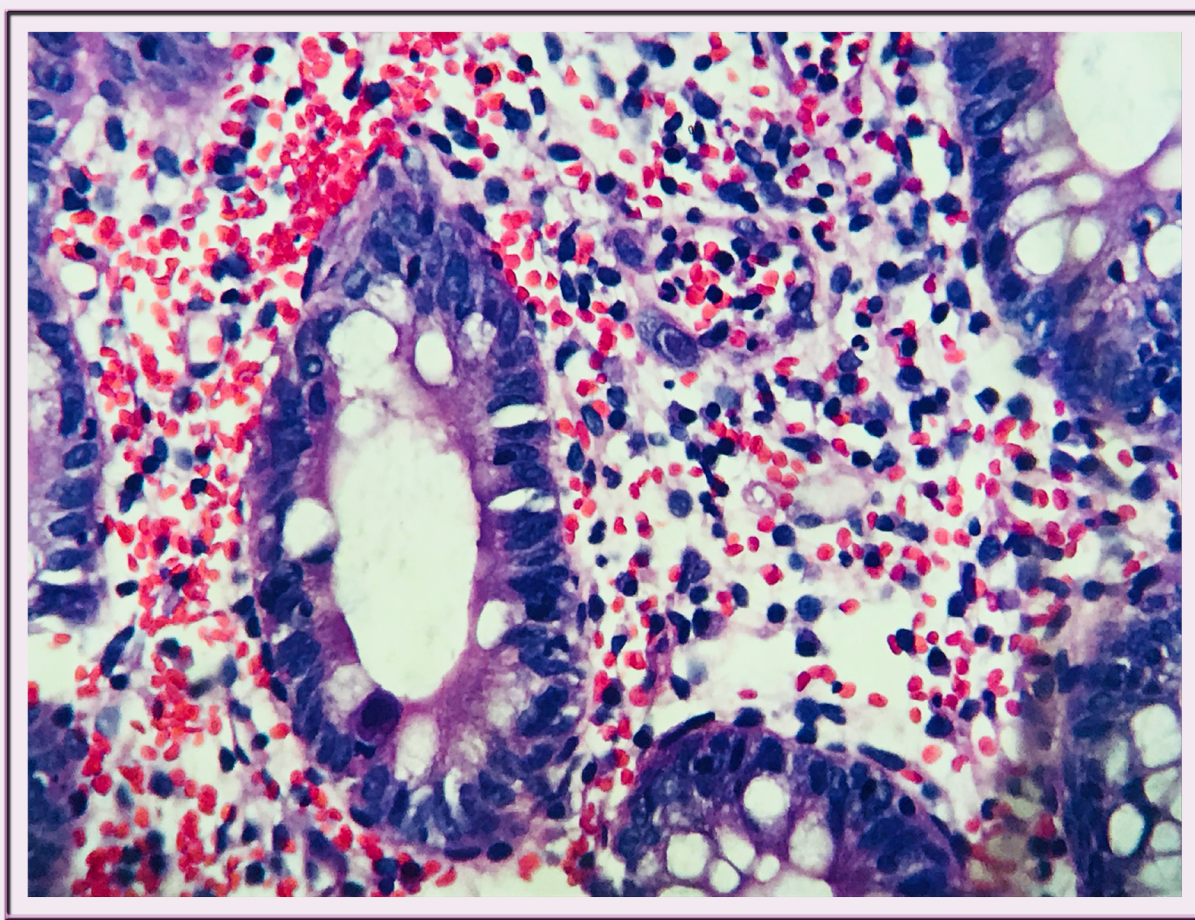


e-ISSN: 2500-5006

# REVISTA COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA

Volumen 7 núm. 1 • enero-junio 2020 • págs. 1-177 • Bogotá-Colombia  
<http://www.revistanefrologia.org>



Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertension 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: Dr. Gustavo Aroca Martínez  
Tesorero: Dr. Luís Ramón Barros  
Secretario: Dr. Camilo González G.  
Vocal: Dr. David Ballesteros C.  
Vocal: Dr. Luis Ramón Barros C.  
Vocal: Dr. Joaquín Rodelo C.  
Vocal: Dr. Roberto Ramírez  
Fiscal: Dr. Marco Anaya

---

## EDITOR:

Gustavo Aroca Martínez, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

## COMITÉ EDITORIAL

Carlos Guido Musso, Universidad de Buenos Aires, Hospital Italiano, Argentina  
Santos Ángel 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 Claude 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  
Directora administrativa: Graciela Alfonso  
Diseño y diagramación: Luz Marina Martínez Poveda

---

Página web de la revista: <http://www.revistanefrologia.org>  
Correo electrónico de la revista: [revasocolnef@gmail.com](mailto:revasocolnef@gmail.com)  
Periodicidad: semestral- Fecha de inicio: 2014- Tamaño: 21,5 x 28 cm

---

REVISTA COLOMBIANA DE

# NEFROLOGÍA

ISSN electrónico: 2500-5006

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial

---

Indexada en:

SciElo Colombia, 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, PKPIINDEX, ULRICHSWEB BASE (Bielefeld Academic Search Engine), DOAJ (Directory of Open Access Journal), JournalTOCs, Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico, WoldCat, 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. La *Revista Colombiana de Nefrología* 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](http://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](http://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](http://www.icmje.org). Versión al castellano [www.wane.org](http://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](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, 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 bastarda 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 WordPerfect 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](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 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](http://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 DC, 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\\_O.pdf](http://publicationethics.org/files/All_Flowcharts_Spanish_O.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](http://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](http://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](http://www.icmje.org). Spanish version [www.wane.org](http://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](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 WordPerfect 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 to as standard text, never as foot notes. 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](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](http://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 that generally require a quick diffusion.

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

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

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

### Plagialism 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 iThenticate 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%20ofU/o20English%20flowcharts\\_9Nov2016.pdf](https://publicationethics.org/files/Full%20set%20ofU/o20English%20flowcharts_9Nov2016.pdf)

REVISTA COLOMBIANA DE  
**NEFROLOGIA**

Volumen 7 No. 1 Enero-Junio de 2020

## Contenido / Contents

### ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

**Función pulmonar y capacidad ventilatoria en pacientes hemodializados según exposición a entrenamiento físico intradiálisis/  
*Pulmonary function and ventilatory capacity in hemodialysis patients according to exposure to intra-dialysis physical training* 15**

Paula Moscoso Aguayo, Luis Ojeda Silva, Yessica Aliante Ojeda, Nayareth Becerra Flores y Keren Quezada Montecinos 14

**Efectividad de un entrenamiento cardiorrespiratorio, muscular y ventilatorio en el rendimiento aeróbico de pacientes hemodializados/  
*Effectiveness of a cardiorespiratory, muscular and ventilatory training program in the aerobic performance of hemodialysis patients* 25**

Paula Moscoso Aguayo, Catalina Arismendi Newmann, Rocío Bahamondes Lobo, Rosa Soto Cárdenas, Luis Ojeda Silva 25

**Perfil de personalidad en pacientes con trasplante renal: el modelo alternativo de los cinco factores/  
*Personality profile of kidney transplant patients: the alternative five factor model* 36**

Gema Costa-Requena, Sergi Valero Ventura, Francesc J Moreso, Gemma Parramon, Daniel Seron, Montserrat Gomà-i-Freixanet

**Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares/  
*Effect of pharmacological therapies for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on vascular outcomes* 44**

John Mauricio Lopera Vargas, Jorge E. Rico Fontalvo, Enrique Melgarejo R., Gilberto Amed Castillo Barrios, Alex Ramírez Rincón, Ana María Gómez, Susan Martínez Rojas, Linda Ibatá Bernal

### REVISIÓN DE LA LITERATURA

**El continuo cardiorrenal: una propuesta para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales/  
*Cardiorenal continuum: A proposal for the prevention of cardiovascular and renal disease* 60**

Pablo Amair Maimi, Ildelfonso Arocha Rodulfo

**Infección del tracto urinario en la enfermedad renal crónica/  
*Urinary tract infection in chronic kidney disease patients* 70**

Rebeca García-Agudo, Nayara Panizo, Beatriz Proy Vega, Pedro García Martos, Ana Fernández Rodríguez

**Utilidad de la terapia de acuaféresis/  
*Aquapheresis: ¿works?* 84**

Diana Ávila Reyes, Andrés Bernal, José Fernando Gómez

### CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

**Acidosis tubular renal distal. Serie de casos y revisión narrativa/  
*Distal renal tubular acidosis: case series report and literature review* 97**

Juan Sebastián Frías Ordoñez, José Augusto Urrego Díaz, Carlos Javier Lozano Triana, Guillermo Landinez Millán

**Colitis por citomegalovirus en trasplante renal: presentación de 2 casos/  
*Cytomegalovirus colitis in kidney transplant recipients: presentation of two cases***

Gonzalo Agustín García Otero, Claudia Alejandra Aceves Quintero, Juan Carlos Corona Meléndez, Marco Antonio Amaya Carreño 113



**Depleción corporal de magnesio durante el embarazo por nefropatía hipercalcémica. Reporte de caso y revisión de la literatura/Magnesium depletion secondary to hypercalcemic nephropathy during pregnancy: Case report and literatura review**  
José Mauricio García Habeych, Lina Patricia Pradilla Suarez, Rafael Castellanos Bueno 121

**Presencia de células tubulares renales reactivas en pacientes con enfermedad renal crónica/ Presence of reactive renal tubular cells in patients with chronic kidney disease**  
Carlos Martínez-Figueroa, Karen Cortés-Sarabia, Hilda Guadalupe Catalán-Nájera, Micaela-Martínez Alarcón 130

**Canulación temprana de fistulas arteriovenosas nativas en hemodiálisis. Serie de casos y revisión de la literatura/Early cannulation of native arteriovenous fistulas in hemodialysis. Case reports and literatura review**  
Ignacio Villanueva Bendek, Mauricio Ruiz Martínez, María Vélez-Verbel 135

#### REPORTE DE CASO / CASE REPORT

**Cistitis enfisematosa: reporte de un caso/Emphysematous cystitis: a case report** 143  
Rodolfo Torres Serrano, Alejandro Dueñas, Andrés Lamos, Cristian Rodríguez, Daniela Trujillo Hincapié

**Recomendaciones para el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes pediátricos de talla baja en Colombia/Recommendations for treatment with recombinant human growth hormone in pediatric patients in Colombia** 149

## Función pulmonar y capacidad ventilatoria en pacientes hemodializados según exposición a entrenamiento físico intradiálisis

### *Pulmonary function and ventilatory capacity in hemodialysis patients according to exposure to intra-dialysis physical training*

<sup>1</sup>Paula Moscoso Aguayo<sup>1</sup>, <sup>2</sup>Luis Ojeda Silva<sup>2</sup>, <sup>3</sup>Yessica Aliante Ojeda<sup>3</sup>,  
Nayareth Becerra Flores<sup>3</sup> y <sup>3</sup>Keren Quezada Montecinos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

<sup>2</sup>Instituto de Estadística, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

<sup>3</sup>Escuela de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

#### Resumen

**Introducción:** la enfermedad renal crónica es un proceso progresivo e irreversible; con frecuencia lleva a un estado terminal, donde los pacientes necesitan de diálisis o trasplante. Se ha demostrado que la función pulmonar y la capacidad ventilatoria se ven comprometidas en estos pacientes, y se incrementan con la exposición a hemodiálisis y el sedentarismo.

**Objetivo:** comparar la función pulmonar y la capacidad ventilatoria de pacientes hemodializados, según exposición a entrenamiento físico intradiálisis.

**Materiales y métodos:** estudio de tipo cuantitativo, no experimental, descriptivo y transversal; la población de estudio comprendió 12 pacientes hemodializados mediante fístula arteriovenosa, entre 40 y 80 años de edad, en la unidad de diálisis del Hospital Base de Valdivia y que obtuvieron más de 24 puntos en el test Minimental. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 11.5 para Windows) y el nivel de significancia estadística a través de la prueba de Wilcoxon y Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** la comparación de la pimometría inicial y final en los pacientes con y sin entrenamiento kinésico no mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ); sin embargo, se observó que los sujetos sometidos a entrenamiento kinésico presentan mayores valores en la presión inspiratoria máxima inicial y final en comparación con aquellos que no han sido entrenados.

**Conclusión:** el entrenamiento físico intradiálisis provoca un efecto positivo en el sistema respiratorio. Los sujetos sometidos a hemodiálisis tienden a presentar valores bajo el predicho tanto en función pulmonar como en capacidad ventilatoria, siendo mayormente afectados con el envejecimiento y tiempo de exposición a hemodiálisis.

**Palabras clave:** diálisis renal, insuficiencia renal crónica, terapia por ejercicio, técnicas de diagnóstico del sistema respiratorio.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.368>

#### Abstract

**Introduction:** The chronic kidney disease (CKD) is an irreversible progressive process which takes to a terminal state, where patients need permanent dialysis or even a transplant. It has been shown that the lung function and ventilatory capacity are compromised in these patients, increasing the alteration with exposure to hemodialysis and sedentarism.

**Objective:** To compare the lung function and ventilatory capacity of hemodialysis patients, according to exposure to intradialysis physical training.

**Material and Methods:** Study of quantitative type, not experimental, descriptive and transverse. The study population included 12 ambulatory patients between 40 and 80 years old, undergoing hemodialysis with arteriovenous fistula in the dialysis unit of Valdivia's Central Hospital, and who obtained more than 24 points in the Minimental Test. The statistical analysis was performed with the SPSS program (version 11.5 for Windows) and the level of statistical significance through the Wilcoxon and Mann-Whitney test ( $p < 0.05$ ).

**Results:** The comparison of the initial and final pimometry in patients with and without physical training did not show a statistically significant difference ( $p > 0.05$ ), however it was observed that the subjects exposed to physical training have higher values in the initial and final maximum inspiratory pressure compared to those who have not been trained.

**Conclusion:** Intradialysis physical training causes a positive effect on the respiratory system. The subjects submitted to hemodialysis tend to present under predicted values in both lung function and ventilatory capacity, being mostly affected with aging and time of exposure to hemodialysis.

**Keywords:** Renal dialysis, renal insufficiency, chronic, exercise therapy, diagnostic techniques, respiratory system.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.368>



**Citaci3n:** Moscoso Aguayo P, Ojeda Silva L, Aliante Ojeda Y, Becerra Flores N, Quezada Montecinos. Funci3n pulmonar y capacidad ventilatoria en pacientes hemodializados seg3n exposici3n a entrenamiento f3sico intradi3lisis. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):15-24. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.368>

**Correspondencia:** Paula Moscoso Aguayo, paula.moscoso@uach.cl

**Recibido:** 19.08.19 • **Aceptado:** 16.01.20 • **Publicado en l3nea:** 17.03.20

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud<sup>1</sup>. Los criterios diagnósticos de ERC son los denominados marcadores de daño renal o la reducción del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La ERC es una enfermedad perjudicial y costosa, está asociada con una morbilidad extremadamente alta y mortalidad incluso en los estadios más tempranos<sup>2</sup>. La diabetes es una de las principales causas de ERC a nivel mundial. Se ha estimado que esta afecta alrededor de 425 millones de personas en el mundo, y se ha proyectado que crecerá a más de 629 millones de personas al 2045. Más del 40% de las personas con diabetes desarrollan ERC, incluyendo un número significativo que desarrolla ERC terminal, requiriendo diálisis y trasplante<sup>3</sup>.

En Chile, el número de pacientes sometidos a HD ha experimentado un crecimiento mayor a 30 veces en los últimos 30 años, alcanzando hasta el año 2018 una prevalencia de 1264 pacientes por millón de habitantes, lo cual es mayor al promedio latinoamericano<sup>4</sup>.

Los pulmones pueden estar seriamente dañados debido a la ERC; a medida que disminuye el FG, el edema pulmonar y la disfunción de la musculatura respiratoria se tornan más comunes debido a la retención de fluidos y alteraciones cardiovasculares, metabólicas y endocrinas. Sin embargo, la evaluación de la función pulmonar no es una práctica clínica rutinaria<sup>5</sup>. El tratamiento con HD provoca una serie de consecuencias en todos los sistemas, provocando fatiga y debilidad muscular como síntomas comunes en estos pacientes, que alteran finalmente su calidad de vida<sup>6</sup>. Desde el punto de vista ventilatorio, se ha observado que los valores de la presión inspiratoria máxima (PIMax) y la presión espiratoria máxima (PEMax) de los pacientes dializados son inferiores a los predichos según edad y sexo<sup>7</sup>. Algunos estudios han planteado que existe disminución en los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y capacidad vital forzada (CVF), reflejando

un deterioro de la capacidad pulmonar<sup>7,8</sup>. Desde el punto de vista de la terapia física, las principales intervenciones que se realizan en estos pacientes son trabajo aeróbico y de fuerza/resistencia de musculatura de extremidades inferiores, las cuales se ha demostrado que mejoran la adecuación de hemodiálisis, capacidad de ejercicio, depresión y calidad de vida principalmente<sup>9</sup>.

Dado lo expuesto anteriormente es que aparece la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo es la función pulmonar y la capacidad ventilatoria de pacientes hemodializados según exposición a entrenamiento físico intradiálisis? El objetivo general de la investigación es comparar la función pulmonar y la capacidad ventilatoria de pacientes hemodializados según exposición a entrenamiento físico intradiálisis. Por otra parte, los objetivos específicos son describir los parámetros de la función pulmonar previo a sesión de hemodiálisis, analizar los parámetros de la fuerza muscular inspiratoria pre y post sesión de hemodiálisis, comparar la fuerza inspiratoria máxima pre y post sesión de hemodiálisis en pacientes con y sin entrenamiento kinésico, y comparar la función pulmonar previa a sesión de hemodiálisis en pacientes sometidos a entrenamiento kinésico versus aquellos que no han sido sometidos a entrenamiento kinésico.

Por lo tanto, la hipótesis de esta investigación es que los pacientes hemodializados sometidos a entrenamiento kinésico intradiálisis presentan una mejor función pulmonar y capacidad ventilatoria que aquellos que no han sido sometidos a entrenamiento kinésico.

## Materiales y métodos

Estudio de tipo cuantitativo, no experimental, descriptivo y transversal, en el cual se comparó la función pulmonar y la capacidad ventilatoria de dos grupos, uno constituido por pacientes hemodializados sometidos a ejercicio físico intradiálisis y otro grupo constituido por pacientes hemodializados que no han sido sometidos a ejercicio físico. Las variables consideradas fueron la exposición a ejercicio físico, la función pulmonar y la presión inspiratoria máxima.

La recolección de la información se llevó a cabo mediante un censo, ya que el tamaño de la población de estudio constó de una escasa cantidad de individuos.

La población de estudio comprendió a todos los pacientes ambulatorios entre 40 y 80 años de edad, sometidos a HD con fístula arteriovenosa (FAVI) en la unidad de diálisis del Hospital Base de Valdivia (HBV); por lo tanto, el censo se realizó bajo el número de 49 pacientes, 12 de los cuales (7 hombres y 5 mujeres) eran pacientes ambulatorios sometidos a un proceso de HD con FAVI por más de 12 meses, tratados en la unidad de diálisis del Hospital Base de Valdivia (HBV) y que obtuvieron un puntaje mayor o igual a 24 puntos en el test del estado mental, «Mini mental state examination». De los 12 pacientes, 5 practicaban ejercicio físico intradiálisis.

Además se excluyeron a los pacientes con falta de comprensión y/o colaboración durante la evaluación, con alguna patología respiratoria de tipo primaria, y a todos aquellos que presentaban hábitos tabáquicos durante los últimos dos meses. Mediante el consentimiento informado, que fue firmado por los 12 pacientes, se dio a conocer las evaluaciones que se iban a realizar (pimometría y espirometría), junto con el objetivo final del estudio y la importancia de este para futuras investigaciones. Además se hizo énfasis en que el paciente podía retirarse cuando lo estimara necesario.

A través de la revisión de ficha clínica de cada paciente, se obtuvo la fecha de ingreso al servicio de diálisis y el inicio del tratamiento de HD con FAVI y a su vez, mediante una entrevista, se estableció la cantidad de pacientes sometidos a ejercicio físico intradiálisis, el cual es realizado por estudiantes de la Escuela de Kinesiología de la Universidad Austral de Chile (UACH) que desarrollan su práctica clínica en la unidad de diálisis del HBV y que consiste en ejercicio aeróbico realizado con un cicloergómetro adosado a la camilla de diálisis y ejercicios de fuerza/resistencia de extremidades inferiores mediante pesos libres o bandas elásticas.

Los distintos parámetros de la función pulmonar, ya sea VEF1/CVF, CVF, VEF1 o FEF 25-75%, se obtuvieron mediante la evaluación de espirometría basada en el protocolo de Gutiérrez et al.<sup>10</sup>, la cual fue realizada por una de las evaluadoras debidamente capacitada. Esto se llevó a cabo durante la semana, dependiendo del turno y horario de cada paciente, ya fuera lunes-miércoles-viernes o martes-jueves-sábado, previo a la sesión de HD. El equipo utilizado para dichas evaluaciones fue un espirómetro Datospir Micro C, marca Sibelmed®.

La capacidad ventilatoria se determinó mediante la evaluación de la pimometría, basada en la técnica descrita por Black and Hyatt<sup>11</sup>. La PIMax fue valorada pre y post hemodiálisis por dos evaluadoras; una de ellas realizó la pimometría inicial (prediálisis) y la otra la pimometría final (posdiálisis). Para esta técnica se utilizó un manómetro aneroide calibrado en cmH<sub>2</sub>O (Airlift/Carefore Medical Inc.), una pieza en «T» antirreflujo, (Nif-Tee®), pinza nasal (DHD, USA.), filtros protectores y boquillas reutilizables de 22 cms de diámetro externo (Airlift/Carefore Medical Inc.).

Cabe destacar que antes de comenzar con las evaluaciones consideradas para este estudio, se contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Servicio de Salud de Valdivia y se entregó a los pacientes un consentimiento informado aprobado por dicha entidad.

El análisis de los datos se realizó a través del programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) en su versión 11.5 para Windows, se determinaron medidas de resumen tales como media y desviación estándar, y se construyeron diagramas de caja y bigote. Para establecer diferencias significativas se utilizaron las pruebas estadísticas no paramétricas de los rangos por signos de Wilcoxon y la prueba de Mann-Whitney. Un valor  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Por otro lado, los valores espirométricos se compararon con el P5 chileno propuesto por Gutiérrez et al.<sup>10</sup>, y los valores de pimometría se compararon con los valores propuestos por Costa et al.<sup>12</sup>.

## Resultados

La muestra final del estudio comprendió 12 pacientes (hombres 58,3% y mujeres 41,7%) con ERC terminal pertenecientes a la Unidad de Diálisis del Hospital Base Valdivia. La media de edad de estos fue de  $54,2 \pm 9,8$  y el tiempo de exposición a hemodiálisis de  $5,0 \pm 3,1$ . Pacientes que formaban parte de un programa de ejercicio intradiálisis 42% y aquellos que no realizaban ningún tipo de ejercicio 58%.

Los parámetros de la función pulmonar (VEF1/CVF, VEF1, CVF, FEF 25-75%) de los pacientes previos a la sesión de HD se muestran en la [tabla 1](#). No existe una diferencia significativa ( $p>0,05$ ) al comparar tanto el género como la edad. Sin embargo, se observa que a medida que aumenta la edad los valores van disminuyendo, siendo esto más notorio en las mujeres. Además se evidencia una tendencia de valores obtenidos más bajos que los predichos, especialmente en el VEF1 y CVF, exceptuando el valor de VEF1/CVF. No exis-

tió diferencia significativa ( $p>0,05$ ) entre el promedio de la pimometría inicial y la final.

La [tabla 2](#) muestra la media de la pimometría inicial y final del total de pacientes evaluados ( $n=12$ ). Sin embargo, los datos muestran una tendencia a la baja en la pimometría final.

Al comparar los valores de la pimometría inicial y final según la edad y el género, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ) entre los rangos etarios y el género, según lo mostrado en la [tabla 3](#), pero sí se observó que las mujeres presentan valores de base menores tanto en la pimometría inicial como en la final en comparación con los hombres. Además, cabe destacar que a medida que aumenta la edad estos valores disminuyen, siendo esto más notorio en las mujeres.

La comparación de la pimometría inicial y final en los pacientes con y sin ejercicio físico intradiálisis no

**Tabla 1.** Parámetros de función pulmonar previa a la sesión de HD.

|         | VEF1/CVF  |            |      | VEF1      |      | CVF        | FEF 25-75% |            |
|---------|-----------|------------|------|-----------|------|------------|------------|------------|
|         | Obtención | Referencia |      | Obtención |      | Referencia | Obtención  | Referencia |
| Hombres |           |            |      |           |      |            |            |            |
| 40-49   | 74,18     | 80,08      | 2,73 | 3,82      | 3,68 | 4,77       | 2,06       | 3,81       |
| 50-59   | 79,50     | 77,11      | 2,52 | 3,10      | 3,17 | 4,02       | 2,32       | 2,86       |
| 60-69   | 67,61     | 74,24      | 1,44 | 3,17      | 2,13 | 4,27       | 0,90       | 2,68       |
| 70-79   | -         | -          | -    | -         | -    | -          | -          | -          |
| Mujeres |           |            |      |           |      |            |            |            |
| 40-49   | 73,28     | 82,82      | 1,92 | 2,70      | 2,62 | 3,26       | 1,71       | 3,03       |
| 50-59   | 87,83     | 77,52      | 1,66 | 2,38      | 1,89 | 3,07       | 2,38       | 2,25       |
| 60-69   | -         | -          | -    | -         | -    | -          | -          | -          |
| 70-79   | 82,35     | 72,92      | 1,68 | 1,75      | 2,04 | 2,4        | 1,85       | 1,82       |

VEF1/CVF: índice de Tiffeneau; VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; FEF 25-75%: flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital. Los valores corresponden a las medias.

**Tabla 2.** Análisis de pimometría inicial y final.

|                    | n  | Media | SD     | Mínimo | Máximo |
|--------------------|----|-------|--------|--------|--------|
| <b>PIM inicial</b> | 12 | 71,75 | 39,162 | 24     | 160    |
| <b>PIM final</b>   | 12 | 68,67 | 33,277 | 16     | 130    |

PIM: presión inspiratoria máxima. SD: desviación estándar. No existe diferencia estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ) entre el promedio de la pimometría inicial y la final.

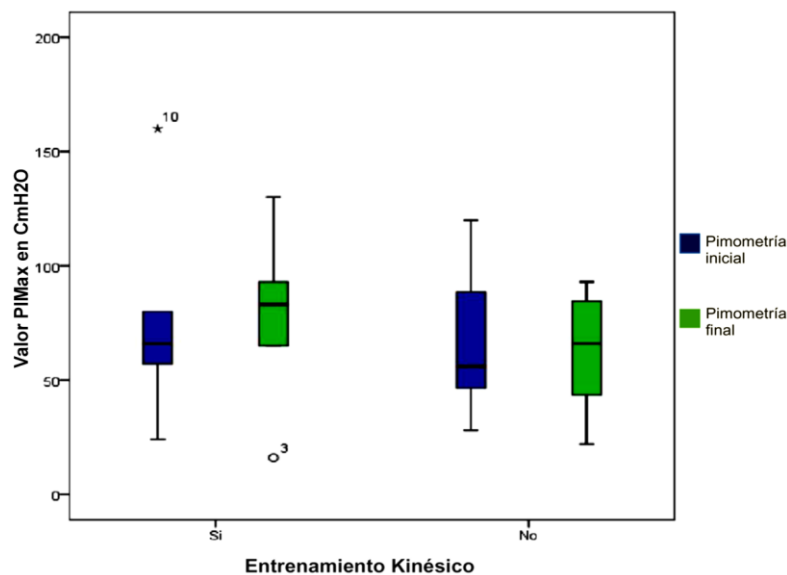
**Tabla 3.** Análisis de pimometría inicial y final según edad y género.

| Edad  | PIM           | PIM           |
|-------|---------------|---------------|
|       | Valor inicial | Valor final   |
|       | Hombres       | Hombres       |
| 40-49 | >120          | >120          |
| 50-59 | 89,25 ± 22,91 | 89,25 ± 4,79  |
| 60-69 | 70,50 ± 21,92 | 73,50 ± 10,61 |
| 70-79 | -             | -             |
|       | Mujeres       | Mujeres       |
|       | Valor inicial | Valor final   |
|       | Hombres       | Hombres       |
| 40-49 | 56,50 ± 0,71  | 60 ± 7,07     |
| 50-59 | 31 ± 9,90     | 19 ± 4,24     |
| 60-69 | -             | -             |
| 70-79 | 28            | 32            |

PIM: presión inspiratoria máxima. Los valores corresponden a las medias ± SD. No existe diferencia estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ) entre los rangos etarios y el género.

mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ); sin embargo, se observó que los sujetos sometidos a este presentan mayores valores en la pimometría inicial y final en comparación con aquellos que no han realizado ejercicio alguno. Además existe una mayor variación entre la PIMax inicial y la final en los pacientes entrenados versus los no entrenados. Todo esto se puede apreciar en la [figura 1](#).

No existen diferencias significativas ( $p>0,05$ ) al comparar el promedio de los valores obtenidos de VEF1, CVF, VEF1/CVF y FEF 25-75% entre los sujetos entrenados y no entrenados ([tabla 4](#)). Sin embargo, se observó que los sujetos entrenados presentaban mejores valores que aquellos no entrenados (a excepción de VEF1/CVF).



**Figura 1.** Comparación de la pimometría inicial y final en pacientes con y sin entrenamiento kinésico.



**Tabla 4.** Comparación de la función pulmonar previa a sesión de HD en pacientes entrenados y no entrenados.

| Variable          | Entrenamiento kinésico | Media  | Desviación estándar | Mínimo | Máximo | Valor <i>p</i> |
|-------------------|------------------------|--------|---------------------|--------|--------|----------------|
| <b>VEF1</b>       | Sí                     | 2,306  | 0,518               | 1,57   | 2,73   | 0,222          |
|                   | No                     | 1,865  | 0,472               | 1,35   | 2,81   |                |
| <b>CVF</b>        | Sí                     | 2,996  | 0,714               | 1,81   | 3,68   | 0,222          |
|                   | No                     | 2,382  | 0,552               | 1,97   | 3,53   |                |
| <b>VEF1/CVF</b>   | Sí                     | 77,7   | 7,814               | 66,45  | 87,05  | 0,755          |
|                   | No                     | 78,322 | 8,261               | 67,11  | 88,45  |                |
| <b>FEF 25-75%</b> | Sí                     | 2,13   | 0,585               | 1,18   | 2,75   | 0,372          |
|                   | No                     | 1,788  | 0,687               | 0,83   | 2,54   |                |

VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; VEF1/CVF: índice de Tiffeneau; FEF 25-75%: flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital. Valor *p* <0,05 se considera estadísticamente significativo.

Los sujetos que realizaban ejercicio físico presentaron mayores valores de VEF1 que aquellos que no habían sido entrenados (figura 2), al igual que en los valores de FEF 25-75% mostrados en la figura 3.

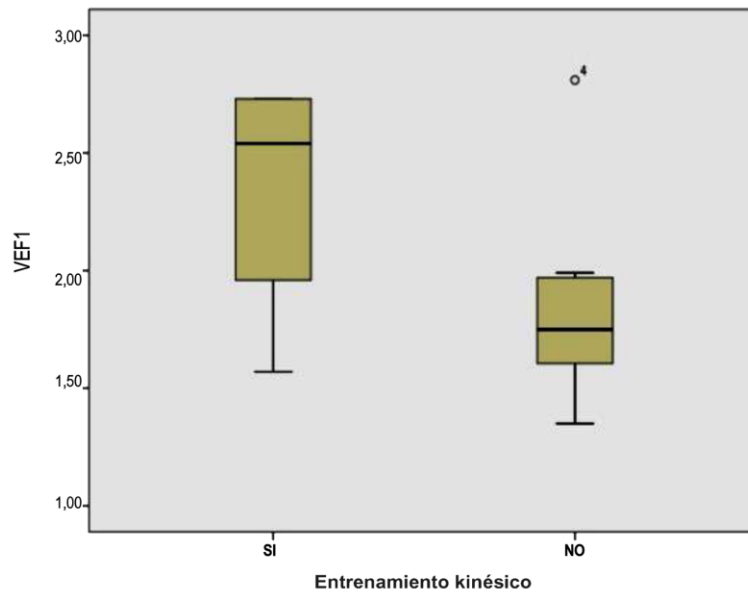
## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan valores menores en los parámetros de espirometría (VEF1, CVF, FEF 25-75%), excepto en VEF1/CVF en comparación con los valores de referencia de la población chilena, según Gutiérrez et al.<sup>10</sup> (tabla 1). Resultados similares han sido reportados en un estudio realizado en 20 pacientes con ERC, en donde se refleja claramente que los principales parámetros espirométricos, excepto de VEF1/CVF, se encuentran bajo el predictivo<sup>13</sup>; a su vez, esto es corroborado por una investigación realizada por Mukai et al., en donde se evidenció que los 404 pacientes con enfermedad renal crónica que se evaluaron, presentaron resultados de función pulmonar bajo los valores de referencia: mientras más bajo el FG, mayor era la disfunción respiratoria<sup>5</sup>.

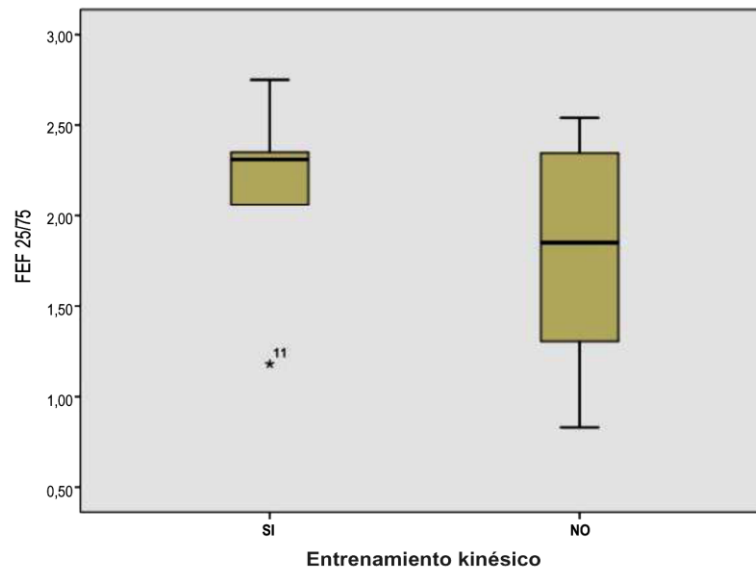
En el presente estudio, al realizar una comparación de los parámetros de la espirometría entre ambos géneros, se observó que las mujeres presentan menores valores en comparación con los hombres,

lo cual se condice con el estudio de Rojas y Denis, quienes describieron los parámetros basales de espirometría de acuerdo al sexo y vieron que las mujeres presentaban valores más bajos<sup>14</sup>; esto se explica mediante el estudio de LoMauro y Aliverti, quienes plantean que la talla, más que el sexo, es el principal factor diferencial de las implicancias funcionales descritas<sup>15</sup>. Por otra parte, se pudo observar que a mayor edad, los valores de los parámetros de la espirometría disminuyen, lo que se condice con el estudio de Yilmaz et al.; esto puede deberse principalmente a los cambios que ocurren en el sistema respiratorio producto del proceso de envejecimiento<sup>16</sup>. Un estudio concluyó que el nivel de alteración del CVF, el VEF1 y el FEF 25/75 en los pacientes dializados se debe a un conjunto de factores, entre ellos, el envejecimiento, la inflamación, el estado nutricional, el edema y la presencia de comorbilidades asociadas<sup>17</sup>. Además, cabe destacar que la disminución de los valores en los parámetros de espirometría puede deberse principalmente a la exposición a HD; esto se explica mediante lo que plantea Palamidis et al., quien indica que esta exposición refleja alteración en las vías aéreas más pequeñas y mala distribución en la ventilación<sup>18</sup>.

Por otro parte, dados los valores de VEF1/CVF y al realizar una comparación con los valores espirométricos de referencia en el límite inferior de la normalidad (P5), los pacientes evaluados presen-



**Figura 2.** Comparación del promedio de valores de VEF1 entre sujetos entrenados y no entrenados.



**Figura 3.** Comparación del promedio de valores de FEF 25-75% entre sujetos entrenados y no entrenados.

taron una tendencia a trastornos restrictivos, lo que es corroborado por el estudio de Sharma et al.<sup>17</sup>. Algunos autores proponen que estos trastornos están asociados directamente a toxinas urémicas circulantes, o indirectamente a sobrecarga de fluidos, anemia, supresión inmune, calcificación extraósea, malnutrición, desórdenes electrolíticos e imbalances ácido-base<sup>16</sup>.

Por otra parte, al analizar la diferencia entre el promedio de la PIMax inicial y la final, se observó una disminución de estos valores posterior a la HD; sin embargo no existe una diferencia significativa entre los promedios. Estos resultados no se condicen con los obtenidos por Palamidis et al. y Tavana et al., quienes obtuvieron valores bajo el predicho pre HD y tendientes al alza post HD<sup>18,19</sup>.

Estos resultados son similares a los publicados por Karacan et al., donde se encontraron valores más bajos de la PIMax posterior a una sesión de HD; los autores explican esto debido a los efectos catabólicos de la HD; esta además lleva a depleción de carnitina debido a la pérdida a través de las membranas dialíticas, provocando síntomas musculares y alteración en la capacidad de ejercicio<sup>20</sup>.

