol y Nutr*. 2014;61(9):e25–43. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.003>
7. Barrero L RS V. Protocolo de vigilancia en salud pública: Infecciones asociadas a dispositivos. *Inst Nac Salud, Minist Salud*. 2016;volumen 3–70.
8. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D KM. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(5):869–76.
9. Lok C, Thumma J, McCullough K, Gillespie B, Fluck R, Marshall M, Kawanishi H, Robinson B PR. Catheter-related infection and septicemia: impact of seasonality and modifiable practices from the DOPPS. *Semin Dialysis*. 2014;27(1):72–7.
10. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D PS. Incidence of blood stream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control*. 2004;32(3):155–60. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2003.05.007>
11. MPS Ministerio de la Protección social. Resolución 8430/1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación. Bogotá. 1993.
12. Tokars JI, Miller ER SG. New national surveillance system for hemodialysis-associated infections: Initial results. *Am J Infect Control*. 2002;30(5):288–95. <https://doi.org/10.1067/mic.2002.120904>
13. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ AM. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1992. *ASAIO J*. 1999;40(4):1020–31. <https://doi.org/10.1097/00002480-199940040-00021>
14. Crnich CJ MD. Infections of vascular devices. Cohen J, Powderly WG, editores *Infectious Diseases*. 2004. p. 629–39.
15. J. F. Infections related to intravascular devices used for infusión therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(3):168–74.

Resultados clínicos en receptores de trasplante renal posterior a la conversión a ImTOR

Clinical outcomes after switch to mTOR inhibitors in kidney transplant recipients

Liliana Mesa-Ramírez^{1,*}, Juan C. Gómez-Vega², Jessica Pino-Escobar³, Lina M Rivera³, Eliana Manzi-Tarapues², Juan G. Posada-Chávez¹, Johanna Schweineberg-López¹, Carlos E. Durán-Rebolledo^{1,3}, Jorge I. Villegas-Otálora¹, Oscar J. Serrano-Ardila¹ y Luis A. Caicedo-Rusca¹.

¹ Unidad de Trasplantes, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

² Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Resumen

Introducción: los ImTOR, sirolimus y everolimus son una alternativa de inmunosupresión en personas que han recibido trasplantes renales. En este artículo, se describe la experiencia de pacientes que han experimentado una conversión a ImTOR, y a los que se les ha hecho un seguimiento por más de cinco años.

Materiales y métodos: se incluyeron pacientes con trasplantes renales desde 1995 hasta 2013, quienes tuvieron indicación de suspensión del inhibidor de calcineurina (ICN) después del tercer mes posterior al trasplante. Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia renal antes de la administración de ImTOR. Ningún paciente tuvo diagnóstico de nefropatía crónica, IFTA >40 % o proteinuria >350 mg/24h. Se elaboró un análisis descriptivo para todas las variables. Para estudiar la supervivencia del paciente y del injerto, y la incidencia de rechazo agudo, se usó el método de Kaplan-Meier.

Resultados: de 1273 trasplantes renales, la conversión de ICN a ImTOR se realizó en 166 casos (13 %). Al 78 % (n=129) se le administró sirolimus. El 13 % de los pacientes perdió la función del injerto y 7 pacientes (4,2 %) fallecieron. En el 37 % de los casos, se retiró el ImTOR. La principal causa de retiro fue el hallazgo de proteinuria patológica. La incidencia de rechazo agudo después del cambio a ImTOR fue de 9,6 %. La supervivencia del injerto tras uno y cinco años fue de 96,6 % y 83,5 %, respectivamente; y la supervivencia del paciente a uno y cinco años fue de 98 % y 97 %, respectivamente.

Conclusiones: el uso de inhibidores ImTOR parece ser seguro en este grupo de pacientes trasplantados, pues hubo una baja tasa de rechazo y buena supervivencia del injerto.

Palabras clave: trasplante de riñón, inmunosupresión, sirolimus, everolimus, insuficiencia renal crónica.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.290>

Abstract

Introduction: mTOR inhibitors Sirolimus and Everolimus are an alternative for immunosuppression in renal transplant recipients. The aim of the study was to describe the experience of patients with switch to mTOR inhibitors, followed up for more than five years.

Materials and methods: Patients with renal transplantation from 1995 to 2013, who had indication of calcineurin inhibitor (CNI) withdrawal after the third month post-transplant were included. All patients underwent renal biopsy prior to conversion. No patient had a diagnosis of chronic nephropathy, IFTA >40 % or proteinuria >350mg/24h. A descriptive analysis for all variables was developed. Kaplan-Meier method was used for the patient's and graft survival and graft rejection incidence.

Results: From 1273 renal transplants, the switch from CNI to mTOR inhibitors was performed in 166 (13 %), 78 % (n=129) were switched to Sirolimus. 12,6 % of the patients lost graft function and 4,2 % (n=7) died. 37% had mTOR inhibitors withdrawal, and the major cause was pathologic proteinuria. The incidence of graft rejection after switching to mTOR inhibitors was 9,6 %. The one and five year graft survival was 96,6 % and 83,5 %. The patient survival at one and five years was 98 % and 97 %.

Conclusions: The use of mTOR inhibitors drugs appears to be safe in the management of specific renal transplant recipients, with a low rejection rate and good survival.

Key words: Kidney transplantation, immunosuppression, sirolimus, everolimus, renal insufficiency, chronic.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.290>



Referenciar este artículo: Mesa-Ramírez L, Gómez-Vega JC, Pino-Escobar J, Rivera LM, Manzi-Tarapues E, Posada-Chávez JG, et al. Resultados clínicos en receptores de trasplante renal posterior a la conversión a ImTOR. Rev. Colomb. Nefrol. 2018;5(1): 26-35 doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.290>

*Correspondencia: Liliana Mesa Ramírez, lmesa47@gmail.com

Recibido: 17-04-17 • Aceptado: 21-08-17 • Publicado en línea: 23-11-17

Introducción

En Colombia, desde hace 40 años existen programas de trasplante de riñón como una alternativa definitiva en el tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Para el año 2015, se identificaron en Colombia 979.409 personas con ERCT, 34.469 de ellas se encontraban en terapia de reemplazo renal (TRR)¹. Según el último informe del Sistema Nacional de Información en Donación y Trasplantes del Instituto Nacional de Salud², en el año 2015, 1.906 personas estaban en lista de espera para un trasplante renal. El promedio de espera fue 400 días y 61 pacientes fallecieron en lista de espera. Se realizaron 844 trasplantes de riñón². Según nuestro conocimiento, en Colombia no hay datos sobre la supervivencia global en pacientes trasplantados. Sin embargo, un estudio mostró una supervivencia a largo plazo de 90.7 % para los pacientes y 90.4 % para los injertos³.

El trasplante renal es el tratamiento definitivo de elección para pacientes con ERCT, con una ostensible menor mortalidad respecto a pacientes en TRR con diálisis⁴. Para lograr con éxito la supervivencia del injerto, se deben seguir regímenes farmacológicos de inmunosupresión, que permitan conseguir la aceptación del órgano trasplantado⁵. La introducción de los inhibidores de calcineurina (ICN), unos de los principales fármacos utilizados para inmunosupresión postrasplante, mejoró de manera significativa la supervivencia de los pacientes trasplantados, alcanzando una supervivencia mayor al 90 %.

Sin embargo, a largo plazo se ha evidenciado una relación directa entre el tiempo de exposición/dosis del fármaco y el desarrollo de eventos adversos. La causa del deterioro de la función del injerto es multifactorial. En contraste con lo que se pensaba anteriormente, la mayoría de los casos de pérdida del injerto renal tienen una causa aloinmune identificable⁶, y también están relacionados con los efectos deletéreos de los ICN sobre la supervivencia del paciente y el injerto. Los ICN generan múltiples efectos adversos, dentro de los que se encuentran: nefrotoxicidad, hipertensión,

hiperlipidemia, diabetes mellitus de novo, neoplasia e infección viral^{7,8,9}.

Con el advenimiento de nuevas terapias inmunosupresoras, se ha logrado diseñar estrategias terapéuticas encaminadas a minimizar el impacto negativo de los inhibidores de calcineurina sobre la disfunción crónica del injerto, y a disminuir las comorbilidades renales, cardiovasculares e infecciosas^{10,11}. Los fármacos inhibidores de la rapamicina o ImTOR (del inglés Mammalian Target of Rapamycin) son inmunosupresores con capacidad antiproliferativa y antimigratoria. Esto les confiere un potencial papel para proteger frente a la disfunción del injerto renal, disminuir el rechazo agudo, optimizar el perfil cardiovascular y reducir la aparición de tumores de novo^{11,12}. Todo ello puede, teóricamente, preservar la función renal y la vida del paciente a largo plazo en un grupo seleccionado de pacientes. Sin embargo, los efectos secundarios podrían contrarrestar estos beneficios en un plazo mayor^{13,14,15}. Así pues, el estudio pretende evaluar la experiencia de nuestra institución con el cambio de un anticalcineurínico a un ImTOR en 5 años de seguimiento, con el fin de evaluar la supervivencia del injerto, los efectos adversos y las complicaciones con el uso de estos medicamentos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes con ERCT que fueron trasplantados en la Fundación Valle de Lili desde octubre de 1995 hasta diciembre de 2013. A partir de la introducción de ImTOR en el país, estos pacientes recibieron indicación de suspensión de ICN después del tercer mes posterior al trasplante.

Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia renal previa a la conversión. Ningún paciente tuvo diagnóstico de nefropatía crónica, IFTA >40 % o proteinuria >350 mg/24h. Se excluyeron los pacientes provenientes de otras ciudades, pues para ellos el seguimiento postrasplante fue inferior a 30 días. El uso de ImTOR estuvo indicado en pacientes con antecedente de cáncer, neoplasia de novo, nefrotoxicidad documentada por biopsia y neurotoxicidad.

Los datos de los receptores fueron obtenidos del registro institucional de trasplante renal (TRENAL), creado desde 2009. La recolección de los datos específicos para el estudio fue realizada en una base de datos alterna, mediante revisión de historias clínicas y reportes de paraclínicos.

La toxicidad por ICN, tanto renal como neurológica, se estableció mediante biopsia y resonancia magnética cerebral, respectivamente. Para el análisis de los efectos adversos y las complicaciones, se tomaron las definiciones de la guía KDIGO 2009¹⁶, que definió la proteinuria como una excreción urinaria de proteínas totales mayor a 300 mg/día; la dislipidemia como un registro de triglicéridos ≥ 500 mg/dL y/o LDL ≥ 100 mg/dL; la anemia como un nivel de hemoglobina $< 13,5$ g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres. Adicionalmente, se realizó un diagnóstico de diabetes según las guías ADA¹⁷. Para definir el rechazo agudo del injerto, se usaron los criterios y clasificación de Banff 2007¹⁸.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para todas las variables y para subgrupos seleccionados usando STATA 12.0. Se realizó el test de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de los datos. Aquellos datos con una distribución normal fueron resumidos en promedio \pm desviación estándar, de lo contrario se resumieron por medio de medianas

y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas fueron presentadas en proporciones y analizadas con la prueba de chi-cuadrado. Para el análisis de supervivencia del paciente, del injerto y para el estudio de la incidencia del rechazo agudo, se usó el análisis de Kaplan Meier y el test log-rank para comparar los diferentes grupos.

Resultados

De 1273 trasplantes renales, la conversión de ICN a ImTOR se realizó en 166 (13%), de los cuales 25 (15,1%) estuvieron en tratamiento menos de 6 meses. La mediana de la edad fue 48 años (RIC=35-57), el 59% estuvo conformado por hombres y el 81% de los trasplantes provino de donante fallecido.

El 85% (n=141) estaba en tratamiento con ciclosporina; y el 15% (n=25), con tacrolimus. El 78% (n=129) fue convertido a sirolimus y el 22% (n=37) a everolimus. La mediana de seguimiento postrasplante fue de 84 meses (RIC=43-126); y la mediana del tiempo de tratamiento con ImTOR, de 37 meses (RIC=10-71). Se presentó rechazo agudo en el 9,6% (n=16), ninguno de los cuales fue humoral; pérdida del injerto, en 12,6% (n=21); y muerte, en el 4,2% (n=7). Las causas de muerte fueron malignidad (n=4) y sepsis (n=3) (Tabla 1).

Tabla 1.

Características demográficas y clínicas de pacientes trasplantados renales con conversión a ImTOR

Edad (años)*	48 (35-57)
Tipo de donante	n (%)
Vivo	31 (19%)
Fallecido	135 (81%)
Género	n (%)
Femenino	68 (41%)
Masculino	98 (59%)
ICN	n (%)
Ciclosporina	141 (85%)
Tacrolimus	25 (15%)
ImTOR	n (%)
Sirolimus	129 (78%)
Everolimus	37 (22%)
Tiempo de seguimiento postrasplante (meses)*	84 (43-126)
Tiempo de tratamiento con ImTOR (meses)*	37 (10-71)
Rechazo agudo, n (%)	16 (9,6%)
Pérdida del injerto, n (%)	21 (12,6%)
Muerte, n (%)	7 (4,2%)

* Mediana (RIC)

RIC: rango intercuartílico; ICN: inhibidores de calcineurina; ImTOR: inhibidores de rapamicina.

En el 56,6% (n=94) de los pacientes, la causa de conversión a ImTOR fue la toxicidad por ICN. Esta causa estuvo seguida por la malignidad, en el 27,1% (n=45), y por la infección por poliomavirus (4,8%, n=8). El 53% (n=24) de los pacientes con malignidad presentó cáncer de piel; el 17,8% (n=8), síndrome linfoproliferativo postrasplante (PTLD); y el 28,9% (n=13), otros tumores. De estos pacientes, 6 (13%) tuvieron recaída de la malignidad.

En 62 pacientes (37%), se retiró el ImTOR, y las principales causas para ello fueron: proteinuria patológica de novo (48,8%, n=30), rechazo agudo tardío (19,4%, n=12) y eventos adversos a ImTOR (11,3%, n=7), como diarrea y estomatitis, entre otras.

En dos pacientes, la causa del retiro del ImTOR fue el desarrollo de infecciones: un paciente presentó infecciones urinarias por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente y un paciente presentó tuberculosis pulmonar (Tabla 2).

Las complicaciones que se presentaron tras a la conversión a ImTOR fueron dislipidemia, en el 56,6% de los casos (n=94); anemia, en el 20,4% (n=34); diabetes mellitus de novo postrasplante, en el 5,4% (n=7); infarto agudo de miocardio, en el 5,4% (n=7); diagnóstico de hepatitis B y C, en el 1,2% (n=2); y en 1 paciente (0,6%) se presentó accidente cerebrovascular (Tabla 2).

Tabla 2.
Características del uso de ImTOR

Causas de conversión a ImTOR	n (%)
Toxicidad a ICN	94 (56,6%)
Malignidad	45 (27,1%)
Poliomavirus	8 (4,8%)
Disfunción crónica del injerto	5 (3%)
Efectos adversos gastrointestinales	4 (2,4%)
Otras	10 (6%)
Complicaciones posconversión	n (%)
Dislipidemia	94 (56,6%)
Anemia	34 (20,4%)
Diabetes mellitus	7 (5,4%)
Infarto agudo de miocardio	5 (3%)
Hepatitis B y C	2 (1,2%)
Accidente cerebrovascular	1 (0,6%)
Causas de retiro de ImTOR, n(%)	n=62, (%)
Proteinuria patológica	30 (48,4%)
Rechazo agudo tardío	12 (19,4%)
Efectos adversos a ImTOR	7 (11,3%)
Dislipidemia	5 (8,1%)
Infección	2 (3,2%)
Miopatía	1 (1,6%)
Anemia	1 (1,6%)
Otras	4 (6,5%)

ImTOR: inhibidores de rapamicina; ICN: inhibidores de calcineurina.

Entre los 141 pacientes en tratamiento con ImTOR por más de 6 meses, se observó que la mediana de la creatinina sérica (Scr) a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses posteriores a la conversión fue: 1,49 mg/dL (RIC=1,1-2), 1,42 mg/dL (RIC=1-1,9), 1,38 mg/dL (RIC=0,98-1,76), 1,3 mg/dL

(RIC=0,91-1,69), 1,35 mg/dL (RIC=0,89-1,7) y 1,25 mg/dL (RIC=0,88-1,7), respectivamente.

Se analizó la supervivencia global del injerto después de la conversión a ImTOR. Se encontró que, a un año, esta fue de 96,6%; y a cinco años,

de 83,5 %. Al comparar las causas por las cuales se realizó la conversión a ImTOR, la supervivencia global del injerto al primer y quinto año fue de 96,8 % para aquellos cuya causa de conversión fue malignidad; 98,7 %-80 % para los que fueron modificados debido a toxicidad por un ICN; y 92 %-77 % para otras causas de conversión (**Figura 1**).

También se analizó la supervivencia global del paciente posterior a la conversión al ImTOR. En el primer año, esta fue de 98 %; y a los cinco años, de 97 %. En los pacientes cuya causa de conversión al ImTOR fue malignidad, se encontró una supervivencia de 96,8 %; para los que presentaron toxicidad al ICN, fue de 98,7 %; y por otras causas, de 97,3 % (**Figura 2**).

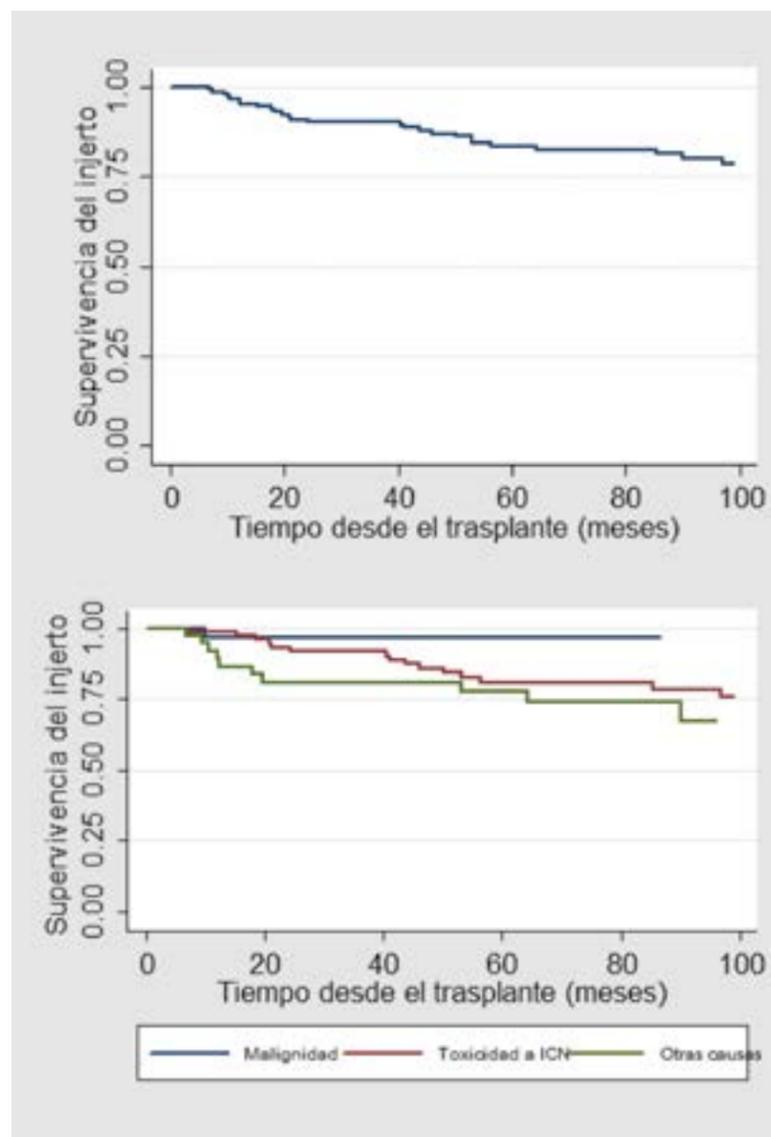


Figura 1. Supervivencia del injerto renal (superior: pacientes con conversión a ImTOR; inferior: según indicación para la conversión a ImTOR)

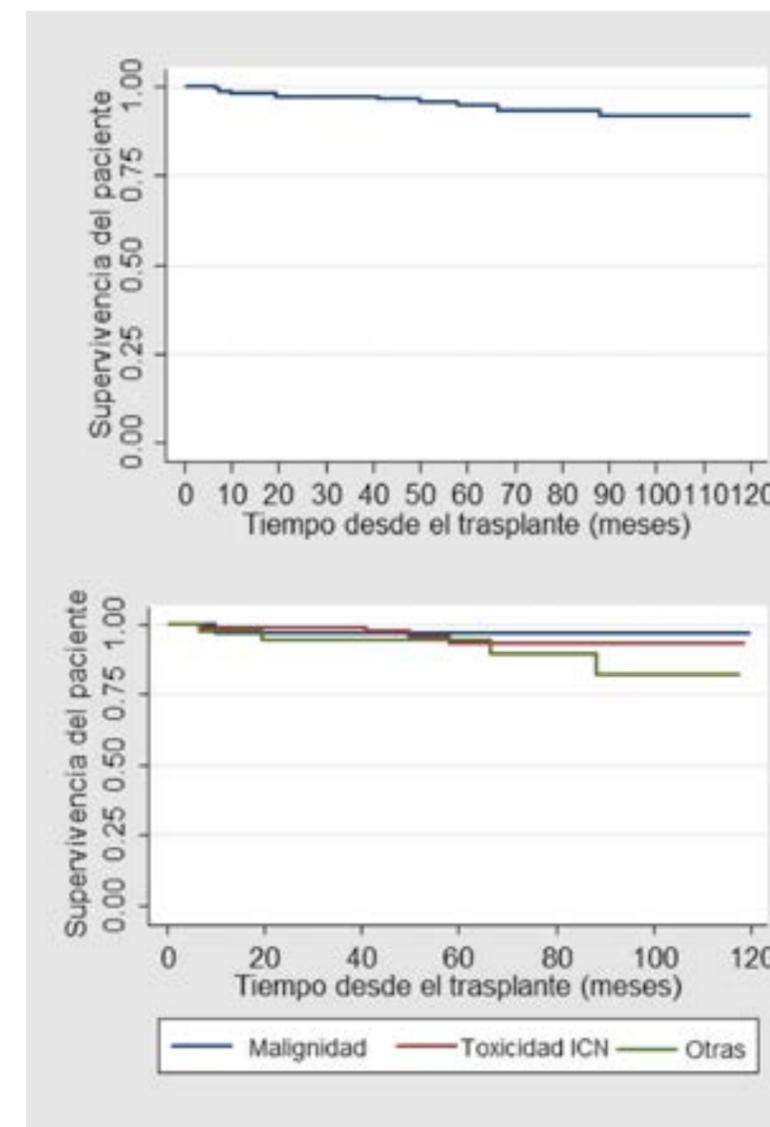


Figura 2. Supervivencia del paciente (superior: pacientes con conversión a ImTOR; inferior: según indicación para la conversión a ImTOR)

Discusión

Hasta el año 2013, se encontraban en seguimiento postrasplante más de 1.500 pacientes, en su mayoría tratados en el periodo posoperatorio con ICN como primera opción de manejo¹⁴. En nuestra cohorte, el 12,6 % de los pacientes requirió cambio a ImTOR. La principal causa de conversión fue toxicidad por ICN (principalmente renal y neurológica), demostrada

por biopsia renal y resonancia magnética cerebral. La siguiente causa fue el diagnóstico de malignidad, en su mayoría cáncer de piel. Estas causas han sido reportadas en otros estudios¹⁵. En la mayoría de los pacientes, se realizó conversión a sirolimus.

Es conocido que el uso temprano del ImTOR se asocia con un aumento del rechazo del injerto, con infecciones en el sitio operatorio y con alteración de

la cicatrización^{19,20}. Por esta razón, en nuestro estudio se realizó la conversión a ImTOR en pacientes que llevaran más de 3 meses postrasplante.

El 37 % de los pacientes de nuestro estudio requirió el retiro del ImTOR. La principal causa para ello fue la proteinuria patológica y el rechazo agudo tardío, a pesar de que nuestra población tenía una buena función renal previa a la conversión, con tasas de filtración glomerular superiores a 40mL/min/M² y con proteinurias inferiores a 500mg/24h. Se ha demostrado que los ImTOR tienen altas tasas de eventos adversos y que estas constituyen la principal causa de retiro del medicamento²¹.

De los 45 pacientes con malignidad, el 13 % tuvo recaída posterior a la conversión de ImTOR. El cáncer de piel fue la principal neoplasia presentada en nuestro estudio. También se evidenció neoplasia de órganos sólidos y hematológicos, en menor proporción²².