A su vez, al analizar la variación de los valores de la PIMax según rango etario, se pudo observar que en algunos grupos existió un aumento de la PIMax al finalizar la HD, lo cual puede ser atribuido a que hubo sujetos que obtuvieron valores muy alejados de la media, lo cual altera el promedio por rango etario. El aumento de la PIMax posterior a la HD coincide con los resultados publicados por Rocha y Araujo, donde se observó un aumento de la PIMax posterior a una sesión de HD, principalmente en aquellos pacientes que inicialmente mostraron valores más bajos de PIM (menos de 60 cm H<sub>2</sub>O), al igual que en el estudio de Palamidas et al., donde claramente los valores de PIMax tienden al alza posterior a la HD; los autores asocian esto a descarga de los músculos respiratorios y consiguiente mejora en la mecánica del tórax<sup>18,21</sup>. Por otro lado, el aumento de los valores de PIM post HD pudo haber estado influenciado por el proceso de aprendizaje de la prueba, puesto que ambas evaluaciones se realizaron el mismo día, por lo que se puede atribuir a que el paciente comprendió mejor la evaluación la segunda vez que la realizó. Otro factor que podría haber afectado en el resultado es la variabilidad interevaluador, ya que la pimometría inicial y la final fueron realizadas por diferentes evaluadoras, lo cual puede ser considerado como un sesgo de la prueba.

Además, en el estudio se observó que los sujetos que habían sido sometidos a ejercicio físico presentaron mayores valores en la pimometría inicial y final en comparación con aquellos que no habían recibido ejercicio alguno; aunque no fue un resultado significativo ( $p>0,05$ ), hubo una tendencia, y esto se condice con un estudio en el cual se evaluaron los efectos del entrenamiento muscular inspiratorio en la fuerza muscular inspiratoria, la función pulmonar y la capacidad funcional en pacientes con ERC sometidos a HD y en donde hubo también un aumento en la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos; por lo

tanto, se puede correlacionar el ejercicio aeróbico con la fuerza muscular inspiratoria<sup>22</sup>. Cabe destacar que los músculos implicados en la inspiración, como el diafragma y los intercostales, son clasificados como músculos esqueléticos y puede haber disminución de la masa, la fuerza y la resistencia muscular debido a la denominada sarcopenia urémica<sup>23</sup>, por lo que se puede inferir que una falta de entrenamiento tanto muscular como aeróbico lleva a un menor resultado en la PIMax, en comparación con aquellos sujetos que se someten a ejercicio constante.

A nivel de función pulmonar, los parámetros evaluados (VEF1, CVF, VEF1/CVF y FEF 25/75) muestran una tendencia clara, donde se observan mejores valores en aquellos sujetos que son sometidos a entrenamiento kinésico, a excepción del VEF1/CVF, donde los sujetos no entrenados mostraron en promedio valores levemente más altos, lo cual puede ser atribuido a que un valor se encuentre por sobre la media del grupo. A pesar de que no existe una diferencia estadísticamente significativa, sí se puede plantear una diferencia clínicamente significativa.

El grupo de pacientes sometidos a ejercicio físico intradiálisis presentó mayores valores de VEF1, lo que coincide con lo propuesto por Fatima et al., donde un grupo de pacientes sanos sometidos a entrenamiento aeróbico mostraron mejores valores en comparación con el grupo sin entrenamiento; además mejoró el valor de la CVF y VEF1/CVF<sup>24</sup>.

Por otra parte, en el estudio publicado por Silva et al., también se observó un aumento en los valores de VEF1 tras un programa de entrenamiento para sujetos con ERC; sin embargo este entrenamiento se centró específicamente en la musculatura inspiratoria, lo que sugiere realizar un trabajo enfocado en mejorar el rendimiento de la musculatura ventilatoria<sup>22</sup>. El entrenamiento aeróbico tiene un efecto positivo en la musculatura inspiratoria, pero un entrenamiento aeróbico combinado con entrenamiento inspiratorio se sugiere para tener mejores resultados<sup>25</sup>.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el bajo número de pacientes, esto debido principalmente a los criterios de inclusión y exclusión; por otro lado, muchos pacientes se negaron a participar y otros

desertaron en el transcurso de las evaluaciones. Uno de los sesgos que no se puede descartar es la existencia de un proceso de aprendizaje de las evaluaciones, lo cual pudo haber influido en los resultados.

Cabe destacar que si bien no existió una diferencia estadísticamente significativa, sí se pudo constatar una diferencia clínicamente significativa.

## Conclusiones

Los pacientes sometidos al proceso de hemodiálisis presentan una función pulmonar y capacidad ventilatoria bajo valores predictivos. Aquellos pacientes que han realizado ejercicio o que están en algún programa de ejercicio intradiálisis, ya sea aeróbico, de fuerza o combinado, presentan mejores valores espirométricos y pimométricos que aquellos que no han realizado ningún tipo de ejercicio.

Es necesario realizar programas de entrenamiento intradiálisis que no solo incluyan trabajo aeróbico y de fuerza muscular de extremidades, sino que también incluyan trabajo ventilatorio, para saber si la inclusión de este último mejora aún más los parámetros respiratorios y cardiorrespiratorios de dichos pacientes.

## Agradecimientos

Agradecemos a todas las personas que participaron en la realización de este estudio, principalmente a los pacientes que se comprometieron y tuvieron una excelente disposición para realizar las evaluaciones.

Agradecemos también al personal de la Unidad de Diálisis del Hospital Base de Valdivia, por facilitarnos la realización de este estudio y por su hospitalidad, especialmente la enfermera jefe, la Sra. Malbina Fuentes, por abrir las puertas de la Unidad de Diálisis a la Kinesiología y por confiar en nosotros desde un principio.

Finalmente agradecemos a la Escuela de Kinesiología de la Universidad Austral de Chile, quien nos facilitó los instrumentos necesarios para realizar las evaluaciones.

## Conflictos de intereses y financiación

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

El presente estudio fue financiado parcialmente por la Escuela de Kinesiología de la Universidad Austral de Chile.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

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

Esta investigación es original y de carácter inédito. Todos los autores han contribuido de manera importante en el presente estudio desde la concepción hasta la presentación del manuscrito.

Paula Moscoso fue la gestora de la idea de investigación, guía constante del estudio, revisora de literatura y organizadora del manuscrito a presentar a la presente revista científica; Yessica Aliante, Nayareth Becerra y Keren Quezada fueron las evaluadoras de los pacientes hemodializados, revisoras de literatura y redactoras del artículo inicial. Luis Ojeda fue el asesor estadístico constante del estudio.

## Referencias

1. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34(3):302-16. Available from: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney International* 2011;80. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.368>
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline on the Management of Diabetes and Chronic Kidney Disease. [Internet] 2018 [Accedido el 01/07/2019] Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/03/KDIGO-DM-GL-SoW-Public-Review-FINAL.pdf>
4. Sociedad Chilena de Nefrología. Registro de diálisis XXXVIII Cuenta de Hemodiálisis Crónica (HDC) en Chile (al 31 de agosto de 2018) [Internet]. Valparaíso: Sociedad Chilena de Nefrología; 2018 [citado 01 de julio 2019]. Disponible en: <https://www.nefro.cl/v2/biblio/registro/24.pdf>
5. Mukai H, Ming P, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, Stenvinkel P, et al. Lung Dysfunction and Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:522-535. Available from: <https://doi.org/10.1159/000488699>
6. Artom M, Moss-Morris R, Caskey F, Chilcot J. Fatigue in advance kidney disease. *Kidney International* 2014;86:497-505. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.86>
7. Bahey H, Salam F, Takey K. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary functions and muscle strength in sedentary hemodialysis patients. *J Phys Ther Sci* 2018;30:424-7. Available from: <https://doi.org/10.1589/jpts.30.424>
8. De Souza R, Fernandes N, Moraes J, De Moura M, De Moura M, Do Valle B, et al. Pulmonary function and exercise tolerance are related to disease severity in pre-dialytic patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2013;14:184-92. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-184>
9. Pu J, Jiang Z, Wu W, et al. Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e020633. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020633>
10. Gutiérrez M, Beroiza M, Borzone G, Caviedes I, Céspedes J, Moreno R, et al. Espirometría: Manual de procedimientos SER Chile. *Rev Chil Enferm Respir* 2018;34:171-188. Available from: <https://doi.org/10.4067/S0717-73482018000300171>
11. Black L, Hyatt R. Maximal respiratory pressures normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:696-702.
12. Costa D, Gonçalves H, Peraro de Lima L, Ike D, Cancellieri K, Montebelo M, I. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. *J Bras Pneumol.* 2010;36:306-12. DOI: Available from: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000300007>.
13. Safa J, Noshad H, Ansarin K, Nikzad A, Saleh P, Ranjbar A. Effect of Hemodialysis on Pulmonary Function Tests and Plasma Endothelin Levels. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25(4):781-7. Available from: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.135003>
14. Rojas M, Dennis R. Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá. *Biomédica.* 2010;30:82-94. Available from: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i1.156>
15. LoMauro A, Aliverti A. Sex differences in respiratory function. *Breathe* 2018;14:131-40. Available from: <https://doi.org/10.1183/20734735.000318>
16. Yilmaz S, Yildirim Y, Yilmaz Z, Veysel A, Mahsuk K, Melike T, et al. Pulmonary Function in Patients with End-Stage Renal Disease: Effects of Hemodialysis and Fluid Overload. *Med Sci Monit.* 2016;22:2779-84. Available from: <https://doi.org/10.12659/MSM.897480>
17. Sharma A, Sharma Ash, Gahlot S, Prasher P. A study of pulmonary function in end-stage renal disease patients on hemodialysis: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(6):568-72. Available from: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2017.0179150817>
18. Palamidis A, Gennimata S, Karakontaki F, Kaltsakas G, Papantoniou I, Koutsoukou A, et al. Impact of Hemodialysis on Dyspnea and Lung Function in End Stage Kidney Disease Patients. *BioMed Research International* 2014;ID 212751:1-10. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/212751>
19. Tavana S, Hashemian S, Jahromi F. Effect of Dialysis on Maximum Inspiratory and Expiratory Pressures in End Stage Renal Disease Patients. *Tanaffos* 2015;14(2):128-33. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173159>
20. Karacan O, Tural E, Uyar M, Eyüboğlu FO, Sezer S, Ozdemir FN. Pulmonary function in uremic patients on long-term hemodialysis. *Ren Fail.* 2004;26:273-8. Available from: <https://doi.org/10.1081/JDI-120039526>
21. Rocha C, Araújo S. Evaluation of maximum respiratory pressures in chronic renal patients at the pre and post hemodialysis moment. *J Bras Nefrol.* 2010;32(1):105-11. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000100017>
22. Silva VG, Amaral C, Monteiro MB, Nascimento DM, Boschetti JR. Effects of inspiratory muscle training in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol.* 2011 Mar;33:62-8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100009>
23. De Souza V, De Oliveira D, Mansur M, Da Silva N, Gomes M. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2015; 37(1):98-105. Available from: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150014>.
24. Fatima SS, Rehman R, Saifullah, Khan Y. Physical activity and its effect on forced expiratory volume. *J Pak Med Assoc.* 2013 Mar;63:310-2.
25. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, Poerschke D, Hansen D, Dritsas A. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2014;16(5):574-82. Available from: <https://doi.org/10.1002/ehf.70>

## Efectividad de un entrenamiento cardiorrespiratorio, muscular y ventilatorio en el rendimiento aeróbico de pacientes hemodializados

### *Effectiveness of a cardiorespiratory, muscular and ventilatory training program in the aerobic performance of hemodialysis patients*

Paula Moscoso Aguayo<sup>1</sup>, Catalina Arismendi Newmann<sup>1</sup>, Rocío Bahamondes Lobo<sup>1</sup>, Rosa Soto Cárdenas<sup>1</sup>, Luis Ojeda Silva<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Escuela de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Unidad de Diálisis, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile.

<sup>2</sup> Instituto de Estadística, Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

#### Resumen

**Introducción:** la enfermedad renal crónica terminal provoca fatiga y debilidad muscular progresiva, que afecta no solo la musculatura de extremidades, sino también la respiratoria. Existen diversos estudios de entrenamiento combinado en pacientes dializados, pero sin incluir trabajo respiratorio. Por esto, el presente estudio pretende determinar la efectividad de un entrenamiento combinado aeróbico, de resistencia de miembro inferior y de resistencia muscular inspiratoria, en el rendimiento aeróbico de pacientes hemodializados.

**Materiales y métodos:** ensayo clínico aleatorizado que incluyó 11 pacientes hemodializados del Hospital Base Valdivia. Fueron divididos en dos grupos, uno sometido a un programa de entrenamiento con ejercicio aeróbico, de resistencia muscular de miembros inferiores y de musculatura inspiratoria (ARM+V) (n=6), y el otro, a un programa de entrenamiento con ejercicio aeróbico y de resistencia muscular de miembros inferiores (ARM) (n=5). La intervención fue realizada durante 8 semanas evaluando el rendimiento pre y post intervención de capacidad aeróbica (TM6M), fuerza inspiratoria máxima (Carefore Airlift NIF-gauge®) y función pulmonar (Sibelmed Dataspir Micro Spirometer 120D®) en ambos grupos.

**Resultados:** el grupo ARM+V obtuvo mejoras significativas ( $p<0,05$ ) en el rendimiento del TM6M ( $p=0,027$ ) y PIM ( $p=0,001$ ); así mismo el grupo ARM mejoró en el TM6M ( $p=0,022$ ) y PIM ( $p=0,002$ ) y en la espirometría se mostró una disminución significativa en VEF1 ( $p=0,004$ ), CVF ( $p=0,005$ ) y VEF1/CVF ( $p=0,038$ ).

**Conclusión:** ambos entrenamientos fueron efectivos en la mejora del rendimiento aeróbico, pero el grupo ARM+V obtuvo mejoras significativamente superiores en este ítem. Ninguno de los dos entrenamientos obtuvo mejoras en los valores espirométricos.

**Palabras clave:** diálisis renal, terapia por ejercicio, músculos respiratorios.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.368>

#### Abstract

**Introduction:** End stage kidney disease causes fatigue and progressive muscle weakness, which affects not only the muscles of extremities, but also the respiratory. There are several studies of combined training in dialysis patients, but not including respiratory work. Therefore, the present study aims to determine the effectiveness of an aerobic, lower limb resistance and inspiratory muscle resistance combined training in the generation of changes in aerobic performance of patients undergoing hemodialysis.

**Material and methods:** Randomized controlled trial which included 11 hemodialysis patients from Valdivia's Central Hospital. The sample was divided in two groups, the first one included: an aerobic, lower limbs and inspiratory muscle training (ARM+V) (n=6) and the second one included an aerobic and lower limbs muscle training (ARM) (n=5). The training was performed during 8 weeks and three variables were measured in both groups pre and post intervention, inspiratory muscle strength (Carefore Airlift NIF-gauge®), aerobic endurance (6MWT) and pulmonary function (Sibelmed Dataspir Micro Spirometer 120D®).

**Results:** ARM+V group obtained significant improvements ( $p<0.05$ ) in 6MWT performance ( $p=0.027$ ) and MIP ( $p=0.001$ ). Likewise performance improved in 6MWT ( $p=0.022$ ) and MIP ( $p=0.002$ ) at ARM group, but decreased in spirometry values: FEV1 ( $p=0.004$ ), FVC ( $p=0.005$ ) and FEV1/FVC ( $p=0.038$ ).

**Conclusion:** Both training protocols were effective in the aerobic endurance improvement, however the patients in the ARM+V group presented better changes than the ARM group. Neither of the two training programs improved pulmonary function.

**Key words:** Renal dialysis, exercise therapy, respiratory muscles.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.368>



**Citación:** Moscoso Aguayo P, Arismendi Newmann C, Bahamondes Lobo R, Soto Cardenas R, Ojeda Silva L. Efectividad de un entrenamiento cardiorrespiratorio, muscular y ventilatorio en el rendimiento aeróbico de pacientes hemodializados. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1): 25-35. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.368>

**Correspondencia:** Paula Moscoso Aguayo, paula.moscoso@uach.cl

**Recibido:** 19.08.19 • **Aceptado:** 16.01.20 • **Publicado en línea:** 17.03.20



## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término general para desórdenes heterogéneos que afectan la estructura y la función del riñón<sup>1</sup>. La ERC tiene distintas etapas, de las cuales la etapa 5 corresponde a la pérdida progresiva y permanente de la función renal, donde el único tratamiento disponible es la exposición a hemodiálisis (HD) o finalmente el trasplante renal<sup>2</sup>. Actualmente es un grave problema de salud pública, ya que solo en Chile el año 2017 la HD alcanzó una prevalencia de 1208 personas por millón<sup>3</sup>.

El tratamiento con HD causa una serie de consecuencias en todos los sistemas, de los cuales los más afectados son el sistema cardiovascular y el músculo-esquelético, provocando fatiga y debilidad muscular<sup>4</sup>; esto lleva posteriormente a una pérdida progresiva de masa muscular<sup>5</sup>.

Estas son razones que otorgan la importancia al ejercicio físico en este tipo de pacientes, para quienes se han propuesto programas de entrenamiento físico intradiálisis que utilizan ejercicios aeróbicos y de resistencia de miembro inferior (MMII)<sup>4,6,7</sup>; de esta manera se tienen resultados positivos reflejados no solo en el aumento de la capacidad aeróbica y la fuerza muscular en dichos pacientes, sino también en la mejora de la eficacia de la HD y la disminución significativa del nivel de discapacidad<sup>6</sup>.

Por otro lado, el sistema respiratorio también se ve altamente afectado en estos pacientes, ya que ocurren cambios degenerativos de la musculatura por la disminución de tejido contráctil debido a las toxinas urémicas, llevando a una disminución de la fuerza de la musculatura ventilatoria<sup>8,9</sup>. Esto trae consecuencias también en la disminución de los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y de la capacidad vital forzada (CVF), reflejando un deterioro en la capacidad pulmonar de pacientes sometidos a HD<sup>10</sup>.

En el 2010, Silva *et al.*<sup>11</sup> llevaron a cabo un protocolo de ejercicios de fuerza muscular ventilatoria en pacientes bajo tratamiento de HD, usando una válvula umbral inspiratoria. Luego de 8 semanas de

entrenamiento se observó una mejora estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) de la capacidad aeróbica y de la presión inspiratoria máxima (PIM) en el grupo experimental. Este estudio comprueba la relación entre el entrenamiento ventilatorio y la capacidad aeróbica; sin embargo, no hay protocolos que demuestren si el trabajo ventilatorio combinado con un entrenamiento aeróbico y/o de resistencia de MMII tiene mejores resultados en el aumento de la capacidad aeróbica en los pacientes hemodializados.

Es por esto que el principal objetivo del presente estudio es determinar la efectividad de un entrenamiento aeróbico, de resistencia de miembro inferior y de resistencia muscular inspiratoria en la generación de cambios en el rendimiento aeróbico de pacientes sometidos a hemodiálisis; y la hipótesis generada es que un entrenamiento que combina ejercicio aeróbico, de resistencia de miembro inferior, y que incluye además resistencia muscular inspiratoria, es más efectivo en la generación de cambios en el rendimiento aeróbico en pacientes hemodializados.

## Materiales y métodos

### Diseño y población de estudio

El diseño del presente estudio es de tipo experimental, correspondiente a un ensayo clínico aleatorizado. Se trabajó durante 8 semanas con pacientes sometidos a HD en la unidad de diálisis del Hospital Base de Valdivia desde octubre del 2015 hasta febrero del 2016, pertenecientes a los tres turnos de los días lunes, miércoles y viernes, y al segundo y tercer turno de los días martes, jueves y sábado.

Fueron incluidos pacientes ambulatorios cursando HD por vía fístula arterio-venosa (FAV) con un tratamiento superior a tres meses y con un resultado igual o superior a 24 puntos en el Test Mini-Mental. Dentro de los criterios de exclusión se consideró el uso de fármacos antihipertensivos en la hora precedente de HD, padecer diabetes e hipertensión no controlada, confusión mental, presentar amputación de miembro inferior, síndrome cardíaco agudo, pacientes con aislamiento, presentar alguna enfermedad

pulmonar aguda y presentar clase III o IV de angina. Del total de la población de 118 pacientes, 21 cumplían con los criterios de selección; 15 de ellos aceptaron ser parte del estudio. De estos últimos, 4 fueron excluidos por las siguientes causas: problemas con la fístula arteriovenosa, pacientes en estudio cardiaco y presencia de edema pulmonar. Dado lo anterior, la muestra final comprendió 11 pacientes (6 mujeres y 5 hombres).

A los 11 pacientes estudiados se les dividió aleatoriamente en dos grupos. Mediante una tómbola, una persona ajena al estudio escogió números del 1 al 11 correspondientes a cada paciente y los dividió intercaladamente en cada grupo; a un grupo (n=6) se le asignó un entrenamiento de ejercicios aeróbico, de resistencia muscular de MMII y de musculatura inspiratoria (ARM+V), y al otro grupo (n=5) se le asignó solamente ejercicios aeróbicos y de resistencia muscular de MMII (ARM). Todos los participantes, tanto los del grupo ARM+V como los del grupo ARM, fueron ciegos a la asignación de los grupos, ya que se encontraban en distintas salas y no conocían de qué se trataba la intervención del grupo. Los evaluadores y los tratantes no fueron ciegos, ya que fueron los mismos investigadores del estudio quienes conocían de antemano la naturaleza de cada grupo.

### Medición de variables

Se realizaron en ambos grupos mediciones tanto al inicio como al final de las ocho semanas de intervención. Entre los parámetros medidos se encuentran la capacidad aeróbica, función pulmonar y fuerza muscular inspiratoria.

La capacidad aeróbica fue determinada por la distancia recorrida en el test de marcha seis minutos (TM6M) que se obtuvo contabilizando el número de vueltas recorridas en forma completa más los metros finales donde el paciente se detuvo al cumplirse los seis minutos<sup>12</sup>. La prueba se realizó mediante el protocolo y recomendaciones de la ATS<sup>13</sup>.

La función pulmonar se midió con la prueba de espirometría, utilizando un espirómetro Dataspir Micro® Sibelman. Se midieron los valores del vo-

lumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1), índice de Tyfflenau (VEF1/CVF) y capacidad vital forzada (CVF). Esta evaluación se realizó según el protocolo de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias<sup>14</sup>.

La fuerza muscular ventilatoria se determinó mediante la evaluación de la presión inspiratoria máxima (PIM), basada en la técnica de pimometría descrita por Black y Hyatt<sup>15</sup>. Para esta técnica se utilizó un manómetro aneroide Carefree Airlift®, calibrado en cmH<sub>2</sub>O.

### Protocolo de ejercicio

Los pacientes fueron entrenados con una frecuencia de tres veces por semana divididos en lunes, miércoles y viernes, y martes, jueves y sábados. Los entrenamientos fueron realizados durante las dos primeras horas de la HD para evitar cualquier efecto adverso. Se aplicó un entrenamiento de 8 semanas en el que el grupo ARM+V realizó ejercicio aeróbico, de resistencia muscular de MMII y de resistencia de musculatura inspiratoria, mientras que el grupo ARM solo realizó ejercicio aeróbico y de resistencia muscular de MMII. Cada sesión tuvo una duración de 45 a 60 minutos. Los once pacientes trabajaron ininterrumpidamente las ocho semanas; a cada grupo solo se le aplicó el protocolo asignado.

### Protocolo de entrenamiento aeróbico

El entrenamiento consistió en la realización de ejercicios, durante 25 a 30 minutos para ambos grupos, en una pedalera estática, involucrando solamente miembros inferiores; la intensidad de trabajo (carga de la pedalera) se midió y controló a través de la frecuencia cardiaca de reserva (FCr). Se trabajó a intensidades moderadas entre un 40 y un 60% de la FCr (calculada con la fórmula propuesta por Karvonen). Además se controlaron los parámetros para monitorear la condición del paciente y su percepción de esfuerzo asociado al ejercicio durante el inicio, la mitad y el final del entrenamiento. Estos parámetros fueron la FCr, la saturación de oxígeno, la presión arterial y la sensación subjetiva de esfuerzo; esta última se midió a través de la escala de Borg modificada<sup>16, 17</sup>.

### Protocolo de entrenamiento de fuerza de extremidades inferiores

Se realizaron ejercicios isotónicos utilizando pesos libres, con una duración de 10 a 15 minutos por sesión para ambos grupos. Dichos ejercicios consistían en extensiones de rodilla desde los 90 a 0°, donde el peso se ubicó en el extremo distal del segmento de la pierna, permitiendo el movimiento completo de la articulación involucrada<sup>7</sup>. La cantidad de peso utilizado y la posterior progresión fueron establecidas según el desempeño motor de cada paciente y la percepción de su esfuerzo en relación con la fuerza de MMII, medida por la escala OMNI-RES.

### Protocolo de entrenamiento de musculatura inspiratoria

El protocolo de entrenamiento ventilatorio fue aplicado solamente al grupo ARM+V y consistió en trabajo de resistencia muscular inspiratoria. Este entrenamiento se realizó a través de una válvula de carga umbral Threshold IMT Phillips Respironics®; el paciente se encontraba sentado y con la válvula regulada al 40% de la PIM<sup>11</sup>; el ejercicio consistía en maniobras inspiratorias aplicadas en series de cinco repeticiones con un minuto de descanso entre ellas, con una duración de 15 minutos en total. La progresión se realizó al mes de comenzado el entrenamiento, cuando se volvió a evaluar la PIM para así seguir manteniendo el trabajo ventilatorio al 40% de la PIM.

### Análisis de datos

Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas especializadas en muestras pequeñas para desmentir la hipótesis nula (Ho). La normalidad de las variables se determinó utilizando la prueba Shapiro-Wilk, de manera que las variables con distribución normal fueron expresadas como promedio  $\pm$  desviación estándar. Para establecer diferencias significativas entre datos iniciales y finales se utilizó la prueba t para muestras relacionadas. El *software* SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 20.0 para Windows fue utilizado para el análisis de los datos. Un valor  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

### Responsabilidades éticas

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del Servicio de Salud de Valdivia y se llevó a cabo bajo las normas éticas de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Se ha mantenido la confidencialidad de los datos de las personas intervenidas y bajo ninguna circunstancia se han utilizado nombres, iniciales o números de historia clínica para identificar a los pacientes de este ensayo.

Además, previo a cualquier evaluación y/o intervención, se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los pacientes participantes y/o sujetos referidos en el artículo.

### Resultados

La muestra final del estudio comprendió 11 pacientes con ERC pertenecientes a la Unidad de Diálisis del Hospital Base de Valdivia (mujeres 54,5% y hombres 45,5%, con un promedio de edad de  $50,8 \pm 18,3$  años) que se encontraban bajo tratamiento de HD tres veces por semana durante  $35,7 \pm 32,7$  meses. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, donde seis conformaron el grupo con entrenamiento aeróbico, de resistencia de MMII y ventilatorio (ARM+V), mientras que cinco pertenecieron al grupo con entrenamiento aeróbico y de resistencia de MMII (ARM). La [tabla 1](#) muestra las características de cada grupo. La evolución en el rendimiento del TM6M pre y post intervención de ambos grupos se ve reflejada en la [tabla 2](#).

Existen cambios significativos ( $p < 0,05$ ) entre los promedios de resultados finales e iniciales tanto en los pacientes pertenecientes al ARM ( $p = 0,022$ ) como a los del grupo ARM+ V ( $p = 0,027$ ); sin embargo, los pacientes pertenecientes al grupo ARM+V lograron deltas significativamente mayores ( $p = 0,024$ ) con respecto a los metros recorridos pre y post intervención que el grupo ARM ([figura 1](#)).

Los cambios en la pimometría inicial y final para ambos grupos se muestran en la [tabla 3](#), donde podemos apreciar que en ambos grupos los deltas

**Tabla 1.** Características de la población.

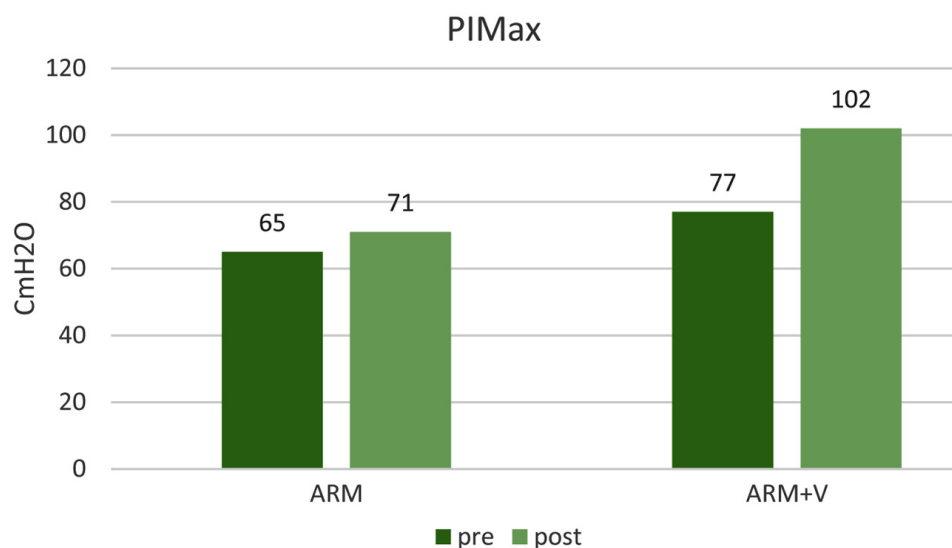
|                              | Características de la muestra |             |
|------------------------------|-------------------------------|-------------|
|                              | ARM (n=5)                     | ARM+V (n=6) |
| <b>Edad (años)*</b>          | 51,6 ± 22,39                  | 49±16,4     |
| <b>Número mujeres (%)</b>    | 4 (80%)                       | 2 (33,3%)   |
| <b>Número hombres (%)</b>    | 1 (20%)                       | 4 (66,6%)   |
| <b>Tiempo HD (meses)*</b>    | 31,8 ± 33,8                   | 39±33,8     |
| <b>Diabetes mellitus</b>     | 4 (80%)                       | 2(33,3%)    |
| <b>Peso (kg)*</b>            | 82,4±8,5                      | 61,5±9,7    |
| <b>Talla (cm)*</b>           | 157,2±5,4                     | 161±7,8     |
| <b>Hipertensión arterial</b> | 2(40%)                        | 4(66,6%)    |

HD: Hemodiálisis, \*datos mostrados como promedio ± desviación estándar. ARM: entrenamiento aeróbico y de resistencia de MMII. ARM + V: entrenamiento aeróbico, de resistencia de MMII y de musculatura inspiratoria.

**Tabla 2.** Resultados TM6M pre y post intervención.

|                  | Preintervención | Posintervención | p*    | Delta control-delta experimental** |
|------------------|-----------------|-----------------|-------|------------------------------------|
| <b>ARM (n=5)</b> | 412,6 ± 143,94  | 434 ± 182,29    | 0,022 | 0,024                              |

Las variables son mostradas en metros como promedio ± desviación estándar; \*T test pareado para distribución normal de muestras. \*\*T test para muestras independientes. Test estadísticamente significativo cuando p<0,05. ARM: entrenamiento aeróbico y de resistencia de MMII. ARM+V: entrenamiento aeróbico, de resistencia de MMII y de musculatura inspiratoria.



**Figura 1.** Comparación del promedio de metros recorrido en TM6M post y pre intervención entre el grupo ARM y el grupo ARM + V. \* Delta grupo ARM: 22 m. \*\* Delta grupo ARM + V 130 m. ARM: entrenamiento aeróbico y de resistencia de MMII. ARM+V: entrenamiento aeróbico, de resistencia de MMII y de musculatura inspiratoria.

**Tabla 3.** Resultados PIM pre y post intervención.

|                    | Preintervención | Posintervención | p*    | Delta control- delta experimental** |
|--------------------|-----------------|-----------------|-------|-------------------------------------|
| <b>ARM (n=5)</b>   | 65 ± 22,36      | 71 ± 20,54      | 0,002 | 0,001                               |
| <b>ARM +V(n=6)</b> | 77,5 ± 12,9     | 102,5 ± 11,02   | 0,001 |                                     |

Las variables son mostradas en cm H<sub>2</sub>O como promedio ± desviación estándar; \* T test pareado para distribución normal de muestras. \*\* T test para muestras independientes. Test estadísticamente significativo cuando p<0,05. ARM: entrenamiento aeróbico y de resistencia de MMII. ARM+V: entrenamiento aeróbico, de resistencia de MMII y de musculatura inspiratoria.

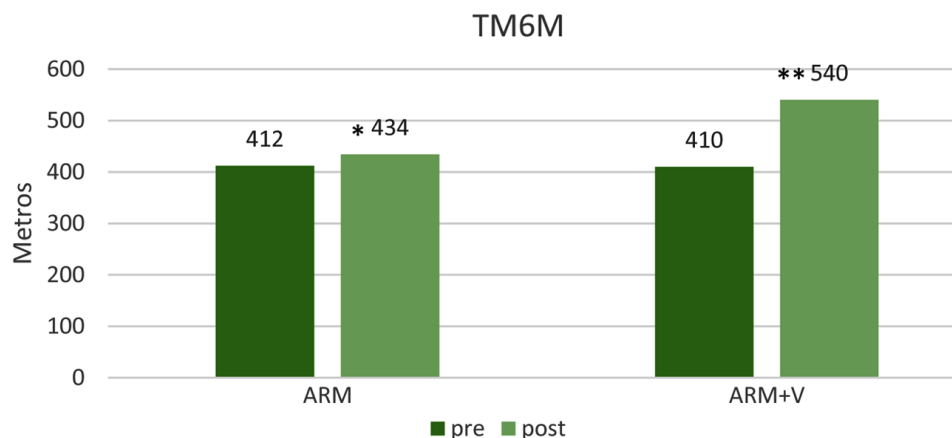
de evolución pre y post intervención fueron estadísticamente significativos (p<0,05).

Aunque la diferencia en los cmH<sub>2</sub>O obtenidos pre y post intervención del grupo ARM+V fueron significativamente (p=0,01) mayores que los del grupo ARM (figura 2).

En cuanto a los resultados de valores espirómetros reflejados en la tabla 4, se encontraron valores estadísticamente significativos en el ARM (p<0,05) para las funciones de VEF1, CVF y VEF1/CVF, donde hubo una disminución de sus valores posintervención. Por otra parte, en el ARM+V no

se hallaron diferencias significativas (p>0,05) para ninguno de los parámetros de la función pulmonar a pesar de que los valores de todas estas variables se mantuvieron o incrementaron.

Las variables son mostradas como promedio ± desviación estándar. \* T test pareado para distribución normal de muestras. Test estadísticamente significativo cuando p <0,05. VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF: capacidad vital forzada; VEF1/CVF (%): índice de Tiffeneau. ARM: entrenamiento aeróbico y de resistencia de MMII. ARM+V: entrenamiento aeróbico, de resistencia de MMII y de musculatura inspiratoria.



**Figura 2.** Comparación del promedio de cmH<sub>2</sub>O obtenidos en la PIM post y pre intervención entre los grupos ARM y ARM + V. \* Delta grupo ARM: 8 cmH<sub>2</sub>O. \*\* Delta grupo ARM+V: 25 cm. ARM: entrenamiento aeróbico y de resistencia de MMII. ARM+V: entrenamiento aeróbico, de resistencia de MMII y de musculatura inspiratoria.

**Tabla 4.** Resultados de valores espirómetros pre y post intervención.

|                     | Grupo | Preintervención | Posintervención | Valor p* |
|---------------------|-------|-----------------|-----------------|----------|
| <b>VEF1 (L)</b>     | ARM   | 1,97 ± 0,38     | 1,86 ± 0,46     | 0,004    |
|                     | ARM+V | 2,42 ± 0,54     | 2,40 ± 0,97     | 0,116    |
| <b>CVF (L)</b>      | ARM   | 2,19 ± 0,43     | 2,22 ± 0,49     | 0,005    |
|                     | ARM+V | 3,04 ± 0,72     | 3,12 ± 0,80     | 0,062    |
| <b>VEF1/CVF (%)</b> | ARM   | 87,84 ± 3,57    | 83,53 ± 7,06    | 0,038    |
|                     | ARM+V | 79,82 ± 5,35    | 79,03 ± 3,66    | 0,396    |

Las variables son mostradas como promedio ± desviación estándar. \* T test pareado para distribución normal de muestras. Test estadísticamente significativo cuando  $p < 0,05$ . VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF: capacidad vital forzada; VEF1/CVF (%): índice de Tiffeneau. ARM: entrenamiento aeróbico y de resistencia de MMII. ARM+V: entrenamiento aeróbico, de resistencia de MMII y de musculatura inspiratoria.

## Discusión

El entrenamiento de ocho semanas en pacientes hemodializados fue efectivo en la generación de cambios en la capacidad aeróbica (TM6M), tanto en el grupo que mantuvo un entrenamiento aeróbico y de resistencia muscular de MMII (ARM), como en el grupo que tenía un entrenamiento aeróbico, de resistencia muscular de MMII y de resistencia ventilatoria (ARM+V). No obstante, esta mejora es significativamente mayor en el grupo con entrenamiento ventilatorio que obtuvo un incremento de un 31,7% en metros recorridos en el TM6M en comparación de un 5,2% del grupo sin entrenamiento ventilatorio.

Este aumento del 32% en el rendimiento obtenido en el TM6M en el grupo ARM+V, en comparación con el 5% del grupo ARM, no tiene relación con el efecto de aprendizaje, pues a cada sujeto se le aplicó la prueba una sola vez durante el inicio y final, ya que el efecto de aprendizaje se ha demostrado principalmente en mediciones repetidas mayores a tres veces consecutivas<sup>13</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio en el rendimiento del TM6M fueron mayores que los de Oliveros *et al.*<sup>7</sup>, que implementó un entrenamiento aeróbico y de resistencia de miembro inferior a 15 pacientes en tratamiento de HD durante 16 sema-

nas, dando como resultado una mejoría de un 5,7% en el rendimiento del TM6M; a pesar de que nuestra intervención fue de 8 semanas y el grupo con entrenamiento ARM se asemejó en los resultados, el grupo con entrenamiento ARM+V obtuvo un incremento notablemente mayor en los metros recorridos en el TM6M. Por otra parte, los resultados del entrenamiento ARM+V son mayores a los presentados por Silva *et al.*<sup>11</sup>, en el cual 15 pacientes hemodializados realizaron un entrenamiento de musculatura inspiratoria intradiálisis durante 8 semanas, aumentando un 22% en la distancia recorrida en el TM6M; esta diferencia alude a que un entrenamiento ventilatorio combinado con entrenamientos aeróbicos y de resistencia muscular es más efectivo que solo un entrenamiento ventilatorio.