Se ha descrito que el sirolimus se relaciona con el desarrollo de dislipidemia. De hecho, encontramos que esta fue la principal complicación posconversión en nuestros pacientes. En nuestro estudio, fue frecuente la aparición de anemia después de la conversión a ImTOR con requerimiento de tratamiento con eritropoyetina²³. La diabetes de novo se presentó en el 5,4 % de nuestra población.

La supervivencia encontrada del injerto y del paciente es buena y no es diferente a la reportada en otros estudios^{23,24}. El rechazo agudo del injerto se presentó en el 9,6 % pacientes. Un estudio demostró que la incidencia del rechazo agudo varía entre el 10 y el 20 % con el uso de inhibidores ImTOR²⁵.

En numerosos estudios que muestran el beneficio de conversión a ImTOR, la calidad de las pruebas para justificar el remplazo de los ICN por ImTOR es poco concluyente^{13,14}. La conversión a ImTOR tiene unas indicaciones muy precisas y debe realizarse en condiciones específicas, con la intención de reducir los riesgos inherentes a su uso que puedan afectar la supervivencia del paciente y del injerto.

En la población de pacientes trasplantados renales que fueron cambiados a ImTOR, encontramos

una baja incidencia de recaída o aparición de enfermedad maligna. Un gran número de pacientes presentaron eventos adversos al medicamento. Las principales complicaciones posconversión fueron la proteinuria, la dislipidemia y la anemia. En pacientes con indicación específica para uso de ImTOR, el protocolo con biopsia del injerto renal, tasa de filtración glomerular mayor a 40ml/min/M² y proteinuria inferior a 350mg/24h previo a la conversión a ImTOR permitió mayor seguridad, menores efectos adversos y buena supervivencia del injerto y del paciente.

Conflictos de interés y financiación

Los autores del artículo declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en nuestro juicio. Declaramos, además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación.

Este estudio fue financiado por la Fundación Valle del Lili, a través del Centro de Investigaciones Clínicas. También fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Agradecimientos

Este trabajo se llevó a cabo gracias al apoyo y colaboración de personal del Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili y la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad ICESI, Cali, Colombia; en especial, gracias al doctor Fernando Rosso, la doctora Diana Dávalos y el doctor Gabriel Jaime Echeverri J.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

Contribución de los autores

Liliana Mesa-Ramírez: diseño del estudio, redacción del artículo, revisión y edición de manuscrito.

Juan C. Gómez-Vega, Jessica Pino-Escobar: diseño del estudio, revisión de literatura, base de datos, redacción del artículo.

Lina M Rivera: revisión de literatura, redacción del artículo.

Eliana Manzi-Tarapues: diseño del estudio, análisis de datos, revisión y edición del manuscrito.

Juan G. Posada-Chávez, Johanna Schweineberg-López, Carlos E. Durán-Rebolledo, Jorge I. Villegas-Otálora, Oscar J. Serrano-Ardila, Luis A. Caicedo-Rusca: revisión y edición del manuscrito.

Referencias

1. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus, 2015. Bogotá: Fondo Colombiano de enfermedades alto costo; 2015.
2. Acosta O, Arias Y, García S, Salinas M, Torres E, Osorio L. Informe anual red de donacion y trasplante en Colombia. [Internet] 2016 [accedido 23 Jun 2017]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe-Red-de-Donacion-y-Trasplante-2015.pdf>
3. Dávila FA, Pareja MJ, Rodríguez ES, Fajardo WR, Luna RD, Flórez KV. Análisis de supervivencia del trasplante renal (cohorte retrospectiva). *Urol Colomb.* 2017;26(1):12-16. doi: 10.1016/j.uroco.2016.03.005
4. Méndez Durán A, Fermín Piñón JG. Mortalidad en ingresos a diálisis peritoneal. Estudio comparativo de la modalidad continua ambulatoria y automatizada *Rev Fac Med UNAM.* 2009;52(5):199-203.
5. Montero Benzo R, Vicente Guillén R. Tratado de trasplante de órganos, España. Madrid: Arán Ediciones; 2006
6. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *Am J Transplant.* 2009;9(3):527-535. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x
7. Graham RM. Cyclosporine: Mechanisms of Action and Toxicity. *Cleve Clin J Med.* 1994;61(4): 308-313.
8. de Mattos AM, Olayaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of Immunosuppressive Drugs: Long-Term Consequences and Challenges for the Future. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(2):333-346.
9. Riva N, Cáceres Guido P, Rousseau M, Dip M, Monteverde M, Imventarza O, et al. Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico. *Farm Hosp.* 2013;37(6):441-449. doi: 10.7399/FH.2013.37.6.778
10. Andrés A, Polanco N, González E. Optimización de la función renal con inhibidores de mTOR. *Nefrología.* 2011;2(3):10-18. doi: 10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jun.10992
11. Rodríguez Pérez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. *Nefrología.* 2011;31(3):251-255. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10947
12. Franco-Esteve A, Tordera D, de la Sen ML, Jiménez L, Mas P, Muñoz C, Olivares J. mTOR Inhibitor Monotherapy. A Good Treatment Choice in Renal Transplantation?. *Nefrología.* 2012;32(5):631-638. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11314
13. Lebranchu Y, Snanoudj R, Toupance O, Weestel PF, Hurault de Ligny B, Buchler M, et al. Five-Year Results of a Randomized Trial Comparing De Novo Sirolimus and Cyclosporine in Renal Transplantation: The SPIESSER Study. *Am J Transplant.* 2012;12(7):1801-1810. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04036.x
14. Letavernier E, Legendre C. mTOR Inhibitors-Induced Proteinuria: Mechanisms, Significance, and Management. *Transplant Rev (Orlando).* 2008;22(2):125-130. doi: 10.1016/j.trre.2007.12.001
15. Diekmann F, Andrés A, Oppenheimer F. mTOR Inhibitor-Associated Proteinuria in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2012;26(1):27-9. doi: 10.1016/j.trre.2011.10.003
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1-S157. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 1):S13-S61. doi: 10.2337 / dc09-S013
18. Soles K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff'07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant.* 2008;8(4):753-760. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x
19. Montero C, Aldana G, Torres R. 24-Month Monitoring to a Late Conversion From a Calcineurin Inhibitor Regime to Everolimus in Kidney Transplant Recipients. *Rev Colomb Nefrol.* 2015;2(2):78-95. doi: /10.22265/acnef.2.2.209
20. Lieberthal W, Levine JS. The Role of the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2493-2502. doi: 10.1681/ASN.2008111186
21. Gaber AO, Kahan BD, Van Buren C, Schulman SL, Scarola J, Neylan JF; Sirolimus High-Risk Study Group. Comparison of Sirolimus Plus Tacrolimus Versus Sirolimus Plus Cyclosporine in High-Risk Renal Allograft Recipients: Results from an Open-Label, Randomized Trial. *Transplantation.* 2008;86(9):1187-1195. doi: 10.1097/TP.0b013e318187bab0
22. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of Sirolimus on Malignancy and Survival after Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *BMJ.* 2014;349. doi: 10.1136/bmj.g6679
23. El-Agroudy AE, Alarrayed SM, Al-Ghareeb SM, Farid E, Alhelow H, Abdulla S. Efficacy and Safety of Early Tacrolimus Conversion to Sirolimus after Kidney Transplantation: Long-Term Results of a Prospective Randomized Study. *Indian J Nephrol.* 2017;27(1):28-36. doi: 10.4103/0971-4065.176146
24. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter Randomized Trial Comparing Tacrolimus (FK506) and Cyclosporine in the Prevention of Renal Allograft Rejection: A Report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation.* 1997;64(3):436-443.
25. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin Inhibits Primary and Metastatic Tumor Growth by Antiangiogenesis: Involvement of Vascular Endothelial Growth Factor. *Nat Med.* 2002;8(2):128-135.

Evolución de las glomerulopatías asociadas a la artritis reumatoidea

Evolution of glomerulopathies associated with rheumatoid arthritis

José Lucas Daza^{1,*}, Yaroslav De La Cruz¹, Cintia Marín¹, Martín Zapata¹, Fernando Segovia¹, Luis José Daza¹, Graciela De Rosa², John Galindo³

¹ Servicio de Nefrología del Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Patología del Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina

³ Médico cirujano, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Boyacá, Colombia

Resumen

Introducción: la artritis reumatoidea (AR) es uno de los síndromes clínicos con mayor frecuencia dentro de las afecciones reumatológicas y su asociación con las enfermedades glomerulares es poco frecuente.

Objetivo: describir los hallazgos histopatológicos en las biopsias renales en pacientes con artritis reumatoidea y correlacionarlos con las manifestaciones clínicas y de laboratorio al inicio, a los 6 meses y al año de seguimiento.

Pacientes y métodos: es un estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital Universitario en Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron 41 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea de acuerdo a los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología publicados en 1987; en un período de 20 años. Se incluyeron diagnósticos histopatológicos de nefropatía membranosa (NM), enfermedad de cambios mínimos (ECM), amiloidosis secundaria (AA), glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS); glomerulopatía mesangial (GPM) y glomerulonefritis con proliferación extracapilar (GNEC). Las características clínicas, de laboratorios, la descripción histopatológica, los años de evolución de la artritis reumatoidea y los diferentes tratamientos fueron analizados durante los primeros 6 meses y al año del seguimiento. Con esto, se buscó determinar la progresión de la insuficiencia renal, calculada a través de la fórmula de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) de 4 variables y el aumento de la proteinuria.

Resultados: el hallazgo histológico más frecuente fue la amiloidosis, con un 34,1 % (n=14), seguido de la glomerulopatía mesangial (21,9 %, n=9), la nefropatía membranosa (19,5 %, n=8), la glomerulonefritis con proliferación extracapilar (12,1 %, n=5), la glomerulosclerosis focal y segmentaria (7,3 %, n=3) y enfermedad de cambios mínimos (8,2 %, n=2). El síndrome nefrótico fue la forma de presentación más frecuente en los pacientes con amiloidosis (en un 85,7 % de los casos), la microhematuria se presentó en el 100 % de los pacientes con GPM y en el 80 % de los pacientes con GNEC. En el 85,7 % de los pacientes con AA, se presentó fibrosis intersticial moderada a severa, mientras que en la GNEC y la NM la fibrosis se observó en un 80 % y 40 % respectivamente. Se evaluó la proteinuria de 24 horas, la creatinina y la filtración glomerular estimada por MDRD a los 6 y a los 12 meses. Se concluyó que los pacientes con AA, GEFS y GNEC presentaron mayor progresión de la insuficiencia renal a los 12 meses. Lo contrario sucedió en los pacientes con enfermedad de cambios mínimos (ECM) y glomerulopatía mesangial (GPM), los cuales tenían una menor progresión de la insuficiencia renal al año de seguimiento. Hubo una correlación entre las glomerulopatías que tenían mayor deterioro de la función renal en las cuales se observó a su vez, mayor compromiso tubulointersticial, (este fue el caso de la amiloidosis). Las glomerulopatías que presentaban mayor proteinuria al inicio eran la nefropatía membranosa, la amiloidosis y la enfermedad de cambios mínimos. Tanto la nefropatía membranosa como la enfermedad de cambios mínimos, tenía remisión parcial tras un año, a diferencia de la amiloidosis, la cual presentaba progresión de la proteinuria a los 12 meses de seguimiento.

Conclusión: las glomerulopatías que presentaron mayor progresión de la insuficiencia renal al año, con base en la estimación por MDRD4, tenían en la biopsia renal mayor compromiso tubulointersticial. Estas fueron la amiloidosis secundaria, la glomerulosclerosis focal y segmentaria, y glomerulonefritis con proliferación extracapilar. Por el contrario, las de mejor evolución respecto al grado de proteinuria y tasa de filtrado glomerular determinado por MDRD4, fueron la glomerulopatía mesangial, la enfermedad de cambios mínimos y la nefropatía membranosa.

Palabras clave: artritis reumatoidea, glomerulopatías, sedimento urinario, MDRD, insuficiencia renal.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.295>

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis is one of the most common clinical syndromes within rheumatological conditions and its association with glomerular diseases is rare.

Objective: To describe the histopathological findings in renal biopsies in patients with rheumatoid arthritis and to correlate them with the clinical and laboratory manifestations at the beginning, at 6 months and at one year of follow-up.

Patients and Methods: This is a retrospective observational study conducted in the Hospital de Clínicas "Jose De San Martin" in Buenos Aires, Argentina; Where we included 41 patients diagnosed with RA (ACR 1987) in a period of 20 years. Histopathological diagnoses of membranous nephropathy (MN), minimal change disease (MCD), secondary amyloidosis (AA), focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS); mesangial glomerulopathy (MGP) and glomerulonephritis with extracapillary proliferation (GNEC) were included. Histopathological description, different treatments, years of evolution of rheumatoid arthritis Clinical and laboratory characteristics were analyzed during the first 6 months and one year of follow-up in order to determine the progression of renal failure calculated through the formula of MDRD of 4 variables (Modification of diet in renal disease) and the increase of proteinuria.

Results: The most frequent histological finding was amyloidosis with 34,1 % (n=14), followed by mesangial glomerulopathy 21,9 % (n=9), membranous nephropathy 19,5 % (n=8), glomerulonephritis with extracapillary proliferation 12,1 % (n=5), focal and segmental glomerulosclerosis 7,3 % (n=3) and minimal change disease 8,2 % (n=2). Nephrotic syndrome was the most frequent presentation in patients with amyloidosis in 85,7 %, microhematuria occurred in 100 % of patients with MPG and in 80 % of patients with GNEC. In patients with AA, moderate to severe interstitial fibrosis occurred in 85,7 %, followed by GNEC and NM with 80 % and 40 % respectively. The 24-hour proteinuria, creatinine and glomerular filtration rate estimated by MDRD at 6 months and 12 months were evaluated. Concluding, that patients with AA, FSGS and GNEC had greater progression of renal failure at 12 months; the opposite occurred in patients with minimal change disease (MCD) and mesangial glomerulopathy (MGP) who had a lower progression of renal failure at one year of follow-up; There was a correlation in the glomerulopathies that had greater deterioration of the renal function had greater interstitial tubule involvement as was the case of amyloidosis. The glomerulopathies that presented greater proteinuria at the beginning were membranous nephropathy, amyloidosis and minimal change disease. Both membranous nephropathy and minimal change disease had partial remission at one year, in contrast to amyloidosis, which showed progression of proteinuria at 12 months of follow-up.

Conclusion: The glomerulopathies that presented greater progression of renal failure at 1 year based on the estimation by MDRD 4, had a higher renal tubular interstitial involvement in renal biopsy and these were amyloidosis (AA), segmental focal glomerulosclerosis (FSGS), glomerulonephritis with proliferation extracapillary. On the other hand, those with the best evolution in relation to the degree of proteinuria and the glomerular filtration rate determined by the MDRD4 equation were mesangial glomerulopathy, minimal change disease, and membranous nephropathy.

Key words: Rheumatoid arthritis, glomerulopathies, urinary sediment, MDRD, renal failure.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.295>

Introducción

Las enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica impactan de forma directa a los problemas renales. La artritis reumatoidea (AR) es uno de los síndromes clínicos con mayor frecuencia dentro de las afecciones reumatológicas y su asociación con las enfermedades glomerulares es poco conocida. Las manifestaciones renales en la AR son muy variadas y pueden ser debidas a la misma enfermedad o a los fármacos utilizados para su tratamiento¹. La AR ha sido asociada con una amplia variedad de desórdenes renales, debido a su componente inflamatorio crónico, la exposición a drogas o a la toxicidad de las mismas².

En un estudio realizado por Yoshinaga *et al.*, sobre 154 pacientes con AR ambulatorios, se encontró que las alteraciones urinarias tales como la proteinuria y la microhematuria se presentaban en un tercio de los casos. Adicionalmente, los indicadores de

daño tubular fueron altos tanto en histología, como en los niveles urinarios con b2 microglobulina y de N-acetil-beta-D-glucosaminidasa³. La principal glomerulopatía fue la amiloidosis, que tenía mayor compromiso tubular y peor evolución.

La glomerulopatía mesangial y la nefropatía membranosa derivada del tratamiento con sales de oro y penicilamina han sido descritos como los hallazgos histopatológicos más frecuentes en pacientes con AR y disfunción renal. La amiloidosis sistémica es la causa más frecuente de proteinuria nefrótica y falla renal en pacientes con AR4. La prevalencia de hallazgos clínicos como la hematuria ha sido reportada entre un 5 % a 35 %; y la proteinuria, entre 3 % y 7 %.

La disfunción renal es ocasionalmente intratable. Algunos pacientes desarrollan insuficiencia renal crónica y llegan a requerir de terapia de remplazo renal. Este tipo de insuficiencia es uno de los principales factores pronóstico en los pacientes con AR5.



Referenciar este artículo: Daza JL, De La Cruz Y, Marín C, Zapata M, Segovia F, Daza LJ, De Rosa G, Galindo G. Evolución de las glomerulopatías asociadas a la artritis reumatoidea. Rev. Colomb. Nefrol. 2018;5(1): 36-42. doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.295>

*Correspondencia: Lucas Daza, drlucasdaza@gmail.com

Recibido: 10-11-17 • Aceptado: 15-01-18 • Publicado en línea: 18-01-18

La prevalencia actual de falla renal crónica es difícil de establecer, dados los numerosos factores que interfieren en la función renal de los pacientes con AR. Se han reportado casos de insuficiencia renal como causa de muerte entre el 3 % y el 20 % de los casos^{6,7}. Sin embargo, estos estudios no reflejan la magnitud real de la enfermedad renal en pacientes con AR y no hay estudios clínicos controlados para determinar la incidencia de la enfermedad renal en pacientes con AR.

El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos histopatológicos en las biopsias renales de los pacientes con AR y correlacionarlos con las manifestaciones clínicas y de laboratorio (incluyendo la forma de presentación, el sedimento urinario, y el tratamiento con sales de oro y antiinflamatorios no esteroideos —AINES—). Se realizó un seguimiento durante 12 meses para evaluar cuáles glomerulopatías presentaban peor evolución, con base en el filtrado glomerular calculado a través de la fórmula de 4 variables de MDRD.

Materiales y métodos

Se analizaron las biopsias renales de los pacientes con AR de la división de nefrología del Hospital de Clínicas José de San Martín (HCJSM), de la ciudad de Buenos Aires. Estas fueron realizadas entre enero de 1989 y enero del 2010. El diagnóstico de AR se realizó de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987.

Se encontraron diferentes enfermedades glomerulares en un total de 41 pacientes. Se incluyeron la glomerulopatía mesangial (GM), la glomerulonefritis con proliferación extracapilar (GNEC), la nefropatía membranosa (NM), la amiloidosis secundaria (AA), la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), y la enfermedad de cambios mínimos (ECM). Durante la revisión, se analizaron los años de evolución de la AR, los tratamientos recibidos con sales de oro y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la presentación clínica, los hallazgos histopatológicos, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular. Esta última se consideró moderada cuando el compromiso era

más del 25 %; y severa, cuando era mayor del 50 %.

La proteinuria en 24 horas, la creatinina plasmática y el filtrado glomerular fueron calculados a través de la fórmula de MDRD de 4 variables. El sedimento urinario fue realizado por nefrólogos entrenados en esta práctica.

Por otra parte, la hematuria dismórfica se definió como la presencia de 3 o más glóbulos rojos por campo de alto aumento (40x) y más del 40 % de dismorfismo^{8,9}. Se realizó un seguimiento por 12 meses, con el objetivo de observar qué grupo tenía peor evolución, según las mediciones con la fórmula MDRD. (Figura 1).

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de AR, según criterios del Colegio Americano de Reumatología
2. Biopsia renal con más de 10 glomérulos
3. Pacientes mayores de 18 años

Criterios de exclusión:

1. Pacientes en terapia de remplazo renal
2. Coexistencia de otras enfermedades reumatológicas
3. Presencia de diabetes mellitus
4. Pacientes menores de 18 años

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se estudiaron a través de frecuencias relativas y absolutas; las variables cuantitativas, con medias aritméticas y desviaciones estándar. Se analizaron las diferentes variables de laboratorio y presentación clínica. Así mismo, se analizó la evolución a los 6 meses y 12 meses de la proteinuria de 24 horas, la creatinina plasmática y el MDRD.

Fueron incluidos los pacientes con diagnóstico de AR según criterios del Colegio Americano de Reumatología, y que tenían biopsia con enfermedad glomerular en el periodo comprendido entre enero de 1989 y enero de 2010. Se hizo un seguimiento completo de las historias clínicas hasta los 12 meses. El sedimento de orina fue analizado por nefrólogos del servicio del HCJSM. Se excluyeron aquellos pacientes que mostraban una coexistencia de otras enfermedades reumatológicas y biopsias renales sin inmunofluorescencia.

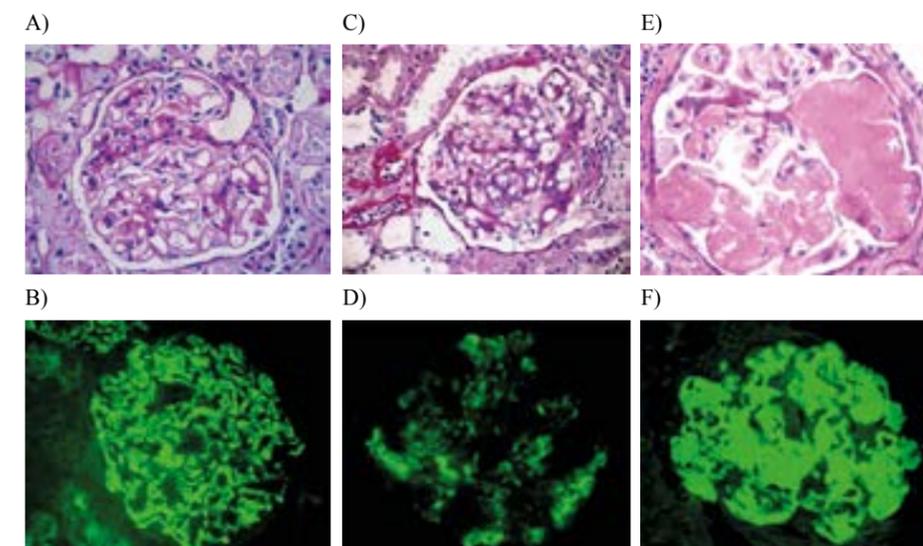


Figura 1. A) Glomerulopatía membranosa: engrosamiento y rigidez de paredes capilares asociado con marcadas alteraciones podocíticas (microscopia óptica, 200X); B) Glomerulopatía membranosa: depósitos granulares parietales y mesangiales de IgG (inmunofluorescencia directa, 200X); C) Glomerulopatía mesangial: glomérulo con expansión matricial e hiper celularidad mesangial (PAS, 200X); D) Glomerulopatía mesangial: depósitos mesangiales de IgA (inmunofluorescencia directa, 200X); E) Amiloidosis: glomérulo con depósitos mesangiales de material amorfo, homogéneo, teñido débilmente con la técnica de PAS (400X); F) Depósitos mesangiales y parietales de amiloide (tioflavina T, 200X)

Resultados

La población objeto de estudio era de género femenino en un 68 % (n=28) y masculino en un 32 % (n=13). El hallazgo histológico más frecuente fue la amiloidosis (34,1 %, n=14), seguido de la glomerulopatía mesangial (21,9%, n=9), la nefropatía membranosa (19,5 %, n=8), la glomerulonefritis con proliferación extracapilar (12,1 %, n=5), la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (7,3 %, n=3), y la enfermedad de cambios mínimos (4,87 %, n=2). Las glomerulopatías que presentaban mayor proteinuria al inicio eran la nefropatía membranosa, la amiloidosis y la enfermedad de cambios mínimos. Tanto la nefropatía membranosa como la enfermedad de cambios mínimos, tenían remisión parcial al año, a diferencia de la amiloidosis, que evidenció progresión de la proteinuria a los 12 meses de seguimiento.

Con respecto a las formas de presentación clínica y los hallazgos urinarios, el 48,7 % (n=20) se presentó como síndrome nefrótico. La ECM y la AA

fueron las glomerulopatías con mayor frecuencia. Por el contrario, la presentación de microhematuria fue más frecuente en la GPM, en un 100 % de los casos (n=9); y en la GNEC, en un 80 % (n=4).

En lo referente al tiempo de evolución, el número de años fue mayor para los pacientes con AA, con aproximadamente 15 años (14,5±7,8). De manera similar, ocurrió para la ECM y la GNEC, con aproximadamente 7,5 años (7,5±6,3 y 7,4±7,9; respectivamente) (Tabla 1).

Las glomerulopatías que presentaron mayor progresión de la insuficiencia renal al año de seguimiento (con base en la estimación por MDRD); y que tenían en la biopsia renal mayor compromiso tubulointersticial, fueron la amiloidosis, la glomerulonefritis con proliferación extracapilar, y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (Tabla 2).

Existen unos pocos estudios que describen el deterioro de la función renal en pacientes con AR.

Un estudio de cohorte transversal de 604 pacientes finlandeses con AR documentó nefropatía (definida como microhematuria, proteinuria o insuficiencia renal) en el 17 % de los casos. De los 604 pacientes, 54 tenían hematuria aislada, 27 tenían proteinuria aislada y 7 tenían microhematuria y proteinuria. La insuficiencia renal crónica definida por los niveles de creatinina séricos se encontró en un total de 29 pacientes, de los cuales 15 no tenían hematuria ni proteinuria¹.

En nuestro estudio, se analizó la proteinuria medida en 24 horas, la creatinina plasmática y la filtración glomerular estimada por MDRD4 al momento de la biopsia, a los 6 y 12 meses. Se

evidenció que los pacientes que tenían amiloidosis presentaban mayor grado de incremento en la proteinuria e insuficiencia renal a los 6 y 12 meses. Así mismo, se observó que hubo un descenso del filtrado glomerular, evolutivamente, a los 6 y a los 12 meses para la GEFS. Sin embargo, por lo pequeño de la muestra, no se pudieron hacer comparaciones estadísticas.

Las limitaciones de nuestro estudio son claras, pues se tuvo un reducido tamaño de muestra, hubo un enfoque retrospectivo y un seguimiento de tan solo 12 meses. Sin embargo, se obtuvieron datos de una población local.

Tabla 1. Características demográficas, hallazgos de laboratorio e histopatológico en los pacientes con artritis reumatoidea

Características	GEFS (n=3)	ECM (n=2)	NM (n=8)	AA (n=14)	GPM (n=9)	GNEC (n=5)
Total (n=41)	(n=3)	(n=2)	(n=8)	(n=14)	(n=9)	(n=5)
Sexo femenino (%)	100	50	87,5	85,7	44,6	80
Edad (Años)	45,6±3,7	41±35	56±10	48,7±13	42±16	43±10
HTA (%)	66,7	50	12,5	28,6	33,3	80
Años de evolución de la AR	5,1±6,1	7,5±6,3	6,1±5,1	14,5±7,8	4,8±3,6	7,4±7,9
Proteinuria (gr/día)	3,3±3,8	5,7±2,4	4,9±2,7	5,7±3,1	0,7±0,4	1,4±,4
Creatinina (mg/dL)	1,7±0,3	1,3±0,5	1,1±0,3	2,1±2,6	0,9±0,2	1,9±,1,1
MDRD (ml/min)	41±27	76±6	68±25	54±34	86±24	48±38
Síndrome nefrótico (%)	33,3	100	75	85,7	0	0
Hematuria (%)	33,3	0	12,5	0	100	80
Fibrosis intersticial y atrofia tubular (%)	33,3	0	37,5	64,3	0	40
Sales de oro (%)	66,7	50	75	7,1	33,3	60
AINES (%)	100	50	87,5	50	77,8	40

Tabla 2. Evolución de las glomerulopatías en la artritis reumatoidea luego de un año

Características (n=41)	ECM (n=2)	NM (n=8)	GEFS (n=3)	AA (n=14)	GPM (n=9)	GNEC (n=5)
Proteinuria tras 6 meses (gr/día)	0,95±0,3	1,23±0,5	1,1±0,7	5,9±1,7	0,5±0,2	1,1±0,6
Proteinuria al año (gr/día)	0,52±0,2	0,70±0,3	0,97±0,5	6,7±2,3	0,4±0,3	1,3±0,4
Creatinina tras 6 meses (mg/dL)	1,1±0,3	1,1±0,4	1,7±0,8	2,5±1,1	0,85±0,3	1,8±0,6
Creatinina al año (mg/dL)	0,8±0,2	0,9±0,3	2,4±0,9	3,0±1,3	0,7±0,1	2,1±0,8
MDRD al año (ml/min)	77±4	71±5	31±9	25±7	80±3	35±6

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Formula; ECM: enfermedad de cambios mínimos; NM: nefropatía membranosa; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; AA: amiloidosis secundaria; GPM; glomerulopatía mesangial; GNEC: glomerulonefritis con proliferación extracapilar.

Conclusiones

Las enfermedades renales reportadas en la literatura y más comúnmente observadas en pacientes con artritis reumatoidea que se sometieron a biopsia renal, son la glomerulopatía mesangial, la amiloidosis y la nefropatía membranosa, cuya correlación se mantiene en nuestro estudio.

El sedimento urinario es una herramienta útil, porque la presencia de microhematuria glomerular es más prevalente en unas entidades que otras (mayor en la glomerulopatía mesangial y la glomerulonefritis con proliferación extracapilar, en nuestra cohorte). Las glomerulopatías que presentaron mayor progresión de la insuficiencia renal al año, con base en la estimación por MDRD4, tenían en la biopsia renal mayor compromiso tubulointersticial. Estas eran la amiloidosis, la glomeruloesclerosis focal segmentaria y la glomerulonefritis con proliferación extracapilar. Las de mejor evolución fueron la glomerulopatía mesangial, la enfermedad de cambios mínimos y la nefropatía membranosa.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Financiación

Por medio de este escrito manifestamos no haber recibido financiación de ningún tipo durante el desarrollo y finalización del 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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

Contribución de los autores

Anteproyecto, proyecto, recolección y análisis de datos: Yaroslav De La Cruz, Cintia Marín, Martín Zapata, Luis José Daza, John Galindo.

Tutor temático y metodológico: Fernando Segovia. Tutor metodológico y estadística: Dr José Lucas Daza.

Tutor en patología: Graciela De Rosa.

Referencias

1. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of Clinical Renal Disease and Incidence of New Renal Findings in Patients with Rheumatoid Arthritis: Follow-Up of a Population-Based Study. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2089-2095. <http://doi.org/10.1007/s10067-007-0625-y>
2. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2):206-213. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.010>
3. Yoshinaga Y, Nishiya K, Yamamura M, Hatano M, Ogura T, Takaoka M, et al. Study of Urinary findings and Renal Functions in Patients with Rheumatoid Arthritis [en Japonés]. *Kidney Dialysis.* 1989;26:477-482.
4. Hill AJ, Thomson RJ, Hunter JA, Traynor JP. The Prevalence of Chronic Kidney Disease in Rheumatology Outpatients. *Scott Med J.* 2009;54(2):9-12. doi: <http://doi.org/10.1258/rsmsmj.54.2.9>
5. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Long Term Mortality Outcome in Patients with Rheumatoid Arthritis: Early Presenters Continue to Do Well. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1072-1077.
6. Laasko M, Mutru O, Isomaki H, Koota K. Mortality from Amyloidosis and Renal Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(8):663-667.
7. Adu D, Tse WY. Rheumatoid Arthritis, Mixed Connective Tissue Disease, and Polymyositis. in: Adu D, Emery P, Madaio MP, editores. *Rheumatology and the Kidney.* New York: Oxford University Press; 2001. p. 293-302.
8. Fogazzi G. *The Urinary Sediment. An Integrated View.* 3a ed. Milan: Elsevier; 2009.
9. Fogazzi GB, Grignani S: Urine microscopic analysis: An art abandoned by nephrologists? *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2485-2487.
10. Hall CL, Fothergill NJ, Blackwell MM, Harrison PR, MacKenzie JC, MacIver AG. The Natural Course of Gold Nephropathy: Long Term Study of 21 Patients. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6601):745-748.
11. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, MacKenzie JC, Bacon PA, Klouda PT, MacIver AG. Natural Course of Penicillamine Nephropathy: A Long Term Study of 33 Patients. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6629):1083-1086.
12. Bourke BE, Woodrow DF, Scott JT. Proteinuria in Rheumatoid Arthritis-Drug-Induced or Amyloid? *Ann Rheum Dis.* 1981;40(3):240-244.
13. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal Biopsy Findings and Clinicopathologic Correlations in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(2): 242-247.

Daño renal asociado a metales pesados: trabajo de revisión

*Renal damage associated with heavy metals: review work*Juan Daniel Díaz García^{1,*}, Emmanuel Arceo²¹Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México²Departamento de Nefrología del Hospital General de México "Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un importante problema de salud en todo el globo. Actualmente, es esencial para su prevención el conocimiento de los factores ambientales asociados con la enfermedad. Se reconocen diversos metales pesados, entre los que destacan el cadmio (Cd), plomo (Pb), arsénico (As) y mercurio (Hg), que están claramente asociados con la lesión renal y la progresión de la ERC. Estudios en animales y humanos demuestran, principalmente, una clara asociación entre la exposición a estos metales y la presencia de daño renal crónico, donde la fisiopatología de cada uno de ellos es importante para entender el mecanismo de daño renal. La presente revisión tiene como objetivo analizar, tanto la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la nefrotoxicidad asociada a dichos metales, como los diferentes estudios que se han realizado en humanos y animales.

Palabras clave: nefrotoxicidad, cadmio, plomo, arsénico, mercurio, necrosis tubular aguda, enfermedad renal crónica, metales pesados.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.254>

Abstract

Catheter-associated infection is an entity with multiple complications, a condition that alters the quality of life of all patients Chronic kidney disease (CKD) represents an important health problem in the entire global population, where knowledge of the environmental factors associated with this disease is currently essential for its prevention. Several heavy metals are recognized, including Cadmium (Cd), Lead (Pb), Arsenic (As) and Mercury (Hg), which are clearly associated with renal damage and progression of CKD. Studies in animals and humans primarily demonstrate a clear association between exposure to these metals and the presence of chronic renal damage, where the pathophysiology of each of these metals is important in understanding the mechanism of renal damage. The present review aims to analyze the pathophysiology and clinical manifestations of the nephrotoxicity associated with these metals, as well as the different studies in both humans and animals that have been performed.

Key words: Nephrotoxicity, cadmium, lead, arsenic, mercury, acute tubular necrosis, chronic kidney disease, heavy metals.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.254>

Referenciar este artículo: Díaz Gacia JD, Arceo E. Rev. Colomb. Nefrol. 2018;5(1): 43-53 doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.254>

*Correspondencia: Juan Daniel Díaz García: judan_digar@hotmail.com

Recibido: 17-04-17 • Aceptado: 21-08-17 • Publicado en línea: 23-11-17

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial con alta prevalencia. La identificación de los diversos factores de riesgo relacionados con ella es primordial para prevenir el desarrollo y el crecimiento del fenómeno. ERC es, en términos generales, el resultado de diversas alteraciones heterogéneas que alteran la estructura y función renal. La variación de la expresión de la enfermedad está directamente relacionada con patologías previas, lesión estructural, grado de severidad y tiempo de progresión.

Por medio de estudios epidemiológicos, se ha demostrado la asociación entre la exposición al medio ambiente y el desarrollo y progresión de esta enfermedad.

Algunas formas de ERC se han relacionado con nefrotoxinas ambientales, tales como exposición a metales pesados, micotoxinas producidas por hongos en alimentos almacenados, contaminantes del aire y plaguicidas¹.

En los últimos 50 años, el estudio de los efectos tóxicos de metales pesados en el ser humano ha cobrado particular importancia, debido a que grandes cantidades de estos productos, desechadas como parte de la actividad industrial, no son biodegradables y persisten en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo.

La exposición al cadmio, al plomo y, en menor medida, al mercurio constituyen una preocupación

particular, ya que muchos estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte asociación entre la exposición a estos metales pesados, los marcadores de daño renal y la progresión de la ERC. La exposición al arsénico sigue siendo un importante problema de salud pública, ya que millones de personas están expuestas a fuentes de agua con niveles por encima del límite².

Metodología

Para evaluar el papel de estos contaminantes en la enfermedad renal, se realizó un análisis con base en estudios sobre la fisiopatología, mecanismos de daño renal y trabajos en humanos y animales. Todos estos, asociados a la exposición de dichos metales pesados.

Se llevaron a cabo búsquedas en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), para encontrar todos los estudios publicados que evalúan la relación entre la enfermedad renal y la exposición al cadmio, arsénico, plomo y mercurio.

Fisiopatología y mecanismo de daño renal

Los mecanismos fisiopatológicos de daño renal por los diferentes contaminantes ambientales son complejos. No se conocen por completo varios aspectos relacionados con su metabolismo y mecanismo de daño en el organismo. Para entender sus efectos nefrotóxicos, se analizarán resumidamente estos mecanismos por cadmio (Cd), plomo (Pb), arsénico (As) y mercurio (Hg) (Tabla 1).

Tabla 1. Mecanismo de daño por intoxicación con metales pesados en animales.

Contaminante	Vía de entrada	Mecanismo de daño
Cadmio	Vía gástrica	<ul style="list-style-type: none"> • Apoptosis: activación por vía de las Caspasas. • Inhibición de la ECA. • Disminución de producción de NO.
Dióxido de azufre	Vía respiratoria	• Daño en ADN multiorgánico.
Arsenato	Vía respiratoria	• Alteración del transporte de sodio, fosfato, glucosa, y PHA.

ECA: enzima convertidora de angiotensina, NO: Óxido nítrico, ADN: ácido desoxirribonucleico, PHA: Para-aminohipurato.

El cadmio que se ingiere se encuentra unido a las proteínas metalotioneína (MT) y fitoquelatina, que son catalizadas por el ácido clorhídrico (HCl) estomacal, liberando el Cd para su absorción en yeyuno-íleon por los transportadores DMT-1 (transportador de metales divalentes 1) y ZIP-8 (proteína transportadora de Zinc 8)^{3,4}. En el torrente sanguíneo se une a albúmina y es transportado al hígado, donde se une al glutatión (GSH) y a la metalotioneína-1 (MT1). El complejo Cd-MT1 es secretado en la bilis; sin embargo, regresa al torrente sanguíneo por la circulación enterohepática.

Dentro de las células del túbulo contorneado proximal (TCP), el complejo Cd-MT1 es almacenado y degradado en los lisosomas. Posteriormente, el Cd libre es transportado hacia el citoplasma por el DMT-1 lisosomal⁵. La activación de la proteína cinasa C incrementa la expresión del transportador DMT-1 y, por lo tanto, la toxicidad tubular del Cd⁶. El Cd libre es acumulado en la mitocondria, inhibiendo la cadena respiratoria en el complejo III. Esto resulta en disfunción mitocondrial y formación

de radicales libres, lo cual activa la vía de caspasas con subsecuente apoptosis. Además, se une a los grupos sulfhidrilo de las proteínas creando su desnaturalización (Figura 1).

Se ha demostrado que el Cd interfiere con las actividades enzimáticas del complejo calcio / calmodulina, que inhibe la acción de la Na-K-ATPasa y que estimula la actividad de las MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos). En las uniones paracelulares, afecta la distribución de las proteínas de la unión paracelular y disminuye la resistencia transepitelial^{7,8}.

Otro mecanismo de nefrotoxicidad es aquel mediado por la formación de anticuerpos a la MT. La exposición al Cd incrementa la producción de MT en el hígado y el riñón, lo que constituye un mecanismo de defensa para limitar su toxicidad. Sin embargo, una vez que se excede la capacidad de las MT de almacenar Cd, este, en forma libre, induce la formación de anti-MT, que también son tóxicos para las células del TCP⁹.

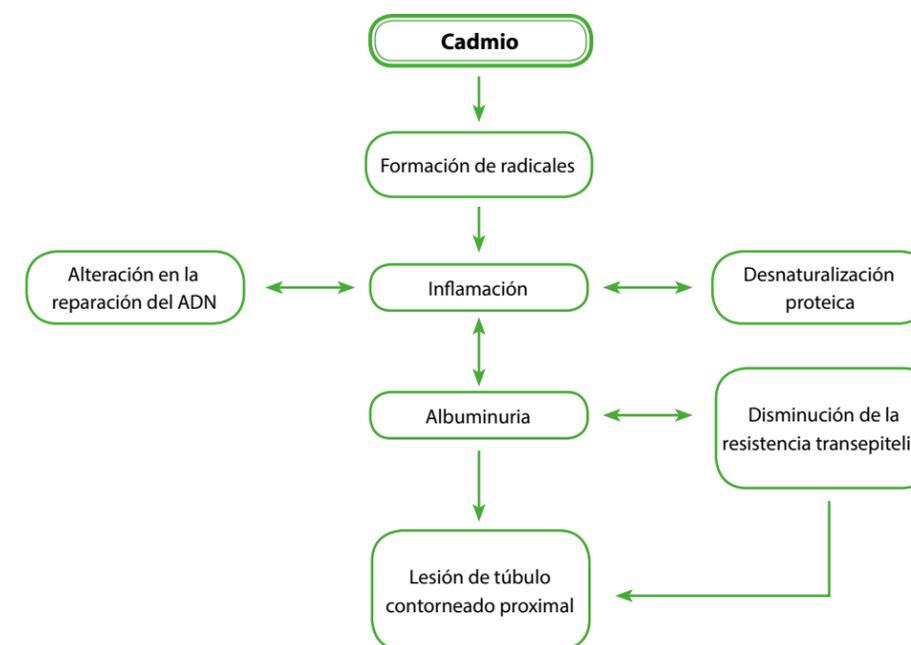


Figura 1. Fisiopatología y mecanismo de daño renal del cadmio.

El plomo se absorbe, principalmente, por ingesta e inhalación y, en menor medida, a través de la piel. La absorción intestinal es mediada por el transportador DMT-1 y se incrementa con la ingesta deficiente de hierro (Fe) y zinc (Zn). Una vez en la sangre, el 99 % del Pb se une a proteínas del hematíe y es distribuido a tejidos blandos y hueso. Este es el principal reservorio de Pb en el organismo, y en períodos de remodelación ósea, como la adolescencia y el embarazo, el paso de Pb a la sangre se incrementa¹⁰.

El Pb, unido a proteínas de bajo peso molecular (< del 1 % del total), se filtra libremente a través del glomérulo y es reabsorbido por las células del TCP por el proceso de endocitosis. De forma intracelular, el Pb causa daño mitocondrial, formación de radicales libres, depleción intracelular de GSH y apoptosis⁹. El Pb afecta reacciones enzimáticas en las que interviene el calcio, incluso el receptor sensor de calcio puede ser activado por Pb, lo cual sugiere otros mecanismos de nefrotoxicidad por este metal^{10,11}. En el organismo, la excreción urinaria es la principal vía de pérdida de Pb.

El Pb induce la activación del factor de transcripción nuclear- $\kappa\beta$, la activación del sistema intrarrenal de renina-angiotensina y la atracción de macrófagos. Esto genera un proceso inflamatorio en el intersticio renal, que podría estar implicado en el desarrollo de daño al tubulointersticio y en la hipertensión arterial¹².

En células endoteliales, se ha demostrado que el incremento en la formación de radicales libres por Pb disminuye la producción de óxido nítrico y la expresión de la enzima guanilato-ciclasa. Esto permite explicar la patogénesis de la hipertensión arterial inducida por este metal¹¹⁻¹⁶. Además, estimula la actividad del NADPH oxidasa incrementando la producción de superóxido y peróxido de hidrógeno, lo que afecta al estrés oxidativo y el potencial óxido-reducción intracelular.

El arsénico se absorbe por ingesta, inhalación y, en menores cantidades, por la piel. Una vez absorbido, se distribuye por todos los tejidos del cuerpo. La ingesta de selenio y vitamina B

disminuye la absorción intestinal de As. En el hígado es metilado en un proceso mediado por el GSH, lo cual disminuye su toxicidad y facilita su excreción biliar y urinaria¹⁷.

El As ingresa al interior de la célula a través de las aquagliceroporinas AQ3 y AQ9. En el hígado, esta última es importante para la excreción biliar de As¹⁸.

Los MRP-1 y 2 (ATP binding cassette-multidrug resistance protein) son otro grupo de proteínas transportadoras de As en hígado, donde transportan el As, conjugado con GSH, a la bilis. El transportador MRP-2 también se localiza en las células del túbulo proximal, lo que favorece la introducción de As en estas células¹⁹. La toxicidad de As en las células del TCP se debe a la depleción de GSH y al incremento en la actividad oxidativa de los radicales libres (**Figura 2**).

El mercurio provoca toxicidad al organismo a través de la piel, inhalación o ingestión. El Hg tiene gran afinidad por el tejido renal. La nefrotoxicidad comúnmente se manifiesta como síndrome nefrótico y lesión tubular^{20,21}. El síndrome nefrótico asociado a toxicidad por Hg es reversible después de su completa eliminación.

El Hg induce nefropatía membranosa a largo plazo, debido a sus pequeñas concentraciones en cosméticos y contacto ocupacional. El mecanismo de daño renal que condiciona glomerulopatía por Hg no está bien esclarecido. Se ha sugerido que el síndrome nefrótico posterior a la exposición con Hg es una reacción inmune antígeno-anticuerpo inespecífica a metales pesados. El cloruro mercúrico y el monometilmercurio inhiben la función de los linfocitos humanos, incluidos proliferación, expresión de las células activadas por marcadores de superficie y producción de citocinas²²⁻²⁶.

Estudios en animales

Varios estudios realizados en animales demuestran la asociación entre la exposición de los diferentes contaminantes ambientales y sus efectos nefrotóxicos.

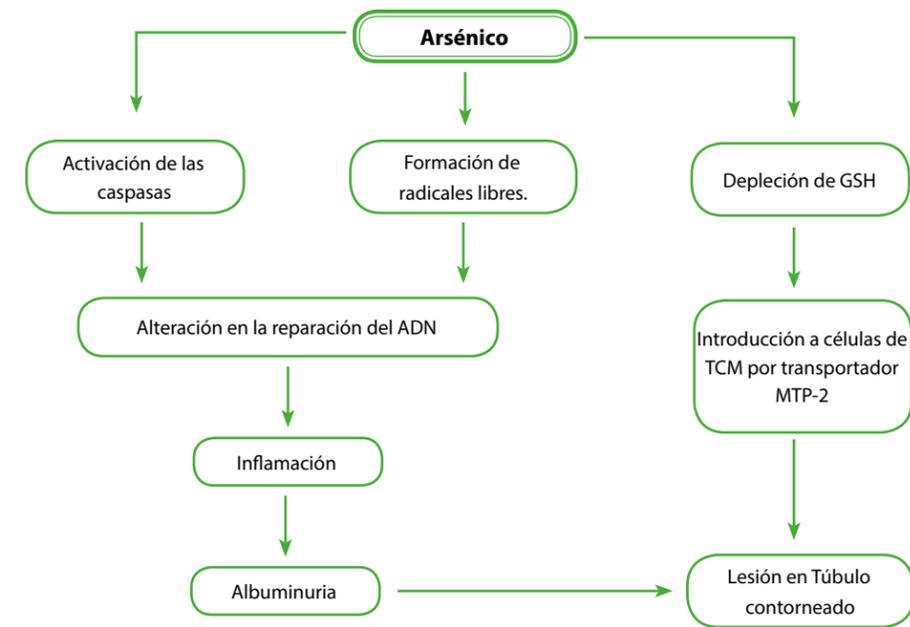


Figura 2. Fisiopatología y mecanismo de daño renal del arsénico.

Con respecto al cadmio, en un modelo experimental de células mesangiales de rata, se indujo apoptosis celular por medio de la vía extrínseca o la vía mediada por la mitocondria (intrínseca) y se encontró que la camptotecina inicia la vía intrínseca, con la activación de la caspasa 9 y la escisión de la pro-caspasa 3. Allí, el factor de necrosis tumoral da lugar a la actividad de la caspasa 8 y a la escisión de la pro-caspasa 3 como punto de convergencia de las dos vías. Tal estudio concluye que la concentración de 10 μM de Cd puede prevenir la fragmentación de ADN (ácido desoxirribonucleico), demostrando que el Cd es anti-apoptótico en las células mesangiales de rata, actuando por un mecanismo que puede, en general, inhibir las caspasas²⁷. En otro estudio, se encontró que el Cd inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a baja, media y alta dosis sin efecto dosis-respuesta en ratas con hipertensión paradójicamente inducida. Se postuló que los efectos vasculares del Cd predominaron sobre sus efectos centrales en las ratas hipertensas²⁸.