La mayoría de las intervenciones de los estudios se llevaron a cabo durante 12 semanas<sup>18-20</sup>, pero se ha demostrado que durante 8 semanas de intervención se logra una diferencia significativa en cuanto a los metros recorridos en el TM6M<sup>7</sup>, como se manifestó en nuestro estudio, donde un programa de entrenamiento de solo ocho semanas fue suficiente para inducir una mejora clínicamente significativa, pues según Puhan *et al.*<sup>21</sup> una diferencia del rendimiento del TM6M de 25 a 35 metros ya genera mejoras funcionales en los pacientes. Cabe destacar que se han realizado estudios que asocian posi-



tivamente la realización de ejercicio con la calidad de vida en los pacientes sometidos a HD<sup>22,23</sup>, de tal manera que la inactividad física en pacientes hemodializados ha sido asociada a un aumento en la mortalidad de estos pacientes<sup>24</sup>; por esto la importancia del entrenamiento físico en estos pacientes, más aún cuando su sencillez y la adhesión hacen que sea factible en cualquier ambiente en el que los pacientes se sometan a las sesiones de diálisis<sup>25</sup>.

En el presente estudio, la función pulmonar no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de las espirometrías realizadas antes con los de las efectuadas después de las 8 semanas de entrenamiento para el grupo ARM+V, lo cual es debido probablemente al hecho de que la válvula de carga umbral está dirigida a mejorar la fuerza inspiratoria y no los volúmenes ni las capacidades pulmonares<sup>11</sup>; sin embargo, este entrenamiento sí contribuyó a que estos mantuvieran al final del entrenamiento los valores arrojados en las espirometrías iniciales y no tuvieran una pérdida significativa de los parámetros, como ocurrió en el caso del grupo ARM que obtuvo una pérdida en el VEF1 de un 5,5 %, en la CVF de un 1,3% y en el VEF1/CVF de un 4,31%.

En cuanto a la pimometría, hubo cambios significativos en ambos grupos; sin embargo, el mayor aumento estuvo en el grupo ARM+V con un 32,2%. Este aumento no se ha encontrado anteriormente en estudios realizados en pacientes hemodializados como en el caso de Silva *et al.*<sup>12</sup>, en donde no se hallaron cambios significativos en los valores finales de las pimometrías luego de ocho semanas de entrenamiento al 40% de la PIM tres veces por semana. Por otro lado, el grupo ARM obtuvo un aumento de un 9,2%. Aunque este porcentaje es bastante menor al del grupo ARM+V, es un aumento estadísticamente significativo y responde a que si bien este grupo no entrenó dicha musculatura, los músculos implicados en la inspiración son músculos esqueléticos y, por ende, pueden generar disminución de la fuerza y resistencia muscular debido a la miopatía urémica<sup>26</sup>; es por ello que el ejercicio aeróbico y el de resistencia muscular durante la diálisis han demostrado que aumentan el flujo sanguíneo a nivel muscular, lo cual dinamiza el flujo de urea y toxinas desde los tejidos hacia el comparti-

miento vascular, favoreciendo también a la musculatura ventilatoria<sup>6</sup>, por lo que se puede inferir que el entrenamiento tanto de resistencia muscular como aeróbico llevaron a un mejor resultado en los valores de la PIM; sin embargo, se comprobó en este estudio que estos valores en la pimometría son mayores en aquellos que realizan un entrenamiento con la válvula de carga umbral.

## Conclusiones

La modalidad de entrenamiento combinado intradiálisis de ejercicio aeróbico, de resistencia de miembros inferiores y resistencia de la musculatura inspiratoria, demostró ser más efectiva que el entrenamiento sin la resistencia de la musculatura ventilatoria, ya que hubo un mayor aumento en los metros recorridos en el TM6M, aumentó la fuerza inspiratoria máxima y además mantuvo los valores espirométricos de los pacientes hemodializados. Esto sugiere que la fuerza muscular inspiratoria contribuye a la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional.

El estudio presenta algunas limitaciones tales como la baja muestra de estudio, que principalmente se debió a los criterios de inclusión y exclusión, el estado de salud de estos pacientes y la negación a participar. Uno de los sesgos encontrados en el estudio es la detención de los entrenamientos por los criterios de seguridad de los pacientes, ya que es muy común la baja de presión y por ello no se podían completar en su totalidad los entrenamientos durante las sesiones.

Es necesario realizar estudios con mayor población, incluyendo además una variable de calidad de vida o nivel de discapacidad, para así poder determinar de mejor forma la efectividad de cada uno de los programas establecidos para los distintos grupos.

## Agradecimientos

A la Sra. Malbina Fuentes, exenfermera jefe de la Unidad de Diálisis del Hospital Base Valdivia, por abrirnos las puertas de la Unidad y por confiar siempre en nuestro equipo.

Así mismo a todos los funcionarios de la Unidad de Diálisis del Hospital Base de Valdivia, por su disposición y apoyo constante para con la ejecución del presente estudio.

A los pacientes que trabajaron arduamente para lograr buenos resultados, por el esfuerzo a pesar de la sintomatología con la que llegaban algunos días.

## **Conflictos de intereses y financiación**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

El presente estudio fue financiado por la Dirección de Investigación y Desarrollo (DID) de la Universidad Austral de Chile, mediante el proyecto ventanilla abierta SE 03-2015.

## **Responsabilidades éticas**

### **Protección de personas y animales**

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

Esta investigación es original y de carácter inédito. Todos los autores han contribuido importantemente en el presente estudio desde la concepción hasta la presentación del manuscrito.

Paula Moscoso fue la gestora de la idea de investigación, guía constante del estudio, revisora de literatura y organizadora del manuscrito a presentar a la presente revista científica; Cathalina Arismendi, Rocío Bahamondes y Rosa Soto fueron las entrenadoras de los pacientes hemodializados, revisoras de literatura, y redactoras del artículo inicial. Luis Ojeda fue el asesor estadístico constante del estudio.

## Referencias

1. Levey A, Coresh J. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2012;379:165-80. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5)
2. MINSAL: Ministerio De Salud [Internet]. Santiago: MINSAL; 2005 [citado 10 junio 2016]. Guía Clínica Insuficiencia Renal Crónica Terminal [1-37 págs.]. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Insuficiencia-Renal-cronica-terminal.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Insuficiencia-Renal-cronica-terminal.pdf)
3. SCHNEF: Sociedad Chilena de Nefrología [Internet]. Valparaíso: SOCHINEF; 2017 [citado 30 julio 2018]. XXXVII Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile [1-139 págs.]. Disponible en: <http://www.nefro.cl/v2/biblio/registro/23.pdf>
4. Segura E, Momblanch T, Martínez J, Martí A, Tormo G, Lisón J. Programa de ejercicio para pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, estudio piloto. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol.* 2007;10(3):244-6.
5. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2181-3. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh296>
6. Parsons T, Toffelmire E, King C. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:680-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.12.044>
7. Oliveros R, Avendaño M, Burnout D, Hirsch S, Maza M, Pedreiros C et al. Estudio piloto sobre entrenamiento físico durante hemodiálisis. *Rev Med Chile.* 2011;139:1046-53. Available from: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011000800010>
8. Kovelis D, Pitta F, Probst V, Aguiar C, Alvares V, Mocelin A et al. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Bras Pneumol.* 2008;34(11):907-12. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001100004>
9. Palamidis A, Gennimata S, Karakontaki F, Kaltsakas G, Papantoniou I, Koutsoukou A et al. Impact of Hemodialysis on Dyspnea and Lung Function in End Stage Kidney Disease Patients. *BioMed Res Int.* 2014;1-10. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/212751>
10. De Souza R, Fernandes N, Moraes J, De Moura R, De Moura M, Do Valle B et al. Pulmonary function and exercise tolerance are related to disease severity in pre-dialytic patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2013;14:184-92. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-184>
11. Silva B, Amaral C, Monteiro M, Nascimento D, Boschetti J. Effects of inspiratory muscle training in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):45-51. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100009>
12. Lisboa C, Barría P, Yáñez J, Aguirre M, Díaz O. La prueba de caminata en seis minutos en la evaluación de la capacidad de ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Med Chile.* 2008;136:1056-64. Available from: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008000800015>
13. ATS. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(10):1185. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.19310erratum>
14. Gutiérrez M, Beroiza T, Borzonet G, Caviedes I, Céspedes J. Espirometría: Manual de procedimientos. *Rev Chil Enf Respir.* 2007;23:31-42. Available from: <https://doi.org/10.4067/S0717-73482007000100005>
15. Black L, Hyatt R. Maximal respiratory pressures: Normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:696-702. Available from: <https://doi.org/10.1164/arrd.1969.99.5.696>
16. Da Cunha F, Veras P, Midgley A. Methodological and practical application issues in exercise prescription using the heart rate reserve and oxygen uptake reserve methods. *J Sci Med Sport.* 2011;14(1):46-57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2010.07.008>
17. Jung TD, Park SH. Intradialytic Exercise Programs for Hemodialysis Patients. *Chonnam Med J.* 2011;47:61-65. Available from: <https://doi.org/10.4068/cmj.2011.47.2.61>
18. Segura-Orti E. Exercise in haemodialysis patients: a systematic review. *Nefrologia.* 2010;30(2):236-46.

19. Matsuzawa R, Hoshi K, Yoneki K, Harada M, Watanabe T, Shimoda T, et al. Exercise Training in Elderly People Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2017;2:1096-110. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.06.008>
20. Esteve V, Junqué A, Moreno F, Carneiro J, Fulquet M, Pou M, et al. Benefits of a low intensity exercise programme during haemodialysis sessions in elderly patients. *Nefrologia.* 2015;35(4):385-94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.03.006>
21. Puhan M, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel N et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J.* 2011;37:784-90. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00063810>
22. Ouzouni S, Kouid E, Grekas D, Deligiannis A. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clinical Rehabilitation.* 2009;23:53-63. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215508096760>
23. Capitanini C, Cupisti A, Mochi N, Rossini D, Lupi A, Michelotti G, et al. Effects of exercise training on exercise aerobic capacity and quality of life in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2008;21:738-43. Available from: <https://doi.org/10.4103/0971-4065.73442>
24. O'Hare A, Tawney K, Bacchetti P, Johansen K. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:447-54. Available from: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50055>
25. Ribeiro R, Coutinho L, Luras A, Barbosa A, Souza J, Diniz D et al. Effect of resistance exercise intradialytic in renal patients chronic in hemodialysis. *J Bras Nefrol.* 2013;35 (1):13-9. Available from: <https://doi.org/10.5935/01012800.20130003>
26. Carrero J, Johansen K, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani C. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90:53-66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.025>

## Perfil de personalidad en pacientes con trasplante renal: el modelo alternativo de los cinco factores *Personality profile of kidney transplant patients: the alternative five factor model*

<sup>1</sup>Gema Costa-Requena<sup>1</sup>, <sup>2</sup>Sergi Valero Ventura<sup>2</sup>, <sup>3</sup>Francesc J Moreso<sup>3</sup>, <sup>4</sup>Gemma Parramon<sup>4</sup>,  
<sup>5</sup>Daniel Seron<sup>3</sup>, <sup>5</sup>Montserrat Gomà-i-Freixanet<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

<sup>2</sup>Grupo de Psiquiatría, Salud Mental y Adicciones, Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Cataluña, España.

<sup>3</sup>Departamento de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital General Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>4</sup>Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM),  
Universidad Autónoma de Barcelona, España.

<sup>5</sup>Departamento de Psicología de la Salud, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Barcelona, Cataluña, España.

### Resumen

**Introducción:** la investigación sobre rasgos de personalidad en pacientes con trasplante renal es limitada. El objetivo de este estudio fue describir el perfil de personalidad de pacientes con trasplante renal, utilizando el modelo alternativo de cinco factores (AFFM), y compararlo con población estándar española.

**Material y métodos:** la personalidad fue evaluada mediante el Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ). Una muestra de 207 pacientes con trasplante renal se emparejó por edad y género con 207 controles de la población estándar. El análisis de regresión logística permitió estudiar la aportación de cada dimensión del ZKPQ al perfil distintivo de los pacientes trasplantados.

**Resultados:** aparecieron diferencias significativas en las dimensiones de Neuroticismo-Ansiedad ( $p=.001$ ), Agresión-Hostilidad ( $p=.009$ ) y Actividad ( $p=.001$ ), con puntuaciones bajas en pacientes trasplantados en comparación con la población estándar. La sociabilidad ( $p=.024$ ) fue significativamente mayor en pacientes trasplantados. En el análisis de regresión, las bajas puntuaciones en Neuroticismo-Ansiedad ( $p=.005$ ) y Actividad ( $p=.001$ ) fueron predictores significativos para caracterizar los rasgos de personalidad de pacientes trasplantados.

**Conclusiones:** desde el AFFM, los pacientes con trasplante renal muestran un perfil diferente de personalidad comparado con la población estándar, con bajas puntuaciones en las dimensiones de Neuroticismo-Ansiedad y Actividad.

**Palabras clave:** personalidad, trasplante de riñón, ciencias bioconductuales, vigilancia de la población.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.371>

### Abstract

**Background:** There is limited research on personality traits that characterized kidney transplant patients. The aim of this study was to describe personality profile of kidney transplant patients using the Alternative Five Factor Model (AFFM), and compared it with the Spanish standard population.

**Method:** Personality was assessed using the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ). A sample of 207 kidney transplant patients was matched by age and gender with 207 standard range controls. A logistic regression analyses was utilized to study the contribution of each ZKPQ dimension to describe the distinctive transplant patient's profile.

**Results:** Significant differences were showed in Neuroticism-Anxiety ( $p=.001$ ), Aggression-Hostility ( $p=.009$ ), and Activity ( $p=.001$ ) dimensions, with lower scores on transplant patients compared with standard population. But Sociability ( $p=.024$ ) was significantly higher on kidney transplant patients. In logistic regression analysis low scores on Neuroticism-Anxiety ( $p=.005$ ) and Activity ( $p=.001$ ) were the significant predictors to characterize personality traits of kidney transplant patients.

**Conclusions:** Kidney transplant patients had a differential profile under the AFFM compared to standard range sample, with lower scores on Neuroticism-Anxiety and Activity dimensions.

**Key words:** Personality, kidney transplantation, biobehavioral sciences, population surveillance.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.371>



**Citación:** Costa-Requena G, Valero Ventura S, Moreso FJ, Parramon G, Seron D, Gomà-i-Freixanet M. Perfil de personalidad en pacientes con trasplante renal: el modelo alternativo de los cinco factores. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):36-43. <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.371>

**Correspondencia:** Gema Costa-Requena, [costa\\_gem@gva.es](mailto:costa_gem@gva.es)

**Recibido:** 02.09.20 • **Aceptado:** 19.05.20

## Introducción

El trasplante de riñón acaece como una de las mejores opciones de tratamiento para la enfermedad renal en estadio terminal. Esta intervención aporta índices de calidad de vida relacionada con la salud con valores semejantes a la población general<sup>1</sup>. En el 2017 España alcanzó una tasa anual de 70,5 trasplantes por millón de población (incluyendo todas las combinaciones), superando los 3100 trasplantes de riñón<sup>2</sup>.

En la literatura científica han surgido estudios que relacionan los rasgos de personalidad con la adherencia a conductas de salud. Cabe decir que en ningún caso nos referimos a trastornos de personalidad como entidad diagnóstica, en este sentido estudios previos señalan que la prevalencia de trastornos de personalidad en pacientes trasplantados es similar a la población general<sup>3</sup>. En los estudios sobre personalidad, destaca el Modelo de los Cinco Grandes Factores (BFFM), utilizando el NEO-PI-R como instrumento de evaluación<sup>4</sup>. El supuesto básico de este modelo es que las diferencias individuales más sobresalientes y socialmente relevantes de las personas quedan codificadas en los términos lingüísticos de sus respectivos lenguajes. Estas diferencias se agrupan en cinco grandes ámbitos o dimensiones que describen la personalidad; serían Apertura a la Experiencia, Responsabilidad, Extraversión, Amabilidad y Neuroticismo o Inestabilidad Emocional<sup>4</sup>. Dentro de este modelo, estudios realizados en pacientes con trasplante renal señalan que puntuaciones altas en Neuroticismo, medias en Amabilidad y Extraversión y bajas en Apertura a la experiencia se relacionan con buen filtrado glomerular en el postrasplante<sup>5</sup>. Además, mayor puntuación en Responsabilidad se asocia con mayor satisfacción vital<sup>6</sup> y adherencia al tratamiento en el postrasplante<sup>7</sup>. Sin embargo en otros estudios, asocian puntuaciones altas en Neuroticismo con dificultades en aceptación de la enfermedad y peor calidad de vida relacionada con la salud<sup>8</sup>. Las bajas puntuaciones en Apertura a la experiencia se relacionan con conductas no adherentes al tratamiento inmunosupresor<sup>9</sup>. Mientras que en pacientes en lista de espera para trasplante renal, una puntuación baja en Neuroticismo y alta en Extraversión dan cuenta del

20% de varianza sobre la realización de conductas de autocuidado<sup>10</sup>.

Frente al BFFM basado en un enfoque léxico o cultural, se considera el Modelo Alternativo de los Cinco Factores (AFFM), utilizando como instrumento de medida el Cuestionario de Personalidad de Zuckerman Kuhlman (ZKPQ)<sup>11</sup>; este cuestionario se desarrolló a partir de una serie de análisis factoriales en dimensiones básicas de personalidad surgidas de la investigación neurobiológica en humanos para evaluar personalidad normal. Este modelo contiene cinco rasgos básicos de personalidad: Neuroticismo\_Ansiedad (N\_Anx), Actividad (Act), Sociabilidad (Sy), Búsqueda de Sensaciones\_Impulsividad (ImpSS) y Agresión\_Hostilidad (Agg\_Host). En el AFFM, a diferencia de la aproximación cultural, la Actividad y Sociabilidad constituyen dos factores separados de la Extraversión, y la dimensión de Neuroticismo se diferenciaba en los factores de Impulsividad y Hostilidad<sup>11</sup>.

Este es uno de los primeros estudios donde se evalúan los rasgos de personalidad en pacientes con trasplante renal desde el modelo AFFM de personalidad. El objetivo del estudio fue, primero, describir el perfil de personalidad característico de pacientes con trasplante renal utilizando el cuestionario de Zuckerman-Kuhlman (ZKPQ por sus siglas en inglés), y compararlo con un grupo control apareado por edad y género de la población estándar Española; segundo, determinar la capacidad discriminante de las dimensiones del ZKPQ al evaluar pacientes con trasplante renal.

## Materiales y métodos

### Participantes

El estudio se realizó desde el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal de un Hospital General Universitario, durante el periodo de marzo del 2012 a diciembre del 2016. Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta que los pacientes fueran receptores de trasplante renal, tuvieran más de 18 años y estuviesen en seguimiento ambulatorio por el Servicio de Nefrología. Se excluyeron pacientes con



enfermedad o infección aguda concomitante, o deterioro cognitivo significativo que les impidiera la cumplimentación del cuestionario por dificultades de lectura o comprensión.

Se les propuso participar en el estudio a un total de 299 pacientes, de los cuales 207 (69,23%) accedieron a cumplimentar el cuestionario. Los motivos para no participar en el estudio fueron falta de interés ( $n=19$ ), más de un 50% de ítems incompletos en el cuestionario ( $n=31$ ), molestias físicas ( $n=17$ ), dificultades idiomáticas de comprensión ( $n=15$ ), pérdida del injerto renal ( $n=8$ ) o fallecimiento ( $n=2$ ). No se observaron diferencias significativas entre participantes y no participantes respecto a edad, género y nivel educativo. La muestra control estuvo formada por 207 personas extraídas de una muestra de población estándar, estratificada por sexo y edad, de 741 hombres y 937 mujeres con un rango de edad de 18 a 93 años. Esta muestra de la población estándar formaba parte de un estudio más amplio realizado para la obtención de baremos del ZKPQ en población española, cumpliendo las proyecciones censales en la distribución por sexo y edad del Instituto de Estadística de Cataluña (IDESCAT)<sup>12</sup>. Para cumplir con el objetivo de este estudio, ambas muestras fueron estratificadas por sexo y edad, siendo el nivel educativo incluido como una variable covariada.

### Medidas

Se recogieron variables socio-demográficas y clínicas de cada paciente, como edad, género, estado civil, nivel educativo, causa de la enfermedad renal, y tratamiento renal sustitutivo previo.

Las dimensiones de personalidad fueron evaluadas usando la versión española del Zuckerman Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ)<sup>12,13</sup>. Este es un cuestionario autoadministrado con 99 ítems de respuesta dicotómica, verdadera o falsa. Se evalúan cinco factores de personalidad: Neuroticismo\_Ansiedad (N\_Anx, 19 ítems), formado por ítems referidos a estar preocupado, ser miedoso o indeciso y sensible a las críticas de los demás o falta de autoconfianza; Actividad (Act, 17 ítems), incluye la necesidad de tener una actividad continua, incapacidad para descansar o la preferencia

por trabajos desafiantes con alto grado de energía para trabajar o hacer varias tareas a la vez; Sociabilidad (Sy, 17 ítems), referido a la cantidad de amigos y tiempo que se pasa con ellos, o preferencia por la compañía de otros en contraste a estar solo y realizar actividades solitarias; Impulsividad y Búsqueda de Sensaciones (ImpSS, 19 ítems), referido a la falta de planificación y la necesidad general de aventura y excitación o preferencia por situaciones; y Agresión\_Hostilidad (Agg\_Host, 17 ítems), referido a la predisposición a expresar agresión verbal, tener un comportamiento grosero y descuidado hacia los demás e impaciencia. Además, se incluye una escala de Infrecuencia (Infreq, 10 ítems), como medida de calidad de la respuesta al cuestionario. Las propiedades psicométricas de la versión española muestran valores adecuados de fiabilidad en la puntuación total ( $\alpha=.77$ ) y en las subescalas, con un valor  $\alpha$  en rango de .70 a .85<sup>14</sup>.

### Procedimiento

Un mes después de realizar la intervención quirúrgica por el trasplante renal, los pacientes fueron entrevistados por una psicóloga clínica, y respondieron a una entrevista estructurada para recoger datos sobre características sociodemográficas y clínicas, y rellenar el cuestionario ZKPQ. Los datos fueron recogidos en una sola evaluación. El protocolo de evaluación duraba unos 20 a 30 minutos. La recogida de datos y la entrevista con el paciente se realizaron en una consulta externa adyacente al hospital.

Los candidatos al estudio recibieron información oral y escrita sobre el proyecto, y aquellos que accedieron a participar firmaron el consentimiento informado. Este estudio siguió los estándares éticos de la Declaración de Helsinki<sup>15</sup>, así como la Declaración de Estambul 2008<sup>16</sup>, y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del hospital.

### Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó en dos partes. Primero se registraron las características socio-demográficas y clínicas analizadas con estadísticos descriptivos y medidas de tendencia central, y se comprobó la normalidad en la distribución. Para los

dos grupos, se calcularon medias, desviación estándar y alfa de Cronbach, y se analizaron diferencias entre grupos con la t de Student para muestras independientes. Además, se calculó la *d* de Cohen. Para evaluar la capacidad discriminante de las escalas del ZKPQ en pacientes trasplantados en referencia al grupo control de la población estándar, se realizó un análisis de regresión logística. Las cinco dimensiones de personalidad del ZKPQ fueron introducidas como variables predictoras, y la respuesta dicotómica de los participantes como variable dependiente. Se utilizó el método paso a paso para ingresar las variables, y se calculó la contribución de cada dimensión del ZKPQ para describir el perfil distintivo de personalidad en pacientes con trasplante renal. El nivel educativo, por no seguir una distribución normal, y la escala de Infrecuencia, por no ser considerada una dimensión del modelo teórico, fueron introducidas ambas como variables de ajuste.

Todos los análisis estadísticos fueron bilaterales y el riesgo alfa asumido fue del 5%. Los datos fueron recogidos y analizados con el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

## Resultados

### Pacientes

En la [tabla 1](#) se describen las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que participan en el estudio. La mayoría son hombres con un rango de edad entre los 18 y 76 años, casados o con pareja, y nivel educativo de grado medio. La insuficiencia renal más prevalente es por glomerulonefritis, con tratamiento renal sustitutivo previo de hemodiálisis.

### *Comparación entre pacientes con trasplante renal y la población estándar en las dimensiones del ZKPQ*

En la [tabla 2](#) se muestran las medias, desviaciones estándar, alfa de Cronbach, prueba t y *d* de Cohen de las dimensiones del ZKPQ para ambas muestras. En el grupo de trasplante renal, la consistencia interna de las cinco dimensiones de personalidad oscila entre un alfa de .68 a .84, con una media de .75.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con trasplante renal (*n*= 207).

| Edad                                 |                         |                |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------|
| Media (SD)                           | 51,92 (13,12)           |                |
|                                      | Número de pacientes (n) | Porcentaje (%) |
| Género                               |                         |                |
| Hombre                               | 139                     | 67,1           |
| Mujer                                | 68                      | 32,9           |
| Estado civil                         |                         |                |
| Casado/con pareja                    | 140                     | 67,6           |
| Soltero                              | 39                      | 18,8           |
| Divorciado/viudo                     | 28                      | 13,6           |
| Nivel educativo                      |                         |                |
| Elemental                            | 84                      | 40,6           |
| Secundario                           | 111                     | 53,6           |
| Universitario                        | 12                      | 5,8            |
| Nefropatía                           |                         |                |
| Glomerulonefritis                    |                         |                |
| Causas desconocidas                  | 52                      | 25,1           |
| Poliquistosis                        | 36                      | 17,4           |
| Tubulointersticial                   | 34                      | 16,4           |
| Vascular                             | 27                      | 13             |
| Diabética                            | 25                      | 12,1           |
| Otras                                | 24                      | 11,6           |
|                                      | 9                       | 4,4            |
| Tratamiento renal sustitutivo previo |                         |                |
| Hemodiálisis                         | 123                     | 59,4           |
| Diálisis peritoneal                  | 56                      | 27,1           |
| Ninguno                              | 28                      | 13,5           |

Estos índices de fiabilidad son similares a los de la muestra control, población estándar, y a los obtenidos en otras muestras poblacionales que utilizan el ZKPQ<sup>17</sup>. Ambos grupos son significativamente diferentes en todas las dimensiones del ZKPQ, excepto para ImpSS, con un tamaño del efecto de medio a pequeño. Al comparar los valores de la población estándar con pacientes con trasplante renal,

**Tabla 2.** Diferencia de medias de las dimensiones del ZKPQ entre pacientes con trasplante renal y grupo control, alfa de Cronbach y *d* Cohen.

|             | Trasplante ( <i>n</i> = 207) |           |          | Control ( <i>n</i> = 207) |           |          | <i>t</i> | <i>p</i> | Cohen <i>d</i> |
|-------------|------------------------------|-----------|----------|---------------------------|-----------|----------|----------|----------|----------------|
|             | <i>M</i>                     | <i>SD</i> | $\alpha$ | <i>M</i>                  | <i>SD</i> | $\alpha$ |          |          |                |
| <b>ZKPQ</b> |                              |           |          |                           |           |          |          |          |                |
| N_Anx       | 5,79                         | 4,24      | ,84      | 7,29                      | 4,55      | ,83      | 3,49     | ,001     | 0,34           |
| Act         | 7,30                         | 3,18      | ,69      | 8,38                      | 3,64      | ,75      | 3,22     | ,001     | 0,32           |
| Sy          | 7,20                         | 3,06      | ,68      | 6,46                      | 3,52      | ,77      | -2,26    | ,024     | -0,22          |
| ImpSS       | 6,08                         | 3,52      | ,75      | 6,63                      | 4,01      | ,80      | 1,49     | ,138     | 0,15           |
| Agg_Host    | 6,11                         | 3,44      | ,78      | 6,95                      | 3,04      | ,67      | 2,64     | ,009     | 0,26           |
| Infreq      | 3,04                         | 1,42      | —        | 2,19                      | 1,65      | —        | -5,62    | ,001     | 0,55           |

*Nota.* ZKPQ: Zuckerman Kuhlman Personality Questionnaire; N-Anx: Neuroticismo-Ansiedad; Act: Actividad; Sy: Sociabilidad; ImpSS: Impulsividad-Búsqueda de Sensaciones; Agg-Host: Agresión-Hostilidad; Infreq: Infrecuencia.

hay diferencias en las dimensiones de Neuroticismo-Ansiedad ( $t=3.48$ ,  $p=.00$ ), Actividad ( $t=3.22$ ,  $p=.00$ ), y Agresividad-Hostilidad ( $t=2.63$ ,  $p=.00$ ) siendo las puntuaciones más bajas en pacientes con trasplante renal, mientras son altas en las escalas de Sociabilidad ( $t= -2.26$ ,  $p=.02$ ) para pacientes con trasplante renal.

#### **Capacidad de discriminación de las escalas del ZKPQ en trasplante renal**

Para evaluar la capacidad discriminante de las dimensiones de personalidad del ZKPQ, y diferenciar pacientes con trasplante renal del grupo control, que era la población estándar, se realizó una regresión logística usando el método de pasos para la introducción de variables (tabla 3). Se introdujeron las cinco dimensiones del ZKPQ en el análisis de regresión como variables predictoras, y el grupo

de origen (codificados como 1 al grupo de trasplante renal, y 0 al grupo control) como variable dependiente. Como ambos grupos fueron significativamente diferentes en nivel educativo ( $X^2= 67.78$ ,  $p>.001$ ) y la escala de Infrecuencia no es considerada una dimensión del modelo teórico, estas dos variables fueron introducidas en el modelo como variables de ajuste.

El modelo resultó estadísticamente significativo ( $X^2= 123.84$ ,  $p=.001$ ). De las cinco dimensiones del ZKPQ introducidas en el análisis de regresión solo dos dimensiones, Neuroticismo-Ansiedad ( $p=.005$ ) y Actividad ( $p=.001$ ), resultaron significativas. Según este resultado, las puntuaciones bajas en la dimensión de Neuroticismo-Ansiedad y bajas en la dimensión de Actividad del ZKPQ aumentan la probabilidad de ser encajado en el grupo de trasplante renal (tabla 3).

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística de las escalas del ZKPQ.

| Escala                | <i>B</i> | <i>Wald</i> | <i>p</i> | <i>Exp(B)</i> | 95% CI    |
|-----------------------|----------|-------------|----------|---------------|-----------|
| Neuroticismo-Ansiedad | - 0,08   | 8,04        | ,005     | 0,93          | 0,88-0,98 |
| Actividad             | -0,13    | 14,14       | ,001     | 0,88          | 0,82-0,94 |
| Constante             | 0,89     | 4,62        | ,032     | 2,45          |           |

*Nota:* Grupo control: 0; pacientes con trasplante renal: 1; CI: intervalo de confianza.

## Discusión

Este es uno de los primeros estudios donde se evalúan los rasgos de personalidad en trasplante renal desde el modelo AFFM. Los pacientes con trasplante renal obtienen puntuaciones bajas en Neuroticismo-Ansiedad, Actividad y Agresividad-Hostilidad, y altas en la escala de Sociabilidad. Las bajas puntuaciones en Neuroticismo facilitan aceptación de la enfermedad y percepción de buena calidad de vida relacionada con la salud<sup>8,18</sup>. Bajas puntuaciones en Neuroticismo se unen en nuestro estudio a altos valores en sociabilidad, que desde el modelo BFFM se evalúa con la dimensión de Extraversión, y parece ser un predictor significativo en la realización de conductas de autocuidado para pacientes en lista de espera de trasplante de riñón<sup>10</sup>.

Las puntuaciones bajas en la dimensión de Neuroticismo-Ansiedad y en la dimensión de Actividad del ZKPQ caracterizan al grupo de pacientes con trasplante renal. En este sentido las bajas puntuaciones en estas dos dimensiones, Neuroticismo y Actividad, son las que mejor correlacionan con la ausencia de conductas de riesgo (consumo de tabaco, drogas, alcohol...) <sup>19</sup>. Así, la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con trasplante renal se ha asociado con un estilo activo de afrontamiento de la enfermedad<sup>20</sup>. Por otra parte, desde el modelo BFFM, se coincide en que las bajas puntuaciones en Apertura a la Experiencia caracterizan la buena evolución del paciente con trasplante renal, con poco interés por actividades nuevas o que salgan de la rutina, y tendencia a mantener el estilo de vida habitual<sup>5</sup>. Este estilo de conducta convencional y resistente a experiencias nuevas se manifiesta también en pacientes que recibieron trasplante de corazón o pulmón<sup>21</sup>.

Destacamos de estos resultados que ante una enfermedad crónica que requiere una adecuación del estilo de vida, la conducta no parece una respuesta determinada por rasgos fijos de personalidad, sino que ante el mantenimiento de la salud, los rasgos de personalidad quedan condicionados por un rango de factores físicos, sociales y económicos, que condicionan el comportamiento final de la persona. Sería de interés para futuras líneas de investigación, dada la caracterización del perfil de personalidad de pacientes

con trasplante renal realizado en este estudio, evaluar resultados asociados a estos rasgos de personalidad, es decir, en relación con índices de calidad de vida relacionada con la salud o adherencia al tratamiento o incluir, además, valores bioquímicos, como filtrado glomerular y nivel de creatinina.

Cabe señalar algunas limitaciones al presente estudio, como el haber realizado las evaluaciones en un único centro, lo que dificulta la generalización de resultados. Además, el estudio se realizó con un diseño transversal que dificulta la evaluación de cambios asociados al progreso de la enfermedad, lo cual requeriría la replicación del estudio con un diseño longitudinal.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de los pacientes que amablemente accedieron a participar en el estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses en este trabajo.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

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

GCR, ha participado en la concepción, redacción y diseño del manuscrito.

SVV, participó en el análisis e interpretación de los datos.

FM y GPP, dieron la aprobación a la versión final del manuscrito antes de su envío para la publicación.

DSM, cooperó en la concepción y diseño del estudio, y aprobación de la versión final del manuscrito antes de su envío para la publicación.

MGF, contribuyó activamente a la revisión crítica del manuscrito con esmeradas aportaciones a su contenido.

## Referencias

1. Costa-Requena G, Cantarell MC, Moreso F, Parramon G, Seron D. Health related quality of life in renal transplantation: 2 years of longitudinal follow-up. *Med Clin (Barc)* 2017; 149(3):114-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.032>
2. Council of Europe and Organización Nacional de trasplantes. Newsletter Transplant. International figures on donation and transplantation 2017. <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NewsleTTER%202018%20final%20CE.pdf>; 2018 (consultado el 9 de enero del 2019).
3. Dobbels F, Put C, Vanhaecke J. Personality disorders: a challenge for transplantation. *Prog Transplant* 2000;10(4):226-32. Available from: <https://doi.org/10.7182/prtr.10.4.86x83x21676t1883>
4. Costa PT, Mc Crae RR. The NEO Personality Inventory Manual. FL: Psychological Assessment Resources, Odessa; 1985.
5. Venzo C, de Castro EK, Ferreira Antonello CF. Personality traits and clinical/biochemical course in the first year after kidney transplant. *Ren Fail* 2016;38(9):1383-90. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1216712>
6. Karam F. Does conscientiousness increase quality of life among renal transplant recipients? *Int J Res Studies Psychol* 2014;3(2):3-13. Available from: <https://doi.org/10.5861/ijrsp.2013.466>
7. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: An evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Clin Transl Res* 2009;87(10):1497-504. Available from: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a440ae>
8. Poppe C, Crombez G, Hanoulle I, Vogelaers D, Petrovic M. Improving quality of life in patients with chronic kidney disease: influence of acceptance and personality. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:116-21. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs151>
9. Gorevski E, Succop P, Sachdeva J, Cavanaugh TM, Volek P, Heaton P, et al. Is there an association between immunosuppressant therapy medication adherence and depression, quality of life, and personality traits in the kidney and liver transplant population? *Patient Prefer and Adherence* 2013;7:301-7. Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S34945>
10. Horsburgh ME, Beanlands H, Locking-Cusolitto H, Howe A, Watson D. Personality traits and self-care in adults awaiting renal transplantation. *West J Nurs Res* 2000;22:407-37. Available from: <https://doi.org/10.1177/01939450022044502>
11. Zuckerman M, Kuhlman DM, Joireman J, Teta P, Kraft M. A comparison of three structural models of personality: the big three, the big five, and the alternative five. *J Pers Soc Psychol* 1993;65:757-68. Available from: <https://doi.org/10.1037/0022-3514.65.4.757>
12. Gomà-i-Freixanet M, Valero S. Spanish normative data of the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire in a general population sample. *Psicothema* 2008;20(2):324-30.
13. Gomà-i-Freixanet M, Valero S, Puntí J, Zuckerman M. Psychometric properties of the Zuckerman-Kuhlman personality questionnaire in a Spanish sample. *Eur J Psychol Assess* 2004;20:134-46. Available from: <https://doi.org/10.1027/1015-5759.20.2.134>
14. Gomà-i-Freixanet M, Valero S, Muro A, Albiol S. Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire: psychometric properties in a sample of the general population. *Psychol Rep* 2008;103:845-56. Available from: <https://doi.org/10.2466/pr0.103.7.845-856>
15. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310 (20), 2191-4. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
16. International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking. (2008). The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism. *Kidney Int* 2008;74 (7):854-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2008.388>
17. Martínez Ortega Y, Gomà-i-Freixanet M, Valero S. Psychometric and Normative Data of the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire in a Psychiatric Outpatient Sample. *J Pers Assess* 2017;99(2):219-24. Available from: <https://doi.org/10.1080/00223891.2016>
18. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Roland R, van Dijk JP, Groothoff JW. Impact of personality and psychological distress on health-related quality of life in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2010;23(5):484-92. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.01003.x>
19. Zuckerman M, Kuhlman DM. Personality and Risk-Taking: Common Biosocial Factors. *J Pers* 2000;68(6):999-1029. Available from: <https://doi.org/10.1111/1467-6494.00124>
20. Gremigni P, Bacchi F, Turrini C, Cappelli G, Albertazzi A, Ricci PE. Psychological factors associated with medication adherence following renal transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:710-5. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00727.x>
21. Stillely CS, Dew MA, Pilkonis P, Bender A, McNulty M, Christensen A, et al. Personality characteristics among cardiothoracic transplant recipients. *Gen Hosp Psych* 2005;27:113-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2004.11.005>



## Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares

### *Effect of pharmacological therapies for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on vascular outcomes*

John Mauricio Lopera Vargas<sup>1</sup>, Jorge E. Rico Fontalvo<sup>2</sup>, Enrique Melgarejo R.<sup>3</sup>,  
Gilberto Amed Castillo Barrios<sup>4</sup>, Alex Ramírez Rincón<sup>5</sup>, Ana María Gómez<sup>6</sup>,  
Susan Martínez Rojas<sup>7</sup>, Linda Ibatá Bernal<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; Programa de Protección Renal SURA; Pontificia Universidad Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Programa FMExpress-Fresenius Medical Care, Medellín; Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup>Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup>Centro de Cardiología Preventiva Cardioprevent SAS; Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

<sup>5</sup>Clínica Integral de Diabete; Grupos de Investigación: Endocrinología UPB y Grupo IDEAS, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>6</sup>Unidad de Endocrinología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>7</sup>NeuroEconmix, Bogotá, Colombia.

#### Resumen

**Introducción:** en los últimos 5 años la publicación de conocimiento relacionado con la enfermedad vascular y la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) ha ido en aumento. Sin embargo, debido a la ausencia de una revisión que recopilara todos los desenlaces vasculares de la DT2, la presente revisión de literatura tiene como objetivo agrupar todos los desenlaces vasculares relacionados con la DT2 y describir cómo la terapia farmacológica hipoglucemiante puede ser eficaz para lograr el control de estos desenlaces. Los eventos cardiovasculares como desenlace principal demuestran que los medicamentos antidiabéticos innovadores como la empagliflozina y la liraglutida pueden agregar un beneficio significativo para pacientes con DT2.

**Materiales y métodos:** búsqueda sistemática de la literatura, de la cual se obtuvieron 141 referencias, después de eliminar duplicados, para la tamización pareada. Posterior a esto, se identificaron 21 referencias que cumplían con los criterios de inclusión para ser considerados en el análisis.

**Resultados:** el efecto de un buen control glucémico, sobre los resultados clínicos, específicamente en la progresión de la enfermedad renal diabética, ha sido objetivo de múltiples estudios a gran escala, tanto en pacientes diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2. Los desenlaces micro y macrovasculares son los principales desenlaces de la DMT2, que incrementan la incidencia de comorbilidades y representan, a su vez, una mayor morbilidad.

**Conclusiones:** dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con DT2, se encuentran las relacionadas con daño vascular, en especial enfermedad cardiovascular y compromiso renal. En este contexto, el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus se ha enfocado en encontrar medicamentos que reduzcan de manera significativa los eventos cardiovasculares y que al mismo tiempo retrasen la aparición de nefropatía o su progresión. Las tiazolidinedionas, los inhibidores de DPP4 (alogliptina, saxagliptina y sitagliptina), la insulina glargina y degludec han demostrado seguridad cardiovascular, pero no beneficio cardiovascular incremental en pacientes con DT2 que tienen alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

**Palabras clave:** liraglutida, enfermedades vasculares, diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemiantes.

doi:<https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372>

#### Abstract

**Introduction:** In the last 5 years the publication of knowledge related to vascular disease and diabetes mellitus type 2 (DT2) has been increasing. However, due to the absence of a review that collects all the vascular outcomes of T2D, the current review of the literature aims to group all vascular outcomes related to T2D and describe how hypoglycemic drug therapy can be effective for the control of these outcomes. Cardiovascular events as the main outcome show that innovative antidiabetic drugs such as empagliflozin and liraglutide can add significant benefits for patients with T2D.

**Materials and methods:** Systematic search of the literature, from which 141 references were obtained, after eliminating duplicates, for paired screening. Subsequently, 21 references were identified that met the inclusion criteria to be considered in the analysis.



**Citación:** Lopera Vargas JM, Rico Fontalvo JE, Melgarejo E, Castillo Barrios GA, Ramírez Rincón A, Gómez AM, et al. Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):44-59. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372>

**Correspondencia:** John Mauricio Lopera Vargas: [mauriciolopera@yahoo.com](mailto:mauriciolopera@yahoo.com)

**Recibido:** 19.09.19 • **Aceptado:** 02.03.20 • **Publicado en línea:** 02.03.20

**Results:** The effect of good glycemic control on clinical outcomes, specifically in the progression of diabetic kidney disease, has been the objective of multiple large-scale studies, both in type 1 diabetic patients and type 2 diabetics and macrovascular outcome of the primary DMT2, increasing the incidence of comorbidities and in turn representing greater morbidity.

**Conclusions:** Among the main causes of morbidity and mortality of patients with T2D, are those with vascular damage, especially cardiovascular disease and renal involvement. In this context, the pharmacological treatment of diabetes mellitus has focused on finding drugs that reduce the importance of cardiovascular events and that at the same time delay the onset of nephropathy or its progression. Thiazolidinediones, DPP4 inhibitors (alogliptin, saxagliptin and sitagliptin), insulin glargine and degludec have demonstrated cardiovascular safety, but not incremental cardiovascular benefits, in patients with T2D who are at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease.

**Key words:** Liraglutide, empagliflozin, vascular diseases, diabetes mellitus, type 2, hypoglycemic agents.

doi:<https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372>

## Introducción

La prevalencia de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2) se incrementa a nivel mundial, con el consecuente aumento de morbilidad y mortalidad asociado a sus complicaciones vasculares. Estos trastornos vasculares aumentan con la gravedad de la hiperglucemia y el tiempo de evolución, lo cual se relaciona con las alteraciones metabólicas<sup>1</sup>. El objetivo del tratamiento de la diabetes *mellitus* es disminuir la hiperglucemia, evitando así complicaciones agudas y crónicas (v. g.: microvasculares y macrovasculares).

Las complicaciones de la diabetes se han dividido tradicionalmente en macrovasculares (enfermedad arterial coronaria adicionada a la cardiomiopatía y la disautonomía diabética; enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y microvasculares (nefropatía albuminúrica o no albuminúrica, retinopatía proliferativa o no proliferativa, y neuropatía). Según la literatura, la mitad de los pacientes con DT2 presentan complicaciones microvasculares y 27% macrovasculares generalmente ya avanzadas o establecidas en el momento del diagnóstico<sup>2</sup>. El riesgo relativo de compromiso microvascular y macrovascular en pacientes con diabetes es al menos 10 a 20 veces mayor y 2 a 4 veces mayor respectivamente, en comparación con personas no diabéticas<sup>3</sup>.

La DT2 y sus complicaciones contribuyen de manera importante a la carga de mortalidad y discapacidad, esta última con un aumento sustancial en los últimos años, agregando disminución en la productividad general. A esta condición se atribuye

el 10,7% de todas las muertes en población entre los 20 y 79 años a nivel mundial y es una de las 10 primeras causas de disminución de la expectativa de vida a nivel mundial, lo que representa un alto impacto en la salud pública a nivel global<sup>4</sup>.

Estudios clínicos recientes dedicados a evaluar los eventos cardiovasculares como desenlace principal demuestran que los medicamentos antidiabéticos innovadores como la empagliflozina<sup>5</sup> y la liraglutida<sup>1</sup> pueden agregar un beneficio significativo para pacientes con DT2, incluso con enfermedad cardiovascular aterosclerótica ya establecida, especialmente en disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares.

En este artículo se proporciona una visión actualizada del impacto cardiovascular y renal (dos de los sistemas blanco más afectados) de la DT2, y a su vez, del rol terapéutico sobre estos desenlaces específicos por parte de agentes farmacológicos vigentes en el tratamiento.

## Materiales y métodos

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave para el desarrollo de la revisión de la literatura del efecto de las terapéuticas farmacológicas para el control glicémico en DT2 en los desenlaces cardiovasculares y renales. Por lo tanto, se incluyeron los términos «Diabetes Mellitus, Type 2», «Cardiovascular Diseases», «Diabetic Nephropathies», «Hypoglycemic Agents» y «Diabetes Complications». Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de

literatura, de la cual se obtuvieron 141 referencias, luego de eliminar duplicados, para la ejecución de la tamización pareada. Posteriormente se identificaron 22 referencias para revisar en texto completo, de las cuales 21 cumplían con los criterios de inclusión para ser consideradas en el análisis. Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o de estudios observacionales, todos disponibles como publicación completa, en los últimos cinco años.

## Principales órganos blanco afectados

### Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular) constituye una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial<sup>6</sup>. (Los pacientes con DT2 tienen el doble del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular<sup>7</sup>, la cual tiene una aparición temprana (14,6 años antes que en la población general), una mayor severidad clínica<sup>8-10</sup> y mayor mortalidad<sup>10</sup>. Así, hombres de 60 años con DT2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio o evento cerebrovascular) tendrán una esperanza de vida 12 años menor, principalmente debido a un aumento del 58% en el riesgo de muerte de origen cerebro-cardio-reno-vascular<sup>11</sup>.

La incidencia de ataque cerebrovascular en pacientes con DT2 es dos a cuatro veces mayor a la de la población sin esta patología; además los pacientes diabéticos presentan un peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia. La enfermedad cerebrovascular subcortical se asocia de manera significativa con la presencia de DT2 y el panorama se complica, pues tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia producen daño cognitivo<sup>12</sup>.

La cardiomiopatía diabética, la aterosclerosis coronaria, la enfermedad valvular o la cardiopatía congénita son las principales patologías cardíacas relacionadas con la DT2 y representan un mayor impacto en la salud de estos pacientes. La cardiomiopatía diabética se relaciona con una incidencia de falla cardíaca

2 a 4 veces mayor que en la población general, que se manifiesta en sus etapas tempranas con disfunción sistólica y angina microvascular o enfermedad coronaria de pequeños vasos<sup>13,14</sup>.

### Enfermedad renal

La incidencia de la enfermedad renal diabética se ha duplicado en la última década debido principalmente al aumento de la prevalencia de pacientes que padecen DT2, en quienes el compromiso renal es frecuente; se calcula que alrededor del 25% presenta enfermedad renal diabética en algún momento de la vida, definida como albuminuria persistente, tasa de filtración glomerular estimada (TFG) disminuida o ambas<sup>15</sup>. La diabetes *mellitus* causa aproximadamente 44% de los casos incidentes de enfermedad renal crónica terminal<sup>6</sup> y es la causa de diálisis más frecuente. Cerca del 10% de la mortalidad en pacientes diabéticos se atribuye a la insuficiencia renal<sup>16</sup>.

El advenimiento de nuevas clases de fármacos para el tratamiento de la DT2, incluidos los inhibidores del cotransportador renal de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) y los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), además de reducir la glucemia, tienen otros efectos beneficiosos para los sistemas cardiovascular y renal, como la pérdida de peso y la reducción de la presión arterial. Los ensayos de resultados mostraron que los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas de los receptores GLP-1 pueden reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas, así como la progresión de la enfermedad renal, en pacientes con DT2. La evidencia disponible sobre los efectos cardioprotectores y nefroprotectores de los inhibidores de SGLT-2 y análogos de GLP-1 es contundente; hoy, a la luz de dichos estudios clínicos, las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) los incluyen en sus diferentes algoritmos y recomendaciones como medicamentos de primera línea en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y DT2 con enfermedad renal diabética (ERD) y ERC<sup>5,17</sup>.

## Enfermedad vascular

Las complicaciones vasculares de la diabetes, iniciadas en la disfunción endotelial, son manifestaciones graves de la enfermedad. La aterosclerosis sistémica y la enfermedad renal diabética son la razón principal de la menor esperanza de vida en los pacientes que padecen esta enfermedad. Aunque la disminución de la hiperglucemia retrasa la aparición de nefropatía y retinopatía, su impacto sobre la enfermedad cardiovascular es menos claro, ya que se ha observado un menor beneficio del control glucémico sobre estos cambios macrovasculares. Así, la resistencia a la insulina y sus efectos biológicos en varios tejidos puede ser un factor más importante que la hiperglucemia en la mediación de las complicaciones aterotrombóticas. A pesar de los avances en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes, las complicaciones siguen siendo un grave problema para la salud pública<sup>18</sup>.

Por su parte, la enfermedad arterial periférica cuenta con una prevalencia en pacientes diabéticos del 20 al 30%. Tanto la duración de la diabetes como el grado de control glucémico se relacionan con la incidencia y gravedad de la enfermedad arterial periférica<sup>19</sup>. En un metaanálisis realizado en 2016 que evaluó el impacto de la diabetes sobre los desenlaces en enfermedad arterial periférica, se encontró que la diabetes se asocia con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de isquemia crítica del miembro (Odds Ratio: 2,38, IC95%: 1,22-

4,63,  $P < 0,001$ ) como la forma más grave de enfermedad vascular periférica<sup>20</sup>, y es la causa más frecuente de amputaciones.

A finales de agosto de 2019 se publicaron las guías de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la European Society of Cardiology, desarrolladas en conjunto con la European Association for the Study of Diabetes<sup>21</sup>. Un punto fuerte de estas guías es la categorización del riesgo cardiovascular, lo que permite favorecer el tratamiento integral de los factores de riesgo cardiovascular en personas con DT2. Un punto fuerte de las guías es la discusión orientada al manejo de los diferentes factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipidemia, ERC, cardiopatía coronaria, etcétera. Uno de los aspectos más notables que se relaciona a un cambio en el paradigma de tratamiento es el establecimiento de una clasificación de riesgo cardiovascular específica para personas con diabetes (tabla 1).

La clasificación tiene como propósito que el manejo sea orientado al riesgo cardiovascular y al control de los factores de riesgo, incluso alejándose del concepto de prevención primaria y secundaria.

## Aterosclerosis

La naturaleza de las lesiones ateroscleróticas en pacientes con diabetes es similar a la de pacientes con otras características, aunque son lesiones más precoces, aceleradas y agresivas. La apolipoproteína

**Tabla 1.** Clasificación de riesgo cardiovascular en personas con diabetes.  
Modificado de ESC Guidelines 2019<sup>21</sup>.

| Categoría                      | Datos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muy alto riesgo cardiovascular | Con cualquiera de los siguientes ítems: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiovascular establecida.</li> <li>• Daño a órgano blanco.</li> <li>• Tres o más factores de riesgo (edad, hipertensión, tabaco, dislipidemia, obesidad).</li> <li>• Inicio temprano de diabetes de tipo 1 de larga duración (&gt; 20 años).</li> </ul> |
| Alto riesgo cardiovascular     | Pacientes de más de 10 años de duración de enfermedad, sin daño a órgano blanco más un factor de riesgo.                                                                                                                                                                                                                                              |
| Moderado riesgo cardiovascular | Personas jóvenes (diabetes de tipo 1 < 35 años; diabetes de tipo 2 < 50 años) con menos de 10 años de duración de la enfermedad y sin factores de riesgo.                                                                                                                                                                                             |

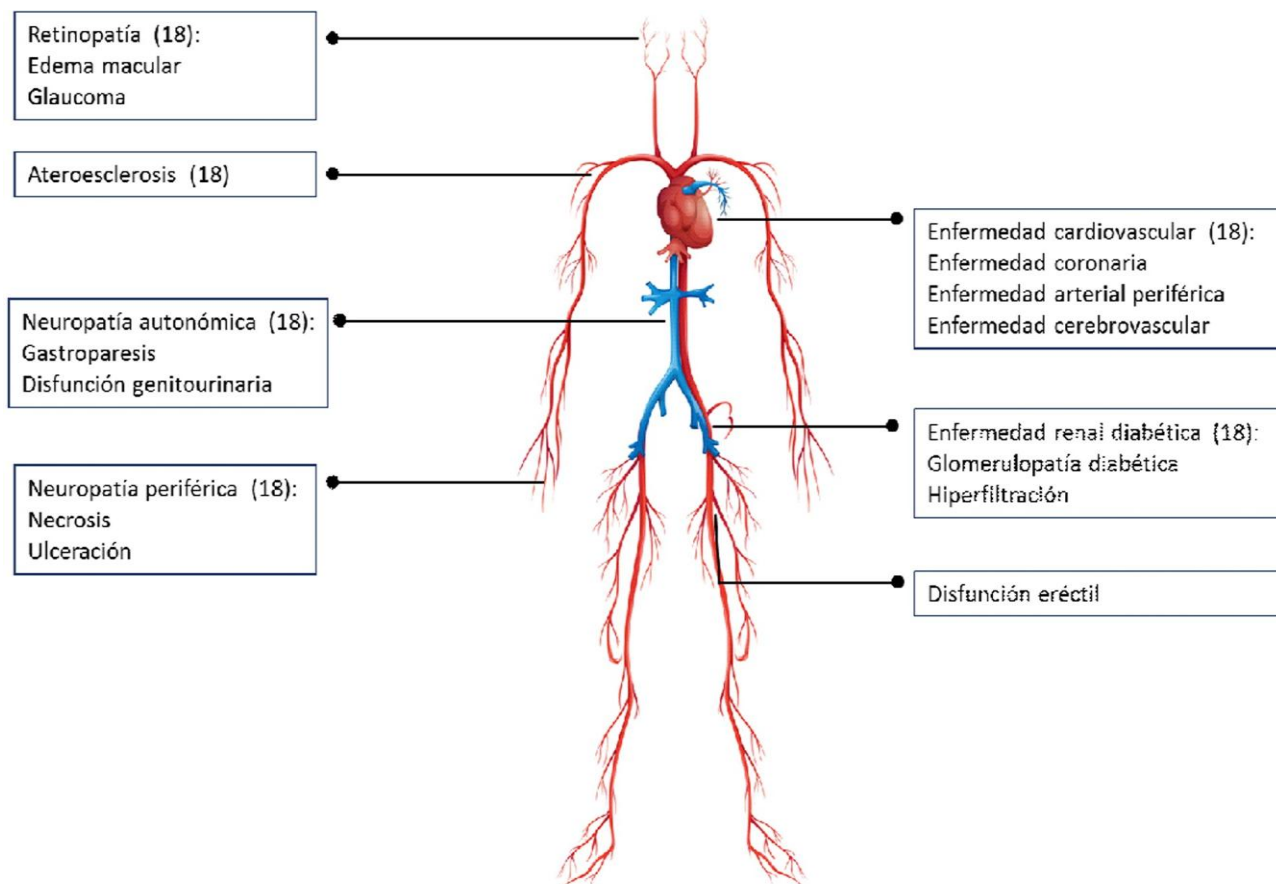
B y el colesterol LDL oxidado, acumulados en la íntima arterial son reclutados por las moléculas de adhesión expresadas a nivel endotelial. Las citoquinas y las quimioquinas liberadas de las células espumosas y otras células inmunes reclutan otras de similares características. Adicionalmente, la resistencia a la insulina causa disfunción endotelial, manifestándose por la expresión aumentada de moléculas de adhesión<sup>22</sup>. En resumen, las alteraciones en la homeostasis vascular debidas a la disfunción endotelial y de las células de músculo liso vascular son las principales características de la vasculopatía diabética que favorece un estado protrombótico y proinflamatorio que finalmente lleva a aterotrombosis<sup>9</sup>.

En la **figura 1** se describen los principales efectos a nivel micro y macrovascular de la hiperglucemia.

## Efectos del control glucémico en los desenlaces vasculares

### HbA1c y estimación de la media de glucemia

Basados en dos estudios internacionales que buscaban evaluar la correlación entre los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucemia, la American Diabetes Association (ADA) y la American Association for Clinical Chemistry determinaron que la correlación encontrada en los estudios ( $r$  0,92) era lo suficientemente fuerte para reportar el resultado de la HbA1c con una cifra del promedio de glucemia estimado<sup>23</sup>. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que la HbA1c puede sub o sobre estimar la media de glucemia, debido a factores que pueden alterar los resultados (v. g. variabilidad de medida



**Figura 1.** Manifestaciones micro y macrovasculares de la diabetes *mellitus* tipo 2. Fuente: elaboración propia. Imagen tomada de [vectorstock.com/1855392](http://vectorstock.com/1855392)



intra e interlaboratorio, la duración de la exposición del eritrocito a la glucosa, y el efecto de patologías frecuentes en los diabéticos como la enfermedad renal crónica y anemias).

### Metas de HbA1c

A pesar de sus limitaciones (por ejemplo, no detecta o discrimina los enfermos que hacen picos posprandiales, los cuales generan mayor daño endotelial), se acepta que la HbA1c refleja la glucemia promedio de los últimos tres meses y tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones de la diabetes<sup>18,24</sup>.

La valoración de los niveles de HbA1c debe realizarse de manera individualizada de acuerdo con las características del paciente y los factores no glucémicos que pueden afectar la HbA1c. Además de esta medición, el clínico debe apoyarse en datos clínicos e idealmente monitoreo de la glucemia para optimizar su manejo médico<sup>25,26</sup>. Según los *Estándares de Atención Médica en la Diabetes*, publicados en 2018 por la American Diabetes Association (ADA), las recomendaciones para la medición y las metas de HbA1c son las siguientes:

- Dos veces al año en pacientes con DT2 con glucemia estable y dentro de las metas de tratamiento<sup>25</sup>.
- Aproximadamente cada 3 meses en los pacientes con modificaciones de tratamiento o que no hayan alcanzado las metas de tratamiento<sup>25</sup>.
- Los pacientes inestables o con manejo intensivo pueden requerir pruebas con una frecuencia mayor a cada 3 meses, recordando que la HbA1c no detecta variaciones glucémicas que son las más vasculo-tóxicas<sup>25</sup>.
- Una meta razonable de HbA1c es 7,5- 8%; exceptuando en embarazadas, que es 7%. Metas más estrictas de HbA1c (6,5%) en algunos casos<sup>25</sup>.

Si bien la ADA propone rangos óptimos de HbA1c, es necesario individualizar las metas para

cada paciente, teniendo en cuenta sus preferencias, y siempre con el fin de evitar la hipoglucemia y cualquier otro efecto adverso relacionado con el tratamiento<sup>1</sup>. El control glucémico intensivo tiene un papel importante en la prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 1 y con tipo 2 recién diagnosticada. Sin embargo, en la enfermedad avanzada no es beneficioso y podría ser potencialmente deletéreo<sup>22</sup>. Así, pacientes con diabetes de larga data, historia conocida de hipoglucemia o aterosclerosis avanzada, o pacientes ancianos o con fragilidad, pueden beneficiarse de metas menos agresivas<sup>27</sup>.

Existe evidencia sobre el daño endotelial producido por la hipoglucemia, la cual aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo) y biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y las interleucinas 6 y 8; favorece la agregación plaquetaria, la producción del factor VIII, el factor de Von Willebrand y los procesos implicados en la aterotrombosis; potencia la vasoconstricción y la producción de endotelina, y de forma aguda potencia la respuesta simpático-adrenérgica con aumento de la incidencia de arritmias y muerte cardíaca súbita<sup>28,29</sup>.

### Estrategias farmacológicas para el control glucémico y sus efectos sobre los desenlaces vasculares

Como se ha descrito en apartados anteriores, los pacientes con diabetes tienen un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad vascular, y en consecuencia, actualmente se recomienda en la práctica clínica la estratificación del riesgo para la prevención de dichos eventos<sup>30</sup>. Se considera que el control glucémico debe ser multifactorial e individualizado con intervención en el estilo de vida, manejo terapéutico de la tensión arterial, lípidos, antitrombóticos y control glucémico<sup>27,31,32</sup>. En la [tabla 2](#) se presenta un resumen de las principales estrategias farmacológicas.

En los últimos años los entes reguladores como la FDA de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han exigido estudios que demuestren la seguridad cardiovascular de los nuevos medicamentos de control glucémico<sup>27</sup>. Se describe a continuación la evidencia disponible sobre el impacto vascular de los fármacos para el control glucémico, por clase farmacológica, des-



**Tabla 2.** Comparación entre las diferentes alternativas terapéuticas para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 2.

| Clase farmacológica          | Fármaco para control glucémico | Estudio                              | Intervención                                                                                            | Comparador                                                | Desenlace primario                                                      | n     | Estado cardiovascular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Media de seguimiento (años) |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Biguanidas                   | Metformina                     | UKPDS (análisis de subgrupo UKPDS34) | Control intensivo de la glucosa en la sangre con metformina (glucosa en ayuno por debajo de 6 mmol / L) | Terapia convencional                                      | Mortalidad por todas las causas                                         | 17704 | Tiempo hasta el primer desenlace clínico relacionado con la diabetes (muerte súbita, muerte por hiperglucemia o hipoglucemia, infarto de miocardio mortal o no mortal, angina, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, amputación [para al menos un dígito], hemorragia vítrea, retinopatía que requiera fotocoagulación, ceguera en un ojo o extracción de cataratas), muerte relacionada con la diabetes y mortalidad por todas las causas. | 10.7                        |
| Tiazolidinedionas            | Pioglitazone                   | PROactive                            | Pioglitazone                                                                                            |                                                           | Muerte, IM, stroke, SCA, intervención vascular, amputación              | 5238  | Enfermedad macrovascular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.9                         |
|                              | Rosiglitazone                  | RECORD                               | Adición de Rosiglitazone a metformina o sulfonilurea                                                    | Combinación de metformina y sulfonilurea                  | Muerte CV, IM, hospitalización cardiovascular                           | 4447  | Exclusión en presencia o historia de falla cardíaca. 5-20% enfermedad cardíaca isquémica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5.5                         |
| Insulinas                    | Insulin glargine               | ORIGIN                               | Insulin glargine                                                                                        | Terapia convencional                                      | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 12537 | Factores de riesgo CV (angina reciente, stroke, IM o revascularización)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6.2                         |
|                              | Insulin degludec               | DEVOTE                               | Insulin degludec                                                                                        | Insulina glargine                                         | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 7637  | ECV o enfermedad renal o riesgo CV en $\geq 60$ años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.9                         |
| Sulfonilureas                | Sulfonilureas                  | Meta-análisis                        | Sulfonilureas de primera y segunda generación como un grupo                                             | Placebo/no intervención o otras terapias hipoglucemiantes | Mortalidad por todas las causas, muerte CV, IM o evento cerebrovascular |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                             |
| Inhibidores SGLT2            | Empaglifozina                  | EMPA-REG OUTCOME                     | Adición de empaglifozina (10 mg y 25 mg)                                                                | Placebo                                                   | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 7000  | ECV o alto riesgo cardiovascular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3.1                         |
|                              | Canaglifozina                  | CANVAS program                       | Canaglifozina (100 mg y 300 mg)                                                                         | Placebo                                                   | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 10142 | ECV preexistente o alto riesgo cardiovascular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1.5                         |
| Inhibidores DPP-4            | Sitagliptina                   | TECOS                                | Adición de sitagliptina                                                                                 | Placebo                                                   | Muerte CV, IM, angina inestable o ACV                                   | 14724 | ECV preexistente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3                           |
|                              | Saxagliptina                   | SAVOR-TIMI 53                        | Adición de saxagliptina                                                                                 | Placebo                                                   | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 18206 | ECV o alto riesgo cardiovascular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2.1                         |
|                              | Alogliptina                    | EXAMINE                              | Adición de alogliptina                                                                                  | Placebo                                                   | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 5380  | Síndrome coronario agudo (15-90) días antes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1.5                         |
| Agonistas del receptor GLP-1 | Liraglutide                    | LEADER                               | Liraglutide                                                                                             | Placebo                                                   | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 9340  | ECV o enfermedad vascular, falla cardíaca o renal en $\geq 50$ años o alto riesgo CV en $\geq 60$ años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3.8                         |
|                              | Semaglutide                    | SUSTAIN-6                            | Semaglutide (0.5 mg y 1.0 mg)                                                                           | Placebo                                                   | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 3299  | ECV preexistente en $\geq 50$ años o pre ECV en $\geq 60$ años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1.9                         |
|                              | Exenatide                      | EXSCEL                               | Exenatide una vez por semana                                                                            | Placebo                                                   | Muerte CV, IM o evento cerebrovascular                                  | 14752 | 73.1% con ECV previa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3.2                         |
|                              | Lixisenatide                   | ELIXA                                | Adición de lixisenatide                                                                                 | Placebo                                                   | Muerte CV, IM, angina inestable o evento cerebrovascular                | 6076  | SCA ( $\leq 180$ ) días antes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.1                         |

CV cardiovascular. ECV Enfermedad cardiovascular. ERC Enfermedad renal crónica. SCA Síndrome coronario agudo. IM Infarto de miocardio. Terapia convencional: modificación del estilo de vida y/o metformina y/o sulfonilurea.

tacando los estudios que respaldan la seguridad vascular y su ubicación en las guías de tratamiento actual.

### **Biguanidas**

Son moléculas hipoglicemiantes orales, y la metformina hace parte de este grupo farmacológico. Este fármaco es la medicación oral más recetada en el mundo para el manejo de la DT2, debido a que tiene un buen perfil de seguridad, incluso entre pacientes con insuficiencia renal<sup>33</sup>. La combinación temprana con otros fármacos se debe considerar de forma individualizada para lograr un buen control glucémico, reducción del riesgo cardiovascular y protección renal<sup>1,30</sup>. Si la metformina no está contraindicada y se tolera, debe continuarse cuando se usa en combinación con otros agentes, incluida la insulina<sup>25</sup>.

### **Sulfonilureas**

Las sulfonilureas son otro hipoglicemiante oral muy importante y muy eficaz en el control glucémico. Estas moléculas estimulan la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas y reducen la glucosa plasmática en ayunas de 36 a 72 mg/dl y los niveles de HbA1c en 1 a 2%<sup>9</sup>. Las sulfonilureas disponibles se asocian variablemente con eventos de hipoglucemia moderada y grave (20-40% y 1-7% respectivamente). También alteran el preconditionamiento isquémico, lo cual las contraindica en pacientes con enfermedad coronaria (excepto la gliclazida).

### **Tiazolidinedionas**

Estas moléculas son hipoglicemiantes orales que originalmente fueron desarrollados como hipolipemiantes<sup>34</sup>. Los receptores tipo PPAR gamma (PPAR $\gamma$ ) se expresan principalmente en adipocitos, músculo e hígado, y participan en el metabolismo de la glucosa y los lípidos; y es a través de estos receptores que las tiazolidinedionas ejercen su efecto pleiotrópico<sup>34</sup>. La acción de las tiazolidinedionas se centra en estimular la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo por su capacidad de activar el receptor activado por el factor de proliferación de peroxisomas.

### **Inhibidores DPP-4**

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) son análogos de estos péptidos y actúan inhibiendo la enzima DPP-4. Su mecanismo de acción es de tipo incretina, el cual inhibe la degradación de la proteasa por DPP4, lo que prolonga la vida media y la actividad biológica de GLP-1, aumenta la secreción fisiológica de insulina y suprime la liberación de glucagón, con efectos moderados de reducción de la glucosa<sup>27</sup>. Estas moléculas están indicadas en monoterapia o en terapia combinada en situaciones especiales, tales como intolerancia a metformina, enfermedad renal crónica (TFG menor de 30 ml/minuto), insuficiencia hepática leve a moderada, entre otros<sup>35</sup>.

### **Inhibidores SGLT-2**

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) están involucrados en el primer paso en la reabsorción de la glucosa de la orina, con el transporte de glucosa desde los túbulos a los capilares peritubulares a través de las células epiteliales tubulares. La glucosuria inducida por el inhibidor del cotransportador 2 de sodio glucosa promueve una leve diuresis y pérdida de calorías, lo que lleva a modestas reducciones en el peso corporal. Reducción significativa en la presión arterial, especialmente en la sistólica, así como efectos favorables sobre la rigidez arterial, posibles factores determinantes de los resultados positivos para los pacientes con DT2<sup>36</sup>.

### **Insulina**

La insulina es un fármaco utilizado por más del 30% de los pacientes con diabetes en el mundo<sup>22</sup>, y en la práctica clínica se ha considerado como un componente esencial de la estrategia de tratamiento para los pacientes que no logran objetivos glucémicos con otras terapias<sup>33</sup>.

La glargina es la insulina más comúnmente utilizada a nivel mundial por su seguridad cardiovascular en personas con DT2 con o sin eventos cardiovasculares previos. La evidencia sugiere que en pacientes con glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glu-

cosa o DT2, y riesgo cardiovascular, seguidos durante 7 años, la comparación de insulina glargina versus terapia convencional (modificación del estilo de vida y/o metformina y/o sulfonilurea) no mostró diferencias estadísticamente significativas en los resultados compuestos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular, ni en el compuesto extendido que incluyó revascularización y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca<sup>22,37</sup>. Por su parte, la insulina degludec es un análogo de insulina basal de acción prolongada que se administra una vez al día. El ensayo clínico DEVOTE muestra la seguridad cardiovascular de insulina degludec versus un comparador activo (insulina glargina), cada uno agregado a la terapia convencional<sup>38</sup>. El desenlace primario (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y muerte cardiovascular) se produjo en el 8,5% de los pacientes tratados con degludec y en el 9,3% de los pacientes tratados con glargina (RR 0,91; p no significativo), lo cual no demuestra inferioridad. Sin embargo, con respecto al desenlace secundario, los pacientes tratados con degludec experimentaron tasas significativamente menores de hipoglucemia severa en comparación con el grupo de glargina U100 (p<0,001)<sup>39</sup>.

### Agonistas GLP1

El péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), secretado por células L entero-endocrinas, posterior a la ingesta de alimentos, aumenta la secreción de insulina. Los agonistas del receptor del péptido 1 de tipo glucagón, también conocidos como agonistas del receptor GLP-1 o miméticos de incretina, aumentan la secreción de insulina dependiendo de la concentración de glucosa y generan una inhibición de la secreción de glucagón, con efectos duraderos sobre las células beta pancreáticas. La expresión del receptor para GLP-1 en el endotelio vascular y en las células del músculo liso tiene un impacto favorable demostrado a nivel cardiovascular, peso corporal, presión arterial, función endotelial y lipoproteínas de baja densidad.

La evidencia sugiere que los agonistas GLP-1 mejoran el control glucémico y reducen el peso corporal en comparación con el placebo, con un perfil de tolerancia gastrointestinal similar entre ellos.

Cuando se compararon los agentes de acción prolongada (semaglutida, dulaglutida, liraglutida y exenatida una vez a la semana) con los de acción corta (exenatida dos veces al día y lixisenatida), aquellos fueron superiores para reducir los niveles de HbA1c y de glucemia en ayunas<sup>40</sup>. El uso de liraglutida se recomienda en pacientes con intolerancia a la metformina, o adicionado a esta misma para reducir los eventos cardiovasculares adversos mayores como infarto no fatal, ataque cerebrovascular no fatal, mortalidad cardiovascular en población con enfermedad aterosclerótica establecida y filtración glomerular mayor a 15 cc/min<sup>25,30</sup>.

### Discusión

El efecto de un buen control glucémico, sobre los resultados clínicos, específicamente en la progresión de la enfermedad renal diabética, ha sido objetivo de múltiples estudios a gran escala, tanto en pacientes diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2.

La principal evidencia del buen control glucémico en pacientes diabéticos tipo 1 es The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), ensayo clínico controlado aleatorizado con 1441 pacientes, que comparó el control glucémico intensivo (objetivo de HbA1c menor de 6,0%) versus el control glucémico convencional con insulina, con un seguimiento promedio de 6,5 años. El promedio de HbA1c fue de 7,3% para el grupo de control intensivo versus 9,1% para el grupo de control convencional (casi 2% de diferencia), y demostró asociación del control glucémico intensivo con disminución del 54% en la progresión de la nefropatía<sup>41</sup>. Posteriormente, el estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), que continuó el seguimiento de la cohorte del DCCT (1375 pacientes con seguimiento a 4 años), también demostró el beneficio del control glucémico estricto sobre la microvasculatura<sup>42</sup>.

Los datos disponibles en pacientes con diabetes tipo 2 incluyen el Kumamoto Study<sup>43</sup> y el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>44</sup>, que confirmaron los hallazgos descritos y su persistencia a largo plazo. El estudio United Kingdom Prospective

Diabetes Study (UKPDS), en donde la HbA1C era 0,9% más baja en el grupo con tratamiento intensivo que en aquel con terapia convencional, concluyó tras 10 años de seguimiento que había una reducción de 25% en las complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo, y que por cada 1% de reducción en la HbA1C, había un 21% de reducción en el riesgo de cualquier desenlace primario de la diabetes o de muerte, un 37% de reducción en las complicaciones microvasculares y un 14% de reducción en el riesgo de infarto de miocardio<sup>45,46</sup>. Es importante mencionar que en este estudio el promedio de diagnóstico de la diabetes no fue mayor a un año; es decir, el daño vascular y/o memoria metabólica no estaba aún instaurado, acorde a estudios que sugieren la necesidad de un tratamiento activo muy temprano para reducir al mínimo las complicaciones diabéticas a largo plazo<sup>47</sup>.

Tres grandes estudios clínicos con la participación de aproximadamente 25.000 pacientes evaluaron el potencial efecto benéfico del control glucémico intensivo en pacientes diabéticos tipo 2. Los estudios Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)<sup>48</sup>, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)<sup>49</sup> y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)<sup>50</sup> mostraron que niveles bajos de HbA1c se asociaron con un inicio tardío o disminución de la progresión de algunas complicaciones microvasculares. Debe tenerse en cuenta que los pacientes de estos estudios llevaban varios años de diagnóstico de diabetes, con daño vascular y memoria metabólica ya instaurada. Además, se debe considerar el riesgo de hipoglucemia y la necesidad de polifarmacia para alcanzar esas metas glucémicas, por lo que estos estudios soportan la recomendación de ajustar las metas de HbA1c de manera individualizada.