Se ha investigado, también, el papel de la molécula de lesión renal 1 (Kim-1), una glicoproteína

transmembrana que se excreta en la orina después de una lesión por exposición a un nefrotóxico, particularmente el cadmio (Cd). En un estudio, se utilizó Kim-1 como biomarcador para determinar la nefrotoxicidad del Cd en ratones machos. En el estudio, se administró Cd a diario durante doce semanas, determinado semanalmente en orina Kim-1, proteínas, creatinina, metalotioneínas y proteínas de culas claras (CC-16). Se detectaron niveles significativos de Kim-1 en la orina a las seis semanas, que continuaron aumentando a lo largo del período de tratamiento. La aparición de Kim-1 se produjo de cuatro a cinco semanas antes de la aparición de proteinuria y de una a tres semanas antes de la aparición de la metalotioneína y CC-16. Sus resultados sugieren que se utilice Kim-1 como biomarcador en los estadios tempranos, en la lesión inducida por Cd en los túbulos proximales²⁹.

Al estudiar el dióxido de azufre (SO₂) como contaminante ambiental, se ha demostrado que, en ratones, la exposición al mismo causa daño en el ADN de múltiples órganos y que los derivados del SO₂ son agentes que dañan el ADN sistémico. Se sugiere que la exposición a SO₂ tiene un riesgo

potencial de daño para el ADN en múltiples órganos de mamíferos y podría estar relacionado con la carcinogénesis o mutación del ADN genómico³⁰.

Se ha notado que el arsenato actúa a nivel del transporte de sodio, fosfato, glucosa, y paraaminohipurato (PHA), así como en el metabolismo oxidativo en el túbulo contorneado proximal de riñones de conejos y reduce el transporte neto de sodio y fosfato. El transporte de glucosa se ve inhibido ligeramente, mientras que la secreción de PHA no se afecta³¹.

El monóxido de carbón (CO) se ha estudiado en riñones de ratones, donde se observó que dicho gas aumentaba al administrar 5-aminolevulínico ferroso (5-ALA/Fe2) y, en sangre, disminuían las concentraciones máximas de creatinina y nitrógeno ureico. Los ratones tratados con 5-ALA/Fe2, disminuían significativamente el daño tubular y el número de células apoptóticas. Estos hallazgos sugieren que 5-ALA/Fe2 protegen el riñón de la lesión por reperusión en la isquemia renal, al reducir la infiltración por macrófagos y al disminuir la apoptosis celular renal mediante la generación de CO³².

Estudios en humanos

En diversos estudios epidemiológicos se ha postulado la asociación entre exposición al arsénico (As) e hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares³³. En estudios de tipo experimental fueron expuestos a altas dosis de este compuesto. En un estudio epidemiológico basado en información pasiva en Utah, Lewis et al.³⁴ encontraron incremento en la tasa de mortalidad por enfermedad renal en hombres, no así en mujeres, por exposición de altas concentraciones de As. Meliker et al.³⁵ encontraron que el As en agua potable excede los 200-300 mg/L, se asocia con elevadas tasas de mortalidad de diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal en hombres y mujeres.

Hsueh et al.³⁶ estudiaron a 125 personas, en Taiwán, con tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min y 229 personas con función renal normal. Encontraron una débil asociación entre los niveles

urinarios de As y la disminución de la función renal ($r^2 = 0.04, p \leq 0.001$). En este estudio, la alta excreción renal de As se vinculó con un menor nivel de licopeno en plasma, mostrando que el daño renal estaba medido por incremento del estrés oxidativo.

El As es promotor de inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial por distintos mecanismos, incluida la activación de transcripción de factores como proteína-1 y el factor nuclear $\kappa\beta$ ³⁷⁻⁴⁰. Los mecanismos biológicos responsables de la diabetes mellitus inducida por As permanecen, en gran parte, desconocidos. Evidencia reciente sugiere que los arsenicales trivalentes pueden suprimir el estímulo insulínico para la captación de glucosa, al interferir con la movilización de los transportadores de glucosa en las células adiposas⁴¹. Pueden, también, interferir con los factores de transcripción involucrados en la expresión del gen relacionado con la insulina⁴².

Para evaluar su nefrotoxicidad, se han realizado diversos estudios en poblaciones expuestas a Cd, con diferentes grados de sensibilidad e importancia clínica. Entre estos, la albúmina urinaria elevada, en ausencia de aumento en la excreción de proteínas de bajo peso molecular, es un indicador temprano de daño glomerular y se observa en concentraciones de 3,6 a 4,2 $\mu\text{g Cd/g}$ de creatinina en orina⁴³⁻⁴⁴. La proteinuria de bajo peso molecular en personas expuestas a > 10 $\mu\text{g Cd/g}$ creatinina en orina es irreversible y exacerba el declive relacionado con la edad y TFG⁴⁵⁻⁴⁷. La elevación de las enzimas N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG) y alanina-aminopeptidasa (AAP), se han asociado a daño tubular renal con exposiciones ocupacionales de Cd de 3,7 a 6,3 mg Cd/g creatinina en orina^{44,45,48}.

Liang et al.⁴⁹ demostraron que la exposición al bajo nivel de plomo (Pb) ambiental puede acelerar la insuficiencia renal progresiva en pacientes sin diabetes, pero que padecen enfermedad renal crónica. Los autores observaron a 202 pacientes con insuficiencia renal crónica durante 24 meses. Posteriormente, 64 sujetos con niveles elevados de Pb en sangre fueron divididos, aleatoriamente, en dos grupos. Durante tres meses, los pacientes del grupo ‘de quelación’ recibieron terapia con ácido

etilidiaminotetraacético disódico de calcio (EDTA). Por su parte, los del grupo ‘control’ recibieron placebo. Con base en sus resultados sugieren que la terapia de quelación repetida puede mejorar la función renal y retrasar la progresión de la insuficiencia renal.

Sommar et al.⁵⁰ realizaron un estudio donde correlacionan Pb, Hg y Cd con ERC. Analizaron muestras de 118 pacientes para determinar las concentraciones de Cd, Pb y Hg. Realizando un análisis prospectivo, encontraron que los niveles eritrocíticos de Pb se asocian con ERC, los niveles de Cd incrementan el desarrollo de ERC, mientras que los niveles de mercurio no se asocian con ERC. Sin embargo, mencionan la necesidad de más estudios para evaluar la causalidad. Los análisis específicos de género sugieren posibles diferencias

en la susceptibilidad o en la fiabilidad de la exposición al biomarcador.

Ni et al.⁵¹ realizaron pruebas con células endoteliales coronarias y células de músculo liso vascular humanas cultivadas, en las que se investigaron especies reactivas de oxígeno (ROS), producidas por dichas células cuando son expuestas al plomo. Encontraron que la exposición al Pb promueve la generación de superóxido y peróxido de hidrógeno en las células endoteliales coronarias y células de músculo liso vascular humanas. Este fenómeno puede contribuir a la patogénesis de la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares asociadas al Pb. Los autores señalan, por tanto, el beneficio potencial de reducir la carga de Pb en las poblaciones expuestas (**Tabla 2**).

Tabla 2. Mecanismo de daño por intoxicación con metales pesados en humanos.

Contaminante	Vía de entrada	Mecanismo de daño
Cadmio	Gástrica	<ul style="list-style-type: none"> •Disfunción por formación de radicales libres. •Apoptosis: Activación por vía de las caspasas. •Desnaturalización proteica. •Disminución de la resistencia transepitelial.
Plomo	Gástrica/Respiratoria/Contacto	<ul style="list-style-type: none"> •Almacenamiento en hueso. •Daño mitocondrial y formación de radicales libres. •Apoptosis: Activación por vía de las caspasas. •Inflamación por activación FN- $\kappa\beta$, SRAA y atracción de macrófagos. •Disminución de producción de NO.
Arsénico	Gástrica/Respiratoria/Contacto	<ul style="list-style-type: none"> •Depleción de GSH. •Formación de radicales libres. •Apoptosis: Activación por vía de las caspasas.
Mercurio	Gástrica/Respiratoria/Contacto	<ul style="list-style-type: none"> •Daño por reacción antígeno-anticuerpo específico. •Depleción de función linfocitaria.

FN- $\kappa\beta$: Factor de necrosis Kappa Beta, SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona, NO: Óxido nítrico, GSH: Glutatión.

Tratamiento

Se carece, en gran medida, de medidas terapéuticas que disminuyan los efectos sistémicos de los diferentes contaminantes mencionados en esta revisión. En general, no existen tratamientos establecidos para disminuir los niveles de estos componentes en la sangre o para prevenir su

toxicidad. Sin embargo, muchas terapias y alimentos funcionales han sido probados en animales con el fin de prevenir la nefrotoxicidad, por ejemplo, del arsénico. El más conocido es el resveratrol, que atenúa significativamente la acumulación de arsénico en los tejidos renales, disminuye los marcadores del estrés oxidativo y muestra menos lesiones morfológicas y necrosis tubular⁵².

Asimismo, otros compuestos como la naringenina, una flavanona cítrica natural y el extracto de té verde han mostrado efectos promisorios que protegen al riñón contra la nefrotoxicidad⁵³.

Por tal motivo, se necesita mayor vigilancia para disminuir las concentraciones ambientales de estos compuestos.

Conclusiones

En conclusión, los mecanismos fisiopatológicos de los contaminantes mencionados permiten, a través de su toxicidad, conocer los diferentes efectos a nivel renal. Un número creciente de evidencias, obtenidas tanto de humanos como de animales, sugiere que estos contaminantes son un factor de riesgo de morbilidad importante y que ocasionan, en la mayoría de los casos, alteraciones tubulares renales, específicamente en el túbulo contorneado proximal, y, algunas veces, falla renal aguda, que puede progresar a enfermedad renal crónica. Esta es una de las características clínicas asociadas con la exposición crónica. El plomo, principalmente, puede aumentar el riesgo de llegar a etapas terminales, aunque se necesitan más estudios para evaluar esta causalidad.

Debido a la alta presencia de estos contaminantes en el ambiente, así como a la carencia de medidas terapéuticas para menguar sus efectos, es necesario realizar más estudios longitudinales para evaluar las relaciones de las exposiciones a tales metales con el daño renal. De este modo, se podrían conocer los efectos crónicos y prestar una mayor vigilancia ambiental para disminuir las concentraciones de estos compuestos. Por ello, se requiere con urgencia disminuir las cantidades de metales pesados en la industria, la minería y el sector agropecuario, particularmente en los casos donde presten menor utilidad. Así, finalmente, consideramos pertinente la unión de esfuerzos entre el sector público y el privado, junto con centros de investigación, para

adelantar trabajos que exploren e investiguen otras sustancias o metales menos tóxicos que puedan reemplazar o minimizar el impacto de los metales pesados descritos en este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores reportan que no existen conflictos de intereses.

Financiación

El presente trabajo de revisión no tuvo financiación alguna por parte de ningún organismo o empresa.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

Contribución de los autores

Juan Daniel Díaz García: contribuyó con la idea original y el proceso de realización de la revisión con respecto a la búsqueda de referencias, selección de la información, estructura de la revisión (resumen, introducción, desarrollo, conclusión, bibliografía, tablas y figuras) y cambios durante su proceso de publicación.

Emmanuel Arceo: contribuyó con la búsqueda y desarrollo de la revisión.

Referencias

- Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, et al. Low-level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: Analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Public Health*. 2010; 10:304.
- Weaver VM, Kim NS, Jaar BG, et al. Associations of low-level urine cadmium with kidney function in lead workers. *Occup Environ Med*. 2011; 68:250–256.
- Fujishiro H, Okugaki S, Kubota K, Fujiyama T, Himeno S. The role of ZIP8 down-regulation in cadmium-resistant metallothionein-null cells. *J Appl Toxicol* 2009; 29:367-73.
- Thévenod F. Catch me if you can! Novel aspects of cadmium transport in mammalian cells. *Biometals*. 2010; 23:857-75.
- Liu Y, Liu J, Klaassen CD. Metallothionein-null and wild-type mice show similar cadmium absorption and tissue distribution following oral cadmium administration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001; 175:253-9.
- Olivi L, Sisk J, Bressler J. Involvement of DMT1 in uptake of Cd in MDCK cells: role of protein kinase C. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 281:C793-800.
- Hirano S, Sun X, DeGuzman C, Ransom R, MacLeish K, Smoyer WE, et al. p38 MAPK/ HSP25 signaling mediates cadmium-induced contraction of mesangial cells and renal glomeruli. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 288:F1133-43.
- Gunawardana CG, Martínez RE, Xiao W, Templeton DM. Cadmium inhibits both intrinsic and extrinsic apoptotic pathways in renal mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290:F1074-82.
- Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 238:215-20.
- Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: A review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int* 2006; 70:2074-84.
- Wang L, Wang H, Hu M, Cao J, Chen D, Liu Z. Oxidative stress and apoptotic changes in primary cultures of rat proximal tubular cells exposed to lead. *Arch Toxicol*. 2009;83:417-27.
- Chiu TY, Teng HC, Huang PC, Kao FJ, Yang DM. Dominant role of Orail with STIM1 on the cytosolic entry and cytotoxicity of lead ions. *Toxicol Lett*. 2009;110:353-62.
- Handlogten M, Shiraishi N, Awata H, Huang C, Tyler-Miller R. Extracellular Ca²⁺-sensing receptor is a promiscuous divalent cation sensor that responds to lead. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000; 279:F1083-91.
- Bravo Y, Quiroz Y, Ferrebuz A, Vaziri N, Rodríguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress, and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293:F616-23.
- Vaziri N. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H454-65.
- Courtois E, Marques M, Barrientos A, Casado S, López-Farré A. Lead-induced downregulation of soluble guanylate cyclase in isolated rat aortic segments mediated by reactive oxygen species and cyclooxygenase-2. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1464-70.
- Ni Z, Hou S, Barton C, Vaziri N. Lead exposure raises superoxide and hydrogen peroxide in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Kidney Int*. 2004;66:2329-36.
- Thomas D. Unraveling arsenic-glutathione connections. *Toxicol Sci* 2009;107:309-11. Carbrey JM, Song L, Zhou Y, Yoshinaga M, Rojek A. Reduced arsenic clearance and increased toxicity in aquaglyceroporin-9-null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:15956-60.
- Lee TC, Ho IC, Lu WJ, Huang JD. Enhanced expression of multidrug resistance-associated protein 2 and reduced expression of aquaglyceroporin-3 in an arsenic-resistant human cell line. *J Biol Chem* 2006;281:18401-7.
- Gonick HC. Nephropathies in heavy metal intoxication. In: Massry SG, Glasscock RJ. 4th Edición. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2001. Pp.933-934.
- Hill G. Drug-associated glomerulopathies. *Toxicol Pathol* 1986; 14: 37-44.
- Aymaz S, Gros O, Krakamp B, et al. Membranous nephropathy from exposure to mercury in the fluorescent-tubercycling industry. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2253-2255.
- Cameron JS, Trounce JR. Membranous glomerulonephritis and the nephrotic syndrome appearing during mersalyl therapy. *Guys*

- Hospi Rep 1965; 114: 101-107.
24. Chakera A, Lasseron D, Beck LH Jr, et al. Membranous nephropathy after use of UK-manufactured skin creams containing mercury. *Q J Med* 2011; 104: 893-896.
 25. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs361/en/WHO_Mercury_and_health. Fact sheet N°361.
 26. Oliveira DBG, Foster G, Savill J, et al. Membranous nephropathy caused by mercury-containing skin lightening cream. *Postgrad Med J* 1987;63: 303-304.
 27. El Azzouzi B, Tsangaris GT, Pellegrini O, Manuel Y, Benveniste J, and Thomas Y. Cadmium induces apoptosis in a human T cell line. *Toxicology*. 1994;88:127-139.
 28. WC Prozialeck, VS Vaidya, J Liu, MP Waalkes, JR Edwards, PC Lamar, AM Bernard, X Dumont, and JV Bonventre. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2007 October; 72(8): 985-993.
 29. Ziqiang Meng, Guohua Qin, Bo Zhang, Juli Bai. DNA damaging effects of sulfur dioxide derivatives in cells from various organs of mice. *Mutagenesis*. 2004;19(6):465-468.
 30. P. C. Brazy, R. S. Balaban, S. R. Gullans, L. J. Nmiandel, V. AT. dennia. Relative effects of arsenate on sodium, phosphate, and glucose transport by the rabbit proximal tubule. *J Clin Invest*. 1980;66:1211-1221.
 31. Jiangang Hou et al. 5-Aminolevulinic acid combined with ferrous iron induces carbon monoxide generation in mouse kidneys and protects from renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*. 2013. 305:F1149-F1157.
 32. Puri VN, Saha S. Comparison of acute cardiovascular effects of cadmium and captopril in relation to oxidant and angiotensin converting enzyme activity in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2003. 26(3):213-218.
 33. Chen Y, Graziano JH, Parvez F, Liu M, Slavkovich V, Kalra T, et al. Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: prospective cohort study. *BMJ*. 2011. 342:d2431; doi: 10.1136/bmj.d2431 [Online 5 May 2011].
 34. Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, et al. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect*. 1999;107:359-365.
 35. Meliker JR, Wahl RL, Cameron LL, et al. Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: A standardized mortality ratio analysis. *Environ Health*. 2007;6:4.
 36. Hsueh YM, Chung CJ, Shiue HS, et al. Urinary arsenic species and CKD in a Taiwanese population: A case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54:859-870.
 37. Bunderson M, Coffin JD, Beall HD. Arsenic induces peroxynitrite generation and cyclooxygenase-2 protein expression in aortic endothelial cells: possible role in atherosclerosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002; 184:11-18.
 38. Carmignani M, Boscolo P, Castellino N. Metabolic fate and cardiovascular effects of arsenic in rats and rabbits chronically exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Arch Toxicol*. 1985;(Suppl 8):452-455.
 39. Chen Y, Factor-Litvak P, Howe GR, Graziano JH, Brandt-Rauf P, Parvez F, et al. Arsenic exposure from drinking water, dietary intakes of B vitamins and folate, and risk of high blood pressure in Bangladesh: a population-based, cross-sectional study. *Am J Epidemiol*. 2017; 165:541-552.
 40. Druwe IL, Vaillancourt RR. Influence of arsenate and arsenite on signal transduction pathways: an update. *Arch Toxicol*. 2010; 84:585-596.
 41. Walton FS, Harmon AW, Paul DS, Drobna Z, Patel YM, Styblo M: Inhibition of insulin-dependent glucose uptake by trivalent arsenicals: possible mechanism of arsenic-induced diabetes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004; 198:424-433.
 42. Salazard B, Bellon L, Jean S, Maraninchi M, El Yazidi C, Orsiere T, Margotat A, Botta A, Bergé-Lefranc J-L: Low-level arsenite activates the transcription of genes involved in adipose differentiation. *Cell Biol Toxicol*. 2004; 20:375-385.
 43. Yoopan N, Watcharavit P, Wongsawatkul O, Piyachaturawat P, Satayavivad J. Attenuation of eNOS expression in cadmium-induced hypertensive rats. *Toxicol Lett*. 2008; 176(2):157-161.
 44. Mueller PW, Price RG, Finn WF. New approaches for detecting thresholds of human nephrotoxicity using cadmium as an example. *Environ Health Perspect*. 106:227- 230.
 45. Lauwerys RR, Bernard AM, Roels HA, Buchet JP. Cadmium: exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. *Clin Chem* 40:1391-1394.
 46. Roels H, Djugang J, Buchet JP, Bernard A, Lauwerys R. Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers removed from exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1982; 8:191-200.
 47. Roels HA, Lauwerys RR, Buchets JP, Bernard AM, Vos A, Oversteijns M. Health significance of cadmium-induced renal dysfunction: a five-year follow up. *Br J Ind Med*. 1989; 46:755-764.
 48. Mueller PW, Paschal DC, Hammel RR, Klineciewicz SL, MacNeil ML, Spierto B, Steinberg KK. Chronic renal effects in three studies of men and women occupationally exposed to cadmium. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1992;23:125-136.
 49. Ja-Liang Lin, Dan-Tzu Lin-Tan, Kuang-Hung Hsu, Chun-Chen Yu. Environmental Lead Exposure and Progression of Chronic Renal Diseases in Patients without Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:277-86.
 50. Johan Nilsson Sommar, Maria K Svensson, Bodil M Björ, Sölve I Elmståhl, Göran Hallmans, Thomas Lundh, Staffan MI Schön, Staffan Skerfving, Ingvar A Bergdahl. End-stage renal disease and low-level exposure to lead, cadmium and mercury; a population-based, prospective nested case-referent study in Sweden. *Environmental Health*. 2013; 12:9.
 51. Zhenmin Ni, Stephen Hou, Cyril H. Barton, Nosratola D. Vaziri. Lead exposure raises superoxide and hydrogen peroxide in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Kidney International*. 2004;66:2329-2336.
 52. Yu M, Xue J, Li Y, et al. Resveratrol protects against arsenic trioxide-induced nephrotoxicity by facilitating arsenic metabolism and decreasing oxidative stress. *Arch Toxicol*. 2013; 87:1025-1035.
 53. Bera AK, Rana T, Das S, et al. Mitigation of arsenic-mediated renal oxidative stress in rat by *Pleurotus florida* lectin. *Hum Exp Toxicol*. 2011; 30:940-951.

Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario en niños con síndrome de Down

Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract in Down syndrome children

Víctor Manuel Mora-Bautista¹

¹ Médico y cirujano, Universidad Industrial de Santander. Especialista en pediatría de la Universidad Industrial de Santander. Miembro del Grupo de Síndrome de Down de Santander, Colombia

Resumen

Las anomalías del riñón y el tracto urinario hacen parte de las anomalías congénitas relacionadas con el síndrome de Down. No existen recomendaciones específicas. Para el presente estudio, se hizo una revisión por palabras clave en bases de datos (Pubmed, Science Direct, Ovid, Google académico, UpToDate). Se encontró que, en niños con síndrome de Down, las enfermedades congénitas del riñón y el tracto urinario abarcan glomerulonefritis, agenesia renal, microquistes, riñones ectópicos, hidronefrosis, hidrouréter, valvas uretrales posteriores, obstrucción de la uretra anterior e hipospadias. Con respecto a los procesos diagnósticos, sería razonable realizar una ecografía renal durante la primera semana de vida. Adicionalmente, la uretrocistografía sería útil solo en casos seleccionados. Si hay un historial de incontinencia urinaria o de infecciones urinarias de repetición; o se detecta un reflujo vesicoureteral, o caída de la tasa de filtración glomerular estimada, debería considerarse la existencia de una disfunción vesical asociada y podría ser pertinente una evaluación urológica (uroflujometría o urodinamia). Sería recomendable hacer un seguimiento clínico anual de la función renal.

Palabras clave: síndrome de Down, enfermedades congénitas, enfermedades renales, enfermedades urológicas, diagnóstico por imagen.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.268>

Abstract

Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract are congenital diseases related to Down syndrome. There are not specific recommendations. A literature review was made using key words through scientific databases (Pubmed, Science Direct, Ovid, Scholar Google, UpToDate). CAKUT in Down syndrome include glomerulonephritis, kidney agenesis, microcysts, ectopic kidneys, hydronephrosis and hydroureter, even posterior urethral valves and anterior urethra obstruction, and hypospadias. It will be feasible thinking about performing kidney and urinary tract ultrasonography in first week of life. Urethrocytography must be done in selected cases. If urinary incontinence exists, patient has a history of urinary tract infections, vesicoureteral reflux has been diagnosed or if a decrease in glomerular filtration rate has been identified, we should check for vesical dysfunction associated to symptoms and urologic evaluation could be needed (uroflowmetry or urodynamics). It might be adequate an annual clinical follow up of kidney function.

Key words: Down syndrome, CAKUT, diagnostic imaging.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.268>

Introducción

El síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente, que involucra varios mecanismos en los que existen tres copias (trisomía), completas o parciales (región crítica), del cromosoma 21. Su incidencia es de 1,0-1,1 por cada 1.000 nacidos vivos, según la OMS¹. En Latinoamérica, ésta es de 1,88; y en Sudamérica, de 2,9 por cada 1.000 nacidos vivos². En Colombia, los datos disponibles apuntan a una incidencia de 0,5-1,5 por cada 1.000 nacidos vivos^{3,4}.

Las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT en inglés) son un grupo variado de malformaciones ocasionadas por alteraciones en la embriología renal. Su etiología es multifactorial y representan entre el 15 % y el 20 % de las anomalías documentadas prenatalmente, con una tasa de 0,3-1,3 por cada 1.000 recién nacidos. Son la primera causa de falla renal en la niñez⁵ y tienen una prevalencia estimada en Colombia de 0,2-0,4 %⁶.

Las patologías del grupo CAKUT hacen parte de las malformaciones relacionadas con el síndrome de Down. Tienen una prevalencia estimada de 2,3-3,2 %, la cual es cerca de cinco veces mayor a la que se conoce en niños sin la cromosomopatía^{7,8,9}. Aún más, a largo plazo, el compromiso del tracto urinario puede elevarse hasta un 27 %, entre enfermedades congénitas y adquiridas¹⁰.