La evidencia disponible plantea dudas sobre el impacto de la metformina en la enfermedad vascular. Los beneficios cardiovasculares de la metformina proceden principalmente del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), en el que se asignaron de manera aleatoria sulfonilureas o insulina, versus terapia convencional en 3867 pacientes con DT2 recientemente diagnosticada. La terapia intensiva con

metformina fue asignada a 342 individuos con sobrepeso (con más del 120% del peso corporal ideal), mientras 411 recibieron medidas dietéticas convencionales. El análisis de este subgrupo de pacientes mostró en el grupo tratado con metformina reducción de muertes relacionadas con la diabetes, mortalidad general e infarto de miocardio no fatal de 42% ( $p=0,017$ ), 36% ( $p=0,011$ ) y 39% ( $P=0,01$ ) respectivamente. Estos efectos protectores de la metformina se observaron aun en los 10 años de seguimiento de los pacientes, pese a lograr metas de HbA1c en todos los brazos de tratamiento<sup>9</sup>.

Aunque los resultados del UKPDS favorecen la metformina, el poder estadístico de este ensayo es limitado. En metaanálisis recientes que incluyen el UKPDS, todos los resultados, con la excepción del ataque cerebrovascular, favorecieron la metformina, pero ninguno alcanzó significación estadística<sup>51</sup>. Los ensayos clínicos desarrollados hasta la fecha no demostraron la capacidad de la metformina para modificar los resultados vasculares clínicamente relevantes, y además confirmaron un aumento del riesgo cardiovascular y mortalidad de la adición de metformina a sulfonilureas versus sulfonilurea sola (HR 1,60; IC 95%, 1,02-2,52)<sup>9</sup>.

Respecto a la evaluación de la seguridad de los inhibidores DPP4 y su eficacia en pacientes con DT2, en los últimos años se han realizado tres ensayos clínicos que evaluaron los resultados cardiovasculares: con saxagliptina (SAVOR-TIMI 53)<sup>52,53</sup>, con alogliptina (EXAMINE)<sup>54</sup> y con sitagliptina (TECOS)<sup>55</sup>. Todos estos determinaron la no inferioridad estadística comparados con placebo para el resultado combinado de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no fatal)<sup>27</sup>. Por otro lado, metanálisis recientes y el ensayo clínico SAVOR-TIMI 53 reportan que el uso de saxagliptina aumentó las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca un 27% y redujo la albuminuria progresiva independientemente de la función renal inicial<sup>52</sup>. Aunque el EXAMINE no reportó diferencias significativas en falla cardíaca con el uso de alogliptina versus placebo, análisis *post hoc* mostraron que aumentó la incidencia de esta patología en pacientes con signos de insuficiencia cardíaca en el momento de la aleatorización (RR 1,76, IC 95%,

1,07-2,90). Los hallazgos descritos han dado lugar a advertencias regulatorias para saxagliptina y alogliptina<sup>56</sup>. Entre los pacientes con DT2 y enfermedad cardiovascular establecida, la sitagliptina adicionada a la terapia convencional no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca (incluso después del ajuste para la insuficiencia cardíaca preexistente) u otros eventos adversos<sup>9,55</sup>.

Los datos descritos sugieren que el aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca no es un efecto de clase de los inhibidores de la DPP-4<sup>9,57</sup>, con evidencia además de superioridad de estos fármacos en comparación con las sulfonilureas respecto a la admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca. Del mismo modo, los ensayos clínicos con inhibidores DPP4 reportaron no encontrar diferencias significativas en los desenlaces microvasculares<sup>27</sup>; es decir, mejoran la cifras glucémicas pero no han demostrado impactar desenlaces. Las recomendaciones más recientes sobre los inhibidores DPP4 los consideran opciones razonables y seguras para lograr el control glucémico<sup>30</sup>, de preferencia para pacientes que no son aptos para un inhibidor SGLT2 o un agonista de receptor de GLP-1, así como en todos los estadios de la enfermedad renal crónica incluyendo pacientes en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal)<sup>1</sup>.

En el estudio EMPAREG OUTCOME<sup>5</sup> se evidenció que la empagliflozina (inhibidores SGLT-2), comparada con placebo, mostraba una reducción significativa en el desenlace primario compuesto (HR 0,86; IC95% 0,74-0,99), así como en la muerte cardiovascular (HR 0,62; IC95% 0,49-0,77), hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR 0,65; IC95% 0,50-0,85) y mortalidad por cualquier causa (HR 0,68; IC95% 0,57-0,82). Este estudio fue el primero con adecuado poder estadístico que mostró reducción del riesgo cardiovascular con el empleo de un nuevo antidiabético. En el programa CANVAS que integró datos de dos ensayos clínicos con un total de 10.142 participantes con DT2 y alto riesgo cardiovascular, se evidenció que el desenlace compuesto por mortalidad por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no mortal fue menos frecuente en pacien-

tes tratados con canagliflozina que con placebo (HR 0,86, IC 95% 0,75 - 0,97;  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $P = 0,02$  para superioridad)<sup>58</sup>.

En cuanto al impacto renal de los inhibidores SGLT2, se observó que la aparición o progresión de nefropatía se redujo significativamente en un 39% con empagliflozina, la duplicación de la creatinina sérica se redujo en un 44%, y la combinación de nefropatía incidental o progresión y muerte cardiovascular se redujo en 39%<sup>59</sup>. También se observó un posible beneficio de la canagliflozina con respecto a la progresión de la albuminuria (HR 0,73, IC95% 0,67-0,79) y en el resultado compuesto por una reducción sostenida del 40% en la tasa de filtración glomerular estimada, la necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte por causas renales (HR 0,60, IC 95% 0,47-0,77)<sup>58</sup>. También, se han observado resultados similares con la dapagliflozina, es decir, también puede tener efectos nefroprotectores (disminución en los desenlaces renales). En Colombia, actualmente, este medicamento se recomienda para pacientes con una TFG estimada mayor de 60 ml/min/1,73 m<sup>60</sup>.

Las recomendaciones de la ADA (2018) incluyen el uso de empagliflozina en combinación con metformina, en pacientes con DT2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, con el fin de reducir los eventos cardiovasculares adversos mayores y la mortalidad cardiovascular, de acuerdo con las características del paciente<sup>25</sup>. La empagliflozina está aprobada en la actualidad para uso en pacientes con TFG mayor de 45 cc/min. No se recomienda en pacientes diabéticos tipo 2 con TFG más bajas.

A la fecha existen cuatro estudios de seguridad cardiovascular con agonistas del receptor GLP: ELIXA (con lixisenatida), LEADER (con liraglutida), SUSTAIN-6 (con semaglutida) y EXSCAL (con Exenatide). Respecto a los desenlaces vasculares, los hallazgos de metaanálisis describen una reducción significativa del riesgo de muerte por todas las causas versus el grupo control (RR 0,888; IC 0,804 0,979;  $p=0,018$ ) y del riesgo de muerte cardiovascular (RR 0,858; IC 0,757 0,973;  $p=0,017$ ). Se reportó también que los agonistas GLP1 no afectaron el riesgo



de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, retinopatía y nefropatía (RR 0,866; IC: 0,625 a 1,199;  $p=0,385$ )<sup>61</sup>.

En el estudio EXSCEL, que evaluó los efectos cardiovasculares del tratamiento con exenatida en pacientes con DT2 y que incluyó 14.752 pacientes, se encontró un HR de 0,91 (IC95% 0,83-1,00) para el desenlace compuesto por aparición de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no mortal. Así, las tasas de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio fatal o no fatal, ataque cerebrovascular fatal o no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por síndrome coronario agudo, y la incidencia de pancreatitis aguda, cáncer de páncreas, carcinoma medular de tiroides y eventos adversos graves no fue diferente entre exenatida y placebo<sup>62</sup>.

A partir del estudio Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Results (LEADER) se determinaron los resultados renales secundarios de la liraglutida comparada con placebo, encontrando un HR de 0,78 (IC95% 0,67-0,92;  $p = 0,003$ ) para el desenlace compuesto por macroalbuminuria persistente de inicio reciente, duplicación persistente del nivel de creatinina sérica, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por enfermedad renal. Este resultado está relacionado principalmente por la reducción de la macroalbuminuria persistente, que se produjo en un menor número de participantes en el grupo tratado con liraglutida (HR 0,74, IC95% 0,60-0,91;  $P = 0,004$ ).

En el ensayo LEADER con inclusión de pacientes con alto riesgo cardiovascular, la liraglutida redujo significativamente la ocurrencia de los eventos cardiovasculares adversos mayores en 13%, la muerte cardiovascular en 22% y la mortalidad por todas las causas en 15%, sin efectos significativos sobre el infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los beneficios cardiovasculares de liraglutida se observaron mucho más temprano en comparación con los ensayos clásicos de control glucémico en diabetes (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT], UKPDS).

## Conclusiones

Dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con DT2, se encuentran las relacionadas con daño vascular, en especial enfermedad cardiovascular y compromiso renal. En este contexto, el tratamiento farmacológico de la diabetes *mellitus* se ha enfocado en encontrar medicamentos que reduzcan de manera significativa los eventos cardiovasculares y que al mismo tiempo retrasen la aparición de nefropatía o su progresión. Las tiazolidinedionas, los inhibidores de DPP4 (alogliptina, saxagliptina y sitagliptina), la insulina glargina y degludec han demostrado seguridad cardiovascular, pero no beneficio cardiovascular incremental en pacientes con DT2 que tienen alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En los últimos años, se han realizado grandes ensayos clínicos controlados aleatorizados que han reportado disminución estadísticamente significativa en los eventos cardiovasculares, en general para los inhibidores SGLT2 (empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina) y para algunos agonistas GLP-1 (liraglutida, semaglutida y dulaglutida) en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El riesgo de hipoglucemia de estos medicamentos es bajo y cuentan con un adecuado perfil de seguridad.

Finalmente, es importante mencionar la reducción de la aparición o progresión de la enfermedad renal diabética con estos medicamentos, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 con HbA1c mayor que 7% pero menor que 8%. Dado que el empeoramiento de la enfermedad renal diabética es un factor de riesgo importante para una amplia gama de complicaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluida la insuficiencia cardíaca, el uso adecuado de estos fármacos podría contribuir a cerrar aún más la brecha de pronóstico en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes.

Así, para pacientes con DT2 que tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se recomienda incorporar un agente con fuerte evidencia de reducción del riesgo cardiovascular al tratamiento con



metformina, especialmente aquellos con beneficio comprobado tanto en eventos cardiovasculares adversos importantes como en muerte cardiovascular, después de considerar de manera individual las características y preferencias del paciente. Sin embargo, es importante tener presente que el eje fundamental en el manejo del enfermo diabético es el logro de cambios persistentes en el estilo de vida.

## Agradecimientos

Este estudio recibió financiamiento de Novo Nordisk Colombia, que apoyó el desarrollo de la idea y la generación de contacto entre los autores. Los autores manifiestan que mantuvieron independencia intelectual durante la realización del mismo.

Agradecemos también a Pieralessandro Lasalvia y Laura van der Werf por el apoyo durante el proceso editorial.

## Conflictos de intereses

El Dr. Castillo informa haber recibido honorarios de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, NovoNordisk, Bayer, Pfizer, Sanofi, Abbott, Novartis, Amgen y Merck. Estos honorarios no estuvieron relacionados con la realización de este trabajo. La Dra. Ibatá Bernal informa haber recibido honorarios de Novartis, Astellas, AbbVie y Abbott no relacionados con la realización de este trabajo. La Dra. Martínez Rojas informa de subvenciones de Novonordisk, durante la realización del estudio; honorarios Novartis, Astellas, Abbvie y Abbott, fuera del trabajo presentado. La Dra. Gómez ha sido oradora para Novonordisk, Medtronic, Abbott, Boehringer, Astrazeneca y mSD. El Dr. Rico Fontalvo, el Dr. Ramírez Rincón, el Dr. Melgarejo Rojas, el Dr. Lopera y el Dr. Rico Fontalvo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

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

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

## Contribución de los autores

A continuación, se encuentra la descripción de las contribuciones de cada autor:

Contribuciones sustanciales durante las fases de concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos: John Mauricio Lopera Vargas, Jorge E. Rico Fontalvo, Enrique Melgarejo R., Gilberto Amed Castillo Barrios, Alex Ramírez Rincón, Ana María Gómez, Susan Martínez Rojas, Linda Ibatá Bernal.

Redacción y revisión del documento de manera crítica: John Mauricio Lopera Vargas, Jorge E. Rico Fontalvo, Enrique Melgarejo R., Gilberto Amed Castillo Barrios, Alex Ramírez Rincón, Ana María Gómez, Susan Martínez Rojas, Linda Ibatá Bernal.

Aprobación de la versión final del manuscrito: John Mauricio Lopera Vargas, Jorge E. Rico Fontalvo, Enrique Melgarejo R., Gilberto Amed Castillo Barrios, Alex Ramírez Rincón, Ana María Gómez, Susan Martínez Rojas, Linda Ibatá Bernal.

## Referencias

1. Scherthaner G, Lehmann R, Prázný M, et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: Recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):137. <https://doi:10.1186/s12933-017-0622-7>
2. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):57. <https://doi:10.1186/1758-5996-5-57>
3. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):537-547. [https://doi:10.1016/S2213-8587\(16\)30010-9](https://doi:10.1016/S2213-8587(16)30010-9)
4. IDF. IDF diabetes atlas - 2017 Atlas. IDF Diabetes Atlas.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
6. CDCP. National estimates and general information on diabetes and prediabetes in the US. [http://www.caldiabetes.org/content\\_display/cfm?FontSize= Norm 562&CategoriesID= 31](http://www.caldiabetes.org/content_display/cfm?FontSize= Norm 562&CategoriesID= 31). Published online 2011. [http://ndep.nih.gov/media/fs\\_gensnapshot.pdf](http://ndep.nih.gov/media/fs_gensnapshot.pdf)
7. Vrsalovi? M, Vu?ur K. Diabetes, renal dysfunction, inflammation, and anemia: the deadly quartet in peripheral artery disease. *Endocr Oncol Metab*. 2016;2(1):82-87. <https://doi:10.21040/eom/2016.2.9>
8. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(06\)68967-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(06)68967-8)
9. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 34(31):2436-2443.
10. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
11. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *Jama*. 2015;314(1):52-60.
12. Tejada García J, Redondo Robles L. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en los pacientes con diabetes. *Av en Diabetol*. 2010;26(6):397-402. [https://doi:10.1016/S1134-3230\(10\)66003-6](https://doi:10.1016/S1134-3230(10)66003-6)
13. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017;120(1):S37-S47. <https://doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.014>
14. Vásquez EM, Burbano Á, Ibáñez CI, et al. Panel nacional de expertos sobre la atención de la cardiomiopatía diabética. *Rev la ALAD*. 2016;6(4):170-180. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=120221110&site=ehost-live>
15. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(6):602-610. <https://doi:10.1001/jama.2016.10924>
16. Van Dieren S, Beulens JWJ, Van Der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(SUPPL. 1):S3-8. <https://doi:10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a>
17. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):208-230. <https://doi:10.1093/ndt/gfy407>
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *Br Med J*. 2000;321(7258):405-412. <https://doi:10.1136/bmj.321.7258.405>
19. Hamish M, Gohel MS, Davies AH. Peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Br J Hosp Med*. 2008;69(10):570-574. <https://doi:10.12968/hmed.2008.69.10.31316>
20. Vrsalovic M, Vucur K, Vrsalovic Presecki A, Fabijanic D, Milosevic M. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40(5):287-291. <https://doi:10.1002/clc.22657>
21. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(5):404.e1-404.e59. <https://doi:10.1016/j.recresp.2019.11.024>
22. Alvarez CA, Lingvay I, Vuylsteke V, Koffarnus RL, McGuire DK. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: Complication of the disease or of antihyperglycemic medications. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):145-161. <https://doi:10.1002/cpt.143>

23. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Paz JM, Camiña F. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2009;32(1):1473-1478. <https://doi:10.2337/dc08-1214>
24. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090-1096. <https://doi:10.2337/dc09-1941>
25. 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S7-S12. <https://doi:10.2337/dc19-S001>
26. Conlin PR, Colburn J, Aron D, Pries RM, Tschanz MP, Pogach L. Synopsis of the 2017 U.S. Department of veterans affairs/ U.S. Department of defense clinical practice guideline: Management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):655-663. <https://doi:10.7326/M17-1362>
27. Standl E, Schnell O, McGuire DK, Ceriello A, Rydén L. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):391-402. [https://doi:10.1016/S2213-8587\(17\)30033-5](https://doi:10.1016/S2213-8587(17)30033-5)
28. Rana OA, Byrne CD, Greaves K. Intensive glucose control and hypoglycaemia: A new cardiovascular risk factor? *Heart*. 2014;100(1):21-27. <https://doi:10.1136/heartjnl-2013-303871>
29. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: Is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(5):353-363. <https://doi:10.1002/dmrr.865>
30. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: A position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):53. <https://doi:10.1186/s13098-017-0251-z>
31. Graham I, Ata D, Borch-Johnsen K, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Ending). Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2008;4(4):90-107. <https://doi:10.20996/1819-6446-2008-4-4-90-107>
32. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-1803. <https://doi:10.2337/dci15-0012>
33. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(24):2668-2675. <https://doi:10.1001/jama.2014.15298>
34. Carlos A. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. *Rev Endocrinol y Nutr Abril-Junio*. 2002;10(2):69-76. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251997000600014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251997000600014)
35. Agudelo-Zapata Y, Burgos-Cárdenas ÁJ, Díaz-Martínez ÁJ, Pinilla-Roa AE. Dipeptidil dipeptidase-IV inhibidores: From the theory to the practice. *Rev Fac Med*. 2015;63(2):259-270. <https://doi:10.15446/revfacmed.v63n2.48820>
36. Arocha Rodulfo JI, Amair P, Marantes D, Navas Blanco T. El papel del riñón en la homeostasis de la glucosa y drogas de acción renal en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Med interna*. 2016;32(2):78-88. [%22es%22, %22es%22]
37. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. <https://doi:10.1056/NEJMoa1203858>
38. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) – DEVOTE 1. *Am Heart J*. 2016;179:175-183. <https://doi:10.1016/j.ahj.2016.06.004>
39. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-732. <https://doi:10.1056/NEJMoa1615692>
40. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(4):524-536. <https://doi:10.1111/dom.12849>
41. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. <https://doi:10.1056/NEJM199309303291401>
42. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(5):704-705. [https://doi:10.1016/s0002-9394\(00\)00453-0](https://doi:10.1016/s0002-9394(00)00453-0)

43. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103-117. [https://doi:10.1016/0168-8227\(95\)01064-K](https://doi:10.1016/0168-8227(95)01064-K)
44. Lund SS, Rossing P, Vaag AA. Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [1]. *N Engl J Med.* 2009;360(4):416-418. <https://doi:10.1056/NEJMc082275>
45. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-865. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
46. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
47. Ceriello A. La “memoria metabólica” inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Española Cardiol Supl.* 2008;8(3):12C-18C. [https://doi:10.1016/s1131-3587\(08\)73550-7](https://doi:10.1016/s1131-3587(08)73550-7)
48. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA. Erratum: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial (The Lancet (2010) 376 (419-430)). *Lancet.* 2010;376(9751):1466. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(10\)61995-2](https://doi:10.1016/S0140-6736(10)61995-2)
49. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *J Vasc Surg.* 2008;48(3):770. <https://doi:10.1016/j.jvs.2008.07.045>
50. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-139. <https://doi:10.1056/NEJMoa0808431>
51. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1620-1629. <https://doi:10.1007/s00125-017-4337-9>
52. Kalra S, Gupta Y, Baruah MP, Gupta A. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes care* 2015;38:696-705. *Diabetes Care.* 2015;38(6):e88-e89. <https://doi:10.2337/dc15-0006>
53. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326. <https://doi:10.1056/NEJMoa1307684>
54. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067-2076. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](https://doi:10.1016/S0140-6736(14)62225-X)
55. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Outcomes from TECOS. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2304-2310. <https://doi:10.2337/dc16-1415>
56. Sattar N, Petrie MC, Zinman B, Januzzi JL. Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2646-2656. <https://doi:10.1016/j.jacc.2017.04.014>
57. Kankanala SR, Syed R, Gong Q, Ren B, Rao X, Zhong J. Cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Recent evidence on heart failure. *Am J Transl Res.* 2016;8(5):2450-2458.
58. Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2018;130(2):149-153. <https://doi:10.1080/00325481.2018.1423852>
59. Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017;228:352-358. <https://doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.181>
60. Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(3):92-102. <https://doi:10.1177/2042018815575273>
61. Gargiulo P, Savarese G, D’Amore C, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1081-1088. <https://doi:10.1016/j.numecd.2017.09.006>
62. Wong C, Fisher M. Inconclusive effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Pract Diabetes.* 2017;34(9):302-303. <https://doi:10.1002/pdi.2140>

## El continuo cardiorrenal: una propuesta para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales

### *Cardiorenal continuum: A proposal for the prevention of cardiovascular and renal disease*

✉ Pablo Amair Maimi<sup>1</sup>, ✉ Ildefonso Arocha Rodulfo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Venezolana de Cardiología, Caracas, Venezuela

#### Resumen

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y dislipidemia suelen estar involucrados con la enfermedad renal crónica (ERC) y su contribución a la morbilidad cardiovascular. La disfunción endotelial difusa y la aterosclerosis están conceptualizadas como parte de la fisiopatología de la ERC en diabéticos y no diabéticos, particularmente en ancianos.

La edad es el principal determinante de la tasa de filtración glomerular (TFG) y flujo plasmático renal efectivo y se ha reportado que la presencia de HTA favorece la declinación en la depuración de creatinina. La dislipidemia puede afectar directamente el riñón causando trastorno renal lipídico (lipotoxicidad renal) e indirectamente a través de la inflamación sistémica y estrés oxidativo, agresión vascular y cambios humorales y de otras moléculas de señalización con acción renal. Varios estudios transversales han encontrado que el deterioro a la tolerancia glucosada y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda están asociados con un aumento en la pendiente de la relación inversa entre edad y TFG en sujetos con HTA no tratada.

La mayoría de las drogas empleadas para reducir la carga de los FRCV también son beneficiosas para la función renal. De tal forma que se propone al continuo cardiorrenal como una estrategia preventiva para proteger ambos órganos y reducir el impacto deletéreo de los FRCV sobre la función renal partiendo del punto de vista de un binomio funcional y fisiopatológico.

**Palabras clave:** continuo cardiorrenal, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, albuminuria, factores de riesgo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.56>

#### Abstract

Cardiovascular risk factors such as arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus (DM2) and dyslipidemia are commonly involved with chronic kidney disease (CKD) and its contribution to long-term cardiovascular morbidity. Diffuse endothelial dysfunction and atherosclerosis are believed to be part of the common pathophysiology in diabetic and non-diabetic CKD, particularly in the elderly. Age is the main determinant of glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow and has been reported that the presence of hypertension at baseline enhances the yearly decline in creatinine clearance. Dyslipidemia may directly affect the kidney by causing deleterious renal lipid disturbances (renal lipotoxicity), as well as indirectly through systemic inflammation and oxidative stress, vascular injury, hormones change and other signaling molecules with renal action. Several cross-sectional studies found that impaired glucose tolerance, as well as the presence of left ventricular hypertrophy, was associated with an increase in the slope of the inverse relationship between age and GFR in subjects with never-treated essential hypertension. Most of the drugs used to reduce the burden of risk factor on cardiovascular disease also benefit the renal function. So, we propose the cardiorenal continuum as a preventive strategy to protect both organ and reduce the deleterious impact of the cardiovascular risk factor on the renal function considering both organs as a functional and physiopathological binomial.

**Keywords:** Cardiorenal continuum, cardiovascular disease, chronic kidney disease, albuminuria, risk factors, hypertension, dyslipidemia, diabetes.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.56>



**Citación:** Amair Maimi P, Arocha Rodulfo I. El continuo cardiorrenal: una propuesta para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1): 60-69. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.356>

**Correspondencia:** [jiarocha@gmail.com](mailto:jiarocha@gmail.com); [p\\_amair@yahoo.com](mailto:p_amair@yahoo.com); Ildefonso Arocha Rodulfo, [jiarocha@gmail.com](mailto:jiarocha@gmail.com)

**Recibido:** 22.05.19 • **Aceptado:** 25.07.19 • Publicado en línea: 8.02.19



## Introducción

Es bien conocido que a nivel mundial la incidencia de enfermedades cardiovasculares y renales tiende a incrementarse, debido principalmente a la mayor longevidad de la población y al aumento de los casos de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial (HTA). Esta última representa la mayor carga por ser causante de una elevada proporción de eventos mórbidos relacionados a la esfera cardiovascular, cerebrovascular y renal, con un mayor peso dentro de los países con ingresos medios y bajos<sup>1</sup>.

Estudios epidemiológicos y de observación han permitido conocer que existe una relación estrecha entre la función renal y la cardíaca, donde los mayores factores de riesgo cardiovascular afectan por igual ambos órganos. Sin embargo, poca importancia se le ha prestado a esta vinculación.

En la serie de 4.102 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca publicada por Amsalem *et al.*<sup>2</sup>, el 57% era portador de insuficiencia renal, pero de ellos en casi el 50% era desconocida ya que las cifras de creatinina plasmática estaban dentro de los valores normales y solo presentaban alteración en la relación albúmina-creatina urinaria, lo cual indica el daño renal.

El síndrome cardiorrenal (SCR) es una situación clínica condicionada por la afectación del corazón y riñón, donde el daño de cada uno de estos órganos potencia al otro en forma acelerada, retroalimentándose mutuamente con un elevado porcentaje de mortalidad al cabo de pocos años<sup>3</sup>; esta es una situación donde rara vez hay marcha atrás.

Por el contrario, el continuo cardiorrenal es un concepto para el abordaje temprano preventivo que tiene el fin de evitar el daño en ambos órganos, con lo cual se distancia del SCR, siendo que esta visión a largo plazo implica una actividad más proactiva y a corto plazo más dinámica para asegurar la preservación o prolongación del óptimo funcionamiento de ambos órganos<sup>4</sup>.

Como su nombre lo indica, el continuo cardiorrenal no es más que una sucesión de hechos donde

claramente es posible intervenir con el objetivo de prevenir el daño de ambos órganos. No se trata de una entidad clínica como el SCR, sino más bien una forma más efectiva de intervención por parte del médico<sup>4</sup>.

La concepción elemental del riñón como un simple órgano de filtración sufriendo los embates de una bomba insuficiente ha sido desplazada por la comprensión de una interacción compleja y robusta entre el corazón y el riñón. Lo anterior es puesto en evidencia por Guyton<sup>5</sup>, quien establece que tanto el uno como el otro son reguladores de funciones vitales como, por ejemplo, presión arterial (PA), tono vascular, diuresis, natriuresis, homeostasia del volumen circulante, perfusión periférica y oxigenación tisular. Además poseen funciones endocrinas (relacionadas con el equilibrio calcio/fósforo y absorción/excreción de la glucosa) y son capaces de la señalización celular y humoral<sup>6</sup>.

## El continuo cardiorrenal y la interacción entre los factores de riesgo cardiovascular y el daño renal

La literatura actual establece que la regulación hemodinámica del corazón y el riñón es un sistema complejo y dinámico en el cual los cambios en la función de un órgano pueden conducir a una espiral de disfunción de ambos a través de la alteración en el balance del óxido nítrico y las especies reactivas de oxígeno, la inflamación sistémica, la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), los factores mayores de riesgo cardiovascular (HTA, disglucemia, dislipidemia, tabaquismo y obesidad) y la influencia e interacción de varias sustancias como citocinas, factores de crecimiento, factores quimiotácticos, endotelina, prostaglandinas, vasopresina y péptidos natriuréticos<sup>4,7</sup> (Figura 1).

De hecho, el aporte de las técnicas imagenológicas no invasivas ha sido fundamental para conocer que casi dos tercios de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son portadores de aterosclerosis subclínica, la cual progresa, en apenas 24 meses, en más de la mitad de ellos<sup>8,9</sup>. Más





**Figura 1.** Interacciones dinámicas y complejas entre corazón y riñón. HTA: Hipertensión arterial; SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático. *Fuente: Elaboración propia.*

aún, se ha descrito una correlación significativa entre la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y el incremento en el grosor de la íntima-media de carótidas en sujetos con función renal normal o casi normal<sup>10,11</sup>.

Tradicionalmente se ha reconocido el rol protagónico de la enfermedad hipertensiva y la DM2 respecto al impacto sobre la función endotelial (vascular y renal), cuyo efecto deletéreo se expresa tempranamente en ambas patologías<sup>12,13</sup>, en especial cuando se encuentran presentes otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la dislipidemia, el tabaquismo o la obesidad, que favorecen la progresión de la aterosclerosis y el deterioro en la función de ambos órganos<sup>14,15</sup>. La alta prevalencia de HTA y dislipidemia tipo aterogénica en los pacientes portadores de DM2 y ERC es bien conocida, lo cual ensombrece más el pronóstico de estos pacientes<sup>16</sup> y obliga a un manejo más temprano, intensivo y cabal en estos casos.

Las versiones actualizadas de las guías de tratamiento de HTA por parte del *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>17</sup> (ACC/AHA) y de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>18</sup> (ESC por su sigla en inglés) han establecido cifras de presión arterial más bajas que en las ediciones anteriores para los pacientes con ERC:

- ACC/AHA: <130/80 mmHg
- ESC: 130 a 139/70 a 79 mmHg

Ambas pautas están muy influenciadas por los resultados del estudio *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*<sup>19</sup> (SPRINT), en el cual se documentó que el tratamiento intensivo hasta la meta de presión arterial sistólica <120 mmHg reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en adultos no diabéticos con alto riesgo cardiovascular, muchos de los cuales eran portadores de ERC. No obstante, sus resultados están cuestionados por la metodología usada en la medición de la presión arterial, por lo que vale la pena mencionar que si bien el tratamiento intensivo puede reducir los eventos clínicos, este no retarda la progresión de la ERC.

En cuanto a las alteraciones en la homeostasis de la glucosa (prediabetes y diabetes establecida), hoy se reconoce la importancia del impacto de la duración de la exposición a la hiperglucemia en la prevención de la DM2 o, al menos, en el retardo en su aparición; de hecho, los sujetos que se hacen diabéticos antes de los 50 años de edad tienen un riesgo cardiovascular y renal mayor que aquellos que permanecen como normoglucémicos<sup>20,21</sup>, siendo que el incremento en 18 mg/dL por encima de 106 mg/dL en la glucemia se asocia con un aumento en el riesgo de muerte cardiovascular del 11%, de eventos coronarios mayores del 10%, de ictus isquémicos del 8%, de enfermedad oclusiva vascular del 8% y de incremento en el riesgo de hemorragia intracerebral del 5%<sup>22</sup>. Como consecuencia, no es arriesgado afirmar que valores elevados en la glucemia plasmática en ayunas están asociados con aumento en el RCVG en sujetos no diabéticos.

La dislipidemia es un factor importante de progresión de la ERC que aumenta el riesgo de desa-

rollo de aterosclerosis y sus complicaciones. Entre los mecanismos responsables del daño renal se han propuesto la participación de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas que promueven mayor daño endotelial en el capilar glomerular; la disminución en la concentración de las lipoproteínas de alta densidad y de su capacidad funcional para el transporte reverso del colesterol; el incremento en la concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos; la aterosclerosis de las arterias extra e intrarrenales; la acumulación de lipoproteínas en el mesangio, y la reabsorción tubular de proteínas filtradas que inducen fibrosis en el intersticio renal<sup>14,23-25</sup>.

Vale destacar que más de un tercio de los pacientes hipertensos también son portadores de dislipidemia aterogénica, por lo cual es razonable pensar que la asociación de ambas entidades produce mayor daño renal.

Desde hace varios años y en razón al incremento desmedido de las tasas de sobrepeso/obesidad en la población mundial, se ha evidenciado el impacto de estas enfermedades sobre el continuo cardiorrenal, especialmente por ser condicionantes importantes en el desarrollo de HTA y DM2, una trilogía de consecuencias fatales que se retroalimenta y conduce a lesiones cardíacas, renales y arteriales de tipo severo. De hecho, McMahon *et al.*<sup>26</sup> sostienen que el riesgo de ERC es 1,71 veces mayor en obesos que en población general (IC95%: 1,14-2,59) y Chang *et al.*<sup>27</sup> demuestran que la velocidad de declinación en la TFGe es más acelerada cuánto mayor es el índice de masa corporal.

Como es de esperarse en una afección muy compleja donde intervienen numerosos actores de primero, segundo y tercer orden, la explicación del o de los mecanismos fisiopatológicos se hace más complicado de aclarar. Sin embargo, brevemente se puede decir que en el continuo cardiovascular intervienen el estado de retención de sodio; la hiperinsulinemia/resistencia a la insulina/lipotoxicidad; la hipertensión intraglomerular; la hipertrofia glomerular con o sin glomeruloesclerosis focal segmentaria secundaria; el incremento en la demanda funcional glomerular con hiperfiltración y albuminuria, y la

activación de la maquinaria humoral del adipocito con mayor producción de angiotensina II y estimulación de las citoquinas proinflamatorias<sup>28-30</sup>.

En relación al obeso metabólicamente normal, existe un fenotipo muy particular que aparentemente protege a estos sujetos de las complicaciones metabólicas de la obesidad pero no del riesgo del daño renal<sup>31,32</sup>, por lo que la obesidad, independiente del estatus metabólico, es un factor de riesgo importante para el deterioro de la función renal.

En cuanto al tabaquismo, no hay dudas del efecto nocivo sistémico del humo del cigarrillo, además la información relacionada al impacto renal es similar a la observada en el sistema cardiovascular, transformándose así en el factor de riesgo modificable más importante para ambos sistemas.

Es claro que el riesgo de mayor excreción urinaria de albúmina es más alto en fumadores. Los datos del estudio de Kuller *et al.*<sup>33</sup> indican que, al menos en hombres, fumar incrementa el riesgo de enfermedad renal terminal; de hecho, se acepta que el tabaquismo es “nefrotóxico” en adultos mayores, en sujetos hipertensos y/o diabéticos y en aquellos con enfermedad renal preexistente. La magnitud del impacto del efecto renal adverso del tabaquismo es independiente de la enfermedad renal subyacente<sup>34</sup> y se puede ejercer por los siguientes mecanismos:

- La nicotina induce apoptosis del podocito a través de la generación de especies de oxígeno reactivo y la consecuente promoción del estrés oxidativo asociado con señalización corriente abajo de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs por *mitogen-activated protein kinase*)<sup>35,36</sup>.
- La nicotina favorece la proliferación de las células del mesangio y la hipertrofia vía receptores nicotínicos de acetilcolina neuronales y no neuronales<sup>35-37</sup>.
- La presión arterial se eleva, en especial en los hipertensos, durante y después de cada cigarrillo.

## Trascendencia clínica del continuo cardiorrenal

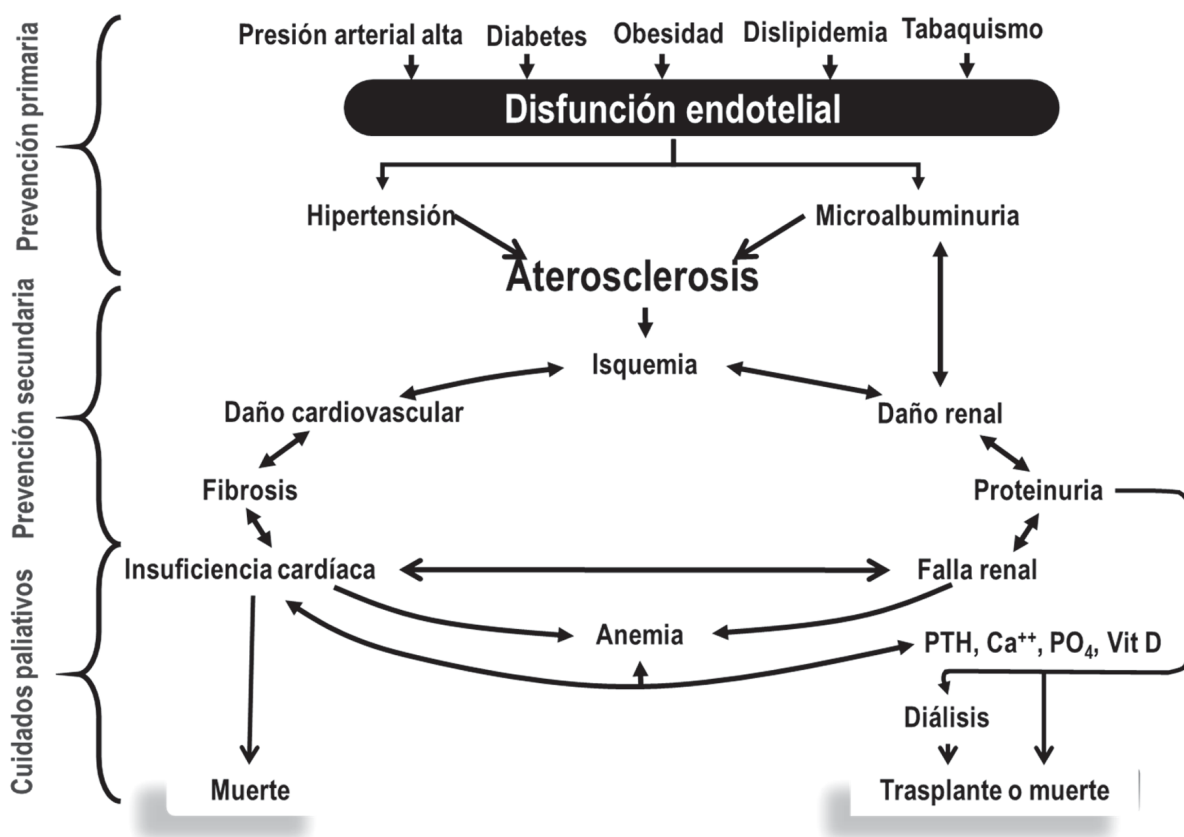
Brevemente se ha expuesto la sólida conexión entre los FRCV y el daño renal, lo que como tal es el fundamento de la presente propuesta para conceptualizar el continuo cardiorrenal (Figura 2) como una forma de abordaje de intervención precoz en la protección cardiovascular y renal para reducir la morbilidad derivada de la afectación de ambos órganos, ya que las alteraciones fisiopatológicas en uno conllevan al deterioro en la función del otro<sup>4</sup>. En otras palabras, “cuando el corazón sufre, el riñón llora y viceversa”.

Evitar la aparición de los FRCV en la población general es la meta fundamental de la prevención. Una vez presentes, estos influyen en el desarrollo y progresión de la disfunción endotelial, la cual puede expresarse en acentuación de la PA elevada o por la

albuminuria, con lo cual se favorece la aterosclerosis y se inicia el ciclo de daño clínico cardíaco y renal hasta llegar a la insuficiencia cardíaca o falla renal, dos condiciones que interactúan con una elevada mortalidad.

Al margen izquierdo se han colocados las ventanas de actuación: prevención primaria sobre los FRCV y prevención secundaria para retardar el daño cardíaco y renal y los cuidados paliativos en la última fase evolutiva.

Los mayores factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares son: obesidad, HTA, DM2, dislipidemia y tabaquismo, los cuales son también los principales productores de daño renal o de aceleración de la progresión de la enfermedad renal, por lo cual son fundamentos del continuo cardiorrenal para la protección renal.



**Figura 2.** Visión del continuo cardiorrenal. PTH: paratormona; Ca<sup>++</sup>: calcio; PO<sub>4</sub>: fosfato; vit D: vitamina D. Fuente: Elaboración con base en Arocha & Amair<sup>4</sup>.

La presencia de enfermedad renal está incluida como un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular en diversas pautas de manejo de la HTA<sup>17,18,38</sup>. De hecho, es muy alto el porcentaje de pacientes con enfermedad renal que fallecen en el seguimiento por complicaciones cardiovasculares respecto a los que progresan al tratamiento sustitutivo renal<sup>39</sup>.

En los estudios de Ruilope *et al.*<sup>40</sup> y Mann *et al.*<sup>41</sup> los pacientes con creatinina plasmática entre 1,3 y 1,4 mg/dL mostraron una incidencia significativamente mayor de eventos cardiovasculares primarios y de mortalidad cardiovascular y global con respecto a los que tenían función renal normal; por consiguiente, una pequeña elevación de la creatinina (aun teniendo en cuenta su imprecisión ya que para que aumente la concentración de creatinina plasmática la función renal debe disminuir en un 50%) indica daño renal evidente y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

## Relación entre función renal y morbi-mortalidad cardiovascular

La interconexión entre daño renal y morbi-mortalidad cardiovascular es notoria y creciente a medida que progresa el deterioro de la función renal, hasta el punto que la mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis es 500 veces más alta a la de la población general<sup>42</sup>.

Go *et al.*<sup>43</sup>, en una gran base de datos con más de 1,1 millones de adultos, estudiaron la relación entre el filtrado glomerular estimado por la fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease* y el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalización. Tras ajustar por edad, sexo, raza, comorbilidad y estatus socioeconómico, los autores evidenciaron un incremento del riesgo de cualquiera de estos tres desenlaces a medida que disminuía el filtrado glomerular.

Por su lado, Keith *et al.*<sup>44</sup> realizaron un estudio de seguimiento longitudinal de 27.998 pacientes con un filtrado glomerular  $<90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en dos determinaciones y señalaron a la HTA, la enferme-

dad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca congestiva como las entidades más asociadas a ERC.

El estudio de seguimiento de Cerasola *et al.*<sup>45</sup> demostró la estrecha relación entre la circunferencia abdominal y la presión arterial sistólica con el deterioro temprano de la función renal en pacientes hipertensos sin repercusión en órganos blanco. Por su parte, Hemmelgarn *et al.*<sup>46</sup>, en otro estudio de observación basado en la comunidad y destinado a analizar la relación entre deterioro de la TFGe, proteinuria y desenlaces clínicos en cerca de 1 millón de pacientes, concluyeron, luego de un seguimiento de 35 meses, que los riesgos de muerte, infarto del miocardio y progresión a la falla renal estaban asociados con un nivel determinado de la TFGe ( $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y aumentaban de forma independiente en los pacientes con mayor nivel de proteinuria.

## Estrategias terapéuticas en la protección cardiorrenal

Por ser este un tema muy extenso y bien conocido, en la presente revisión respalda que las medidas terapéuticas ampliamente reconocidas y utilizadas en la medicina cardiovascular -como los antihipertensivos, inhibidores del SRAA, betabloqueantes, estatinas, antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la propeptidasa convertasa subtilisina/kexina tipo 9- también han demostrado ser nefroprotectoras<sup>47-51</sup>. En consecuencia, es fundamental insistir en que sean utilizados a la dosis correcta, tempranamente y por tiempo prolongado o indefinido para garantizar la protección adecuada de ambos órganos y recordar que la inercia clínica y terapéutica es responsable de la falla en la intervención temprana y/o ajuste de dosis con el consecuente daño vascular y renal<sup>4</sup>.

## Conclusiones

La interrelación corazón-riñón constituye una realidad fisiopatológica y clínica con múltiples factores etiológicos comunes y complicaciones que interactúan entre sí, por lo que su integración en el continuo cardiorrenal permite, por un lado, compren-

der la necesidad del control y el tratamiento precoz y enérgico de los factores de riesgo comunes y, por el otro, intervenir desde las etapas más tempranas (prevención primordial y prevención primaria) para evitar el desarrollo y progresión del daño cardiovascular y renal, en especial en grupos de mayor riesgo como la población mayor de 60 años, los prediabéticos (incluyendo aquellos con síndrome metabólico) y diabéticos, los hipertensos y los sujetos con obesidad<sup>4,7,14,17,18</sup>.

La evaluación temprana de la función renal en todo paciente perteneciente a las categorías de mayor riesgo antes mencionadas permite la detección e intervención precoz para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, falla renal y muerte. Además, es claro que todas aquellas intervenciones destinadas a retardar la progresión del deterioro de la función renal rinden sus frutos al reducir el riesgo cardiovascular y viceversa.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

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

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Contribución de los autores

Ambos autores contribuyeron por igual en la búsqueda del material bibliográfico, redacción y revisión del manuscrito.



## Referencias

1. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634-47. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70102-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70102-0).
2. Amsalem Y, Garty M, Schwartz R, Sandach A, Behar S, Caspi A, et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29(8):1029-36. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn102>.
3. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardioresenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):957-62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1017-8>.
4. Arocha JJ, Amair P. El eje cardiorrenal: una nueva estrategia con trascendencia clínica. *Av. Cardiol.* 2010;30(4):382-7.
5. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control-its infinite gain! *Hypertension.* 1990;16(6):725-30. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.16.6.725>.
6. Stevenson LW, Nohria A, Mielniczuk L. Torrent or torment from the tubules? Challenge of the cardiorrenal connections. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):2004-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.028>.
7. Bakris G, Vassalotti J, Ritz E, Wanner C, Stergiou G, Molitch M, et al. National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int.* 2010;78(8):726-36. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.292>.
8. Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):287-96. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.01240215>.
9. Hsu S, Rifkin DE, Criqui MH, Suder NC, Garimella P, Ginsberg C, et al. Relationship of femoral artery ultrasound measures of atherosclerosis with chronic kidney disease. *J Vasc Surg.* 2018;67(6):1855-63.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.048>.
10. Kastarinen H, Ukkola O, Kesäniemi YA. Glomerular filtration rate is related to carotid intima-media thickness in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2767-72. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp172>.
11. Buscemi S, Geraci G, Massenti FM, Buscemi C, Costa F, D'Orio C, et al. Renal function and carotid atherosclerosis in adults with no known kidney disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(3):267-73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.013>.
12. Botdorf J, Chaudhary K, Whaley-Connell A. Hypertension in Cardiovascular and Kidney Disease. *Cardioresenal Med.* 2011;1(3):183-92. Available from: <https://doi.org/10.1159/000329927>.
13. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1366-73. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.11111016>.
14. Bulbul MC, Dagle T, Afsar B, Ulusu NN, Kuwabara M, Covic A, et al. Disorders of Lipid Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2018;46(2):144-52. Available from: <https://doi.org/10.1159/000488816>.
15. Orth SR. Effects of Smoking on Systemic and Intrarenal Hemodynamics: Influence on Renal Function. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(Suppl 1):S58-63. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000093461.36097.d5>.
16. Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G, Hess E, Fahrner S, Heyer CHJ, et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):33. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0837-x>.
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066>.



18. William B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
19. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2103-16. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1511939>.
20. Bragg F, Li L, Bennett D, Guo Y, Lewington S, Bian Z, et al. Association of Random Plasma Glucose Levels With the Risk for Cardiovascular Disease Among Chinese Adults Without Known Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):813-23. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1702>.
21. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S124-38. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19S010>.
22. Bancks MP, Ning H, Allen NB, Bertoni AG, Carnethon MR, Correa A, et al. Long-Term Absolute Risk for Cardiovascular Disease Stratified by Fasting Glucose Level. *Diabetes Care*. 2019;42(3):457-65. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-1773>.
23. Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29(1):22-35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.07.004>.
24. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>.
25. Waters DD. LDL-cholesterol lowering and renal outcomes. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(3):195-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/MOL.000000000000176>.
26. McMahon GM, Preis SR, Hwang SJ, Fox CS. Mid-adulthood risk factor profiles for CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(11): 2633-41. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013070750>.
27. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M. et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019;364:k5301. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.k5301>.
28. Sikorska D, Grzymisławska M, Roszak M, Gulbicka P, Korybalska K, Witowski J. Simple obesity and renal function. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(2):175-80.
29. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G. Underlying Mechanisms of Renal Lipotoxicity in Obesity. *Nephron*. 2019;143(1):28-32. Available from: <https://doi.org/10.1159/000494694>.
30. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C; en nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón. Electronic address: myriam@worldkidneyday.org. Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia. *Nefrología*. 2017;37(4): 360-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.005>.
31. Nam KH, Yun HR, Joo YS, Kim J, Lee S, Lee C, et al. Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12): 2778-91. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13458>.
32. Chang AR, Surapaneni A, Kirchner HL, Young A, Kramer HJ, Carey DJ, et al. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Kidney Function Decline. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(4): 762-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.22134>.
33. Kuller LH, Ockene JK, Meilahn E, Wentworth DN, Svendsen KH, Neaton JD. Cigarette smoking and mortality. MRFIT Research Group. *Prev Med*. 1991;20(5):638-54. Available from: [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(91\)90060-h](https://doi.org/10.1016/0091-7435(91)90060-h).
34. Rezonzew G, Chumley P, Feng W, Hua P, Siegal GP, Jaimes EA. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the  $\alpha$ 7-nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(2):F304-12. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00661.2011>.
35. Lan X, Lederman R, Eng JM, Shoshtari SS, Saleem MA, Malhotra A, et al. Nicotine Induces Podocyte Apoptosis through Increasing Oxidative Stress. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167071. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167071>.
36. Kim CS, Choi JS, Joo SY, Bae EH, Ma SK, Lee J, et al. Nicotine- Induced Apoptosis in Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152591. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152591>.

37. Jaimes EA, Tian RX, Raij L. Nicotine: the link between cigarette smoking and the progression of renal injury? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(1):H76-82. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00693.2006>.
38. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Díaz M, Cobos L, Bryce A, Parra Carrillo JZ, et al. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2013;31(2):223-38. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835c5444>.
39. Jha V, García-García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
40. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(2):218-25.
41. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):936-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajkd.2003.07.015>.
42. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(6):518-23. Available from: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000265>.
43. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med.* 2004;351(13):1296-305. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.
44. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659-63. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.6.659>.
45. Cerasola G, Mulè G, Nardi E, Cusimano P, Palermo A, Arsena R, et al. Clinical correlates of renal dysfunction in hypertensive patients without cardiovascular complications: the REDHY study. *J Hum Hypertens.* 2010;24(1):44-50. Available from: <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.41>.
46. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303(5):423-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.39>.
47. Sabio R, Valdez P, Turbay YA, Andrade-Belgeri RE, Oze-de Morvil GAA, Arias C, et al. Recomendaciones latinoamericanas para el manejo de la hipertensión arterial en adultos (RELAHTA 2). *Rev virtual Soc Parag Med Int.* 2019;6(1):86-123. Available from: [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06\(01\)86-123](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06(01)86-123).
48. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(10):939.e1-e87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.004>.
49. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill NJ. Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):732-9. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.07460714>.
50. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10017):435-43. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3).
51. Musket MHA, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MH, Heerspink HJ, van Raalte DH. Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(5):367-81. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00030-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00030-3).

## Infección del tracto urinario en la enfermedad renal crónica *Urinary tract infection in chronic kidney disease patients*

 Rebeca García-Agudo<sup>1,2,5</sup>,  Nayara Panizo<sup>3</sup>,  Beatriz Proy Vega<sup>2</sup>,

 Pedro García Martos<sup>2,4</sup>,  Ana Fernández Rodríguez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Hospital La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España.

<sup>2</sup>Departamento de Investigación, Asociación Española de Hígado y Riñón, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España.

<sup>3</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

<sup>5</sup>Departamento de Citología e Histología normal y patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

### Resumen

Las infecciones en personas con enfermedad renal crónica son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los pacientes renales presentan factores de riesgo específicos para la adquisición de infecciones, que además suelen ser más graves, de progresión más rápida y de resolución más lenta que en sujetos sanos. La infección del tracto urinario en esta población es a menudo complicada debido a la presencia de diabetes, microorganismos multirresistentes, anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, alteraciones metabólicas y el uso frecuente de sonda vesical. Las infecciones urinarias ocasionan una de las tasas más altas de hospitalización en diálisis y son muy prevalentes en el trasplante renal. Este trabajo tiene como objetivo revisar la literatura publicada sobre la etiología, el diagnóstico microbiológico y el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes con enfermedad renal crónica.

**Palabras clave:** infecciones urinarias, insuficiencia renal crónica, terapia de reemplazo renal, diálisis, trasplante de riñón, hospitalización.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.264>

### Abstract

Infections in chronic kidney disease patients are a major cause of morbidity and mortality. Renal patients have specific risk factors for acquiring infections, which also tend to be more severe and have a more rapid progression and slower resolution than in the healthy individuals. Urinary tract infection in renal patients is often complicated due to the presence of diabetes, multiresistant microorganisms, anatomic or functional abnormalities of the urinary tract, metabolic disturbances and the frequent use of urinary catheters. It causes one of the highest rates of hospitalization among dialysis patients and is highly prevalent in kidney transplantation. The aim of this work is to review the etiology, microbiological diagnosis and treatment of urinary tract infections in chronic kidney disease patients.

**Key words:** Urinary tract infections, chronic kidney disease, renal replacement therapy, dialysis, kidney transplantation, hospitalization.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.264>



**Citación:** García-Agudo R, Panizo N, Proy Vega B, García Martos P, Fernández Rodríguez A. Infección del tracto urinario en la enfermedad renal crónica. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):70-83. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.264>

**Correspondencia:** Rebeca García Agudo, [rgarciaagudo@hotmail.com](mailto:rgarciaagudo@hotmail.com)

**Recibido:** 20.02.19 • **Aceptado:** 18.09.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19

## Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) incluye un grupo heterogéneo de procesos con una sintomatología clínica variable. Su incidencia en la población ha cambiado en la última década, con un incremento de la prevalencia de la ITU de origen comunitario, entre otras razones por el aumento de la esperanza de vida, mientras que ha descendido significativamente la prevalencia de ITU nosocomial, debido a la menor utilización de sondas urinarias y la sustitución de circuitos abiertos por cerrados<sup>1</sup>.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia durante al menos tres meses de una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o la existencia de lesión renal, definida por la presencia de anormalidades renales estructurales (detectadas por ecografía) o funcionales (presencia de albuminuria o alteraciones del sedimento urinario o hidroelectrolíticas secundarias a daño glomerular, vascular o tubulointersticial)<sup>2</sup>.

Las complicaciones infecciosas en la ERC constituyen una fuente importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en los pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS), bien sea hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal, presentando un proceso infeccioso con una frecuencia tres veces superior<sup>3-7</sup>. La aparición de infecciones en la ERC se asocia de forma independiente con la progresión hacia ERC terminal, isquemia cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad<sup>8</sup>.

El paciente con ERC tiene con mayor frecuencia factores de riesgo para la adquisición de infecciones diversas. Por un lado, la uremia origina alteraciones en la respuesta humoral, la función linfocitaria, los macrófagos y los polimorfonucleares. Por otro, la causa subyacente de la ERC es en ocasiones una condición que compromete la normal evacuación de la orina y la integridad de la vía urinaria, o bien implica su manipulación (reflujo vesicoureteral, vejiga neurógena, válvulas uretrales, prostatismo, sondaje vesical, cateterización renal, litiasis complicada, poliquistosis). En otros casos, es

la diabetes la causa subyacente tanto de la ERC como de la mayor susceptibilidad de la aparición de ITU y su peor evolución, en especial en pacientes de sexo femenino y edad avanzada.

La incidencia de ITU en la ERC aumenta conforme la enfermedad progresa y se deterioran los mecanismos defensivos frente a la infección<sup>9</sup>. En pacientes en diálisis son responsables de altas tasas de hospitalización, seguidas solo por la infección pulmonar y la sepsis<sup>4</sup>. En el caso de los trasplantados renales, es aún más frecuente la bacteriuria (35-80%) y su progresión a ITU a causa de infecciones previas en el riñón trasplantado, manipulación de la vía urinaria y medicación inmunosupresora<sup>10</sup>. La aparición de ITU es la primera causa de bacteriemia en estos pacientes e implica un incremento del riesgo de aparición de insuficiencia renal y fracaso del injerto<sup>11</sup>.

Pese al indudable incremento de pacientes con ERC en los últimos años, existen escasas publicaciones sobre la ITU en esta población, en la que su tratamiento antibiótico también resulta un tema especialmente problemático, ya que conlleva el riesgo de nefrotoxicidad y la necesidad de ajuste farmacológico a la función renal o la diálisis; el pH bajo en el medio urinario y las alteraciones del urotelio a su vez tienden a disminuir la eficacia de los tratamientos.

El objetivo de la presente revisión es ofrecer una visión completa, práctica y actualizada sobre las particularidades del manejo de la ITU complicada y no complicada en el paciente con ERC.

## Clasificación de la ITU

Según su localización anatómica, las infecciones urinarias se clasifican en: 1) infecciones de vías bajas: uretritis, cistitis, prostatitis y orquiepididimitis; y 2) del tracto urinario superior: pielonefritis aguda, absceso intrarrenal, absceso perinéfrico y necrosis papilar infecciosa. El primer grupo es más frecuente y se desencadena por vía ascendente, mientras que el segundo grupo puede originarse tanto por vía ascendente como por vía hematógena (bacteriemia). Aunque la localización sintomática de la ITU esté definida en un determinado nivel, todos los tejidos

del tracto urinario pueden afectarse parcialmente. La sintomatología, el pronóstico y las pautas terapéuticas son diferentes en cada situación clínica.

La **bacteriuria asintomática** se define por la presencia de más de 100.000 UFC/ml en dos muestras de orina en ausencia de sintomatología clínica, aunque se acompaña de leucocituria manifiesta en la mayoría de los pacientes diabéticos y ancianos. Por lo general, la bacteriuria asintomática no precisa de tratamiento, salvo en los siguientes casos, en los que se recomienda su detección sistemática: embarazadas (si no se trata, puede derivar en pielonefritis en un 20-40% de los casos<sup>12</sup>), niños menores de 5 años (sobre todo si presentan reflujo vesicoureteral), pacientes sometidos a manipulación de la vía urinaria (riesgo de bacteriemia), neutropénicos (riesgo de sepsis) y trasplantados renales (por protocolo en los primeros 3-6 meses del trasplante por el riesgo de sepsis y fallo del injerto)<sup>13</sup>.

Se considera **ITU no complicada** aquella que afecta a individuos con un tracto urinario estructuralmente normal y cuyos mecanismos de defensa se encuentran intactos. La mayoría de estas infecciones responden bien al tratamiento antibiótico. La cistitis se caracteriza por disuria, polaquiuria y micción imperiosa (síndrome miccional), a menudo acompañados de dolor suprapúbico, orina maloliente y hematuria; en la mujer –y en especial la de edad avanzada– es relativamente frecuente la incontinencia urinaria. En la mujer con síndrome miccional puede plantearse el diagnóstico diferencial de la

cistitis con uretritis infecciosa o traumática y con vaginitis; en el varón joven o de mediana edad con síndrome miccional y ausencia de patología urológica o manipulación de la vía urinaria, se debe descartar una uretritis, sobre todo si existe supuración uretral, o una prostatitis, si la infección es recurrente.

Se habla de **ITU complicada** cuando afecta a pacientes con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación de la vía urinaria, sonda vesical permanente, ERC, diabetes, anomalías metabólicas, inmunodepresión o presencia de microorganismos multirresistentes (tabla 1). Los pacientes diabéticos son más susceptibles a la progresión de la infección al parénquima renal, especialmente en la ITU por enterobacterias<sup>14</sup> y cuando existen factores de riesgo asociados como edad avanzada, proteinuria, bajo índice de masa corporal, ERC, neuropatía autonómica y antecedente de ITU recurrente<sup>15</sup>. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son esenciales para evitar complicaciones que provoquen el deterioro de la función renal<sup>16,17</sup>.

La **pielonefritis aguda** se debe sospechar ante la presencia de fiebre, escalofríos, afectación del estado general, dolor lumbar o puñopercusión positiva y náuseas o vómitos, con menor frecuencia. Alrededor del 30% de los pacientes con cistitis padecen infección silente del parénquima renal, sobre todo varones y mujeres embarazadas, menores de 5 años, diabéticos, inmunodeprimidos, pacientes con ERC, anomalía anatómica o funcional de las vías urinarias o ITU por *Proteus*. La pielonefritis aguda

**Tabla 1.** Factores que definen a la ITU complicada.

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anomalías estructurales</b>                                                                                                                                                                                                                                    |
| Obstrucción del tracto urinario, prostatitis, litiasis renoureteral, procedimientos de derivación urinaria, infección quística renal, catéteres urinarios, sonda vesical, reflujo vesicoureteral, vejiga neurógena, absceso renal, fístulas en el tracto urinario |
| <b>Anomalías metabólicas</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Diabetes, embarazo, insuficiencia renal                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Alteraciones de la inmunidad</b>                                                                                                                                                                                                                               |
| Trasplante de órganos sólidos, neutropenia, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas                                                                                                                                                                            |
| <b>Patógenos inusuales o multirresistentes</b>                                                                                                                                                                                                                    |
| Hongos, <i>Mycoplasma</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otras bacterias resistentes, productoras de BLEE y carbapenemasas, bacterias formadoras de cálculos ( <i>Proteus</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> ).                                          |



suele presentar leucocitosis con desviación a la izquierda y bacteriemia en el 20-30% de los casos, de los que una tercera parte da lugar a *shock* séptico. Se puede deteriorar la función renal por sepsis, endotoxemia, hipotensión e hipoperfusión renal<sup>18</sup>.

La **pielonefritis crónica** se origina en pacientes con alteraciones anatómicas importantes, como uropatía obstructiva, cálculos de estruvita o, más frecuentemente, reflujo vesicoureteral, que se da en el 30-45% de los niños con infecciones sintomáticas<sup>19</sup>. Esta infección crónica parcheada y con frecuencia bilateral de los riñones produce atrofia y deformación calicial, con cicatrización del parénquima suprayacente, y constituye, junto a la nefritis intersticial crónica y proporcionalmente al aumento de edad, la etiología de la ERC terminal en el 11-28,6% de los pacientes en TRS con diálisis o trasplante renal, según los últimos datos disponibles del Registro Español de Enfermos Renales<sup>20</sup>.

## Etiología microbiana de la ITU en la ERC

Los microorganismos patógenos que pueden ocasionar ITU son muy variados y provienen de todos los estamentos del reino biológico: bacterias, hongos, virus y parásitos.

La infección es bacteriana y monomicrobiana en más del 95% de los casos; el resto se encuentra en pacientes hospitalizados, instrumentalizados o intervenidos quirúrgicamente por patología urológica, con vejiga neurógena y/o portadores de sonda urinaria permanente<sup>21</sup>.

La etiología de la ITU varía dependiendo del tipo de infección, la existencia de factores predisponentes, los tratamientos antimicrobianos previos y el ámbito de adquisición (comunitario o nosocomial). La mayoría de episodios están producidos por microorganismos que provienen del colon y, por tanto, la microbiota fecal del paciente condiciona en gran medida la etiología de la ITU; el resto tiene una etiología exógena, por microorganismos introducidos en las vías urinarias durante su manipulación. La pielonefritis aguda de origen hematógeno es rara y suele estar producida por *Staphylococcus aureus* y levaduras.

La ITU en los pacientes con ERC presenta una etiología microbiana similar a la del resto de la población, con predominio de los bacilos gramnegativos sobre los cocos grampositivos<sup>22</sup>. Sin embargo, la frecuencia de cocos grampositivos y levaduras en la ITU de los pacientes con ERC es mucho más elevada que en la población general. A modo de referencia, en una revisión de 21.083 urocultivos positivos de pacientes procedentes del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz (España), encontramos un 24,9% de ITU por cocos grampositivos y un 6% por levaduras en pacientes con ERC en relación con un 7,9% y un 1,7% en la población general, respectivamente (tabla 2). Otro hecho importante es que en los pacientes con ERC aumenta la frecuencia de infecciones mixtas y de microorganismos resistentes a los antimicrobianos convencionales<sup>22</sup>. En el caso de nuestra serie se halló un 6,4% de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y un 7,3 y 9,1% de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE y carbapenemasas, respectivamente.

*Escherichia coli* es el microorganismo implicado con más frecuencia en cualquier tipo de paciente, tanto en el medio hospitalario como en el extrahospitalario, y en la ITU complicada y no complicada<sup>23,24</sup>. Su frecuencia es menor en pacientes tratados y en infecciones crónicas, a expensas de otros microorganismos oportunistas en presencia de comorbilidad, antibioterapia, inmunosupresión, instrumentación urológica y maniobras quirúrgicas. La existencia de factores de colonización en *E. coli*, como los pili o fimbrias, con gran afinidad por los glucoesfingolípidos P1 de las células del epitelio uretral, le confiere una mayor adherencia y una rápida invasión de las vías urinarias, aunque no todas las cepas poseen la misma capacidad para infectar el aparato urinario. En *E. coli* se han identificado cuatro grupos filogenéticos a los que se denomina A, B1, B2 y D. Las cepas de *E. coli* patógenas extraintestinales, entre las que se incluyen las uropatógenas, derivan principalmente del grupo B2 y en menor medida del D y albergan genes que codifican factores extraintestinales de virulencia. Los aislados de *E. coli* del grupo B2 producen el 69% de las cistitis, el 67% de las pielonefritis y el 72% de las sepsis urinarias<sup>24</sup>.



**Tabla 2.** Etiología microbiana de la ITU en ERC vs sin ERC.\*

| Microorganismos                     | 699<br>pacientes con ERC |                | 20.384<br>pacientes sin ERC |                |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
|                                     | Número                   | Porcentaje (%) | Número                      | Porcentaje (%) |
| <i>Escherichia coli</i>             | 296                      | 42,35          | 13.123                      | 64,38          |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 55                       | 7,87           | 1.554                       | 7,62           |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 46                       | 6,58           | 1.017                       | 4,99           |
| <i>Proteus mirabilis</i>            | 28                       | 4,01           | 1.628                       | 7,99           |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | 25                       | 3,58           | 278                         | 1,36           |
| <i>Morganella morganii</i>          | 14                       | 2              | 292                         | 1,43           |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>       | 6                        | 0,86           | 227                         | 1,11           |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>      | 6                        | 0,86           | 211                         | 1,03           |
| <i>Citrobacter freundii</i>         | 5                        | 0,72           | 3                           | 0,01           |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 2                        | 0,29           | 94                          | 0,46           |
| <b>Total bacilos gramnegativos</b>  | 483                      | 69,1           | 18.427                      | 90,4           |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | 89                       | 12,73          | 1.042                       | 5,11           |
| <i>Enterococcus faecium</i>         | 26                       | 3,72           | 26                          | 0,13           |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>   | 24                       | 3,43           | 166                         | 0,81           |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>     | 14                       | 2              | 159                         | 0,78           |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | 9                        | 1,29           | 123                         | 0,6            |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 7                        | 1              | 85                          | 0,42           |
| <i>Staphylococcus coagulasa (-)</i> | 5                        | 0,72           | 16                          | 0,08           |
| <b>Total cocos grampositivos</b>    | 174                      | 24,89          | 1.617                       | 7,93           |
| <i>Candida albicans</i>             | 36                       | 5,15           | 300                         | 1,47           |
| <i>Candida glabrata</i>             | 4                        | 0,57           | 28                          | 0,14           |
| <i>Candida parapsilosis</i>         | 2                        | 0,29           | 12                          | 0,06           |
| <b>Total levaduras</b>              | 42                       | 6,01           | 340                         | 1,67           |

\*Datos procedentes del Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

En los pacientes con ERC aumenta la frecuencia de la ITU producida por otros bacilos gramnegativos del grupo de las enterobacterias diferentes a *E. coli*, como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii* y *Citrobacter freundii*, junto con *Pseudomonas aeruginosa*, generalmente presente en pacientes portadores de catéteres de Foley y en infecciones complicadas. En la serie mencionada hemos observado una mayor proporción de ITU por *Proteus mirabilis* en la población general y un ligero predominio de *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter baumannii* y *Serratia marcescens*. Con respecto a los cocos grampositivos, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*,

*Streptococcus agalactiae* y las diversas especies de *Staphylococcus* constituyen, en los pacientes con ERC, la etiología de la ITU no producida por bacilos gramnegativos, con una frecuencia claramente superior a la población general<sup>25</sup>. Igual sucede con las levaduras, sobre todo con la especie *Candida albicans*, responsable de ITU en pacientes inmunodeprimidos, más aún diabéticos y aquellos que presentan catéteres permanentes<sup>26</sup>.

Mención especial merecen las cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas. La resistencia a carbapenemes puede

deberse a la producción de carbapenemasas o bien de enzimas que alteran la acción de los carbapenemes en asociación con otros mecanismos como pueden ser alteraciones de la permeabilidad de la pared de la cepa, por modificaciones en sus porinas<sup>27,28</sup>. Los pacientes con ERC presentan con mayor frecuencia uno o varios factores de riesgo para desarrollar infecciones por cepas BLEE (+) como son la diabetes, el uso de sondas urinarias o catéteres vasculares, el tratamiento con hemodiálisis y el uso previo de cefalosporinas de amplio espectro y quinolonas<sup>29</sup>. Además, las cepas productoras de BLEE son a menudo resistentes a otros grupos de antimicrobianos, incluyendo aminoglucósidos y fluorquinolonas, lo que limita más las posibilidades de tratamiento<sup>30</sup>.

## Diagnóstico de la ITU

El diagnóstico de una ITU se establece habitualmente por la sintomatología y la presencia de leucocitos, nitritos, esterasa leucocitaria y bacterias en el sedimento urinario. Si bien las guías no recomiendan este método en población general salvo en casos dudosos, recurrencia sintomática u opciones terapéuticas limitadas por intolerancias o alergias a antibióticos<sup>31</sup>, en población con ERC esta sospecha debe ser confirmada, si es posible, por la demostración del agente etiológico mediante urocultivo<sup>32</sup>, dado el mayor riesgo de multirresistencias en esta población.

**Urocultivo.** El urocultivo constituye un método de estudio de la ITU que no ha sido desbancado por las técnicas automatizadas. Es imprescindible para distinguir una contaminación accidental de una bacteriuria significativa. Se realiza teniendo en cuenta el sedimento urinario y/o la tinción de Gram de una gota de orina sin centrifugar.

El urocultivo va encaminado al aislamiento del mayor número de microorganismos con el menor número de medios de cultivo; se recomienda el uso mínimo de dos placas: una de agar sangre o agar chocolate, para la estimación cuantitativa de la bacteriuria mediante el recuento de colonias, y otra de un agar selectivo lactosado (de MacConkey), para la diferenciación de enterobacterias y otros bacilos gramnegativos.

La mayoría de las ITU presentan recuentos bacterianos iguales o superiores a 100.000 UFC/ml, pero un 20% tiene recuentos entre 1.000 y 100.000 UFC/ml<sup>33</sup>. La apreciación cuantitativa de la bacteriuria está sujeta a numerosos factores circunstanciales: recogida de la orina, condiciones fisicoquímicas de la misma, rapidez del examen, presencia de microorganismos lábiles y circunstancias del paciente y de la infección. Se pueden considerar las siguientes situaciones:

- En orinas obtenidas por punción suprapúbica o nefrostomía, cualquier recuento es indicativo de infección.
- La bacteriuria entre 1.000 y 10.000 UFC/ml apunta a una contaminación, sobre todo si es de flora mixta. Algunos microorganismos, como *Staphylococcus* y *Candida*, deben valorarse con recuentos bajos.
- Entre 10.000 y 100.000 UFC/ml de un único microorganismo debe sospecharse una ITU. La repetición del cultivo, la presencia de leucocituria y la sintomatología ayudan a la correcta interpretación. Un cultivo repetido con más de 50.000 UFC/ml del mismo microorganismo confirma la ITU.
- Recuentos iguales o superiores a 100.000 UFC/ml son indicativos de ITU. Las infecciones mixtas son raras y, generalmente, producto de una mala recogida de la muestra, salvo en pacientes con catéteres permanentes o anomalías anatómicas.

El urocultivo puede ser negativo o de dudosa valoración en los siguientes casos: ITU por microorganismos con exigencias de cultivo, presencia de formas L, prostatitis, uretritis, pielonefritis crónica y recidivante, obstrucción urinaria por litiasis, aumento de la diuresis, micción anterior reciente y presencia de antimicrobianos en la orina.

**Diagnóstico de ITU en pacientes con ERC.** Como se ha mencionado, los pacientes con ERC en cualquier estadio, así como los trasplantados renales, presentan diferentes grados de inmunosupresión que obligan a estar alerta sobre la posible aparición de una ITU complicada. En el caso de una ITU con fiebre, es

necesario descartar la elevación de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, como datos adicionales de gravedad y marcadores de evolución. No obstante, no es infrecuente la ausencia de respuesta febril en pacientes en TRS y trasplantados renales, por lo que ante la afectación del estado general se deben realizar dichas determinaciones en este grupo de pacientes.

A diferencia de la población general, en la que la hipercogenecidad del parénquima estudiado por ecografía renal puede ser un dato sugerente de afectación del mismo con desarrollo de pielonefritis, los pacientes con ERC presentan basalmente dicha anomalía, por lo que su aparición no significará el desarrollo de esta complicación en ausencia de otros datos de la misma. Aun así, la técnica puede ser de utilidad ante la sospecha de ITU complicada por absceso renal, pielonefritis xantogranulomatosa, pielonefritis enfisematosa, litiasis coraliforme y obstrucción de la vía urinaria.

Adicionalmente se han de tener en cuenta las siguientes particularidades del diagnóstico de ITU en pacientes con ERC:

- Es elevada la prevalencia de diabetes en población con ERC y puede ser escasa la sintomatología en su presencia.
- Los pacientes en hemodiálisis a menudo son pacientes anúricos, por lo que la sintomatología puede reducirse a dolor suprapúbico. Asimismo, se debe sospechar la presencia de ITU en paciente anúrico en hemodiálisis que súbitamente recupera la micción espontánea.
- En diálisis peritoneal, el diagnóstico de ITU debe acompañarse de una actitud vigilante sobre la eventual aparición de peritonitis como complicación de la misma.

## Tratamiento de la ITU en la ERC

El tratamiento de la ITU se basa en dos pilares fundamentales: la instrucción adecuada del paciente y la vigilancia bacteriológica. Aparte de prescri-

bir antimicrobianos, deben establecerse medidas para la prevención de la ITU: ingesta hídrica adecuada, micciones frecuentes, vaciamiento completo de la vejiga (prensa abdominal), medidas higiénicas tras la defecación y profilaxis antibiótica previa a la manipulación (cistografía, flujometría, dilatación uretral, recambio de doble J, etc.).

En el tratamiento antimicrobiano hay que considerar la variabilidad etiológica y las circunstancias que predisponen a la infección, así como las diferentes formas clínicas de la misma, que comportarán unas pautas de tratamiento especiales en cada caso. La finalidad principal del tratamiento es erradicar el microorganismo de la totalidad del tracto urinario, teniendo en cuenta si se trata de una ITU simple o complicada en la que se encuentra afectado el mecanismo de vaciamiento urinario o bien existen cuerpos extraños.

El tratamiento antimicrobiano se administra bajo las siguientes recomendaciones:

- Se aconseja la vía oral.
- Se prefieren los antibióticos bactericidas frente a los bacteriostáticos.
- No deben asociarse entre ellos, pues un microorganismo en bacteriostasis es menos sensible a un bactericida.
- Se eligen los antimicrobianos de mayor eliminación urinaria en estado activo, considerando el pH.
- Se utilizan preferentemente los de espectro de acción limitada para modificar lo mínimo la flora del paciente. En caso de reinfección, se cambiará por otro hasta conocer la orientación del antibiograma<sup>34</sup>.
- Se tendrá precaución con los antibióticos nefrotóxicos, ajustando la dosis según el aclaramiento de creatinina o, en su defecto, la tasa de filtrado glomerular estimado.
- Deben evitarse en el tratamiento empírico aquellos agentes antimicrobianos para los que las

resistencias locales sean superiores a al 20% en el caso de cistitis y al 10% en el caso de pielonefritis<sup>34</sup>.

- La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son capaces de filtrar diferentes antimicrobianos, que deben evitarse, ajustarse o administrarse tras la diálisis<sup>35</sup> (tabla 3).