Estas enfermedades son importantes, a pesar de que no sean las que causen mayor morbimortalidad a corto plazo (este lugar lo ostentan las patologías cardiorrespiratorias y gastrointestinales¹¹). A pesar de lo anterior, no existen recomendaciones actuales que las hagan parte del grupo de patologías de vigilancia obligatoria en las guías mundiales de síndrome de Down^{12,13}.

Por estos motivos, en el presente documento se pretendió recopilar la información más reciente acerca del beneficio potencial de un manejo anticipatorio específico.

Metodología

Se hizo una revisión por palabras clave en las siguientes bases de datos: Pubmed, Science Direct, Ovid, Google académico y UpToDate. Se usaron las siguientes palabras clave: *síndrome de Down y enfermedad renal, síndrome de Down y enfermedad urológica, síndrome de Down y glomerulonefritis, síndrome de Down y falla renal*. Se recurrió también a referencias cruzadas. Se restringió la ventana de búsqueda a los artículos disponibles en los últimos 20 años, que correspondieran a capítulos de libros, revisiones de tema, reportes de casos, series de casos y cohortes.

Epidemiología

En el síndrome de Down, el grupo CAKUT abarca glomerulonefritis, agenesia renal, microquistes, riñones ectópicos, anomalías de las vías urinarias con hidronefrosis e hidrouréter, valvas uretrales posteriores y obstrucción de la uretra anterior, además de hipospadias^{7,13,14}. Sin discriminar por patología subyacente, se conoce que hasta un 4,5 % de los pacientes con síndrome de Down puede padecer una enfermedad renal crónica¹⁵.

La enfermedad glomerular suele presentarse entre la segunda y tercera década de la vida. Las patologías más frecuentes son la nefropatía por IgA y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria^{16,17,18,19}. Se ha planteado que la disfunción inmune asociada al síndrome de Down puede predisponer a los niños a la glomerulonefritis postinfecciosa, pero los datos disponibles son pocos^{16,20,21}. Podría haber una frecuencia más alta de glomerulonefritis asociada a anticuerpos ANCA que en niños sin el síndrome^{19,22}.

En relación con los quistes, se ha descrito un aumento significativo de la incidencia tanto de micro como de macroquistes, pero la importancia clínica de esta diferencia es desconocida¹³. La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva podría ser más frecuente en niños con síndrome de Down, debido a su gen ubicado en el cromosoma 21²³.



Genera inquietud que hasta un 4 % de los casos de valvas uretrales posteriores puede corresponder a niños con síndrome de Down. Esto hace pensar que se subestima la uropatía obstructiva en esta población específica, aunque no se observa claramente esta diferencia con las uropatías obstructivas en general^{13,24,25,26,27}. Se ha reportado alteración del desarrollo prostático con consecuencias similares a las valvas uretrales⁹. Además, se tiene conocimiento de la presencia fenotipos de abdomen en ciruela pasa (prune belly) asociados a la trisomía 21, incluso en niñas²⁸.

La hipoplasia o agenesia renal unilateral parece también ser más frecuente en los niños con síndrome de Down; caso que no se ve en las hipospadias o epispadias¹³.

A partir de lo anterior, se considera que la mayoría de hallazgos son alteraciones menores, pero se perciben bastante heterogéneos¹⁵.

Es de esperar que la proporción de enfermedad renal crónica aumente a largo plazo, dado que hay una mayor supervivencia de estas personas²⁹.

En relación con el compromiso funcional, se sabe que podría haber afectación urodinámica hasta en 30 % de los niños³⁰ y en 8,7 % de los adultos con la condición³¹. Aunque se sabe que los niños con síndrome de Down tardan más en desarrollar el control de esfínteres (4-5 años), que las niñas tienden a ser más continentes y que puede haber incontinencia en mayor medida (12-16 %), todavía no es claro qué tanto las alteraciones urodinámicas podrían contribuir al problema^{30,32,33}.

En su forma más severa, el síndrome de Hinman-Allen (disfunción vesical no neurogénica), hay obstrucción causada por contracciones activas del esfínter vesical externo durante el vaciamiento. Puede conducir a una falla renal y requerir cirugía vesical derivativa³⁴.

También existen reportes de hipercalciuria, cistinuria y uricosuria en niños con síndrome de Down^{23,15,20}. Incluso se ha reportado una mutación nueva asociada con diabetes insípida nefrogénica congénita³⁵. Por último, se conoce que hay un riesgo

más bajo de patología neoplásica urológica en las personas con síndrome de Down³⁶.

Diagnóstico

Antenatalmente, se ha planteado un posible beneficio de realizar un análisis cromosómico invasivo, siempre que se detecte uropatía fetal obstructiva^{9,23}. Sin embargo, parece ser mejor utilizar el seguimiento ecográfico³⁷, junto con la prueba de tamizaje no invasiva³⁵.

Luego del nacimiento, sería favorable que todos los pacientes con síndrome de Down confirmado clínica y/o genéticamente, tuviesen una ecografía renal durante la primera semana de vida, dada la posibilidad de hipoplasia/agenesia renal o uropatía obstructiva, en especial cuando no se realizó una ecografía prenatal adecuada^{38,39}. Este procedimiento también sería recomendable siempre que se encuentren problemas funcionales³⁰. Incluso, por esto mismo, se propone realizarla anualmente^{14,33}. Una uretrocistografía miccional debería ser el examen complementario a la ecografía (dado que hay más alteraciones estructurales que funcionales), siguiendo las indicaciones generales de la prueba³⁹.

Si hay clínica de incontinencia urinaria o de infecciones urinarias a repetición, o se detecta un RVU o caída de la tasa de filtración glomerular estimada, debería considerarse la existencia de una disfunción vesical funcional asociada y podría ser pertinente una evaluación urológica (uroflujometría o urodinamia)^{33,40}. Se ha planteado tener en los requisitos un umbral bajo para beneficiar a más niños con estas pruebas¹⁴.

La realización de un uroanálisis, y medir las fracciones excretadas de sodio y potasio, la reabsorción tubular de fosfatos, la excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico, y el aclaramiento de creatinina y proteinuria, estaría sujeto a los hallazgos de la ecografía o a la aparición de síntomas clínicos de enfermedad renal según las guías específicas de cada patología¹⁵.

Es conocido que las personas con síndrome de Down padecen más frecuentemente de hiperuricemia y tienen un mayor riesgo de sufrir gota. Aunque no hay claridad sobre el momento en

el que debería realizarse la medición, posiblemente sea adecuado establecer niveles de ácido úrico si se diagnostica insuficiencia renal²⁰.

Dada la etiología variada de las glomerulonefritis en síndrome de Down, no es fácil predecir su curso. Sin embargo, puede conllevar a falla renal terminal con terapia de reemplazo e, incluso, trasplante renal. Por lo tanto, es necesaria la biopsia renal siempre que se considere que los pacientes muestran estas patologías¹⁶.

Se sabe que la creatinuria y la densidad urinaria son menores en los niños con síndrome de Down, con respecto a los niños sin la condición. Este hallazgo es más notorio conforme aumenta la edad y podría relacionarse con el mayor estrés oxidativo y el envejecimiento prematuro que se observa en estas personas, especialmente cuando son hipotiroideas. No se ha establecido una utilidad específica sobre estos biomarcadores, pero es un elemento que sugiere la necesidad de hacer un seguimiento clínico periódico de la función renal a los pacientes con síndrome de Down^{15,41,42,43,44}. Ante la inexistencia de recomendaciones específicas, pareciera razonable hacer una evaluación anual, como en otras patologías.

Enfoque terapéutico

El manejo de cada patología se basa en sus indicaciones usuales. En los casos quirúrgicos, habrá condicionantes, según las comorbilidades existentes, fundamentalmente cardiovasculares y respiratorias.

Una medida básica de puericultura con los niños con síndrome de Down es establecer un entrenamiento de continencia. Un método sencillo que puede discutirse con los padres está disponible en línea⁴⁵.

Se debe mencionar que la cateterización vesical limpia para la preservación renal y la continencia puede ser realizada en las personas con síndrome de Down, sin importar su compromiso cognitivo³⁴. En los casos con enfermedad renal establecida, ya

se ha mencionado el seguimiento clínico-ecográfico anual. Los exámenes adicionales se harían con base en esta evaluación.

En la medida de lo posible, se debe ofrecer terapia de reemplazo renal a los niños que lleguen a requerirla (usualmente serán adolescentes o de más edad). En estos casos, parece ser mejor el uso de hemodiálisis, debido a la discapacidad cognitiva de los pacientes⁴⁶. No obstante, si el entorno familiar es adecuado, es posible el uso de diálisis peritoneal^{13,20,47,48,49,50}. En los casos que sea factible y beneficioso, se debe ofrecer el trasplante renal con la misma consideración del entorno familiar^{51,52}. La tasa de rechazo es similar a otras condiciones^{20,53,54}.

Conflicto de intereses

El autor hace explícito que hace parte del Grupo de Investigación de Síndrome de Down de Santander, el cual no tiene filiación directa con ninguna otra entidad y tampoco posee otra finalidad fuera de la académica, en pro del beneficio de los niños con síndrome de Down. Se declara que no se recibió ningún tipo de remuneración por el desarrollo del presente manuscrito y que no se recibe ninguna contraprestación material por la vinculación con el grupo de investigación mencionado.

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

El autor declara que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

Referencias

- World Health Organization. Genes and Human Disease. [Internet] 2013. Disponible en: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index1.html>
- Nazer H J, Cifuentes O L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr.* 2011;82(2):105-112. doi: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062011000200004>
- Hernández Ramírez I, Manrique Hernández RD. Prevalencia de síndrome de Down en CEHANI-ESE, San Juan de Pasto Colombia. 1998-2003. *NOVA.* 2006;4(5):50-56. <https://doi.org/10.22490/24629448.347>
- Ramírez M RE, Isaza C, Gutiérrez MI. La incidencia del síndrome de Down en Cali. *Colombia Médica.* 1996;27(3-4):138-142.
- Madariaga Domínguez L. Anomalías congénitas del riñón y la vía urinaria (CAKUT). [Internet] 2015. Disponible en: https://continuum.aeped.es/files/guias/Material_descarga_unidad_1_nefrologia.pdf
- Zarante I, Zarante AM, Fernández N. Frecuencia de malformaciones congénitas genitales y urológicas en Colombia. *Rev Arg de Urol.* 2009;74(2):85-90.
- Kupferman J, Druschel C, Kupchik G. Increased Prevalence of Renal and Urinary Tract Anomalies in Children with Down Syndrome. *Pediatrics.* 2009;124(4):615-621. <https://doi.org/10.22490/24629448.34710.1542/peds.2009-0181>
- Morris JK, Garne E, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Barisic I, et al. Major Congenital Anomalies in Babies Born with Down Syndrome: A EUROCAT Population-Based Registry Study. *Am J Med Genet A.* 2014;164(12):2979-2986. <https://doi.org/10.22490/24629448.34710.1542/peds.2009-018110.1002/ajmg.a.36780>
- Qureshi F, Jacques SM, Feldman B, Doss BJ, Johnson A, Evans MI, Johnson MP. Fetal Obstructive Uropathy in Trisomy Syndromes. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15(6):342-347. <https://doi.org/10.1159/000021034>
- de Carvalho Mrad FC, de Bessa J Jr, de Rezende Duarte AM, Vieira AA, Araujo FC, de Sá Camargo ML, et al. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in Individuals with Down Syndrome. *J Pediatr Urol.* 2014;10(5):844-849. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.02.011>
- Kapoor S, Bhayana S, Singh A, Kishore J. Co-morbidities Leading to Mortality or Hospitalization in Children with Down Syndrome and its Effect on the Quality of Life of their Parents. *Indian J Pediatr.* 2014;81(12):1302-1306. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1389-4>
- Bull MJ, The Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Down Syndrome. *Pediatrics.* 2011;128(2):393-406. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>
- Urbano R. Health Issues Among Persons with Down Syndrome. San Diego: Elsevier; 2010.
- Ebert AK, Brookman-Amisshah S, Rösch WH. Urologische Manifestationen des Down-syndroms: Bedeutung und Langzeitkomplikationen - Eigenes patientengut mit Übersicht. *Urologe.* 2008;47(3):337-341. <https://doi.org/10.1007/s00120-007-1614-0>
- Málaga S, Pardo R, Málaga I, Orejas G, Fernández-Toral J. Renal Involvement in Down Syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(5):614-617. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1825-9>
- Said SM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Al Masri O, Marple J, Nasr SH. Acquired Glomerular Lesions in Patients with Down Syndrome. *Hum Pathol.* 2012;43(1):81-88. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.009>
- Lo A, Brown HG, Fivush BA, Neu AM, Racusen LC. Renal Disease in Down Syndrome: Autopsy Study with Emphasis on Glomerular Lesions. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(2):329-335.
- Assadi FK. IgG-associated mesangial glomerulonephritis in a patient with Down syndrome. *Med Sci Monit.* 2004;10(9):54-57.
- Cherif M, Hedri H, Ounissi M, Gergah T, Goucha R, Barbouch S. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis in the Down's Syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(6):1223-1227. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.121311>
- Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Engineer DP, et al. Down Syndrome with End-Stage Renal Disease. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(4):429-432. doi: 10.1007/s12291-013-0308-1
- Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic Defect of the Immune System in Children with Down Syndrome: A Review. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):189-193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x>
- Haseyama T, Imai H, Komatsuda A, Hamai K, Ohtani H, Kibira S, Miura AB. Proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive crescentic glomerulonephritis in a patient with Down's syndrome and infectious endocarditis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(8):2142-2146.
- Nickavar A. Polycystic kidney and Down Syndrome. *JRMS.* 2006;11(4):278-280.
- Lazarus J, Theron A, Smit S. Posterior urethral valves and Down syndrome. *African J Urol.* 2015;21(1):4-5.
- Narasimhan K, Gupta A. Posterior Urethral Valves with Down 's Syndrome Presenting as Scrotal Urinary Sinuses. *Indian Pediatr.* 1993;41(10):1068-1069.
- Mondal K, Maheshwari A, Aneja S, Seth A. A Case of Down Syndrome with a Posterior Urethral Valve. *Indian J Nephrol.* 2012;22(5):403-405. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.103922>
- Narasimhan KL, Kaur B, Marwaha RK. Posterior Urethral Valves in Patients with Down Syndrome. *Indian J Pediatr.* 2005;72(9):802.
- Al Harbi NN. Prune-Belly Anomalies in a Girl with Down Syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(11):1191-1192.
- Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The Four Ages of Down Syndrome. *Eur J Public Health.* 2007;17(2):221-225. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckl103>
- Hicks JA, Carson C, Malone PS. Is there an Association between Functional Bladder Outlet Obstruction and Down's Syndrome? *J Pediatr Urol.* 2007;3(5):369-374. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2007.02.003>
- Chicoine B, Sulo S. Rate of Urinary Retention in Adults with Down Syndrome: A Prospective Study. *J Am Board Fam Med.* 2015;28(1):115-117. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2015.01.140065>
- Powers MK, Brown ET, Hogan RM, Martin AD, Ortenberg J, Roth CC. Trends in Toilet Training and Voiding Habits among Children with Down Syndrome. *J Urol.* 2015;194(3):783-787. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.114>
- Seki N, Shahab N. Dysfunctional Voiding of Non-Neurogenic Neurogenic Bladder : A Urological Disorder Associated with Down Syndrome. En Dey S. *Genetics and Etiology of Down Syndrome.* [Internet] 2011. Disponible en: <http://cdn.intechopen.com/pdf/fs-wm/18447.pdf>
- Handel L, Barqawi A, Checa G, Furness P, Koyle MA. Males with Down's Syndrome and Nonneurogenic Neurogenic Bladder. *J Urol.* 2003;169(2):646-649. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000047125.89679.28>
- Fujisawa Y, Miyamoto T, Furuhashi K, Sano S, Nakagawa Y, Ohzeki T. A Novel Mutation in the Renal V2 Receptor Gene in a Boy with Trisomy 21. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):609-611. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1446-8>
- Satgé D, Sasco AJ, Day S, Culine S. A Lower Risk of Dying from Urological Cancer in Down Syndrome: Clue for Cancer Protecting Genes on Chromosome 21. *Urol Int.* 2009;82(3):296-300. <https://doi.org/10.1159/000209361>
- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-Trimester Ultrasound to Detect Fetuses with Down Syndrome: A Meta-Analysis. *JAMA.* 2001;285(8):1044-1055.
- Madariaga Domínguez L, Ordóñez Álvarez FÁ. Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. *Uropatías obstructivas. Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1(1):225-239.
- Jain M, Singh A, Mantan M, Kapoor S. Evaluation of Structural Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Children with Down Syndrome. *Indian J Pediatr.* 2014;81(7):734-734. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1244-z>
- Kitamura A, Kondoh T, Noguchi M, Hatada T, Tohbu S, Mori K, et al. Assessment of Lower Urinary Tract Function in Children with Down Syndrome. *Pediatr Int.* 2014;56(6):902-908. <https://doi.org/10.1111/ped.12367>
- Guzmán R, Campos C, López-Fernández E, Casado A. Biomarkers of Age Effect on Renal Function in Down Syndrome. *Biomarkers.* 2011;16(8):679-85. doi: 10.3109/1354750X.2011.626527
- Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado Á. Evaluation of Urinary Biomarkers of Oxidative/Nitrosative Stress in Adolescents and Adults with Down Syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(7):760-768. <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2011.03.013>
- Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado Á. Evaluation of Urinary Biomarkers of Oxidative/Nitrosative Stress in Children with Down Syndrome. *Life Sci.* 2011;89(17-18):655-661. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.08.006>
- Jovanovic SV, Clements D, MacLeod K. Biomarkers of Oxidative Stress Are Significantly Elevated in Down Syndrome. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(9):1044-1048.
- National Down Syndrome Society. Toilet Training Children with Down Syndrome. [Internet] 2014 [accedido 18 Ene 2018]. Dis-

- ponible en: <http://www.ndss.org/Resources/Therapies-Development/Toilet-Training-Children-with-Down-Syndrome/>
46. Kosmadakis G, Smirloglou D, Gobou A, Draganis T, Michail S. Hemodialysis Treatment on an Adult Patient with Down Syndrome Associated with Ectopic Right Kidney Chronic Obstructive Nephropathy and Secondary Amyloidosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(2):322-325.
 47. Yavascan O, Kara OD, Anil M, Bal A, Pehlivan O, Aksu N. Chronic peritoneal dialysis treatment in a pediatric patient with Down syndrome. *Perit Dial Int.* 2008;28(5):558-559.
 48. Aksu N, Yavascan O, Anil M, Kara OD, Bal A, Anil AB. Chronic Peritoneal Dialysis in Children with Special Needs or Social Disadvantage or Both: Contraindications Are Not Always Contraindications. *Perit Dial Int.* 2012;32(4):424-430. <https://doi.org/10.3747/pdi.2009.00202>
 49. Horcicka V, Zadrzil J, Zahálková J, Krejčí K, Strel P, Al Jabry S. A Down syndrome patient treated with peritoneal dialysis. *Dial Transplant [Internet].* 2006;35(3):167-75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dat.20000>
 50. Hausmann MJ, Landau D. A Down Syndrome Patient Treated by Peritoneal Dialysis. *Nephron.* 2002;92(2):484-486. <https://doi.org/10.1159/000063317>
 51. Bagi N, Tejani A, Sullivan E. Renal transplantation in Down syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transpl.* 1998;2(3):211-215.
 52. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Cole E. Canadian Society of Transplantation Consensus Guidelines on Eligibility for Kidney Transplantation. *CMAJ.* 2005;173(10):S1-25. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051291>
 53. Wightman A, Young B, Bradford M, Dick A, Healey P, McDonald R, Smith J. Prevalence and outcomes of renal transplantation in children with intellectual disability. *Pediatr Transplant.* 2014;18(7):714-719. <https://doi.org/10.1111/ptr.12339>
 54. Galante NZ, Dib GA, Medina-Pestana JO. Severe Intellectual Disability Does Not Preclude Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2753-2757. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq105>

Nuevas alternativas para el tratamiento de infección urinaria no complicada, presentación de 2 casos clínicos

New alternatives for the treatment of uncomplicated urinary tract infection, presentation of 2 clinical cases

Andrés F. Reyes¹, Roberto Ramírez Marmolejo^{2,*}

¹Médico cirujano, medicina integrativa, Cali, Colombia

²Médico internista, nefrólogo, administrador de salud, bioeticista, profesor, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

Resumen

La actual perspectiva en el manejo de enfermedades infecciosas es un reto para el clínico, en la medida en que se desarrollan nuevos antibióticos, las bacterias mejoran su sistema de resistencia. Por esto, este estudio presenta una alternativa al tratamiento de infección urinaria con CANTHARIS 9 CH, medicamento de uso homeopático que tiene estudios en humanos como profiláctico urinario. Se presentan dos casos de pacientes que aceptan voluntariamente recibir este nuevo protocolo. En ambos casos se muestra una confirmación microbiológica de la infección, con resistencia a quinolonas, entre otros, y negativización post tratamiento con el medicamento CANTHARIS 9 CH. No se reportaron efectos secundarios en esta muestra.

Palabras clave: infección urinaria, CANTHARIS 9 CH -, infección resistente, infección urinaria no complicada.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.275>

Abstract

The current perspective on the management of infectious diseases is a challenge for clinicians, because while new antibiotics are developed, bacteria improves its resistance system. That is why this study presents CANTHARIS 9 CH as an alternative treatment for urinary tract infection. This drug has an homeopathic use and it has been tested on humans as an urinary prophylactic. In this text, we present two cases of patients who voluntarily accept to receive this new protocol. Both cases show laboratory confirmation of infection, with quinolone resistance, among others, and negativization post-treatment with CANTHARIS 9 CH. No side effects were reported in this sample.

Key words: urine, urinary bladder diseases, focal infection, complementary therapies.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.275>



Referenciar este artículo: Reyes A, Ramírez Marmolejo R. Nuevas alternativas para el tratamiento de infección urinaria no complicada, presentación de 2 casos clínicos. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2018;5(1): 61-67 doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.275>

*Correspondencia: Roberto Ramírez Marmolejo, robertoramire5@hotmail.com

Recibido: 17-04-18 • Aceptado: 21-09-17 • Publicado en línea: 23-11-17

Introducción

El desarrollo de antibióticos para el tratamiento de infecciones ha sido revolucionario en el impacto sobre la morbimortalidad. Sin embargo, las bacterias aprenden rápido y generan alternativas cada vez más eficaces para hacer resistencia a los mismos. Así sucede, entre otros casos, con la infección urinaria por E. Coli: los antibióticos que, en otros tiempos, eran tan eficaces como la ciprofloxacina, hoy generan inducción de un tercer plásmido e inducen una multiresistencia temerosa¹. Este tipo de retos se han resuelto, históricamente, mediante la generación de antibióticos más potentes y, sin lugar a dudas, muchísimo más costosos. Por esta razón, a continuación se presenta una alternativa traída de la medicina homeopática, un caso en que se usa el medicamento CANTHARIS 9 CH 5, glóbulos sublinguales, tres veces al día por quince días. Es preciso mencionar que, en la literatura indexada, solo existe una referencia bibliográfica que presenta esta alternativa como opción de tratamiento profiláctico en humanos².

CANTHARIS 9 CH es obtenida del insecto del que proviene su nombre, semejante a los “pitos”, nombre vulgar “mosca española”. En el procedimiento, se toma el extracto procedente de la mosca entera disecada, compuesto por electrolitos, principalmente fosfatos, ácido úrico y cantaridina. Esta última se relaciona directamente con su acción terapéutica³.

Presentación caso 1

Paciente femenina de 37 años, con antecedente de dos episodios de infección urinaria, el último de ellos hace cinco meses, tratado con cranberry y ciprofoxacina oral (además de factor V de Leiden positivo y de ovario poliquístico). Consulta con cuadro de cinco días de disuria severa, hematuria, manejado con cranberry. Sin mejoría, se solicita

urocultivo y se inicia manejo homeopático con CANTHARIS 9 CH 5, glóbulos sublinguales, tres veces al día durante quince días. El urocultivo es reportado posteriormente como positivo para E. Coli, mayor de 100.000 colonias, con resistencia a norfloxacina, ciprofloxacina, T/sulfa e indeterminado para ampicilina / sulbactam, con sensibilidad a cefalosporinas, nitrofurantoina, carbapenemicos y aminoglicosidos (**Figura 1**).