No existe evidencia en la literatura médica de que el tratamiento antimicrobiano pueda prevenir las complicaciones de una ITU grave. La pobre correlación entre la gravedad de los síntomas y el riesgo de daño renal permanente, muy pequeño en cuanto a la progresión de la ERC, induce a no sobrepasar la prescripción de antibióticos más allá de la necesaria para suprimir la reacción inflamatoria aguda<sup>36</sup>.

El pH y la osmolalidad urinarias pueden influir en la eficacia antibacteriana, especialmente en la de los aminoglucósidos<sup>37</sup>. Todas las penicilinas alcanzan altas concentraciones en orina, pero ciprofloxacino tiene niveles superiores a amoxicilina con ácido clavulánico<sup>38</sup>. Ocurre lo mismo con levofloxacino, pero no con otras quinolonas como gemifloxacino y moxifloxacino, que presentan bajas concentraciones urinarias. La nitrofurantoína no está indicada en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min por su poca o nula excreción en orina<sup>39</sup>.

El tratamiento antimicrobiano de la **ITU complicada** (lo es por definición en los pacientes con ERC) se realizará con una dosis única de 3 g de fosfomicina, o bien tratamiento con nitrofurantoína durante siete días (siempre que el FG sea superior a 40 ml/min)<sup>31</sup>. Otras alternativas son siete días con amoxicilina-clavulánico o bien una fluoroquinolona (solo si las resistencias locales son bajas para estos agentes) en caso de alergia a betalactámicos<sup>40</sup>. En la pielonefritis, la elección del antibiótico está condicionada por la necesidad especial de penetración en el parénquima renal y la duración es de 10-14 días, por vía parenteral al inicio si el paciente presenta criterios de ingreso. Las quinolonas se muestran más eficaces para penetrar en el parénquima, pero no presentan actividad frente a enterococos, por lo que no se recomiendan en nuestro medio.

En pacientes con ERC y **pielonefritis adquirida en la comunidad** sin factores de riesgo específicos para colonización por enterobacterias multirresistentes se recomienda tratamiento empírico con cefuroxima o una cefalosporina de tercera generación, que será sustituida en caso de alergia por fosfomicina, o en última instancia aztreonam o un aminoglucósido (prestando especial cuidado por su nefrotoxicidad). En caso de factores de riesgo para la presencia de microorganismos multirresistentes (diabetes *mellitus*, sonda urinaria permanente, hemodiálisis) se recomienda ertapenem aunque

**Tabla 3.** Antimicrobianos dializados en diálisis peritoneal y hemodiálisis

| Antimicrobiano  |                         |                |
|-----------------|-------------------------|----------------|
| Dializados      | Parcialmente dializados | No dializados  |
| Aminoglucósidos | Cotrimoxazol            | Anfotericina B |
| Amoxicilina     | Eritromicina            | Etambutol      |
| Ampicilina      | Fluoroquinolonas        | Isoniazida     |
| Aztreonam       | Vancomicina             | Meticilina     |
| Carbenicilina   |                         | Rifampicina    |
| Cefalosporinas  |                         | Teicoplanina   |
| Fluconazol      |                         |                |
| Metronidazol    |                         |                |
| Trimetoprim     |                         |                |

otros carbapenémicos o piperacilina-tazobactam son alternativas aceptadas. En caso de alergia a penicilina la alternativa es el empleo de fosfomicina sódica intravenosa, recurriendo a amikacina como última opción bajo vigilancia estrecha de función renal por su nefrotoxicidad. (En caso de tratarse de un paciente ya en diálisis, la nefrotoxicidad no constituirá limitación para su uso a las dosis correspondientes a esta condición)<sup>31</sup>.

En el caso de **pielonefritis relacionada con la asistencia sanitaria** la primera elección es un carbapenémico con actividad antipseudomonas, o bien piperacilina-tazobactam. En pacientes alérgicos se debe considerar aztreonam, fosfomicina sódica intravenosa, amikacina en última instancia, o la asociación de estos dos últimos agentes (tabla 4). Se recomienda asociar cobertura para enterococo en pacientes con pielonefritis nosocomial y sepsis severa o riesgo de endocarditis (p. ej. por ser portador de válvula cardíaca). Tan pronto como se disponga del antibiograma se debe ajustar la antibioterapia

reduciendo la cobertura. Si a las 48-72 horas el paciente con pielonefritis está afebril y estable, se pasa a tratamiento por vía oral según antibiograma y se mantiene 10-14 días. La persistencia de la fiebre a las 72 horas del tratamiento o el empeoramiento durante el mismo puede deberse a nefritis bacteriana aguda focal, complicación supurada focal, obstrucción urinaria, necrosis papilar, pielonefritis enfisematosa y microorganismo resistente al antibiótico<sup>41</sup>. La ITU por levaduras en pacientes diabéticos o con catéteres permanentes, incluso asintomática, debe tratarse con antifúngicos (fluconazol, voriconazol, anfotericina B); habitualmente es necesaria la retirada del catéter para eliminar la fuente de infección.

Una vez finalizado el tratamiento y transcurridas 48 horas, es aconsejable realizar un cultivo control para detectar infecciones recidivantes por fallo terapéutico. Las infecciones posteriores deben considerarse para su tratamiento durante largo tiempo (reinfecciones) o el estudio de posibles lesiones pielonefríticas o patología urológica (recidivas)<sup>41,42</sup>

**Tabla 4.** Pautas de tratamiento de las ITU en ERC.

| <b>Infección del tracto urinaria (complicada por definición en ERC)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Tratamiento habitual durante 7 días (salvo con fosfomicina):<br>Fosfomicina-trometamol 3 g en dosis única<br>Nitrofurantoína (Sólo si TFG <sub>e</sub> > 40 ml/min)<br>Amoxicilina clavulánico 500/125 mg cada 8 h<br>Ciprofloxacino 250-500 mg /12 h (solo si resistências locales bajas)<br>Levofloxacino 500 mg/ 24 h (solo si resistências locales bajas) |                                                                |
| <b>Pielonefritis aguda</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                |
| Tratamiento 10 a 14 días. Vía intravenosa si criterios de ingreso. Ajustar dosis a función renal.                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |
| <b>Sin factores de riesgo de multirresistencia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                |
| No alergia a betalactámicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Alergia a betalactámicos                                       |
| Cefuroxima<br>Cefalosporina de 3ª generación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Fosfomicina<br>Aztreonam<br>Aminoglucósidos (última opción)    |
| <b>Con factores de riesgo de multirresistencia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                |
| No alergia a betalactámicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Alergia a betalactámicos                                       |
| Ertapenem<br>Piperacilina-tazobactam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Aztreonam<br>Fosfomicina sódica IV ± amikacina (última opción) |



En el caso de microorganismos multirresistentes, el empleo de fosfomicina ha demostrado utilidad bloqueando el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana de variedad de microorganismos tanto Gram positivos como Gram negativos, y ejerciendo sinergia con otros antimicrobianos<sup>43</sup>.

## Vacunación en la ITU

Las vacunas para la ITU recurrente tienen como fin reducir el uso frecuente de antibióticos, los eventos adversos y las resistencias bacterianas, prolongando el intervalo entre infecciones o disminuyendo radicalmente su incidencia.

En un metaanálisis de Naber *et al.*<sup>44</sup> con la vacuna vaginal SolcoUrovac® y la oral Uro-Vaxom®, se observó que el número de ITU era significativamente inferior en los pacientes tratados con la vacuna oral. La vacuna vaginal era efectiva si se administraba con un ciclo de refuerzo (50% de no recurrencia frente al 14% con placebo).

Desde 2010, se encuentra disponible la vacuna bacteriana individualizada Uromune®, que se aplica por vía sublingual durante un mínimo de tres meses y que actúa como inmunomodulador para la prevención de la ITU recurrente. Contiene cuerpos enteros de bacterias seleccionadas inactivadas de los principales organismos causantes de estas infecciones: *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Proteus mirabilis*<sup>45</sup>.

Lorenzo-Gómez *et al.*<sup>46</sup> estudiaron retrospectivamente a 669 mujeres con ITU recurrente: 339 habían tomado una profilaxis antibiótica durante seis meses y 360 se habían administrado la vacuna sublingual bacteriana Uromune® durante tres meses. Todas las pacientes (100%) tratadas con antibiótico tuvieron al menos un episodio de ITU durante el período de 12 meses de seguimiento, con una media de 19 días libres de ITU y un rango de 5-300 días, mientras que solo 35 pacientes (9,7%) del grupo de Uromune® lo presentaron. La reducción de riesgo absoluto se cifró en el 90,28% y el número de pacientes necesarias para tratar fue del 1,1. Los mis-

mos autores<sup>47</sup> compararon Uromune® durante 3 meses frente a la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (200/40 mg/día) en 319 mujeres. Las 159 pacientes que tomaron Uromune® experimentaron una reducción significativa en el número de ITU comparadas con las 160 que recibieron el antibiótico (0,36 vs. 1,6, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). También se observó una reducción significativa a los 9 y 15 meses ( $p < 0,0001$ ). El número de pacientes que no tuvo ninguna ITU a los 3, 9 y 15 meses fue 101, 90 y 55 en el grupo de Uromune® y 9, 4 y 0 en el de profilaxis antibiótica.

Yang B *et al.*<sup>48</sup> trataron con Uromune® durante tres meses a 77 mujeres con ITU recurrente, de las cuales completaron el tratamiento 75, y comprobaron que el 78% de ellas no tuvo ningún episodio de ITU durante el período de seguimiento, que duró 12 meses.

No existen estudios publicados sobre el uso de la vacuna bacteriana en población con ITU y ERC. En una serie de más de 50 pacientes con ITU recurrente y ERC, tratados con la vacuna bacteriana en nuestro centro, el Hospital La Mancha-Centro de Alcázar de San Juan (Ciudad Real, España), se observó que, al cabo de dos años, una quinta parte de los sujetos no había vuelto a tener ninguna ITU y el número de episodios se había reducido en dos tercios.

No obstante, los resultados de los ensayos clínicos han demostrado eficacia limitada, pero son muy escasos para obtener conclusiones<sup>49</sup>. Son necesarios más estudios en población con ERC para valorar los beneficios de la vacunación sublingual para prevenir ITU y la eficacia de la ampliación de la duración de la vacunación a seis meses, debido a los factores predisponentes y concomitantes para la aparición de ITU y la respuesta disminuida a otras vacunas en estos pacientes<sup>50</sup>.

## Otros tratamientos para la ITU

El fruto y las hojas del arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon*) han sido utilizados para la prevención de la ITU (cistitis y uretritis) por su efecto antioxidante. Debido a las resistencias bacterianas



y la frecuencia de ITU recurrente, existe un interés creciente en su uso, pero los estudios realizados no muestran suficiente evidencia por la elevada tasa de abandono del tratamiento debido a su baja aceptabilidad a largo plazo<sup>37-39</sup>.

## Conclusiones

La población con ERC presenta una elevada prevalencia de factores de riesgo para la ITU, que aparece con mayor frecuencia cuanto más avanzado es el estadio de enfermedad renal, lo que a su vez contribuye a la progresión de la misma. A la hora de instaurar el tratamiento, se han de tener en cuenta la necesidad de ajuste de dosis de los antibióticos al filtrado glomerular, el empleo de alternativas no nefrotóxicas y la mayor frecuencia de enterobacterias y microorganismos multirresistentes en este grupo poblacional. Son precisos estudios específicos para comprobar la eficacia y seguridad de tratamientos alternativos y vacunas que minimicen el empleo de antibioterapia y con ello el problema de las multirresistencias en este tipo de pacientes.

## Agradecimientos

Al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y al Dr. Pedro García Martos, de dicho centro, por los datos facilitados.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

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

### Confidencialidad de los datos

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

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

## Referencias

1. Ll. A. Localización de las infecciones. Prevalencia de las infecciones en los hospitales españoles. Estudio EPINE. Resultados de los estudios de 2004, 2005, 2006 y 2007 y evolución 1990-2007: 18 años. *Medicina Preventiva* 2008;14:22-6.
2. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international* 2012;(Suppl) 2013(3 (1)):1-308.
3. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney international* 2000;58(4):1758-64. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2000.00337.x>
4. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13(3):199-204. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.04.004>
5. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried L, Sarnak MJ, et al. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(3):356-63. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.07.012>
6. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2009;54(1):24-32. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.005>
7. McDonald HI, Thomas SL, Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4(4):e004100. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004100>
8. Cheikh Hassan HI, Tang M, Djurdjev O, Langsford D, Sood MM, Levin A. Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality. *Kidney Int* 2016;90(4):897-904. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.013>
9. Ching C, Schwartz L, Spencer JD, Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun 13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04269-9>.
10. Kara E, Sakaci T, Ahbap E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. Posttransplant Urinary Tract Infection Rates and Graft Outcome in Kidney Transplantation for End-Stage Renal Disease Due to Reflux Nephropathy Versus Chronic Glomerulonephritis. *Transplant Proc*. 2016 Jul-Aug; 48(6):2065-71.
11. Ito K, Goto N, Futamura K, Okada M, Yamamoto T, Tsujita M, et al. Death and kidney allograft dysfunction after bacteremia. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(2):309-15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1155-6>
12. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):336. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1128-0>
13. Lee JR, Bang H, Dadhanian D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation* 2013;96(8):732-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182a04997>
14. Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(1):49-53. Available from: <https://doi.org/10.1097/00001432-200502000-00009>
15. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(6):744-9. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.6.744>
16. Dalet F BE, De Cueto M, Santos M, De la Rosa M. La infección urinaria. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Procedimientos en Microbiología Clínica* 2003;14.
17. Andreu Domingo A CJ, Coira Nieto A, Lepe Jiménez JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Procedimientos en Microbiología Clínica* 2010;14.

18. Neumann I, Moore P. Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. *BMJ Clin Evid* 2014;2014.
19. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):739-44. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000053416.93518.63>
20. Informe de diálisis y trasplante de 2015. XLVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología; Oviedo 2016.
21. Pigrau C. [Nosocomial urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31(9):614-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.015>
22. Ho HJ, Tan MX, Chen MI, Tan TY, Koo SH, Koong AYL, et al. Interaction between Antibiotic Resistance, Resistance Genes and Treatment Response for Urinary Tract Infections in Primary Care. *J Clin Microbiol*. 2019 Jun 26. pii: JCM.00143-19. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00143-19>
23. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):303-32. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(03\)00004-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(03)00004-7)
24. Roberts JA. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26(4):753-63. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70216-0](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70216-0)
25. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J, Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial I. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect* 2001;7(10):532-42. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00324.x>
26. Rishpana MS, Kabbir JS. Candiduria in Catheter Associated Urinary Tract Infection with Special Reference to Biofilm Production. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):DC11-3. Available from: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13910.6690>
27. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodriguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(6):534-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.012>
28. Mena A, Plasencia V, Garcia L, Hidalgo O, Ayestaran JJ, Alberti S, et al. Characterization of a large outbreak by CTX-M-1-producing *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms leading to in vivo carbapenem resistance development. *J Clin Microbiol* 2006;44(8):2831-7. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00418-06>
29. Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(5):671-83. Available from: <https://doi.org/10.1586/14787210.6.5.671>
30. Lopez-Cerero L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 Suppl 4:10-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70169-7](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70169-7)
31. De Cueto M, Aliaga L, Alos JJ, Canut A, Los-Arcos I, Martinez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.005>
32. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1150-8. Available from: <https://doi.org/10.1086/383029>
33. Kass EH, Finland M. Asymptomatic infections of the urinary tract. *J Urol* 2002;168(2):420-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005392-200208000-00004>
34. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis* 2013;13:19. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-19>
35. Infectious Lamarche C, Iliuta IA, Kitzler T. Disease Risk in Dialysis Patients: A Transdisciplinary Approach. *Can J Kidney Health Dis*. 2019 Apr 29;6. Available from: <https://doi.org/10.1177/2054358119839080>

36. Chiu PF, Huang CH, Liou HH, Wu CL, Wang SC, Chang CC. Long-term renal outcomes of episodic urinary tract infection in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2013;27(1):41-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.08.005>
37. Papapetropoulou M, Papavassiliou J, Legakis NJ. Effect of the pH and osmolality of urine on the antibacterial activity of gentamicin. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(6):571-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/12.6.571>
38. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(8):949-55. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.293.8.949>
39. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):106-11. Available from: <https://doi.org/10.1345/aph.1R352>
40. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283(12):1583-90. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.283.12.1583>
41. Grabe M B-JT, Botto H, Wulft B, Çek M, Naber KG, et al. UTIs in renal insufficiency, transplant recipients, diabetes mellitus and immunosuppression. Guidelines on urological infections. Guidelines of the European Association of Urology Arnhem, The Netherlands. 2011:45-56. Available from: <https://doi.org/10.1086/320900>
42. Snyderman DR. Posttransplant microbiological surveillance. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 1:S22-5. Available from: <https://doi.org/10.1086/320900>
43. Seroy JT, Grim SA, Reid GE, Wellington T, Clark NM. Treatment of MDR urinary tract infections with oral fosfomycin: a retrospective analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2563-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw178>
44. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(2):111-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011>
45. Benito-Villalvilla C, Cirauqui C, Díez-Rivero CM, Casanovas M, Subiza JL, Palomares O. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol* 2017;10(4):924-35. Available from: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.112>
46. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Cenador MB, Viseda-Rodríguez ÁJ, Martín-García I, Sánchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2015;5:50. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00050>
47. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Criado FJ, Miron-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, et al. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J* 2013;24(1):127-34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1853-5>
48. Yang B, Foley S. First experience in the UK of treating women with recurrent urinary tract infections with the bacterial vaccine Uromune®. *BJU Int* 2018; 121(2):289-292. Available from: <https://doi.org/10.1111/bju.14067>
49. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*. 2007;177(4):1349-53; quiz 591. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.093>
50. Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. *Mol Immunol*. 2019 Apr; 108:56-67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>

## Utilidad de la terapia de acuaféresis *Aquapheresis: ¿works?*

© Diana Ávila Reyes<sup>1</sup>, Andrés Bernal<sup>2</sup>, © José Fernando Gómez<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología, Departamento Medicina Crítica, Empresa Social del Estado Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Colombia.

<sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Departamento Medicina Crítica, Clínica Los Rosales, Pereira, Colombia.

### Resumen

La terapia de acuaféresis ha sido estudiada como una herramienta terapéutica para pacientes con sobrecarga de volumen refractaria al tratamiento con diuréticos de asa. Su objetivo principal es mitigar el impacto clínico de esta sobrecarga en los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada y SCR, reconociendo de esta manera los balances acumulados positivos en los pacientes críticamente enfermos como un factor independiente de mortalidad. Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos científicas sobre la terapia de acuaféresis. Se incluyeron guías de manejo, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metanálisis. Las bases bibliográficas que arrojaron resultados relevantes fueron Web of Sciences, Scopus, PubMed y SciELO y en total se encontraron 47 referencias bibliográficas publicadas entre 2005 y 2017. La acuaféresis es una terapia de ultrafiltración patentada que mejora la sobrecarga refractaria en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Hay brechas en el conocimiento en relación a su costo-efectividad, a los eventos adversos graves que se le atribuyen y a los candidatos que beneficia, por tanto, se requieren más estudios de calidad para llegar a conclusiones sólidas. Hasta el momento no hay evidencia contundente que respalde el uso sistemático y rutinario de la terapia de acuaféresis en las unidades de cuidado intensivo.

**Palabras clave:** ultrafiltración, falla cardiaca, sobrecarga fluidos, síndrome cardiorrenal, injuria renal aguda, diálisis, terapia extracorpórea, cuidado crítico.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.365>

### Abstract

The therapy of Aquapheresis has been studied as a therapeutic tool for patients with volume overload refractory to treatment with ASA diuretics, whose main objective is to mitigate the clinical impact of the same in patients with decompensated heart failure and cardiorenal syndrome, recognizing positive cumulative balances in critically ill patients as a factor regardless of mortality. A search was made in the main scientific databases for review articles, and studies that included the Aquapheresis strategy. Bibliographic references were found in databases from 2005 to 2017. Aquapheresis therapy is a patented ultrafiltration therapy aimed at improving refractory overload in patients with congestive heart failure. There are gaps in knowledge regarding cost-effectiveness therapy, real adverse event relationships attributable to it and candidates will benefit, and we believe that more quality studies are required to reach solid conclusions. So far there is no compelling evidence to support Aquapheresis therapy to implement its routine and routine use of the ICU.

**Keywords:** Ultrafiltration, heart failure, fluid overload, cardiorenal syndrome, acute kidney injury, dialysis, extracorporeal, critical care.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.365>



**Citación:** Ávila Reyes D, Bernal A, Gómez JF. Utilidad de la terapia de acuaféresis. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):84-96. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.365>

**Correspondencia:** Diana Ávila Reyes, [diana.avila@utp.edu.co](mailto:diana.avila@utp.edu.co)

**Recibido:** 20.06.19 • **Aceptado:** 18.10.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19

## Introducción

La acuaféresis es una terapia de ultrafiltración (UF) diseñada para eliminar sobrecarga de líquidos. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome cardiorrenal (SCR) se ha estudiado como una estrategia terapéutica para restablecer el equilibrio; lograr la euvolemia de una manera segura, efectiva y predecible, y disminuir la estancia hospitalaria y las rehospitalizaciones por descompensación aguda y mortalidad. De igual forma, ha sido comparada con las medidas farmacológicas convencionales, principalmente los diuréticos de asa, para determinar su eficacia en estos mismos aspectos.

En el presente artículo de revisión se realiza una recopilación de la literatura médica actualmente disponible con el fin de analizar los beneficios y limitaciones de la terapia de acuaféresis.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos científicas sobre la terapia de acuaféresis. Se incluyeron guías de manejo, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se incluyeron todos los artículos en los cuales se mencionaran estrategias de UF para el manejo de la sobrecarga hídrica y aquellos que implementaran terapia de acuaféresis en pacientes adultos. Se excluyeron los artículos realizados en población pediátrica y obstétrica.

## Resultados

Las bases bibliográficas que arrojaron resultados relevantes fueron Web of Sciences, Scopus, PubMed y SciELO y en total se encontraron 47 referencias bibliográficas publicadas entre 2005 y 2017.

### Epidemiología

La incidencia de la injuria renal aguda (IRA) depende de la definición utilizada, sin embargo esta es una afección que puede alcanzar tasas del 44 %

en pacientes hospitalizados<sup>1</sup> y que en las unidades de cuidado intensivo (UCI) puede ascender al 60 %, siendo el choque séptico (50 %) y la sepsis (20 %) las principales causas.

Cerca del 6 % de los pacientes con sepsis que desarrollan IRA requieren algún tipo de terapia de soporte renal, lo que la constituye en un evento con alto riesgo de morbilidad y malos resultados a corto y largo plazo<sup>2,3</sup>. Asimismo, se estima que las tasas de mortalidad asociadas a la IRA en pacientes en choque séptico que tiene terapia dialítica ascienden al 80 %<sup>4</sup>.

De otro lado, en EE. UU. se registran más de 1 millón de hospitalizaciones al año por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)<sup>5</sup>, encontrando que el 82 % de los pacientes hospitalizados por esta causa presentan algún grado de disfunción renal en las primeras 48 horas de su ingreso, lo que demuestra que existe un complejo diálogo cruzado entre ambos órganos<sup>6,7</sup>.

### Síndrome cardiorrenal

El término “síndrome cardiorrenal” se propuso en la década de 1940 para describir las interacciones bidireccionales entre el corazón y el riñón<sup>8</sup>, se define como un estado de desregulación avanzada entre estos dos órganos y está mediado por mecanismos de compensación que se vuelven insuficientes y deletéreos y generan repercusiones a nivel sistémico<sup>9</sup>.

En el año 2008, el grupo *Acute Dialysis Quality Initiative Group* realizó una conferencia para definir el SCR; allí esta patología se clasificó en cinco tipos según el tiempo y el órgano primario afectado<sup>10</sup>: tipo 1, SCR agudo; tipo 2, SCR crónico; tipo 3, síndrome renocardiaco agudo; tipo 4, síndrome renocardiaco crónico, y tipo 5, SCR secundario. Algunos ejemplos de este último son la diabetes *mellitus* y la sepsis, las cuales producen simultáneamente disfunción cardíaca y renal. Como una demostración de la interacción significativa entre el corazón y los riñones, la disfunción o lesión de un órgano a menudo contribuye a la disfunción o lesión del otro<sup>11</sup>.



## Fisiopatología del SCR

Desde el punto de vista fisiopatológico, el SCR es producto de la conexión de vías complejas, aunque la explicación convencional para su desarrollo en el contexto de un movimiento cardiocéntrico primario se centra en la incapacidad del corazón defectuoso para mantener un gasto cardiaco adecuado, lo que da como resultado una hipoperfusión prerrenal<sup>11</sup>. En este sentido, el flujo aferente renal inadecuado activa el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y el sistema nervioso autónomo mediante la regulación hacia el alza del sistema simpático y la secreción de vasopresina-arginina, lo que conlleva a la retención de líquidos y el subsecuente aumento de la precarga definido como el factor que tiene mayor impacto en el empeoramiento de la función renal y de la bomba cardíaca<sup>12</sup>. En este contexto, la presión venosa central elevada genera hipertensión venosa renal e insuficiencia del flujo sanguíneo intrarrenal y aumento de la resistencia renal, lo cual afecta ostensiblemente la tasa de filtración glomerular<sup>12-14</sup>.

Existen otros mecanismos responsables del desarrollo del SCR, por ejemplo, la activación del eje neurohumoral aumenta la reabsorción de sodio y agua a nivel tubular proximal, lo que mantiene los volúmenes plasmáticos efectivos y eventualmente resulta en oliguria y empeora la congestión<sup>11</sup>.

Existen dos mecanismos cardiovasculares que tienen efecto directo en el desarrollo y desenlace del SCR y que por tanto afectan la hemodinamia renal: la disfunción del ventrículo derecho (que genera una disminución de la precarga de la aurícula izquierda y por consiguiente del ventrículo izquierdo, con la subsecuente caída en el gasto cardiaco) y la asincronía interventricular (que afecta el ciclo cardiaco y la interacción biventricular). En la literatura se describe que hay fenómenos de interdependencia biventricular (lo que sucede en un ventrículo afecta por consiguiente al otro), pero además se plantea el modelo tricompartmental, que comprende al corazón, el pericardio y el septum interventricular. De esta forma el correcto funcionamiento cardiaco dependerá de la integridad del septum interventricular, los cambios intrapericardíacos y la presión transmural del corazón. La alteración en estos me-

canismos afecta en gran medida el volumen sistólico, el gasto cardiaco y la hemodinamia renal<sup>15</sup>.

Dentro de las vías no hemodinámicas que agravan la lesión cardíaca o renal, para la activación del sistema nervioso simpático son fundamentales la inflamación crónica, el desequilibrio en la proporción de especies reactivas de oxígeno y/o producción de óxido nítrico y la activación persistente del eje RAAS<sup>16</sup>. En modelos experimentales se ha encontrado una elevación en los niveles del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) que tiene efectos cardiopresivos directos, los cuales se traducen en una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). De otro lado, la denominada cardiomiopatía urémica se caracteriza por el desarrollo de remodelamiento miocárdico, con una carga significativa de hipertrofia del ventrículo izquierdo, en la cual se ha demostrado que el factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23) tiene un efecto causal independiente<sup>17</sup>.

Debido a que la hipertrofia del ventrículo izquierdo se asocia a una reducción en la densidad capilar en el endocardio central, es posible que la isquemia microvascular desempeñe un papel en la progresión de la cardiopatía urémica. Por su parte, la congestión venosa periférica causa un estiramiento endotelial, lo que genera la conversión del endotelio vascular de un fenotipo proinflamatorio a uno inactivo y destaca la importancia de la descongestión en la historia natural del SCR, más allá de sus efectos hemodinámicos<sup>11</sup>.

Finalmente, hay datos que surgen que las células dendríticas juegan un papel en la activación de las respuestas inmunes adaptativas en el contexto del SCR. Los datos reportados pueden representar una herramienta útil en futuros estudios que permitan entender mejor los diferentes mecanismos que subyacen a la presentación fisiopatológica del síndrome y, de esta manera, desarrollar alternativas para reducir el curso del SCR crónico<sup>18</sup>.

## Impacto de la sobrecarga hídrica

La sobrecarga hídrica se ha descrito como un factor de mortalidad en pacientes críticamente en-

fermos<sup>19-24</sup>, pero también tiene un importante impacto en las readmisiones de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que se ha estimado que cerca del 90 % de los que ingresan por urgencias presentan signos y síntomas relacionados con esta sobrecarga y, una vez se reciben el alta, se calcula que el 25 % reingresa en los primeros 30 días y el 50 % en los primeros 60 días por sintomatología relacionada<sup>25</sup>.

Diversos estudios han reportado que la sobrecarga de volumen tiene relación directa con menor probabilidad de recuperación de la función renal, con mayor probabilidad de necesidad de inicio de terapia de soporte renal y con el desarrollo de eventos adversos en casi todos los órganos y sistemas. El estudio de Shen *et al.*<sup>20</sup>, publicado en 2017 y derivado del análisis de una base de datos de monitoreo multiparamétrico inteligente en UCI, incluyó 2.068 pacientes y encontró que entre más negativo era el balance acumulado de líquidos y menor era la ingesta de estos, mejores eran los resultados en términos de mortalidad con significancia estadística, lo cual va en concordancia con la literatura.

### Manejo de la sobrecarga

Con el fin de mitigar la sobrecarga de volumen, los diuréticos han sido considerados como la piedra angular del tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardíaca; en las guías europeas para tratar esta condición su uso es una recomendación en el manejo de esta sobrecarga<sup>26</sup>. No obstante, se ha encontrado que tales medicamentos presentan ciertas desventajas en su uso rutinario, ya que los cambios de volumen intravascular que producen son impredecibles; asimismo, se ha reconocido ampliamente que los diuréticos de asa en el entorno de IRA se relacionan con un empeoramiento de la función renal relacionada con hipovolemia, lo cual desemboca en un aumento exponencial de la activación neurohormonal con las implicaciones que esta conlleva dentro del ciclo<sup>11</sup>.

El uso de diuréticos en dosis altas también se relaciona con desequilibrio hidroelectrolítico y de ácido base, y con una eficiencia reducida debido a que cerca del 40 % de los pacientes pueden tener

resistencia diurética, definida como el fracaso para lograr la reducción de los edemas a pesar de una dosis completa de diurético del asa (fundamentalmente 240 mg de furosemida o dosis tope de sus equivalentes), una fracción excretada de sodio (FeNa) <100 mmol/24 horas o una cantidad de sodio excretado como porcentaje de filtrado <0.2 %<sup>11</sup>.

Dentro de las múltiples causas de la resistencia diurética se incluyen mala adherencia a la terapia con medicamentos, restricción de la dieta, problemas farmacocinéticos y aumentos compensatorios de la reabsorción de sodio en sitios de la nefrona que no están bloqueados por el diurético<sup>11</sup>. Felker *et al.*<sup>27</sup> reportan que los pacientes que ya vienen consumiendo de manera crónica diuréticos de asa requieren dosis 2,5 veces más altas para el manejo de su condición aguda.

De igual forma, existe una serie de eventos fisiopatológicos directos e indirectos que explican esta resistencia diurética y en relación a este riesgo se han desarrollado algoritmos para mitigarla<sup>28,29</sup>; sin embargo, el porcentaje elevado de pacientes que no responden a esta terapia ha suscitado la necesidad de desarrollar otras herramientas terapéuticas como la UF.

Según las guías de manejo de falla cardíaca, la UF puede ser considerada para pacientes con congestión refractaria que no respondan a tratamientos diuréticos (IIB: *recomendación débil, evidencia moderada calidad*) y se debe considerar la terapia de reemplazo renal para pacientes con sobrecarga de volumen refractaria e insuficiencia renal aguda (IIA: *recomendación débil, evidencia de alta calidad*)<sup>26</sup>.

Considerando la necesidad insatisfecha para el manejo de la sobrecarga, en una revisión sobre terapias de UF extracorpórea, Constanzo *et al.*<sup>30</sup> incluyen los estudios que han utilizado la terapia de acuaféresis para mejoría de la sobrecarga de volumen y afirman que, en contraste con los diuréticos, la UF puede estar asociada con una descongestión más efectiva y con menos eventos cardiovasculares; no obstante, los aspectos esenciales de la UF siguen estando mal definidos y es claro que se requiere el ajuste de las tasas de UF a los signos vitales

(tensión arterial sistólica) y la función renal de los pacientes<sup>30</sup>.

### Ultrafiltración y acuaféresis

El principio que rige la terapia de acuaféresis es el transporte por convección, el cual explica que la UF ocurre en respuesta a un gradiente de presión transmembrana y depende de manera directa de factores como el coeficiente de permeabilidad, la presión transmembrana, la presión hidrostática de la sangre, el ultrafiltrado y la presión oncótica<sup>31</sup>. El principio convectivo rige la ultrafiltración lenta continua (SCUF, por su sigla en inglés) que comparte características técnicas con la acuaféresis; la diferencia radica principalmente en los flujos de bomba y en la posibilidad de iniciar la terapia de acuaféresis con un acceso venoso periférico, lo cual plantea que puede utilizarse en escenarios fuera de la UCI. La SCUF tiene algunos estudios en sobrecarga de volumen de pacientes con ICC con resultados desalentadores<sup>32</sup>.

La acuaféresis consiste en una terapia de UF diseñada para eliminar sobrecarga de líquidos con la cual se restablece el equilibrio y se logra la euvolemia de una manera segura, efectiva y predecible. En un enfoque simplificado de UF denominado Sistema Aquadex Flexflow<sup>®</sup> por su fabricante, esta terapia cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration y se caracteriza por ser una terapia que funciona con una máquina pequeña y portátil: consta de una consola que tiene características amigables para su programación y, aunque requiere personal entrenado, es relativamente fácil de usar con una programación tentativa menor a 10 minutos. En la consola de programación se puede especificar y ajustar la cantidad y la velocidad del UF con flujos de bomba (Qb) de 40 cc/min e incrementos graduales de 5 mL/min, lo cual genera una reducción gradual de la sobrecarga sin impacto clínico significativo a nivel hemodinámico ni en el equilibrio de electrolitos.

La terapia de acuaféresis presenta una ventaja importante que consiste en que puede ser conectada a un acceso venoso periférico canalizando como vía preferida la vena basílica, seguida de la vena

yugular externa o la vena antecubital; sin embargo, esto genera la duda razonable de la necesidad de ingreso a UCI y si eventualmente tendría alguna injerencia sobre posibles desenlaces en relación con complicaciones derivadas del tratamiento en esta unidad. La acuaféresis también puede ser utilizada por vía central en los accesos habituales<sup>33</sup>.

Este sistema fue diseñado para mejorar la sintomatología y los resultados clínicos de los pacientes y puede ser implementada de forma temporal (hasta 8 horas) o prolongada (>8 horas) según el grado de sobrecarga y las indicaciones clínicas, teniendo en cuenta que la vida media del filtro es de 24 horas<sup>33</sup>.

Según las características del fabricante, el volumen del circuito extracorpóreo es de 22 mL, el rango de ultrafiltrado oscila entre 0 y 500 mL/h, (incrementos de 10 en 10 mL/hora), con un volumen cebado de 50 mL y una reducida superficie de contacto entre la sangre y el sistema, lo cual asegura una pérdida de sangre mínima si el circuito se coagula y reduce las dosis requeridas de heparina. La dosis estándar de heparina no fraccionada es de 10-20 U/kg con monitoreo guiado por tiempo de coagulación activada para objetivos de 180-220 segundos<sup>33</sup>.

Durante esta terapia, la máquina extrae la sangre del paciente y se dirige al sistema pasando por una bomba y un sensor de volumen, para llegar posteriormente al hemofiltro, que consta de una membrana semipermeable que permite la extracción del volumen plasmático gracias al gradiente de presión hidrostático; esto genera la eliminación del fluido isotónico y que posteriormente la sangre ultrafiltrada retorne al paciente<sup>30,33</sup>.

Esta máquina también cuenta con un sensor de hematocrito, el cual es opcional, que sirve para monitorear y ajustar la UF. Los sensores de hematocrito en línea permiten la estimación continua de los cambios en el volumen sanguíneo durante la UF y pueden programarse para detener la extracción de líquido si el hematocrito supera un umbral establecido por el médico (por ejemplo, 5 % a 7 %) y reanudar la terapia cuando el valor del hematocrito cae por debajo del límite preespecificado, lo que indica

un llenado adecuado del volumen intravascular desde el espacio intersticial.

Sin embargo, debido a que numerosos factores como los cambios de posición del paciente pueden alterar los valores de hematocrito, se deben evaluar las variables físicas, de laboratorio y hemodinámicas de manera concomitante para determinar las tasas de UF apropiadas y la cantidad de líquido que se debe eliminar<sup>30</sup>.

### **Objetivos de eliminación de fluidos y monitoreo de la terapia de UF**

Como recomendación general, es importante que una vez que se haya elegido una tasa de UF inicial, se realice un monitoreo clínico y, si es posible, paraclínico y se hagan los ajustes pertinentes en relación con disminuir la velocidad del UF o detener la terapia, esto dado que el llenado capilar del intersticio disminuye a medida que se elimina el líquido y se podrían tener resultados desfavorables en la hemodinamia del paciente<sup>34</sup>. Aunque la tasa y la duración óptimas de la UF deben ser individualizadas, las tasas de UF >250 mL/h no se recomiendan en pacientes críticamente enfermos<sup>33</sup>.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca predominantemente derecha o con insuficiencia cardiaca con FEVI preservada (>50 %) son más susceptibles al agotamiento del volumen intravascular y solo pueden tolerar bajas tasas de UF (50-100 mL/h)<sup>26</sup>. Además, la experiencia clínica enseña que la eliminación de fluidos con métodos de diálisis extracorpórea se tolera mejor cuando se realiza con bajas tasas de UF y durante períodos prolongados<sup>33</sup>.