Los síntomas de la paciente mejoran 24 horas después de iniciada la terapia y el urocultivo de control sembrado, quince días después de haber suspendido el tratamiento homeopático, fue negativo. No reportó ningún síntoma ni efecto secundario en el tiempo en que la paciente tomó el tratamiento (**Figura 2**).

Presentación caso 2

Paciente femenina de 72 años de edad, quien consulta por cambios en el color de la orina y antecedente de infección de vías urinarias repetición. Se toma urocultivo que resulta positivo para E. Coli, resistente a Ciprofloxacina y Norfloxacina, indeterminado para cefalexina, sensible a otras cefalosporinas, nitrofurantoina, T/sulfa, y aminoglicosidos (**Figura 3**). Se inicia manejo homeopático con CANTHARIS 9 CH 5, glóbulos sublinguales, tres veces al día por quince días. El urocultivo tomado 21 días después de terminado el tratamiento fue negativo (**Figura 4**). No se reportó ningún síntoma y/o efecto secundario en el tiempo en que la paciente tomó el tratamiento.

Discusión

En esta muestra, con el uso de CANTHARIS 9 CH las pacientes mostraron buena respuesta clínica, negativizaron los urocultivos y no manifestaron efectos secundarios. Además del presente, no hay reportes en la literatura indexada sobre el uso del medicamento homeopático Cantharis para el

tratamiento de infección urinaria en humanos. Existe solo un reporte de caso en que se usó como profiláctico por tiempo prolongado y no se reportaron efectos secundarios. Por esta razón, se recomienda realizar un estudio prospectivo y multicéntrico que presente más posibilidades estadísticas, tales como las variables citoquímicas específicas para determinar la posible toxicidad sistémica no sintomática.

Conclusión

Este estudio presenta una nueva oportunidad terapéutica fuera del espectro antibiótico conocido; aporta una novedad a la literatura, pues no hay publicaciones que muestren esta alternativa como terapéutica en las infecciones urinarias y, finalmente, no se identifica en los reportes de casos de efectos secundarios.



FUNDACIÓN VALLE DEL LILI
Excelencia en Salud al servicio de la comunidad

Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio.
Av. Simón Bolívar Cra 98 # 18-49
PBX: (2)-3319090 Ext 3152 -3163 - Fax: (57)(2)-3317750
<http://www.valledelili.org>
Call - Colombia -S.A



Apellidos:	No Muestra: 201402120588	Fecha Registro: 12/feb/2016 09:08
Nombres:	Origen: UT Laboratorio Clínico	Fecha Impresión: 15/feb/2016 09:56
Identificación:	Historia: 0000834081	Orden: 000688765
Sexo/Fec.Nac: Femenino / 25/02/1978	Empresa: NI	Epiodio: 0003425605
Dirección:	Teléfono: 3045491578	Página 1 De 2

Análito/Examen Test Name	Resultado Result	Unidades Units	Valor de Ref. Ref. Range	Muestra: Sample:	Validación: Signed Out:
MICROBIOLOGIA					
UROCULTIVO					
INFORME PRELIMINAR UROCULTIVO	Siembra revisada			12/feb/2016 09:27	13/feb/2016 09:10
Tipo de muestra: ORINA MICRO					
POSITIVO: Recuento MIXTO mayor de 100.000 UFC/mL de Bacilos Gram negativos y levaduras.					
INFORME FINAL UROCULTIVO				12/feb/2016 09:27	14/feb/2016 13:07
Tipo de muestra: ORINA MICRO					
<i>Escherichia coli</i>					
Antibiograma	CMH				
Amicacina	<=2		Sensible		
Ampicilina-Sulbactam	16		Intermedio		
BLESS	Neg		-		
Cefalotina	8		Sensible		
Cefepime	<=1		Sensible		
Cefotaxima	<=1		Sensible		
Ceftazidina	<=1		Sensible		
Ceftriaxona	<=1		Sensible		
Cefuroxima-Aoxilil	4		Sensible		
Cefuroxima-Sodio	4		Sensible		
Ciprofloxacina	>=4		Resistente		
Ertapenem	<=0,5		Sensible		
Fosfomicina	<=16		Sensible		
Gentamicina	<=1		Sensible		
Meropenem	<=0,25		Sensible		
Nitrofurantoina	<=16		Sensible		
Norfloxacina	>=16		Resistente		
Trimetoprim/Sulfametoxazole	>=320		Resistente		
-					
Ampicilina-	>=32		Resistente		
<i>Candida tropicalis</i>					
Antibiograma	CMH				

FUNDACIÓN VALLE DEL LILI
Excelencia en Salud al servicio de la comunidad

Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio.
Av. Simón Bolívar Cra 98 # 18-49
PBX: (2)-3319090 Ext 3152 -3163 - Fax: (37)(2)-3317750
<http://www.valledelili.org>
Cali - Colombia -S.A

Apellidos:	No Muestra: 201603010586	Fecha Registro:	01/mar/2016 09:18
Nombres:	Origen: UT Laboratorio Clínico	Fecha Impresión:	03/mar/2016 14:59
Identificación:	Historia: 000634081	Orden:	0006972360
Sexo/Fec.Nac: Femenino / 25/02/1978	Empresa: NI	Episodio:	0003457002
Dirección	Teléfono: 3045491578		

Analito/Examen Test Name Resultado Result Unidades Units Valor de Ref. Ref. Range Muestra: Sample: Validación: Signed Out:

MICROBIOLOGIA

UROCULTIVO
INFORME FINAL UROCULTIVO 01/mar/2016 09:28 02/mar/2016 08:53
Tipo de muestra: ORINA MICRO
NEGATIVO: Recuento menor de 10.000 UPC/mL, Técnica de siembra por Aaa Calibrada.
Profesional responsable: Daniela Alexandra Prieto Borja Reg: 1010182850

Figura 2. Urocultivo post tratamiento. Caso clínico 1.

Fecha de impresión: (2015-12-01) Resultados de Laboratorio por correo electrónico

dinámica
Laboratorio de Diagnóstico

Paciente: Identificación: Nro. Servicio: 5819648 (4050)
Sexo/Edad: FEMENINO / 71 Años Teléfono: Tipo Servicio: P.O.S (PLAN OBLIG. DE SAL.)
Médico: SIN REGISTRO MEDICO Fecha Servicio: 27/11/2015 Fecha Reporte: 30/11/2015 10:11
Empresa: SINERGIA GLOBAL EN SALUD S.A.S - SINERGIA UBA 80 Habitación:

Análisis	Resultado	Valores de referencia	Unidad
UROCULTIVO CON RECUESTO DE COLONIAS			
RECUESTO DE COLONIAS	100.000		col/ml
Se obtuvo crecimiento de	E.coli		
Trimetoprim/Sulfametoxazol	<=20	SENSIBLE	
Amoxicilina	<=2	SENSIBLE	
Ampicilina	<=2	SENSIBLE	
Cefalotina	16	INTERMEDIO	
Cefotaxima	<=1	SENSIBLE	
Ceftazoxima	<=1	SENSIBLE	
Cefuroxima	<=1	SENSIBLE	
Ciprofloxacina	>=4	RESISTENTE	
Centamicina	<=1	SENSIBLE	
Nitrofurantoina	<=16	SENSIBLE	
Norfloxacina	>=16	RESISTENTE	
Ampicilina/Sulbactam	<=2	SENSIBLE	

OBSERVACIONES:
BACTERIOLOGA MARTHA CECILIA SALAZAR RESTREPO

Figura 3. Urocultivo inicial. Caso clínico 2.

RESULTADOS

Angel Laboratorio

NOMBRE: Sra. REFERENCIA: 129008158
DOCUMENTO: CC. FECHA ATN: 08.Ene.2016 8:41:40
EMPRESA: UBA 80 ENFERMEDAD GENERAL SEDE: ANGEL LIMONAR
DOCTOR: NO DISPONIBLE EDAD-SEXO: 71 Años - Femenino

MICROBIOLOGIA

UROCULTIVO (ANTIBIOGRAMA MIC AUTOMATICO)

Tiempo de incubación: 72 Horas
Resultado: El cultivo es Negativo para bacterias ✓

Analizado por:
Leydi M. Torres D.
LEYDI M. TORRES D.
Bacterióloga T.P: 76-080908
Copiada: YAOC

Fecha de Validación: 12/Ene/2016 16:43
*La interpretación de este y todo examen corresponde exclusivamente al médico- [Página 1 de 1]

Línea Angel de Atención: (2) 998 1111 - Línea Nacional: 01 8000 913221 Sede Administrativa: Avenida 2 Norte 229 - 18 Cali - www.angel.com.co

Figura 4. Urocultivo post tratamiento. Caso clínico 2.

Conflicto de intereses

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

Financiación

Ninguna.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

Contribución de los autores

Andrés F. Reyes: médico tratante de los pacientes del caso, búsqueda de bibliografía, resumen en inglés.

Roberto Ramírez Marmolejo: idea de publicar, búsqueda de bibliografía, formato de la investigación.

Referencias

1. Ramírez. Síndrome Hemolítico Urémico. Poster session presented at: Congreso Latinoamericano de Nefrología; 2012.
2. Pannek J. Usefulness of classical homeopathy for the prevention of urinary tract infections in patients with neurogenic bladder dysfunction: A case series. Indian J Res Homeopathy. 2014;8(1). Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0974-7168.129675>
3. Homeopatía. Métodos terapéuticos naturales [Internet]. [place unknown: publisher unknown]; c2011-2014. Disponible en: www.guiadelahomeopatia.com

Hipertensión renovascular secundaria a hipoplasia congénita de arterias renales en un paciente adulto joven. A propósito de un caso

Renovascular hypertension secondary to congenital hypoplasia of renal arteries in middle adult patient.

About a case

Julián Darío Ñañez Paz^{1,*}, Juan David Orozco Burbano², Natalia Hernández Duque³

¹MD internista, Unidad de cuidado intensivo, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia

²MD general, Unidad de urgencias, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia

³MD general, Unidad de urgencias, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia

Resumen

La hipotrofia de aspecto tubular de las arterias renales constituye una rara entidad clínica asociada a la aparición de hipertensión renovascular. Su enfoque diagnóstico es complejo y exige la disponibilidad de angiografía para determinar las características propias del contorno de la vasculatura renal. El caso clínico considerado en este artículo ejemplifica el proceso diagnóstico de un paciente con esta particular situación.

Palabras clave: hipoplasia, arteria renal, hipertensión renovascular, insuficiencia renal aguda.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.288>

Abstract

The tubular hypotrophy of the renal arteries constitutes a rare clinical entity, that is associated with the appearance of renovascular hypertension. Its diagnostic approach is complex and requires the availability of angiography to determine the features of the renal vessels. The following case exemplifies the diagnostic process of a patient with this special clinical situation.

Key words: Hypoplasia, renal artery, renovascular hypertension, acute kidney injury.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.288>

Introducción

La hipoplasia de arterias renales es una enfermedad rara. Se caracteriza por la hipotrofia de aspecto tubular de estas arterias; sus consecuencias clínicas se derivan de las repercusiones hemodinámicas intrarrenales. A pesar de esto, las descripciones de esta enfermedad en la literatura se limitan a algunos reportes de casos con compromiso principalmente de la aorta torácica y abdominal. A continuación, sin embargo, se describe el caso de un paciente joven con diagnóstico de hipoplasia de las arterias renales.

El paciente presenta un diagnóstico previo de hipertensión arterial esencial. A su ingreso, se documenta cuadro de falla renal crónica agudizada, sumado a cifras elevadas de presión arterial. A pesar del manejo ambulatorio antihipertensivo, este hallazgo no es explicado por el cuadro clínico por el cual consulta. A lo largo de su estadía hospitalaria y durante la realización de estudios paraclínicos se le diagnostica hipoplasia de las arterias renales.

Presentación del caso clínico

Paciente de 30 años de edad, sexo masculino, raza mestiza, oriundo de Neiva, residente en la ciudad de Popayán, estudiante de Ingeniería Civil. Tiene un antecedente importante de hipertensión arterial, diagnosticada en consulta externa hace dos años, sin estudios complementarios y manejada como hipertensión esencial con losartán 50 mg cada doce horas, sin otros datos relevantes. También cuenta con historia de rinoplastia por trauma previo hace diez años. No refiere ningún otro antecedente patológico.

El paciente ingresa a consulta en el Hospital Universitario San José, por cuadro clínico de quince días de evolución, consistente en deposiciones diarreicas no disintéricas, asociadas a episodios de emesis de contenido alimentario, sin dolor abdominal, distermias u otro tipo de sintomatología. En el examen físico de ingreso, se encontró que el paciente estaba en regulares condiciones generales y con los siguientes signos vitales: presión arterial de 140/78 mmHg, frecuencia cardíaca de 102 latidos por minuto, 21 respiraciones por minuto y

temperatura de 37° C. En la inspección general, llama la atención la marcada palidez conjuntival e ingurgitación yugular a 30°; a nivel pulmonar, estertores finos en ambas bases pulmonares sin otros sobreañados; a nivel de miembros inferiores, se documentó edema grado II. No se evidenció ningún otro hallazgo positivo. Cabe aclarar, en todo caso, que se realizó una minuciosa exploración clínica.

Al ingreso se solicitaron paraclínicos, en los cuales se destacaron niveles marcadamente elevados de azoados con alteración electrolítica, dados por la presencia de hiperkalemia sin repercusión electrocardiográfica y síndrome anémico normocítico normocrómico. Por medio de un parcial de orina, se evidenció hipostenuria, proteinuria, hematuria y cilindros granulosos (Tabla 1).

Teniendo en cuenta la carencia de estudios previos y el antecedente de hipertensión, catalogada previamente como esencial, se plantea que, en el momento, cursa con una enfermedad renal crónica agudizada de origen prerrenal AKI-III secundario a su cuadro diarreico. No obstante, al considerar la edad y los paraclínicos de ingreso, se tuvieron en consideración otras patologías. Por consiguiente, se inicia tratamiento sindromático con amlodipino, esquema de líquidos controlados y medidas para control de hiperkalemia, como nebulizaciones de terbutalina, furosemida, gluconato de calcio y resinas de intercambio iónico.

A pesar del manejo instaurado, el paciente no presenta una evolución clínica satisfactoria, pues presentó posterior aparición de anuria, estado hipervolémico, acidosis metabólica, persistencia de hiperkalemia sin cambios electrocardiográficos y cifras tensionales con tendencia a elevación. Por este motivo, fue valorado por el servicio de nefrología, que inició terapia de reemplazo renal a las 48 horas de su ingreso, con mejoría del estado urémico e hipervolemia.

Posteriormente, se solicita ecografía renal con doppler de arteriales renales, donde se documenta como hallazgo importante: riñones con dimensiones disminuidas, presencia de atrofia renal bilateral simétrica con aumento de la ecogenicidad, compatible con nefropatía crónica sin dilatación del



Referenciar este artículo: Ñañez Paz JD, Orozco Burbano JD, Hernández Duque N. Hipertensión renovascular secundaria a hipoplasia congénita de arterias renales en un paciente adulto joven. A propósito de un caso. Rev. Colomb. Nefrol. 2018;5(1): 68-73. doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.288>

*Correspondencia: Julián Darío Ñañez, jnpaz@unicauca.edu.co

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

sistema colector, masas o cálculos. Se reporta en el estudio que tanto vasos venosos como arteriales intrarrenales izquierdos eran de aspecto normal, pero no es posible visualizar los derechos.

A continuación, se solicita perfil inmunológico y otros reactantes de fase aguda que resultaron negativos. Por esto, el grupo de nefrología del hospital decide realizar arteriografía renal, dado que no se dispone de angiografía en el momento, previa estabilización en su estado hidroelectrolítico y azoados, con protocolo de nefroprotección y posterior hemodiálisis. Este estudio determina la

presencia de hipoplasia de arterias renales (ver Figuras 1 y 2).

Finalmente, al paciente se le define plan de egreso, dada la mejoría clínica y paraclínica en el estado de agudización de su falla renal, con diagnóstico de hipoplasia de arterias renales. Consecuentemente, se da plan de manejo externo con amlodipino 10 mg día y clonidina 150 mcg cada doce horas, con recomendaciones generales y control ambulatorio estricto por nefrología para seguimiento, estudios de extensión y evaluación de necesidad de terapia de reemplazo renal.

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso y egreso

Examen de laboratorio	Ingreso	Egreso	Interpretación
Leucocitos	9.300 células/mm ³	7.800 células/mm ³	Sin cambios: normales
Neutrófilos	7998 cel/mm ³	5928 cel/mm ³	Sin cambios: normales
Linfocitos	744 cel/mm ³	1248 cel/mm ³	Sin cambios: normales
Hemoglobina	12.1g/dL	13.2	Bajo
Hematocrito	36.9 %	38.7%	Bajo
Plaquetas	182.000 x 10 ³ /mm ³	184.000 103 /mm ³	Sin cambios: normales
Tiempo de Protrombina	10.1 s.	9.7 s.	Sin cambios: normales
Tiempo Parcial de Tromboplastina	27 s.	26 s.	Sin cambios: normales
Proteína C reactiva	1.1 mg/dL	-	Negativa
Creatinina sérica	10 mg/dL	7.8 mg/dL	Elevada
Nitrógeno ureico sérico	69 mg/dL	38 mg/dL	Elevado
Sodio	134 mEq/L	139 mEq/L	Normal
Potasio	6.6 mEq/L	3.7 mEq/L	Hiperkalemia con posterior potasio normal.
Lactato sérico	1.8	-	Normal
Proteinuria en 24 horas	1712 mg/24horas	-	Proteinuria presente rango no nefrótico
Factores del complemento C3-C4	160 y 37mg/dl	-	Normales
Anticuerpos Antinucleares (ANAs)	Negativos	-	Negativos
Anticuerpos Anti DNA	Negativos	-	Negativos
anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA IgG)	No detectado	-	Negativos
patrón de fluorescencia perinuclear (P-ANCA) -citoplasmático (C-ANCA)	No detectado	-	Negativos
Antitrombina III	79 %	-	70 - 130 % de inhibición
Proteína C	98 %	-	60 - 150 % de inhibición
Proteína S	118 %	-	60 - 150 % de inhibición
Factor V Leiden	Negativos	-	Negativo
Citoquímico de Orina	PH: 6, Proteínas: 100 mg/dl Densidad: 1.005 Glucosa: (-) Cilindros: (-) Bilirrubinas: (-) Urobilinogeno: (-) Nitritos: (-) Hemoglobina: 80 Leucocitos: 0-2 XC Hemates: 6-8 XC Células epiteliales: 0-1XC Bacterias: Escasas Cilindros granulosos: 1XC		Alterado: proteinuria-hipostenuria-hematuria cilindros granulosos



Figura 1

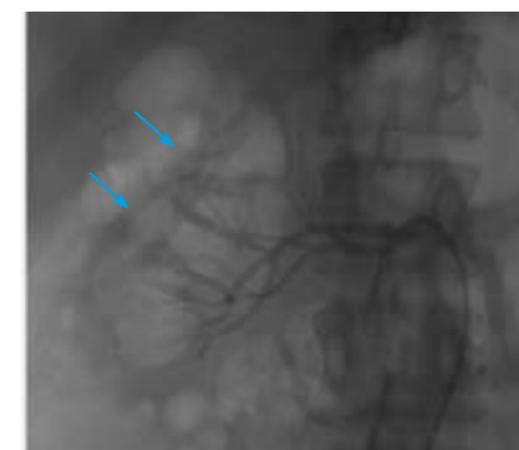


Figura 2

Figura 1 y 2. Arteriografía renal. Las arterias renales derecha e izquierda son de pequeño calibre con bifurcación en el tercio proximal y medio casi ostial con polares de muy pequeño calibre (flechas azules), visualizándose en fase nefrográfica retardada (flecha roja), sin presencia de dilataciones aneurismáticas, otras obstrucciones ni malformaciones arteriovenosa.

Discusión

La hipoplasia de arterias renales continúa siendo un problema clínico confuso, debido a la baja prevalencia de esta enfermedad. Esto ha restringido el desarrollo de una definición específica y un adecuado enfoque clínico. La patología hace parte de un gran número de condiciones incluidas en los síndromes CAKUT (*congenital anomalies of the kidney and urinary tract*), se caracteriza por un crecimiento subnormal del riñón que compromete, a su vez, la arteria renal y sus ramas, que son, además, hipoplásicas y comúnmente escleróticas¹.

El término de hipoplasia renal congénita indica la presencia de un riñón de tamaño infantil con una función excretora preservada, a diferencia de las alteraciones funcionales relacionadas con las malformaciones vasculares propias de la hipoplasia de arterias renales². Así, la hipoplasia de una arteria se encuentra definida como una estrechez regular, elongada y tubular de los segmentos de dicha estructura³. Aunque se desconoce con claridad su fisiopatología, tanto la hipoplasia renal congénita como la hipoplasia de arterias renales tienen una fisiopatología en común, relacionada con defectos en la embriogénesis, que incluyen alteraciones

en el desarrollo del blastema nefrogénico de ductos metanefrogénicos o deficiencias vasculares primarias.

Las arterias hipoplásicas y estenóticas tienen como manifestación principal la aparición de hipertensión renovascular. Esta situación puede ser explicada a través del fenómeno descrito por Goldblatt, en que, en modelos animales con un solo riñón, la oclusión de una de las tres ramas principales de las arterias renales se traducía en un incremento significativo de los niveles de renina y la aparición de hipertensión arterial secundaria⁴⁻⁵.

Como se ha mencionado, respecto a la frecuencia de esta condición cabe anotar que, por ser una patología poco usual, se disponen de escasos reportes de pacientes adultos en la literatura² y, generalmente, se diagnostica en los primeros estadios de la vida, con periodos de latencia diferentes³⁻⁷.

Por lo tanto, no es infrecuente encontrar una asociación entre la hipoplasia de arterias renales concomitando con hipoplasia de la aorta y una frecuencia variable entre el 33 y el 81 %³. Sin embargo, ambas condiciones son en extremo raras e inusuales⁸. Como se dijo anteriormente,

esta patología puede debutar clínicamente con deterioro renal agudo o presentarse como cuadros de hipertensión de difícil manejo en pacientes jóvenes. Por lo tanto, aunque sea infrecuente, se debe sospechar en pacientes con características como las mencionadas.

Considerando lo expuesto, es de vital importancia contar con paraclínicos e imágenes diagnósticas que permitan un adecuado enfoque y que no retarden el diagnóstico de esta patología. Por esto, la arteriografía es el estudio de elección, dado que permite definir si la hipoplasia es congénita o se trata de un caso de atrofia renal, teniendo en cuenta que, en la hipoplasia, la arteria renal se encuentra presente, aunque con un menor tamaño y longitud, como lo definen Love y colaboradores⁹. Con frecuencia, las características angiográficas más prominentes de esta patología consisten en la presencia de una arteria renal de menor tamaño desde su origen hasta la bifurcación, lo cual implica una estrechez con contornos tubulares sin estenosis focales. Asimismo, las arterias lobares y arcuatas se bifurcan de forma adecuada, pero se encuentran en menor tamaño², a diferencia de la atrofia renal, en que el tamaño de la arteria se encuentra disminuido en su origen, pero sus ramas tienen apariencia irregular en los diferentes segmentos con estenosis focales.

Para finalizar, es importante insistir en que, entre las estrategias de manejo para esta condición, se carece de guías clínicas o metaanálisis. Esta circunstancia puede ser atribuida a la escasa literatura presente, por lo que su enfoque terapéutico debe estar basado en la condición clínica del paciente y en el grado de afectación orgánica que presente. Como opción, se encuentra la nefrectomía en aquellos casos donde el compromiso es unilateral y se obtienen buenos resultados en objetivos como controlar las cifras tensionales y evitar el compromiso de otros órganos diana producto de la hipertensión arterial^{6,10}.

Conclusión

La hipoplasia de arterias renales es una enfermedad poco frecuente y debe ser tenida en cuenta en el abordaje de pacientes con hipertensión

arterial de causa secundaria. Con este artículo se hace énfasis en la importancia de abordar de manera integral a un paciente que debute con cuadro de hipertensión a temprana edad y sin antecedentes familiares de hipertensión. Con dicho ánimo, se describe el caso clínico de este paciente hipertenso sin estudios ambulatorios, cuyo cuadro de presentación llevó a que se descartaran causas comunes en nuestro medio. Dado que el hallazgo imagenológico fue la clave para llegar al diagnóstico, el hallazgo de esta patología, entre otras causas de hipertensión secundaria, exige un alto índice de sospecha, así como disponibilidad de apoyo diagnóstico con imágenes (angioresonancia o arteriografía, como en este caso), para prevenir posteriores complicaciones relacionadas con elevaciones sostenidas de la presión arterial.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

Contribución de los autores

El caso fue identificado por el Dr. Juan David Orozco.

Estructuración y elaboración del cuerpo inicial del texto Dra. Natalia Hernández.

Asesor y estructuración final: Dr. Julián Darío Ñañez.

Referencias

- Ekstrom T. Renal Hypoplasia; a clinical study of 179 cases. *Acta Chirurgica Scandinavica Supplementum*. 1955;203:1-168.
- Cha EM, Kandzari S, Khoury GH. Congenital renal hypoplasia: angiographic study. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*. 1972;114(4):710-4. Doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.114.4.710>
- Odero A, Bozzani A, Arici V, Agozzino M. Hypoplasia and fibromuscular dysplasia of infrarenal abdominal aorta with downstream aneurysm: case report and review of the literature. *Journal of Vascular Surgery*. 2008;48(6):1589-92. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.032>
- Brueggemeyer C, Farber MS, Ramirez G. Goldblatt phenomenon in a single kidney: the importance of subselective renal vein renins. *Southern Medical Journal*. 1984;77(10):1312-4. Doi: <https://doi.org/10.1097/00007611-198410000-00026>
- Goldblatt H, Kahn JR, Bayless F, Simon MA. Studies on Experimental Hypertension : Xi. The Effect of Excision of the Carotid Sinuses on Experimental Hypertension Produced by Renal Ischemia. *The Journal of Experimental Medicine*. 1940;71(2):175-85. Doi: <https://doi.org/10.1084/jem.71.2.175>
- Tozzi MC, Bruni L, Grisolia A, Lampariello S, Marcolongo P. [Hypoplasia of the renal artery as a cause of renovascular hypertension. A case report]. *Minerva Pediatrica*. 1993;45(1-2):35-9.
- Arnold WC, Jimenez JF, Smith P, Norton JB, Redman JF. Renovascular hypertension in an infant with segmental renal artery stenosis and hypoplasia of the abdominal aorta. *The Journal of Urology*. 1983;130(1):127-8. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)50991-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)50991-X)
- Lin YJ, Hwang B, Lee PC, Yang LY, Meng CC. Mid-aortic syndrome: a case report and review of the literature. *International Journal of Cardiology*. 2008;123(3):348-52. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.167>
- Love L, Des Rosiers RJ. Angiography of renal agenesis and dysgenesis. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*. 1966;98(1):137-42. Doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.98.1.137>
- Burkland CE, Goodwin WE, Leadbetter WF. The cure of hypertension by nephrectomy; a ten-year follow-up of a case. *Surgery*. 1950;28(1):67-70.

What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day

Salud renal y salud en la mujer: Una oportunidad para mejorar las condiciones de las generaciones actuales y futuras

Giorgina B Piccoli^{1,2}, Mona Alrukhaimi³, Zhi-Hong Liu⁴, Elena Zakharova^{5,6,7}, Adeera Levin⁸
On behalf of the World Kidney Day Steering Committee*

¹Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Italy

²Nephrology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France

³Department of Medicine, Dubai Medical College, Dubai, United Arab Emirates

⁴National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China

⁵Nephrology, Moscow City Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation

⁶Nephrology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁷Nephrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁸Department of Medicine, Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Note that all authors contributed equally to the conception, preparation, and editing of the manuscript.

Abstract

Chronic Kidney Disease affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide, and its impact on patients and their families can be devastating. World Kidney Day and International Women's Day in 2018 coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations, as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women so that we may apply those learnings more broadly.

Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors to society and their families. Gender differences continue to exist around the world in access to education, medical care, and participation in clinical studies. Pregnancy is a unique state for women, offering an opportunity for diagnosis of kidney disease, but also a state where acute and chronic kidney diseases may manifest, and which may impact future generations with respect to kidney health. There are various autoimmune and other conditions that are more likely to impact women with profound consequences for child bearing, and on the fetus. Women have different complications on dialysis than men, and are more likely to be donors than recipients of kidney transplants.

In this editorial, we focus on what we do and do not know about women, kidney health, and kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes worldwide.

Keywords: women, access to care, kidney health, acute and chronic kidney disease, inequities.

<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.296>

Resumen

La enfermedad renal crónica afecta cerca del 10 % de la población mundial adulta: es una de las primeras 20 causas de muerte en el mundo y el impacto de la enfermedad en el paciente y sus familias puede ser devastador. En el 2018 el Día Mundial del Riñón y el Día Internacional de la Mujer coinciden, ofreciéndonos una oportunidad para demostrar el impacto que tiene la salud de la mujer, específicamente su salud renal, en la comunidad y en las generaciones futuras, es importante fomentar el conocimiento sobre aspectos específicos de la enfermedad renal en la mujer y poder aplicarlos de forma extensiva.

Las mujeres y niñas representan aproximadamente el 50 % de la población mundial, siendo integrantes fundamentales de la sociedad y de sus familias. Las diferencias de género persisten alrededor del mundo, afectando su acceso a la educación, cuidados de salud y su inclusión en estudios clínicos. Actualmente, el embarazo en la mujer es una etapa única que ofrece la oportunidad de diagnosticar la enfermedad renal, donde las enfermedades renales agudas y crónicas pueden manifestarse, lo cual podría impactar en la salud renal de las generaciones futuras. Existen varias enfermedades autoinmunes y algunos otros factores que afectan más comúnmente a la mujer, con serias consecuencias durante el embarazo para la madre y para el feto. Las mujeres en diálisis en comparación con los hombres tienen complicaciones diferentes; además son más comúnmente donadoras que receptoras del trasplante renal.

En esta editorial, nos enfocamos en qué hacemos y en qué no conocemos sobre la mujer, la salud y enfermedad renal, y qué podemos aprender para mejorar sus condiciones en todo el mundo.

Palabras clave: mujer, acceso a la salud, salud renal, enfermedad renal aguda y crónica, inequidad.

<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.296>



Refer to this article: *Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, Zakharova E, Levin A, World Kidney Day Steering Committee What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. Rev. Colomb. Nefrol. 2018;5(1): 74-89. <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.296>

*Corresponding author: A. Levin, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada. Email: alevin@providencehealth.bc.ca.

Received: 20-12-17 • Accepted: 25-01-18 • Available online: 26-01-18

Introduction

Chronic Kidney Disease (CKD) affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide¹, and its impact on patients and their families can be devastating. World Kidney Day and International Women's Day in 2018 coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations; as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women, so that we may apply those learnings more broadly.

Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors to society and their families. Besides childbearing, women are essential in childrearing and contribute to sustaining family and community health. Women in the 21st century continue to strive for equity in business, commerce, and professional endeavours, while recognizing that in many situations, equity does not exist. In various locations around the world, access to education and medical care is not equitable amongst men and women; women remain under-represented in many clinical research studies, thus limiting the evidence base on which to make recommendations to ensure best outcomes (**Figure 1**).

In this editorial, we focus on what we do and do not know about women's kidney health and kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes for all.

What we know and do not know

Pregnancy is a unique challenge and is a major cause of acute kidney injury (AKI) in women of childbearing age; AKI and pre-eclampsia (PE) may lead to subsequent CKD, but the entity of the risk is not completely known²⁻⁵. CKD has a negative effect on pregnancy even at very early stages⁶⁻⁷. The risks increase with CKD progression thus posing potentially challenging ethical issues around

conception and maintaining of pregnancies⁶⁻⁸. We do know that PE increases the probability of hypertension and CKD in later years, but we have not evaluated a surveillance or reno-protective strategy to determine if progressive loss of kidney function can be attenuated⁹⁻¹².

Specific systemic conditions like Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Rheumatoid Arthritis (RA), and Systemic Scleroderma (SS), are more likely to affect women than men. We do not know the relative contribution of these acute and chronic conditions on progression to end-stage renal disease (ESRD) in women.

In CKD cohorts, the prevalence in women is always less than in men, and they have slower progression to ESRD¹³⁻¹⁵. We do not know why and how much of this is due to differences in identification of kidney impairment, different access to care, or true difference in disease severity and prevalence.

Women with CKD have a higher cardiovascular risk than women without CKD¹⁶; but their risk is still lower than that of men with similar degrees of kidney impairment. In hemodialysis cohorts, there are differences in vascular access types in women versus men, which may be due to biological or systemic factors. In some locations there is differential use of peritoneal and hemodialysis in women and men.

Women are more likely to donate kidneys for transplantation than to receive them. We do not know if this is because of the differential incidence of CKD in men vs women, cultural factors, or other reasons.

There remain gender differences in access to care in different regions of the world, and we do not have data to directly evaluate the extent of these differences, in the poorest parts of the world in particular.

Pregnancy, preeclampsia, pregnancy-induced hypertensive disorders, and fetal health. The importance of women's health to present and future kidney health

What we know

PE is the principal cause of AKI and maternal death, particularly in developing countries^{2,17}. Pregnancy is the most common cause of AKI in women of childbearing age^{10,18,19}. Several diseases and conditions, besides PE, hypertensive disorders of pregnancy, and CKD, can lead to pregnancy-related AKI. Causes vary in different regions. Septic abortion after an illegal procedure is the leading cause of early AKI in countries where legal abortions are not available, while PE after assisted fertilization is becoming a leading cause in developed countries^{12,20-22}.

PE and hypertensive disorders of pregnancy occur in 3-10% of all pregnancies^{2-3,18}; in these disorders the kidney is the main target of an unbalanced pro-angiogenic and anti-angiogenic derangement, leading to hypertension, proteinuria, and widespread endothelial damage. The incidence

of PE, higher in low-middle income countries (possibly reflecting undiagnosed predisposing diseases), peaks at the extremes of reproductive age for reasons mentioned above^{12,20-22}.

The relationship between kidney and placenta is biunivocal, and the presence of CKD is a risk factor for PE and hypertensive disorders of pregnancy (Figure 2). Besides CKD, other conditions cited as risk factors for PE (diabetes, immunologic diseases, baseline hypertension, obesity, and metabolic syndrome), are also risk factors for CKD. Given that even minor alterations of kidney function are present in many of these disorders, the importance of kidney function is indirectly recognized in the development of PE. Newer definitions of PE recognize differences between “placental” and “maternal” causes of PE, based on novel angiogenic-antiangiogenic markers^{23,24}, which may be important for management during and after pregnancy.

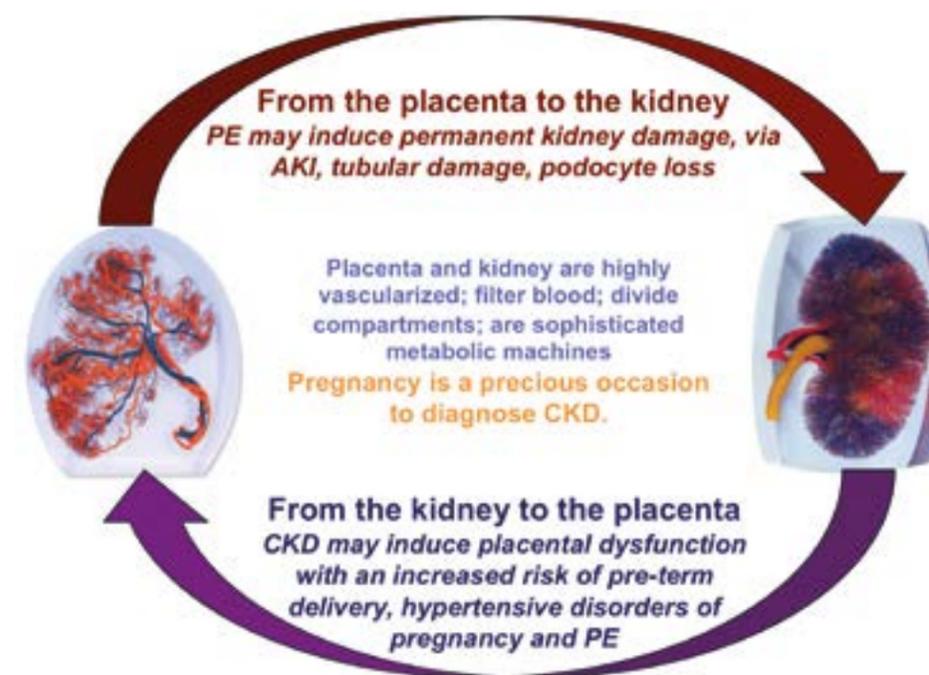


Figure 2. Pregnancy and kidney function: complex interactions between 2 organs, the kidney and placenta
PE = preeclampsia; AKI = acute kidney injury; CKD = chronic kidney disease



Figure 1. Sex differences throughout the continuum of CKD care

SLE = Systemic Lupus Erythematosus; RA = Rheumatoid Arthritis; SS = Systemic Scleroderma; AKI = acute kidney injury; CKD = chronic kidney disease; AI = autoimmune; AVF = arteriovenous fistula; HD = hemodialysis; KT = kidney transplant

There are long term effects of PE on both maternal and fetal health, but this remains an area of active research with many unknowns.

PE is a risk factor for the future development of CKD and ESRD in the mother³⁻⁵. The reasons are not fully understood; podocyte loss is a hallmark of PE, suggesting permanent glomerular damage²⁵. Endotheliosis, associated with PE, but also found in normal pregnancies, may herald glomerulosclerosis; tubular and vascular damage may co-exist^{26,27}.

Besides maternal risks, PE is associated with intrauterine and perinatal death, preterm delivery, and restricted intrauterine growth; the latter two are linked to “small babies”^{2-3,5}. Small babies and preterm babies have highly increased risks of neurological deficits and postnatal complications, especially sepsis²⁸⁻³². The risks may be higher in low-income countries, since survival and deficit-free survival depend on the provision of postnatal intensive care^{20,21}. In the long term, small babies are at risk for the development of diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular diseases (CVDs), and

CKD in adulthood³³⁻³⁷. Since kidney development is completed in the last phases of pregnancy, delayed, insufficient kidney growth, resulting in low nephron number is probably the basis of the increased risk of CKD and hypertension in small for gestational age, and preterm babies³³⁻³⁷.

Pregnancy in chronic kidney disease, dialysis, and transplantation

What we know

Chronic kidney disease

CKD is a risk factor for adverse pregnancy outcomes from its early stages (Table 1)^{6,38,39}. The risks increase from CKD stage 1 to CKD stage 5, and may be higher in glomerular nephropathies, autoimmune diseases, and diabetic nephropathy^{6,7,38-41}. Results of pregnancy after kidney donation suggest that reduction of kidney parenchyma may be associated with a higher risk of PE and hypertensive disorders of pregnancy^{42,43}.

Table 1. Adverse pregnancy outcomes in patients with chronic kidney disease and in their offspring

Term	Definition	Main Issues
Maternal death	Death in pregnancy or within 1 week-1 month postpartum	Too rare to be quantified, at least in highly resourced settings, where cases are in the setting of severe flares of immunologic diseases (SLE in primis). Still an issue in AKI; and in low resourced countries; not quantified in low-resourced countries, where it merges with dialysis need.
CKD progression	Decrease in GFR, rise in sCr, shift to a higher CKD stage	Differently assessed and estimated; may be linked to obstetric policy (anticipating delivery in the case of worsening of the kidney function); between 20% and 80% in advanced CKD. Probably not increased in early CKD stages.
Immunologic flares and neonatal SLE	Flares of immunologic diseases in pregnancy	Once thought to be increased in pregnancy, in particular in SLE, are probably a risk in patients who start pregnancy with an active disease, or with a recent flare-up. Definition of a “safe” zone is not uniformly agreed; in quiescent, well controlled diseases do not appear to be increased with respect to non-pregnant, carefully-matched controls.
Transplant rejection	Acute rejection in pregnancy	Similar to SLE, rejection episodes are not increased with respect to matched controls; may be an issue in unplanned pregnancies, in unstable patients.
Abortion	Fetal loss, before 21- 24 gestational weeks	May be increased in CKD, but data are scant. An issue in immunologic diseases (eventually, but not exclusively linked to the presence of LLAC) and in diabetic nephropathy.
Stillbirth	Delivery of a nonviable infant, after 21-24 gestational weeks	Probably not increased in early CKD, maybe an issue in dialysis patients; when not linked to extreme prematurity, may specifically linked to SLE, immunologic diseases and diabetic nephropathy.
Perinatal death	Death within 1 week – 1 month form delivery	Usually a result of extreme prematurity, which bears a risk of respiratory distress, neonatal sepsis, cerebral hemorrhage.
Small, very small baby	A baby weighting < 2500- 1500 g at birth	Has to be analyzed with respect to gestational age.
Preterm, early extremely preterm	Delivery before 37 – 34 or 28 completed gestational weeks	Increase in risk of preterm and early preterm delivery across CKD stages; extremely preterm may be an important issue in undiagnosed or late referred CKD and PE-AKI.
SGA (IUGR)	< 5th or < 10th centile for gestational age	Strictly and inversely related to pre-term delivery; SGA and IUGR are probably related to risk for hypertension, metabolic syndrome and CKD in adulthood.
Malformations	Any kind of malformations	Malformations are not increased in CKD patients not treated by teratogen drugs (MMF, mTor inhibitors, ACEi, ARBS); exception: diabetic nephropathy (attributed to diabetes); hereditary diseases, such as PKD, reflux nephropathy, CAKUT may be evident at birth.
Hereditary kidney diseases	Any kind of CKD	Several forms of CKD recognize a hereditary pattern or predisposition; besides PKD, reflux and CAKUT, Alport’s disease, IgA, kidney tubular disorders and mitochondrial diseases have a genetic background, usually evident in adulthood and not always clearly elucidated.
CKD - hypertension	Higher risk of hypertension and CKD in adulthood	Late maturation of nephrons results in a lower nephron number in preterm babies; the risks are probably higher in SGA-IUGR babies than in pre-term babies adequate for gestational age.
Other long-term issues	Developmental disorders	Mainly due to prematurity, cerebral hemorrhage or neonatal sepsis, are not specific of CKD, but are a threat in all preterm babies.

SLE = Systemic Lupus Erythematosus; AKI = acute kidney injury; GFR = glomerular filtration rate; sCR = serum creatinine; CKD = chronic kidney disease; LLAC = Lupus-like anticoagulant; PE-AKI = preeclampsia acute kidney injury; SGA = small for gestational age; IUGR = intrauterine growth restriction; MMF = mycophenolate mofetil; mTor = mechanistic target of rapamycin; ACEi = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARBS = angiotensin II receptor blockers; PKD = polycystic kidney disease; CAKUT = congenital anomalies of the kidney and urinary tract; IgA = immunoglobulin A

Hypertension and proteinuria at baseline are important modulators of pregnancy-related risks; among the risks, we know that malformations are not increased with respect to the overall population (out of the context of inherited diseases, such as reflux nephropathy, polycystic kidney disease, or congenital anomalies of the kidney and urinary tract), maternal death is unusual (in highly resourced countries), while the incidence of preterm delivery and of small for gestational age babies, intrinsically linked, is increased in stage I CKD patients, and rises with the worsening of kidney function. Likewise, the effect of pregnancy on CKD progression is not fully understood because of different study designs, obstetric policies, and duration of follow-up. Overall, short- and long- term decrease in kidney function is unusual in early CKD, but the risk increases as CKD severity increases^{6,7,38-41,44-48}.

Pregnancy is a potential occasion for the initial diagnosis of CKD. In poorly or unevenly resourced countries, advanced CKD may be discovered only during pregnancy. The implications of dialysis initiation may present important clinical and ethical issues; in highly resourced countries with established prenatal care, the diagnosis of earlier stages of CKD may lead to more intensive therapy and surveillance⁴⁹⁻⁵¹.

Dialysis and transplantation

Fertility is reduced in ESRD; Australian and European data suggest a 1:10 ratio from general population to transplantation and from transplantation to dialysis (1:100 probability as compared to the general population)^{52,53}. The first sporadic cases of successful pregnancy on dialysis were described in the 70s, but in the new millennium this became an acknowledged real clinical possibility^{8,54,55}.

More than 1000 pregnancies have been reported in dialysis patients⁵⁵. The most important advance has been the demonstration of a strong relationship between the intensity (frequency and duration) of the dialysis sessions and positive pregnancy results: thus, intensifying dialysis up to daily, is the current standard of care^{8,54}. Changing attitudes towards

counselling women with advanced CKD may be impacted, with the knowledge of positive outcomes on dialysis for women and their offspring.

Fertility is partly restored after kidney transplantation⁵⁶⁻⁶⁰. However, even in an ideal situation (normal kidney function, no hypertension or proteinuria, at least 2 years after transplantation, without recent rejection episodes), the risk of complications is higher in women with transplanted kidneys than in the general population. However, if teratogen drugs are avoided (mycophenolic acid and rapamycin), the outcomes of pregnancy after kidney transplantation shares the same risk factors as CKD (kidney function, hypertension, and proteinuria)⁵⁹.

Experience with pregnancy in patients with a reduced renal function or failing kidney graft is limited and counseling is still forcedly based on personal experience or indirect evidence^{61,62}. Assisted fertilization techniques are increasingly popular in some settings, but dedicated studies in CKD patients are few; multiple pregnancies may bear an added risk in CKD patients, with both native and transplanted kidneys.

Autoimmune diseases, women, and kidney disease

What we know

Autoimmune diseases such as SLE, RA, and SS preferentially affect women and are characterized by systemic inflammation leading to target organ dysfunction, including kidneys. Sex differences in the incidence and severity of these diseases result from a complex interaction of hormonal, genetic, and epigenetic factors (**Table 2**). The public health burden of autoimmune diseases, which collectively represent a leading cause of morbidity and mortality among women throughout adulthood, is substantial⁶³⁻⁶⁵.

SLE is an autoimmune disease with multiple organ involvement, affecting approximately five million people worldwide; disproportionately predominant in women (9:1 female to male ratio)

and individuals of non-European ancestry. The highest female predominance (up to 15:1) is in peak reproductive years. The biology of these differences has been explored: one explanation is the number of X chromosomes and genetic variants on the X chromosome⁶⁶⁻⁶⁸; another important etiological explanation is the role of estrogen in SLE. Estrogen's primary effects are mediated by transcription activity of the intracellular estrogen receptors, whose profile is altered in T-cells from female SLE patients^{69,70}. Cathepsin S protein has recently been identified as a potential cause of lupus, triggering the immune system to attack healthy cells, particularly in females⁷¹. Numerous non-HLA genetic markers may predispose individuals of European, Hispanic, and Afro-American ancestry to lupus⁷². Susceptibility to SLE during pregnancy is also multifactorial; one factor being upregulation of IFN- α . Elevated IFN- α , expressed by the placenta, plays a pathogenic role in SLE, contributing both to the success of placental reproduction and to increased susceptibility to SLE⁷³. Regulatory T-cells (which may be the key to cell modulating fetomaternal tolerance) have abnormalities of structure

and function, and may contribute to pregnancy pathology in women with SLE and to challenges of managing them during pregnancy⁷⁴. SLE affects kidneys in about 50% of patients, including glomerular, interstitial, and vascular lesions. Lupus nephritis is a major risk factor for overall morbidity and mortality in SLE, and despite potent therapies still leads to significant impairment of kidney function for many patients⁷⁵. Kidney disease is a critical concern in counseling women with lupus considering pregnancy, with previous kidney involvement and lower C4 levels conferring high risk of active nephritis occurring in pregnancy⁷⁶. Socioeconomic disparities are also linked to the health of patients with lupus. Poverty is associated with an increased long-term level of accumulated disease-associated damage and a 1.67-times increased likelihood of experiencing a clinically meaningful increase in damage. Frequency of adverse pregnancy outcomes in women with lupus is twofold higher in black and Hispanic women than in white women. In blacks, socioeconomic status was a determinant of pregnancy outcomes and a key contributor to adverse pregnancy outcomes^{77,78}.

with RA (e.g., glomerulonephritis, interstitial nephritis), chronic inflammation, comorbidities, and nephrotoxic anti-rheumatic drugs. The strong association between RA activity and AA amyloidosis increases morbidity and is the main cause of ESRD with RA and nephropathy. Importantly, some of the life-long and combined RA pharmacotherapy can lead to various renal side effects⁸²⁻⁸⁴.

SS predominantly affects women (female-to-male ratios ranging from 3:1 to 14:1), with the peak incidence in the fifth and sixth decades. Estrogen may play a role in scleroderma pathogenesis through its stimulatory effect on transforming growth factor-beta 1 receptor and platelet-derived growth factor receptor⁸⁵. Vasculopathy is an important disease-related manifestation in SS, and the low estrogenic state associated with menopause has been suggested to aggravate vascular manifestations in affected women⁸⁶. SS can also be complicated by a number of different forms of kidney disease, including scleroderma renal crisis, which represents a form of malignant hypertension with acute renal failure; or more commonly ischemic nephropathy leading to slowly progressive CKD, accompanied by hypertension and albuminuria⁷⁸. Normotensive acute renal failure in patients with SS may be caused by interstitial nephritis or ANCA vasculitis, a separate entity in scleroderma with poor outcome⁸⁷⁻⁸⁹.

Sex differences in access to dialysis

At least 2.284 million people may have died prematurely due to lack of access to RRT with treatment gaps being much larger in low-income countries, with conservative estimates in Asia and Africa of 1.907 million and 432,000 people not receiving RRT. By 2030, the estimated number of RRT should be more than double to 5.439 million (3.899–7.640 million), with the most growth in Asia (0.968 million to a projected 2.162 million [1.71–3.14 million])⁹². These numbers are derived from an extensive systematic review.

There are few data to compare the gender difference for the treatment gaps. Studies in Africa show that men were more likely to receive RRT than women^{96,97}. In Japan, the incidence of treated ESRD in females was less than half of that in males (3,287 in males vs. 1,764 women per million population treated)⁹¹; no explanations are given for this finding. One US study reports women having significantly higher odds ratio of 1.70 for late initiation of dialysis compared to men⁹⁸. Awareness levels of previous kidney disease in women were reported much lower than in men (2.9% \pm 1.6% in women vs. 17.9% \pm 5.9% in men), which may contribute to later initiation of RRT⁹⁹.

Mortality rates are similar in men and women on dialysis, but the incident rates of some dialysis-associated complications and morbidity are higher in women. A US report of hospitalizations in 111,653 patients undergoing maintenance hemodialysis describes higher hospitalization rates in women, and higher risk for 30-day readmissions¹⁰⁰.

In addition, the prevalent use of arteriovenous fistula, which is associated with reduced mortality, complication, and costs, is lower among female than male hemodialysis patients¹⁰¹. This may be due to a number of different factors, including anatomical/surgical issues relating to vessel size, timing of referral, and attitudinal differences. This has not been systematically studied.

Dialysis dose, which is evaluated by Kt/V may result in under-dialysis in women who have an average smaller volume of urea distribution or total

Women, chronic kidney disease, and access to renal replacement therapies

What we know

Although renal replacement therapy (RRT), including dialysis and transplantation is life-sustaining, not all patients receive RRT. The rate of ESRD treated by RRT differs greatly between countries and regions, and intricately depends on the economy of a country and health care system^{90,91}. Worldwide, only 50% of patients requiring RRT receive treatment⁹², and in low and middle-income countries and regions, even less; in large parts of Sub-Saharan Africa, less than 2% of ESRD are treated by RRT⁹³. The equality of access to RRT for women and girls is of particular concern because, in many societies, they are disadvantaged by discrimination rooted in sociocultural factors^{94,95}.

Table 2. Sex differences in the incidence and severity of autoimmune diseases

		SLE	RA	SS
Peak Incidence		Reproductive age	Perimenopausal	After 50-60 years
Female/Male Ratio		Peak 15:1	Peak 4:1	Peak 14:1
		Total 9:1	After 60 years 1:1	Total 3:1
Influence of Estrogen	High levels	Negative	Positive	Unknown
	Low levels	Unknown	Negative	Negative

SLE = Systemic Lupus Erythematosus; RA = Rheumatoid Arthritis; SS = Systemic Scleroderma

RA also preferentially affects women (4:1 ratio to men) with the peak incidence at age 45-55, coinciding with the perimenopausal years. This suggests a possible association between estrogen deficiency and disease onset. Female-to-male incidence ratio after age 60 years is approximately 1:1, potentially implicating changes in sex hormones in the development of RA, and a pattern of RA

symptom improvement or even remission during pregnancy is well recognized⁷⁹⁻⁸¹. Renal involvement in RA is relatively common and multifactorial and is a predictor of mortality in RA patients. The risk of CKD is significantly higher in patients with RA than in the general population. The development of CKD may result from several ongoing processes, including specific renal involvement associated

body water than men¹⁰². Women receiving dialysis have also been reported to have worse clinical parameters including anemia, nutrition, and quality of life¹⁰³. Reasons are not certain.

Sex differences in access to kidney transplantation

Transplantation represents the best form of RRT in patients without contraindications. Worldwide data describes that women are less likely than men to be kidney transplant recipients, either from a cadaveric or living donor, but are more likely to serve as living donors for kidney transplantation¹⁰⁴. Data from different countries, including the US, France, China, and India, confirm differential kidney transplant rates (lower in women than men), less likelihood of women being registered on national transplant waiting lists, and longer time from dialysis initiation to listing. Mothers are more likely to be donors, as are female spouses^{91,105-108}. Sex inequality also exists in the pediatric population. A survey from 35 countries participating in the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry, reported girls had a lower access to renal transplantation than boys¹⁰⁹.

Socioeconomic factors undoubtedly play a role in the inequality of transplantation between sexes, especially in the low and middle-income countries and regions. Generally, men provide the major income for their family which may discourage them to donate kidneys. Different employment status and incomes between genders may contribute to sex differences in transplantation because employment and income status is usually associated with better healthcare insurance which cover the costs for transplantation. Psychosocial factors and education of women have been suggested as a contribution to sex disparity. US data found black women were less likely to want living donor kidney transplantation compared with men, despite being twice as likely as men to receive unsolicited offers for kidneys. They were also less likely to have been evaluated for a kidney transplant¹¹⁰. Other reports describe disparities in age and sex in access to kidney transplantation which originate at the time of pre-

referral discussions about kidney transplantation; irrespective of age, women were more likely not to have had discussions with medical professionals. This result may imply that there is a need for better clinical guidelines and education for women, their social network, and their providers¹¹¹.

Present and future what we do not know

Given the data presented above with respect to pregnancy, AKI, autoimmune diseases, CKD, dialysis and transplantation, there are many unanswered questions. In high income countries with increasing maternal age and assisted fertilization, there may be an increase in PE which may impact future generations if associated with adverse fetal outcomes. The increase in in-vitro fertilization techniques for those of advanced maternal age may lead to multiple pregnancies, which may predispose to PE, intrauterine growth restriction, or both. Will this lead to an increase in CKD and CVD for women in the future?

Due to the high heterogeneity of CKD, we do not know if and how pregnancy outcomes are modulated by the different nephropathies, as besides the most common ones such as IgA or lupus nephropathy, diabetic nephropathy, and reflux nephropathy, evidence is scant^{44,45,112-114}. How should we define preconception risks of pregnancy with respect to current proteinuria cut offs? Indications on when to start dialysis in pregnancy are not well established, nor is the specific role of frequency and duration. In those with kidney transplants, given the changing expanded donor policies, higher age at transplantation, and reduced fertility in older women, there may be changes in attitudes towards pregnancy with less than optimal kidney function^{56,60}. How this will impact short and long-term outcomes of mothers and their babies is not clear.

Teen pregnancies are very common in some parts of the world, and are often associated with low income and cultural levels. The uneven legal rules for assisted fertilization and the lack of systematic assessment of the kidney function point to the need for further research.

Despite elegant demonstrations for the role of sex hormones in vascular health and immunoregulation, the striking predominance in females of SLE, RA, and SS remains unexplained relative to other systemic diseases such as ANCA vasculitis and hemolytic-uremic syndrome. Note that thrombotic thrombocytopenic purpura has a higher incidence in women, though this is likely due to the association with other conditions more common in women. The incidence of kidney involvement in SLE during pregnancy and similarities/differences in those with PE have not been well studied. The role of different medications and responses to medications for autoimmune diseases relative to sex has also not been well studied.

More attention to similarities between conditions, the importance of sex hormones in inflammation, immune-modulation, and vascular health, may lead to important insights and clinical breakthroughs over time. If women are more likely to be living donors, at differential ages, does this impact both CVD risk, and risk for ESKD: have we studied this well enough, in the current era, with modern diagnostic criteria for CKD and sophisticated tools to understand renal reserve? Are the additional exposures that women have after living donation compounded by hormonal changes on vasculature as they age? And are the risks of CKD and PE increased in the younger female kidney living donor?

In the context of specific therapies for the treatment or delay of CKD progression, do we know if there are sex differences in therapeutic responses to ACEi/ARB? Should we look at dose finding/adjustments by sex? If vascular and immune biology is impacted by sex hormones as described earlier, do we know the impact of various therapies by level or ratio of sex hormones? In low-middle income countries how does changing economic and social cultures impact women's health, and what is the nutritional impact on CKD of increasing predominance of obesity, diabetes, and hypertension?

Summary

Women have unique risks for kidney diseases: kidney diseases, as well as issues related to access to care, have a profound impact on both the current

and next generations. Advocating for improved access to care for women is critical to maintain the health of families, communities, and populations.

Focused studies on the unique contribution of sex hormones, or the interaction of sex hormones and other physiology, is important to improve our understanding of the progression of kidney diseases. Immunological conditions such as pregnancy (viewed as a state of tolerance to non-self) as well as SLE and other autoimmune and systemic conditions common in women, better studied may also lead to breakthroughs in understanding and care paradigms.

There is a clear need for higher awareness, timely diagnosis, and proper follow up of CKD in pregnancy. In turn, pregnancy may also be a valuable occasion for early diagnosis of CKD, allowing planning of therapeutic interventions.

On this occasion, World Kidney Day and the International Women's Day 2018 are commemorated on the same day, offering us the opportunity to highlight the importance of women's health and particularly their kidney health. On its 13th anniversary, World Kidney Day promotes affordable and equitable access to health education, healthcare, and prevention for all women and girls in the world.

The coinciding of World Kidney Day and International Women's Day offers an opportunity to develop and define best practices and future research agendas, and ultimately, to optimize the outcomes of all people living with or at risk for kidney disease.

Disclosure

All authors have contributed to the manuscript equally. None of the authors have direct conflicts of interest with this paper and material contained herein; full disclosures are listed in the individual authors' Conflict of Interest forms.

Referencias

- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 08;388(10053):1545–602.
- von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté A-M, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):219–27.
- Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):999–1011.
- Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):800–9.
- Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):238–44.
- Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug;26(8):2011–22.
- Zhang J-J, Ma X-X, Hao L, Liu L-J, Lv J-C, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 6;10(11):1964–78.
- Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24(3):252–9.
- Piccoli GB, Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, et al. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol*. 2017 Jun;30(3):307–17.
- Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jul 18;17(1):235.
- Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):378–85.
- Acharya A. Management of Acute Kidney Injury in Pregnancy for the Obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016 Dec;43(4):747–65.
- Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008 Aug 2;74(4):415–7.
- Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 29;346:f324.
- Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008 Oct;52(4):661–71.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 17;50(3):217–24.
- Oladapo OT, Adetoro OO, Ekele BA, Chama C, Etuk SJ, Aboyeji AP, et al. When getting there is not enough: a nationwide cross-sectional study of 998 maternal deaths and 1451 near-misses in public tertiary hospitals in a low-income country. *BJOG*. 2016 May;123(6):928–38.
- Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Apr;4(2):97–104.
- Liu Y, Bao H, Jiang Z, Huang Y, Wang N. Pregnancy-related Acute Kidney Injury and a Review of the Literature in China. *Intern Med*. 2015;54(14):1695–703.
- Prakash J, Pant P, Prakash S, Sivasankar M, Vohra R, Doley PK, et al. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol*. 2016 Aug;26(4):262–7.
- Ibarra-Hernández M, Orozco-Guillén OA, de la Alcantar-Vallín ML, Garrido-Roldán R, Jiménez-Alvarado MP, Castro KB, et al. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol*. 2017 Oct 11; 22. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jul;33(7):855–63.
- O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun;49(6):756–60.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jan 7;374(1):13–22.
- Garovic VD. The Role of the Podocyte in Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug 7;9(8):1337–40.
- Wide-Svensson D, Strevens H, Willner J. Antepartum percutaneous renal biopsy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Aug;98(2):88–92.
- Shiiki H, Dohi K, Hanatani M, Fujii Y, Sanai H, Ichijo M, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1990;10(3):205–12.
- Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Risk Factor Models for Neurodevelopmental Outcomes in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review of Methodology and Reporting. *Am J Epidemiol*. 2017 Apr 1;185(7):601–12.
- Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud J-C, Mitanchez D, Charkaluk M-L, et al. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2016 Aug;175:93–99.e1.
- Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012 Dec 4;345:e7961.
- Guillén Ú, DeMauro S, Ma L, Zupancic J, Roberts R, Schmidt B, et al. Relationship Between Attrition and Neurodevelopmental Impairment Rates in Extremely Preterm Infants at 18 to 24 Months: A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Feb 6;166(2):178–84.
- Ranke MB, Schweizer R, Rodemann SM, Bevo A, Martin DD, Goelz R, et al. Schoolchildren born VLBW or VLGA show height-related changes in body composition and muscle function but no evidence of metabolic syndrome risk factors. Results from the NEOLONG study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;29(2):163–172.
- Castany Muñoz E, Kennedy K, Castañeda Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small for gestational age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr*. 2017 Aug;106(8):1230–8.
- Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2015 Oct;104(10):974–86.
- Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron*. 2017;136(1):3–49.
- Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):273–83.
- Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Mar;11(3):135–49.
- Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2011 Jan;31(1):86–99.
- Hall M. Pregnancy in Women With CKD: A Success Story. *Am J Kidney Dis*. 2016 Oct;68(4):633–9.
- Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov;6(11):2587–98.
- Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol*. 2016 Jun;29(3):277–303.
- Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):124–33.
- Josephson MA. Transplantation: pregnancy after kidney donation: more questions than answers. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Sep;5(9):495–7.

44. Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G, Raffiotta F, Messa P, Moroni G. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J Autoimmun.* 2017 Nov;84:46–54.
45. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 May 18;
46. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jun;49(6):753–62.
47. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Apr;14(2):132–45.
48. Bramham K. Diabetic Nephropathy and Pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):362–9.
49. Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, Snigdha K, Midhun M, Kaushik K, et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from a single center in India. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2017 Mar 1;28(2):279.
50. Prakash J. The kidney in pregnancy: A journey of three decades. *Indian J Nephrol.* 2012;22(3):159–67.
51. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Oct;27 Suppl 3:iii111-118.
52. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy—an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Aug;29(8):1578–86.
53. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy Outcomes According to Dialysis Commencing Before or After Conception in Women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan 7;9(1):143–9.
54. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014 May;25(5):1103–9.
55. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Nov;31(11):1915–34.
56. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011 Nov;11(11):2388–404.
57. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(3–4):116–25.
58. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;8(2):290–8.
59. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, et al. Outcomes of Pregnancies After Kidney Transplantation: Lessons Learned from CKD. A Comparison of Transplanted, Nontransplanted Chronic Kidney Disease Patients and Low-Risk Pregnancies: A Multicenter Nationwide Analysis. *Transplantation.* 2017 Oct;101(10):2536–44.
60. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017 May;91(5):1047–56.
61. Pietrzak B, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B, Szymusik I, Grzechocińska B, Pazik J, et al. Successful Pregnancy Outcome after In Vitro Fertilization in a Kidney Graft Recipient: A Case Report and Literature Review. *Ann Transplant.* 2015 Jun 16;20:338–41.
62. Norrman E, Bergh C, Wennerholm U-B. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod.* 2015 Jan 1;30(1):205–13.
63. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol.* 2013 Nov;149(2):211–8.
64. Marder W, Vinet É, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. *Womens Midlife Health [Internet].* 2015 [cited 2017 Oct 19];1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444314/>
65. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016 Jun;52(2):205–12.
66. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Dec;16(5):847–58.
67. Weckerle CE, Niewold TB. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Feb;40(1):42–9.
68. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug;58(8):2511–7.
69. Pierdominici M and Ortona E. Estrogen Impact on Autoimmunity Onset and Progression: the Paradigm of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Trends in Immun (2013); 1 (2):24-34*
70. Maselli A, Conti F, Alessandri C, Colasanti T, Barbati C, Vomero M, et al. Low expression of estrogen receptor β in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor α antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ [Internet].* 2016 Jan 12 [cited 2017 Oct 19];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709986/>
71. Kim SJ, Schätzle S, Ahmed SS, Haap W, Jang SH, Gregersen PK, et al. Increased cathepsin S in Prdm1(-/-) dendritic cells alters the TFH cell repertoire and contributes to lupus. *Nat Immunol.* 2017 Sep;18(9):1016–24.
72. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunnigham Graham DS, Kelly JA, Comeau ME, Marion MC, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2017 17;8:16021.
73. Niewold TB, Hua J, Lehman TJA, Harley JB, Crow MK. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2007 Sep;8(6):492–502.
74. Tower C, Mathen S, Crocker I, Bruce IN. Regulatory T cells in Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2013 Jun 1;69(6):588–95.
75. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *CJASN.* 2016 Nov 7;CJN.05780616.
76. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Lu S, Reeves E, Petri M, et al. Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/De Novo) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun 7;12(6):940–6.
77. Yelin E, Yazdany J, Trupin L. Relationship Between Process of Care and a Subsequent Increase in Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research.* 2017 Jun 1;69(6):927–32.
78. Kaplowitz ET, Ferguson S, Guerra M, Laskin CA, Buyon JP, Petri M, et al. Socioeconomic Status Contributes to Racial/Ethnic Disparities in Adverse Pregnancy Outcomes among Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 May 8;
79. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1576–82.
80. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, Van der Straeten C, Verbruggen G, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol.* 1990 Dec;17(12):1620–2.
81. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1241–8.
82. Icardi A, Araghi P, Ciabattoni M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. [Kidney involvement in rheumatoid arthritis]. *Reumatismo.* 2003;55(2):76–85.
83. Anders H-J, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy.* 2011 Jun 29;13:222.
84. Chiu H-Y, Huang H-L, Li C-H, Chen H-A, Yeh C-L, Chiu S-H, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE.* 2015 Sep 25;10(9):e0136508.
85. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy.* 2014 Jun 23;16:R130.

86. Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6-7):A430-436.
87. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Nov;20(6):692-6.
88. Anders HJ, Wiebecke B, Haedecke C, Sanden S, Combe C, Schlöndorff D. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis.* 1999 Apr;33(4):e3.
89. Zakharova EV, Makarova TA, Stolyarevich ES. ANCA-Associated Vasculitis in Patient with CREST-Syndrome - Case Report [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: <https://www.peertechz.com/Clinical-Nephrology/ACN-2-115.php>
90. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013 Jul 13;382(9887):158-69.
91. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3 Suppl 1):A7-8.
92. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015 May 16;385(9981):1975-82.
93. Ojo A. Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014;125:229-243; discussion 243-246.
94. WHO. Addressing gender within primary health care reforms. In: WHO editor. *Gender, women and primary health care renewal: a discussion paper* [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44430/1/9789241564038_eng.pdf
95. Eguavoen ANT, Odiagbe SO, Obetoh GI. The Status of Women, Sex Preference, Decision-Making and Fertility Control in Ekpo-ma Community of Nigeria. *J Soc Sci.* 2007; 15(1):43-9
96. Halle MP, Takongue C, Kengne AP, Kaze FF, Ngu KB. Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. *BMC Nephrol.* 2015 Apr 21;16:59.
97. Ajayi S, Raji Y, Bello T, Jinadu L, Salako B. Unaffordability of renal replacement therapy in Nigeria. *Hong Kong Journal of Nephrology.* 2016 Apr 1;18(Supplement C):15-9.
98. Kausz AT, Obrador GT, Arora P, Ruthazer R, Levey AS, Pereira BJ. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Dec;11(12):2351-7.
99. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan;16(1):180-8.
100. Adams SV, Rivara M, Streja E, Cheung AK, Arah OA, Kalantar-Zadeh K, et al. Sex Differences in Hospitalizations with Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep;28(9):2721-8.
101. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Oct;23(10):3219-26.
102. Depner TA. Prescribing Hemodialysis: The Role of Gender. *Advances in Renal Replacement Therapy.* 2003 Jan 1;10(1):71-7.
103. Sehgal AR. Outcomes of renal replacement therapy among blacks and women. *American Journal of Kidney Diseases.* 2000 Apr 1;35(4):S148-52.
104. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol.* 2005 Oct;25(5):474-83.
105. Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecochard R, REIN registry. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation.* 2012 Sep 15;94(5):513-9.
106. Liu G, Li X, Liu T, Zhao X, Zhang S, Wang J, et al. Gender disparity of living donor renal transplantation in East China. *Clin Transplant.* 2013 Feb;27(1):98-103.
107. Naghibi O, Naghibi M, Nazemian F. Gender disparity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008 Jul;19(4):545-50.
108. Bal MM, Saikia B. Gender bias in renal transplantation: are women alone donating kidneys in India? *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):2961-3.
109. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, et al. Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Am J Transplant.* 2016 Jul;16(7):2097-105.
110. Gillespie A, Hammer H, Kolenikov S, Polychronopoulou A, Ouzienko V, Obradovic Z, et al. Sex Differences and Attitudes toward Living Donor Kidney Transplantation among Urban Black Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Oct 7;9(10):1764-72.
111. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, Kamil RJ, Meoni LA, Jaar BG, et al. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc.* 2014 May;62(5):843-9.
112. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, Kooij I, Fassio F, Gerbino M, et al. Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun.* 2017 May;79:91-8.
113. Seeger H, Salfeld P, Eisel R, Wagner CA, Mohebbi N. Complicated pregnancies in inherited distal renal tubular acidosis: importance of acid-base balance. *J Nephrol.* 2017 Jun;30(3):455-60.
114. Yefet E, Tovbin D, Nachum Z. Pregnancy outcomes in patients with Alport syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Apr;293(4):739-47.

CONTENIDO / CONTENTS

EDITORIAL

Infecciones del torrente circulatorio en pacientes en hemodiálisis / *Blood-borne infections in hemodialysis patients*15
Rafael Alberto Gómez

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL INVESTIGATION ARTICLES

Prevalencia de infección asociada a catéter de hemodiálisis en el Hospital Universitario Clínica San Rafael / *Prevalence of catheter-related haemodialysis infections in Hospital Universitario San Rafael, Bogotá, Colombia*17
Javier Gómez, Leonardo Pimienta, Rafael Pino, Maité Hurtado, Mariana Villaveces, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

Resultados clínicos en receptores de trasplante renal posterior a la conversión a mTOR / *Clinical outcomes after switch to mTOR inhibitors in kidney transplant recipients*26
Liliana Mesa-Ramírez, Juan C. Gómez-Vega, Jessica Pino-Escobar, Lina M Rivera, Eliana Manzi-Tarapues, Juan G. Posada-Chávez1, Johanna Schweineberg-López, Carlos E. Durán-Rebolledo, Jorge I. Villegas-Otálora, Oscar J. Serrano-Ardila y Luis A. Caicedo-Rusca, Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Cali Colombia

Evolución de las glomerulopatías asociadas a la artritis reumatoidea / *Evolution of glomerulopathies associated with rheumatoid arthritis*36
José Lucas Daza, Yaroslav De La Cruz, Cintia Marín, Martín Zapata, Fernando Segovia, Luis José Daza, Graciela De Rosa, John Galindo, Universidad de Buenos Aires, Argentina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Boyacá, Colombia

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Daño renal asociado a metales pesados: trabajo de revisión / *Renal damage associated with heavy metals: review work*43
Juan Daniel Díaz García, Emmanuel Arceo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Hospital General de México “Eduardo Liceaga”. Ciudad de México, México

Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario en niños con síndrome de Down / *Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract in Down syndrome children*54
Víctor Manuel Mora-Bautista, Universidad Industrial de Santander, Colombia

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

Nuevas alternativas para el tratamiento de infección urinaria no complicada, presentación de 2 casos clínicos / *New alternatives for the treatment of uncomplicated urinary tract infection, presentation of 2 clinical cases*61
Andrés F. Reyes, Roberto Ramírez Marmolejo, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

Hipertensión renovascular secundaria a hipoplasia congénita de arterias renales en un paciente adulto joven. A propósito de un caso / *Renovascular hypertension secondary to congenital hypoplasia of renal arteries in middle adult patient. About a case* 68
Julián Darío Ñañez Paz, Juan David Orozco Burbano, Natalia Hernández Duque, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia

MANEJO DEL RIESGO DE ENFERMEDAD / MANAGEMENT OF DISEASE RISK

What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman’s Day. / *Salud renal y salud en la mujer: Una oportunidad para mejorar las condiciones de las generaciones actuales y futuras*74
Giorgina B Piccoli, Mona Alrukhaimi, Zhi-Hong Liu, Elena Zakharova, Adeera Levin On behalf of the World Kidney Day Steering Committee, University of Torino, Italy, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France, Dubai Medical College, Dubai, United Arab Emirates, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