### **Indicaciones de la acuaféresis**

Las indicaciones actuales para el uso de la terapia de acuaféresis son sobrecargas de volumen (definidas como la presencia de más de 2 edemas periféricos, ascitis, edema pulmonar, distensión venosa yugular >7 cm o aumento de más de 5 kg), sobrecargas que cumplen criterios de refractariedad a la terapia estándar (definida por los criterios de resistencia diurética) y pacientes con SCR y en los que no se haya documentado insuficiencia renal crónica.

La terapia de acuaféresis debe evitarse en condiciones especiales como la necesidad de terapia de reemplazo renal por otras causas adicionales a sobrecarga, inestabilidad hemodinámica o hemoconcentración (Hematocrito >53 %)<sup>30,33</sup>.

Vale la pena mencionar que es necesario realizar un monitoreo de la UF que incluye la valoración clínica y paraclínica de la respuesta a la terapia. Teniendo en cuenta la baja sensibilidad y especificidad del examen físico en contraste con otras técnicas como la ecografía o la bioimpedancia, se deben implementar métodos de valoración conjuntos, sin dejar de reconocer que todas las herramientas mencionadas cuentan con limitaciones evidenciadas y que se salen del alcance de esta revisión<sup>19,30</sup>.

### **Evidencia clínica de la acuaféresis**

Aunque se tiene registro de estudios piloto previos y series de caso, fue hasta 2005 que se publicaron los primeros artículos que utilizaron el sistema Aquadex 100®; el último estudio se publicó en 2016:

El estudio de Constanzo *et al.*<sup>34</sup>, publicado en 2005, incluyó 20 pacientes y su resultado fue a favor de la UF (después de recibir dosis de diuréticos) en relación con las readmisiones hospitalarias por síntomas de ICC. Ese mismo año, Bart *et al.*<sup>35</sup> publicaron el RAPID-HF, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y multicéntrico realizado en 6 hospitales de EE. UU. con un total de 40 pacientes diagnosticados con ICC (definido como la presencia de más de 2 edemas y 1 síntoma congestivo); en dicha investigación, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de 20 sujetos: en el primero los participantes se asignaron al tratamiento usual, recibiendo una dosis media de furosemida de 160 mg con un resultado de volumen removido de 2.838 mL, y en el segundo se asignaron a la terapia de UF y se sometieron a una única sesión de 8 horas, recibiendo una dosis media de furosemida de 80 mg con un resultado secundario de volumen removido total de 4.650 mL. El resultado primario fue la pérdida peso a las 24-48 horas. En los resultados se encontró un volumen removido más marcado en los pacientes que recibieron UF, pero en términos del resultado primario la pérdida de peso después

de 24 horas fue de 2,5 kg en los tratados con UF y de 1,86 kg en los grupos de terapia farmacológica, sin alcanzar una significancia estadística ( $p=0,240$ ).

En 2007, Constanzo *et al.*<sup>36</sup> publicaron un ECA realizado en 200 pacientes que comparaba la seguridad y la eficacia de la UF versus diuréticos de asa utilizando el sistema Aquadex 100® y donde la velocidad media de eliminación fue de 241 mL/h durante 12 horas. Los pacientes recibieron diuréticos por vía intravenosa durante 24 horas, el doble de la dosis oral diaria que recibían antes de la hospitalización. El resultado primario fue la pérdida de peso y la mejoría en la escala de evaluación de la disnea a las 48 horas. Los resultados secundarios fueron pérdida neta de líquido a las 48 horas, disminución de la capacidad funcional (evaluada por caminata de 6 minutos, escala de New York Heart Association functional class y escala de Minnesota Living with Heart Failure a los 30 y 90 días) y rehospitalizaciones por ICC a 90 días. También se encontró que los pacientes sometidos a terapia de UF tenían, por un lado, menos reingresos a hospitalización producto de sobrecarga de volumen y, por el otro, mejoría en el peso, pero sin cambios significativos en la escala de disnea y con deterioro en la función renal.

Hacia el 2012, Bart *et al.*<sup>37</sup> publicaron un estudio que de nuevo buscó evaluar las diferencias entre la terapia de UF y diuréticos en relación con el nivel de creatinina y el peso corporal a las 96 horas; para esto se realizó un seguimiento durante 60 días. Este fue un ECA multicéntrico que incluyó 22 hospitales de EE. UU y Canadá, con un número de pacientes inscritos inicialmente de 15.871, es decir, hasta ese momento era el estudio más grande en relación con terapia de acuaféresis en el escenario clínico del manejo de la sobrecarga hídrica en pacientes con ICC. No obstante, solo se alcanzó el reclutamiento del 1,18 % de la muestra (188 pacientes) debido a la detención por futilidad y efectos adversos. Los pacientes tenían SCR, definido como ICC con 2 o más signos de congestión y una injuria renal aguda categorizada como KDIGO I. Es necesario mencionar que el 77 % de los participantes habían sido hospitalizados por ICC durante el año anterior y que en las características base los pacientes del grupo de UF tenían menor FEVI y un nivel más alto de

propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) que el grupo de terapia farmacológica con diuréticos de asa.

Los pacientes tratados con UF se programaron a una tasa fija de 200 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> con una duración media de 40 horas, lo cual podría ser desfavorable para quienes tenían mayor dependencia de la precarga para mantener la estabilidad hemodinámica. La terapia farmacológica fue escalonada para obtener una diuresis objetivo de 3 a 5 L/día, con una dosis media de furosemida de 120 mg/día y una duración media de 92 horas<sup>37</sup>.

Los resultados de Bart *et al.*<sup>37</sup> evidenciaron un aumento significativo en los niveles de creatinina con la terapia de UF en los primeros 7 días, pero no hubo diferencia significativa en la pérdida de peso a 96 horas. A la luz de los hallazgos, solo el 10 % de los pacientes tuvieron mejoría adecuada de los signos de sobrecarga de líquidos a las 96 horas y el 43 % de los pacientes fallecieron o fueron readmitidos por ICC dentro de los 60 días de estudio; en este mismo periodo hubo mayor mortalidad en los pacientes que se sometieron a la terapia de UF (17 %) que en los tratados con diuréticos (14 %) ( $p=0,4651$ ).

Dentro de los eventos adversos de dicho estudio<sup>37</sup>, se describe que el 72 % de los pacientes del grupo de UF presentaron problemas con el catéter, falla renal aguda funcional o hemorragia gastrointestinal ( $p=0,033$ ). No obstante, el análisis de estos resultados obliga a considerar que el 39 % de los pacientes recibieron diuréticos de forma concomitante, lo cual afecta la adjudicación de los eventos a una u otra terapia. Las conclusiones de la investigación indican que en la terapia de UF había más costos y peor función renal, además no se registraron cambios significativos en términos de mejoría de la congestión.

En el año 2013, Wen *et al.*<sup>38</sup> publican una revisión sistemática que incluyó 5 ECA, con un total de 477 pacientes, y encuentran en el resultado primario una mayor pérdida de peso a las 48 horas y una mayor remoción neta de volumen en pacientes con terapia de UF, aunque el primer resultado presentara un índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) del 51 %. En



esta revisión los eventos adversos no mostraron diferencia estadística significativa.

Un año después, Barkoudah *et al.*<sup>39</sup> publicaron un metaanálisis que incluyó 9 ECA, con un total de 613 pacientes, y encontraron una ventaja a favor de la UF en el resultado de la media de pérdida de peso, con un  $I^2=66.8\%$  y sin diferencias en resultados de cambios en creatinina y mortalidad por todas las causas. La importante heterogeneidad de este metaanálisis obedece a que dentro de los estudios evaluados hubo diferencias en el tipo de terapias; asimismo, se incluyó hemodiafiltración veno-venosa continua, hemodiafiltración intermitente y acuaféresis, y se emplearon diferentes máquinas, lo cual dificulta la correcta interpretación de los resultados.

Por último, en 2016, Constanzo *et al.*<sup>40</sup> publicaron un ECA multicéntrico realizado en EE. UU., con un número inicial de 810 pacientes con diagnóstico de ICC. El estudio fue suspendido de forma unilateral y prematura por el patrocinador, lo cual fue justificado por un reclutamiento lento cuando apenas se había alcanzado el 27,5 % de la muestra inicial. No obstante, se realizó la aleatorización de 224 pacientes en dos grupos, uno de 110 pacientes a los que se asignó sesión de UF ajustable a la función renal y a la tensión arterial sistólica, y otro de 114 pacientes a los que se les asignó terapia farmacológica. El resultado primario fue desarrollo de síntomas de ICC dentro de los 90 días y eventos cardiovasculares.

La tasa media de UF en este estudio fue de 138 mL/h y se administró durante un período más prolongado (70 horas). Dentro de los resultados secundarios se encontró una tendencia hacia un tiempo más prolongado hasta la presentación del primer evento de falla cardíaca dentro de los 90 días y menos eventos cardiovasculares en el grupo de UF, lo cual se atribuyó a que la UF restauró la respuesta del paciente al agente diurético como mecanismo clave para retrasar la recurrencia de eventos por ICC<sup>40</sup>.

No obstante, no es alentador que en el resultado primario no se presentara significancia estadística por la limitación del análisis estadístico incompleto de los datos dado el tamaño de muestra, el cual fue

insuficiente para alcanzar una potencia del 90 % con la prueba de *Log-Rank*.

De otro lado, se presentaron eventos adversos en el 31 % de los pacientes de UF, reconociéndose como graves el 14 %, los cuales incluyen desordenes cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, arresto cardíaco y, paradójicamente, mayor falla cardíaca y choque cardiogénico, además de las complicaciones derivadas del procedimiento. El análisis de la mortalidad derivada de una u otra terapia no tubo diferencia estadística y de todos los casos de muerte se encontró que el 70 % fueron por causas cardiovasculares.

En la literatura se encuentran otros dos estudios realizados en Italia: el ULTRADISCO<sup>41</sup>, que incluyó 30 pacientes que recibieron terapia de UF con la máquina PRISMA® y en el cual se evaluaron variables clínicas, biohumorales y hemodinámicas a 36 horas, y se encontró que la UF se asoció con mayor reducción del peso corporal, mejoría en los signos y síntomas de ICC, disminución de los niveles aldosterona y NT-proBNP y resistencia vascular sistémica, lo cual se traduce en mejoría de las medidas objetivas del rendimiento cardíaco; y el CUORE<sup>42</sup>, realizado en 56 pacientes con la máquina Dedyca Device® y que reportó en su resultado primario que los pacientes en terapia de UF tuvieron menos rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el seguimiento a 1 año.

En materia de costos, que es un tema que preocupa en la actualidad, existe una evidencia limitada: Bart *et al.*<sup>37</sup> concluyeron que la terapia de UF era más costosa, y Constanzo *et al.*<sup>43</sup> publicaron un estudio de análisis de costos de UF versus terapia diurética para pacientes con insuficiencia cardíaca desde la perspectiva hospitalaria en el cual reportaron un ahorro en costos por reducción de readmisiones de 3.975 dólares a 90 días en los pacientes que recibieron terapia con UF.

## Discusión

Se ha planteado que existe una relación directa entre la sobrecarga de volumen y mortalidad, de ahí



la necesidad de utilizar estrategias terapéuticas que disminuyan esta sobrecarga y mejoren los resultados clínicos de los pacientes al disminuir el peso corporal (en términos de sobrecarga), la tasa de rehospitalizaciones y el número de eventos cardiovasculares.

Tomando en cuenta el principio de resistencia diurética, la terapia de acuaféresis se ha presentado como una herramienta que permite la extracción de líquido y mejora los desenlaces clínicos, pero que requiere ser individualizada debido al riesgo de inestabilidad y complicaciones asociadas al procedimiento. Desde el año 2004 se han publicado estudios que comparan esta terapia con el manejo farmacológico convencional con el fin de evaluar eficacia y seguridad. Sin embargo, en los estudios iniciales hay limitaciones derivadas, principalmente, de las muestras pequeñas y el bajo seguimiento, mientras que en los grandes estudios publicados posteriormente las limitaciones se deben a la suspensión prematura, ya sea por futilidad, eventos adversos o reclutamiento lento, lo cual dificulta en gran medida establecer conclusiones contundentes.

En este sentido, hasta el momento no hay evidencia contundente que respalde el uso de la terapia de acuaféresis de forma sistemática en los pacientes con sobrecarga de volumen. Una posible explicación podría ser que no es claro hasta qué punto la sobrecarga clínicamente establecida en los pacientes corresponde a agua extravascular, lo que se traduce en un desconocimiento de si, a pesar de los edemas, el volumen intravascular efectivo se encuentra contraído y explicaría en gran medida el fracaso de la terapia.

Dado el panorama, es claro que hay un desafío clínico en la creación de herramientas diagnósticas que permitan la medición objetiva del estado de volumen, al igual que brechas en el conocimiento respecto al costo-efectividad de la terapia, a la relación real de los eventos adversos graves que se le atribuyen y a los candidatos que se beneficiarían con la intervención. Por lo anterior, los autores consideran que se requieren más estudios de alta calidad para llegar a conclusiones sólidas.

## Conclusiones

Existe una relación directamente proporcional entre la sobrecarga de volumen y la mortalidad, siendo los diuréticos la piedra angular del tratamiento para mitigarla. Sin embargo, hay un porcentaje no despreciable de pacientes que presentan resistencia diurética de etiología multifactorial. Tal resistencia convierte a la UF en una herramienta terapéutica atractiva, sin embargo esta requiere ser ajustada e individualizada con el fin de mejorar el impacto clínico en los pacientes con sobrecarga refractaria.

La evidencia clínica arroja resultados prometedores en relación con la tendencia a disminuir el peso corporal en términos de sobrecarga para disminuir la tasa de rehospitalizaciones y la aparición de eventos cardiovasculares, con una subsecuente disminución en los costos totales de la atención. Sin embargo, tanto los estudios iniciales como las grandes investigaciones publicadas posteriormente tienen limitaciones en el análisis de resultados derivadas de la suspensión prematura, bien sea por futilidad, eventos adversos o reclutamiento lento, lo cual dificulta en gran medida establecer conclusiones contundentes sobre el beneficio de la terapia de acuaféresis como superior al tratamiento farmacológico con diuréticos de asa. El análisis estadístico incompleto de los datos por un tamaño de muestra insuficiente para alcanzar una potencia del 90 % con la prueba de *Log-Rank* permite evaluar tendencias pero no establecer conclusiones sólidas.

Desde el punto de vista fisiopatológico, si el problema es la sobrecarga, surge la pregunta de por qué la terapia de acuaféresis, a pesar de disminuir el peso por la extracción de agua, no tiene impacto clínico relevante en los resultados. Un análisis razonable podría ser que no es claro hasta qué punto la sobrecarga clínicamente establecida en los pacientes corresponde a agua extravascular, traduciéndose en un desconocimiento de si, a pesar de los edemas, el volumen intravascular efectivo se encuentra contraído; esto explicaría en gran medida el fracaso de la terapia. De este modo, se reconoce que hay un desafío clínico en la creación de herramientas diagnósticas que permitan la medición objetiva del estado de volumen.

Por otro lado, hay brechas en el conocimiento de la costo-efectividad de la terapia de acuaféresis, la relación real de los eventos adversos graves atribuibles a ella y los candidatos que se beneficiarían de la intervención. En este sentido, se requieren más estudios de alta calidad para llegar a conclusiones sólidas, pues hasta el momento no hay evidencia contundente que respalde el uso sistemático y rutinario de esta terapia en la UCI. En la actualidad hay un estudio que se encuentra a la espera de resultados sobre el tema de la acuaféresis<sup>44</sup> y dos estudios en reclutamiento<sup>46,47</sup>, los cuales con seguridad harán importantes aportes al análisis crítico de la evidencia de esta herramienta terapéutica.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Lo autores declaran que para este artículo 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

Diana Ávila: Concepción y diseño del artículo, búsqueda de la literatura, lectura de los artículos, análisis y procesamiento de la información, redacción y envío del manuscrito.

Andrés Bernal: Concepción y diseño del artículo, lectura de los artículos, análisis y procesamiento de la información, asesoría científica y metodológica del diseño del artículo y de terminología científica

José Fernando Gómez. Concepción y diseño del artículo, lectura de los artículos, análisis y procesamiento de la información, asesoría científica y metodológica, correcciones de redacción.

## Referencias

1. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000339789>
2. Alobaidi R, Basu RK, Goldstaein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):2-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.002>.
3. Martensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):649-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.003>.
4. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):816-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4755-7>.
5. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.005>.
6. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs.* 2008;31(1):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/039139880803100101>.
7. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome. *Heart Failure Clin.* 2014;10(2):251-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.12.003>.
8. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):382-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.004>.
9. Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1): 31-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.003>.
10. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31(6):703-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>.
11. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 139(16):e840-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>.
12. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>.
13. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol.* 1931;72(1):49-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1931.sp002761>.
14. Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):872-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.05.010>.
15. Dantzker DR. *Cuidados Intensivos cardiopulmonares*. 3ra ed. México D.F.: McGraw-Hill; 2000.
16. Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:99-116. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000349969>.
17. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI46122>.
18. Virzi GM, Zhang J, Nalesso F, Ronco C, McCullough PA. The role of dendritic and endothelial cells in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med.* 2018;8(2):92-104 Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000485937>.
19. Claire-Del Granado, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology.* 2016;17(1):109. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>.

20. Shen Y, Huang X, Zhang W. Association between fluid intake and mortality in critically ill patients with negative fluid balance: a retrospective cohort study. *Critical Care*. 2017;21(1):104. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1692-3>.
21. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19:251. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0970-1>.
22. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, Borer A, Fucs L, Galante O, et al. Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after discharge. *Am J Emerg Med*. 2016;34(11):2122-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.07.058>.
23. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):259-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>.
24. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1085-4>.
25. Hernández AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010; 303(17):1716-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.533>.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
27. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>.
28. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(3):184-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.215>.
29. Voors AA, Davinson BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, et al. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome-an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11): 1230-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.170>.
30. Constanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2428-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.528>.
31. Macedo E, Mehta RL. Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016;645-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.03.427>.
32. Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, Taylor DO, Starling RC, Demirjian S, et al. Cardiorenal Outcomes After Slow Continuous Ultrafiltration Therapy in Refractory Patients with Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(19):1906-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.957>.
33. Aquadex FlexFlow® System. Baxter; [citado 2019 nov 21]. Disponible en: <https://www.chfsolutions.com/aquadex-flexflow-system>.
34. Constanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early Ultrafiltration in Patients with Decompensated Heart Failure and Diuretic Resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2047-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.099>.
35. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2043-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.098>.
36. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):675-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.073>.
37. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-304. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210357>.

38. Wen H, Zhang Y, Zhu J, Lan Y, Yang H. Ultrafiltration versus Intravenous Diuretic Therapy to Treat Acute Heart Failure: A Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013; 15(5):365-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40256-013-0034-3>.
39. Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R4, Hulten E5, Suemoto C, et al. Meta-analysis of Ultrafiltration versus Diuretics Treatment Option for Overload Volume Reduction in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5):417-25. Disponible en: <https://doi.org/10.5935/abc.20140212>.
40. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):95-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.08.005>.
41. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiostrì M, Gensini GF, Valente S, et al. Effects of ULTRAfiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(3):337-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq207>.
42. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, Rinaldi ER, Donghi V, Milazzo V, et al. Continuous ultrafiltration or congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail*. 2014;20(1):9-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.11.004>.
43. Costanzo MR, Fonarow GC, Rizzo JA. Ultrafiltration versus diuretics for the treatment of fluid overload in patients with heart failure: a hospital cost analysis. *J Med Econ*. 2019;22(6):577-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1584109>.
44. U.S. National Library of Medicine (NIH). CVP-guided Aquapheresis for the Treatment of Acute Congestion in Heart Failure (Aquadex). NIH; 2014.
45. U.S. National Library of Medicine (NIH). Ultrafiltration Versus Medical Therapies In the Management of the Cardio Renal Syndrome (UF-CARE). NIH; 2018. <https://clinicaltrials.gov>
46. U.S. National Library of Medicine (NIH). PURE-HF: Peripheral Ultrafiltration for the Relief from Congestion in Heart Failure. NIH; 2019. <https://clinicaltrials.gov>

## Caso clínico

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.355>

# Acidosis tubular renal distal. Serie de casos y revisión narrativa *Distal renal tubular acidosis: case series report and literature review*

✉ Juan Sebastián Frías Ordoñez<sup>1</sup>, ✉ José Augusto Urrego Díaz<sup>1</sup>,

✉ Carlos Javier Lozano Triana<sup>2,3</sup>, ✉ Guillermo Landinez Millán<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Sede Bogotá, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>3</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Sede Bogotá, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

## Resumen

La acidosis tubular renal distal es causada por un defecto en la excreción de iones de hidrógeno a nivel tubular distal, lo que aumenta el pH de la orina y disminuye el pH plasmático; esta es una enfermedad con varias manifestaciones clínicas asociadas. En este artículo se hace una revisión profunda sobre la acidosis tubular renal distal y se presenta el caso de tres hermanos (dos hombres y una mujer) con la entidad, siendo este uno de los primeros casos familiares reportados en Colombia. Los tres pacientes recibieron el diagnóstico durante el período de lactancia, presentaron nefrocalcinosis y tuvieron buena respuesta a la terapia con álcali iniciada de forma temprana, logrando eventualmente su suspensión.

De manera curiosa, uno de los pacientes también presentó deficiencia de mevalonato quinasa con hiperinmunoglobulinemia D, una alteración no descrita con anterioridad. Esta asociación y la aparente falta de necesidad de continuar el manejo con álcali son atípicas a la luz del conocimiento actual, mereciendo especial consideración.

**Palabras clave:** acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, genética, túbulo renales distales, enfermedades raras.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.355>

## Abstract

The distal renal tubular acidosis presents due to a defect in the excretion of hydrogen ions at the distal tubular level, causing an increase in the pH of the urine and a decrease in the plasma pH, with several associated clinical manifestations. This article makes a thorough review of distal renal tubular acidosis and presents the case of three siblings with the entity, two men and one woman, this being one of the first family cases reported in Colombia. All three received the diagnosis during the lactation period, presented nephrocalcinosis and good response to the alkali therapy started early, eventually achieving their suspension. Interestingly, one of them also presented deficiency mevalonate-kinase with hiperinmunoglobulinemia D, alteration not previously described. This association and the apparent lack of need for continued management with alkali are atypical in the light of current knowledge, deserving special consideration.

**Keywords:** Acidosis, renal tubular, nephrocalcinosis, genetics, kidney tubules, distal, rare diseases.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.355>



**Citación:** Frías Ordoñez JS, Urrego Díaz JA, Lozano Triana CJ, Landinez Millán G. Acidosis tubular renal distal. Reporte de serie de casos y revisión narrativa. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):97-112. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.355>

**Correspondencia:** Juan Sebastián Frías Ordoñez. jsfrias@unal.edu.co

**Recibido:** 18.05.19 • **Aceptado:** 17.07.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19



## Introducción

La acidosis tubular renal se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades en las que, a pesar de haber una tasa de filtración glomerular (TFG) relativamente normal, se produce acidosis metabólica por un defecto en los túbulos renales, lo que altera su capacidad de regulación del estado ácido-base normal<sup>1</sup>. En este grupo de enfermedades se presenta acidosis metabólica con anión gap (AG) normal (hiperclorémica), la cual es secundaria a pérdidas de bicarbonato, principalmente en los túbulos proximales, o por defectos en la excreción del cloruro de hidrógeno o de algunas sales que se metabolizan a cloruro de hidrógeno (como el cloruro de amonio) a nivel distal de la nefrona<sup>1,2</sup>. Este desorden puede ser primario, secundario, adquirido o hereditario, y en ocasiones se asocia a otras enfermedades sistémicas<sup>3-8</sup>.

Se han definido tres formas principales de acidosis tubular renal: Distal (tipo 1), proximal (tipo 2) e hipercalémica (tipo 4); el tipo 3 corresponde a una forma mixta distal y proximal<sup>9-11</sup>.

En la acidosis tubular renal tipo 1 (ATR1) se altera la excreción de ácido en el túbulo distal<sup>12</sup> y en ausencia de terapia alcalinizante se genera una acumulación progresiva de hidrógenos en plasma que lleva a la disminución del pH plasmático y está acompañada de pH urinario >5.5<sup>5,6,12</sup>. Asimismo, la ATR1 puede acompañarse de hipocalcemia secundaria a pérdida de potasio por la acidemia<sup>13</sup>. En Colombia se desconoce su incidencia debido a la falta de registros, pero en España, con una población de cerca de 45 millones de habitantes, se han registrado 50 casos en Renaltube de ATR hereditaria; de estos, solo 20 son españoles<sup>5,6,9</sup>; de igual forma, en la mayoría de países europeos la prevalencia es baja<sup>5,6,11</sup>; en Inglaterra y Francia los estudios genéticos estiman una relación de 1 caso por millón de habitantes<sup>1,3,8</sup>. Según varias investigaciones, la población con ATR1 se concentra en los inmigrantes de origen árabe<sup>8,9,13</sup>.

El presente artículo presenta uno de los primeros reportes de compromiso familiar por ATR1 en Colombia; aquí se identifican tres hermanos con esta

patología y con una presentación típica autosómica recesiva. Dada la importancia del tema, también se hace revisión de la literatura sobre esta enfermedad.

## Presentación del caso 1

Paciente masculino que ingresó por primera vez a un hospital de III nivel de complejidad a los 12 años de edad. Su madre llevaba una historia clínica extrahospitalaria que evidenciaba diagnóstico de ATR1 y reportó que tenía otros dos hijos, ambos menores, que presentaban la enfermedad.

El niño presentaba antecedente de hiperplasia pilórica durante sus primeros días de vida, por lo que requirió manejo quirúrgico antes de cumplir su primer mes de edad. Posteriormente desarrolló enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), por lo que recibió manejo médico durante los siguientes años. Al momento de llegar a la institución consumía antieméticos y antisecretorios.

A los 10 meses de vida, el servicio de gastroenterología lo remitió a nefrología por sospecha de patología renal debido a persistencia de emesis y evidencia de alteración en la función renal. Luego de algunos estudios, nefrología diagnosticó ATR1 y estableció un plan de manejo y seguimiento. A los 16 meses se le detectó nefrocalcinosis y por medio de audiometrías realizadas a los 4 y 12 años de edad se descartaron alteraciones auditivas.

Asimismo, en sus primeras valoraciones extrahospitalarias el menor presentaba un déficit en el crecimiento que se corrigió con terapia alcalinizante. Al hospital de III nivel de complejidad llegó con manejo con polietilenglicol (PEG) 7 g/día por estreñimiento crónico, por lo demás tenía control sintomático adecuado.

Al momento de su primera valoración en el servicio de nefrología pediátrica intrahospitalaria, el paciente se encontraba en manejo con solución de Shohl (1 litro = ácido cítrico 140 g + citrato de sodio 70 g + citrato de potasio 70 g) 5 cm<sup>3</sup> vía oral cada 8 horas y asintomático. Al examen físico se registró peso de 40 kg (percentil 41), talla de 144 cm

(percentil 14) y signos vitales dentro de límites normales para la edad. La madre entregó paraclínicos tomados 1 mes antes a la altura de Bogotá, Colombia, que mostraban gases venosos (GV) con pH: 7,383;  $\text{PCO}_2$ : 38,4;  $\text{HCO}_3$ : 22,4; BE: -2,3; BUN: 8,7; creatinina: 0,45 (TFG: 176 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), calciuria: 70,9 mg/día (1,7 mg/kg/día) y uroanálisis con pH=6, con resto de parámetros normales. Asimismo traía una ecografía de la misma fecha que mostraba riñón derecho de 100x37 mm y riñón izquierdo de 87x46 mm (índice de Hodson 10,8), sin otras alteraciones.

Posteriormente, el paciente fue valorado por el servicio de genética, que solicitó consulta internacional para mapeo genético. Este estudio fue realizado por Renaltube (España) y sus resultados descartaron la presencia de las mutaciones de ATP6V0A4, la más frecuentemente asociada a ATR1, sin que se pudieran descartar otras no descritas en la literatura.

En uno de los controles institucionales por nefrología pediátrica se evidenció que la madre había suspendido el tratamiento con solución de citratos un mes antes; sin embargo, el paciente tenía gases arteriales a la altura de Bogotá, electrolitos séricos y uroanálisis totalmente normales. Por lo tanto, se consideró posible remisión, no se continuó manejo y se solicitaron exámenes de control. En el último control, 8 meses después, el niño se encontraba asintomático con signos vitales y examen físico normales y los paraclínicos solicitados mostraron GV con pH: 7,381;  $\text{PCO}_2$ : 47;  $\text{HCO}_3$ : 21; BE: 3, uroanálisis con pH=6 y electrolitos en rangos normales. Con esto se corroboró ATR1 superada y se decidió continuar sin terapia alcalina.

## Presentación del caso 2

Paciente masculino con historia clínica extra-institucional que evidenció que, además de ATR1, presentaba diagnóstico de deficiencia de mevalonato quinasa asociada a hiperinmunoglobulinemia D.

Durante sus primeros dos años de vida presentó cuadros bronco-obstructivos a repetición por los que requirió manejo intrahospitalario en múltiples oca-

siones, recibiendo eventualmente diagnóstico de asma.

En uno de sus episodios bronco-obstructivos a los 10 meses de edad, el paciente requirió hospitalización y manejo con corticoides; en esa ocasión, a través de resultados paraclínicos, se evidenció un déficit hidroelectrolítico persistente. Teniendo en cuenta estas alteraciones electrolíticas y el diagnóstico reciente, en aquel entonces, de ATR1 en su hermano mayor, se sospechó diagnóstico de acidosis tubular renal. Por lo tanto, al egreso el menor fue remitido al servicio de nefrología pediátrica extrahospitalaria con solicitud de estudios de extensión. Al año de edad recibió tal valoración, confirmándose con estudios pertinentes el diagnóstico de ATR1. Desde entonces, ese servicio estableció manejo con solución de citratos y seguimiento, el cual se ajustó progresivamente para lograr metas terapéuticas. Sin embargo, se evidenciaron cuadros eméticos a repetición.

El niño fue valorado por el servicio de gastroenterología pediátrica extrahospitalaria donde se estableció diagnóstico de ERGE y se dio manejo antisecretor ocasional con mejoría sintomática. Asimismo, a los 7 años se le detectó nefrocalcinosis y se le descartaron alteraciones auditivas con audiometría. Al igual que su hermano mayor, este paciente también tuvo talla baja durante sus primeras valoraciones extra-institucionales, lo cual se corrigió, y no presentó repercusiones adicionales durante seguimientos extrahospitalarios por alrededor de un año y medio más.

Desde los 6 años de edad comenzó a presentar múltiples episodios de fiebre, artralgias, cefalea esporádica, aparición de aftas y astenia, para lo cual recibió diferentes diagnósticos y tratamientos por 6 meses, hasta que finalmente se sospechó inmunodeficiencia sobreagregada, por lo cual fue remitido a reumatología e infectología pediátrica extrahospitalarias, quienes hicieron estudios de extensión y corroboraron el diagnóstico de deficiencia de mevalonato quinasa asociada a hiperinmunoglobulinemia D a sus 8 años de edad. Desde entonces se inició manejo con lovastatina y colchicina para modular el proceso inflamatorio y prevenir el desarrollo de amiloidosis renal.

A los 9 años de edad fue llevado por primera vez a la institución para manejo multidisciplinario, siendo valorado inicialmente por nefrología pediátrica. El paciente se encontraba en manejo con solución de Shohl 5 cm<sup>3</sup> vía oral cada 12 horas, lovastatina y colchicina. Al examen físico se le registró peso de 28 kg (percentil 37), talla de 128 cm (percentil 13) y signos vitales dentro de límites normales para la edad. Los últimos paraclínicos que traía la madre mostraban GV (a la altura de Bogotá) con pH: 7,363; PCO<sub>2</sub>: 41,9; HCO<sub>3</sub>: 23,3; BE: -2,1, BUN: 6,7, creatinina: 0,4 (TFG: 132 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), calciuria: 55,6 mg/día (1,98 mg/kg/día) y calcio sérico en 9,35. Traía también una ecografía realizada una semana antes al control en la que se evidenciaba riñón derecho de 98x40 mm y riñón izquierdo de 98x45 mm (índice de Hodson 9,9), sin hallazgos positivos adicionales.

Posteriormente, el menor fue valorado por el servicio de reumatología pediátrica institucional, que consideró que el paciente se podría beneficiar de la terapia biológica con etanercept para cuadro de deficiencia de mevalonato quinasa asociada a hiperinmunoglobulinemia D. Más adelante, el servicio de genética solicitó secuenciación del gen MVK por riesgo de retinitis pigmentosa dado cuadro autoinflamatorio descrito y envió muestras para mapeo genético en busca de mutaciones de ATP6V0A4 compatibles con de ATR1 cuyo resultado no se conocía al momento de la redacción de este artículo.

La madre suspendió la solución de citratos un mes antes del control por nefrología. Dentro de los paraclínicos de control se registró GV (a la altura de Bogotá) con pH: 7,356; PCO<sub>2</sub>: 44; HCO<sub>3</sub>: 23,2; y electrolitos séricos y uroanálisis dentro de límites normales. También traía una nueva ecografía y audiometría realizadas tres meses antes de dicho control que no mostraban alteraciones. Se consideró posible remisión de la enfermedad, por lo que no se continuó manejo y se solicitaron exámenes de control. En su último control, 8 meses después, los paraclínicos mostraron gases arteriales (a la altura de Bogotá) con pH: 7,317; PCO<sub>2</sub>: 50,9; HCO<sub>3</sub>: 26,1; BE: -0,1; BUN: 19,2, creatinina: 0,62 (TFG: 93,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), calciuria 120 mg/día (3,2 mg/kg/día) y uroanálisis con pH=6; también se le realizó una

ecografía renal en la que no se encontró litiasis y en la que los electrolitos fueron normales. El servicio de nefrología consideró estabilidad para ATR1 con base en los paraclínicos previos, la ausencia de síntomas y signos patológicos y la remisión del hermano, por lo que continuó el manejo médico instaurado por reumatología sin adicionar terapia alcalinizante.

### Presentación del caso 3

Paciente femenina en cuya historia clínica extra-institucional se evidenció, al igual que sus hermanos, diagnóstico de ATR1.

Esta paciente no presentó complicaciones inmediatas durante sus primeros días de vida. Sin embargo, la madre, teniendo en cuenta el diagnóstico de ATR1 en sus dos primeros hijos, decidió llevarla al mes de vida a valoración por nefrología pediátrica extra-institucional para descartar la presencia de esta enfermedad. Los paraclínicos realizados revelaron alteraciones compatibles con tubulopatía similares a las de sus hermanos. Posteriormente se le confirmó diagnóstico de ATR1 y se estableció seguimiento sin instaurar terapia de suplementación alcalina inicialmente. Sin embargo, durante los siguientes 6 meses presentó cuadros eméticos a repetición y paraclínicos control con alteraciones respecto a iniciales, por lo que se inició manejo con solución de citratos.

Durante los seguimientos se detectaron nefrocalcinosis mediante ecografías renales realizadas en su período de lactante y a los 5 y 6 años de edad. Asimismo, se descartaron alteraciones auditivas con audiometrías normales a los 3 y 8 años. Debido a detección de nefrocalcinosis, su manejo se fue ajustando progresivamente para cumplir objetivos terapéuticos. La talla estuvo constantemente por debajo de 1 desviación estándar para la edad, sin llegar a presentar talla baja como tal.

Esta paciente recibió valoración extra-institucional por el servicio de genética, quienes, teniendo en cuenta contexto clínico e historia familiar, solicitaron estudio genético específico, que al igual que en el hermano mayor fue realizado en Renaltube y

tampoco evidenció mutaciones usuales del gen ATP6V0A4 compatibles con ATR1, de nuevo sin poderse excluir otras mutaciones. Los síntomas gastrointestinales persistieron y posteriormente tuvo diagnóstico de ERGE y estreñimiento crónico.

La paciente fue valorada por primera vez en la institución a sus 7 años de edad, a donde llegó con manejo antiemético y antisecretor para ERGE, y con PEG 7 g/día para el estreñimiento, con adecuado control sintomático para el último.

En su primera valoración por el servicio de nefrología pediátrica institucional, la niña se encontraba en manejo con solución de Shohl 13 cm<sup>3</sup> vía oral cada 8 horas y presentaba síntomas gastrointestinales dados por dolor abdominal epigástrico tipo ardor, pirosis, disfagia y rumiación. Al examen físico se le registró peso de 25 kg (percentil 49), talla de 123 cm (percentil 26) y signos vitales dentro de límites normales para la edad. La madre traía paraclínicos que habían sido tomados 1 semana antes y que evidenciaban GV (a la altura de Bogotá) con pH: 7,432; PCO<sub>2</sub>: 31,1; HCO<sub>3</sub>: 20,3; BE: -2,8; BUN: 6,4; creatinina: 0,37 (TFG: 137 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), calciuria: 248,5 mg/día (9,7 mg/kg/día), así como una ecografía de la misma fecha que mostraba riñón derecho de 93x33 mm y riñón izquierdo de 91x43 mm (índice de Hodson 9,6), sin otras alteraciones. Por lo anterior se ajustó la terapia aumentando solución de citratos 15 cm<sup>3</sup> cada 8 horas e intentando manejo con dieta hiposódica y restricción en aporte de calcio.

Posteriormente, la paciente fue valorada por el servicio de gastroenterología pediátrica, quienes consideraron exacerbación de los síntomas de ERGE y estreñimiento no controlado, por lo que solicitaron estudios de extensión y ajustaron manejo con PEG 15 g al día e indicaron aumento en aporte hídrico oral.

Durante un año y medio de seguimiento, nefrología pediátrica ajustó el manejo con terapia alcalina y medidas dietéticas y un mes antes de la cita de control la madre de la paciente suspendió el tratamiento. Los resultados de los paraclínicos sin medicación fueron GV (a la altura de Bogotá) con pH: 7,344; PCO<sub>2</sub>: 43; HCO<sub>3</sub>: 23; BE: -2,5 y electroli-

tos séricos y uroanálisis normales. Al igual que con sus hermanos, se consideró posible ATR1 superada, por lo que no se continuó manejo y se solicitaron exámenes de control.

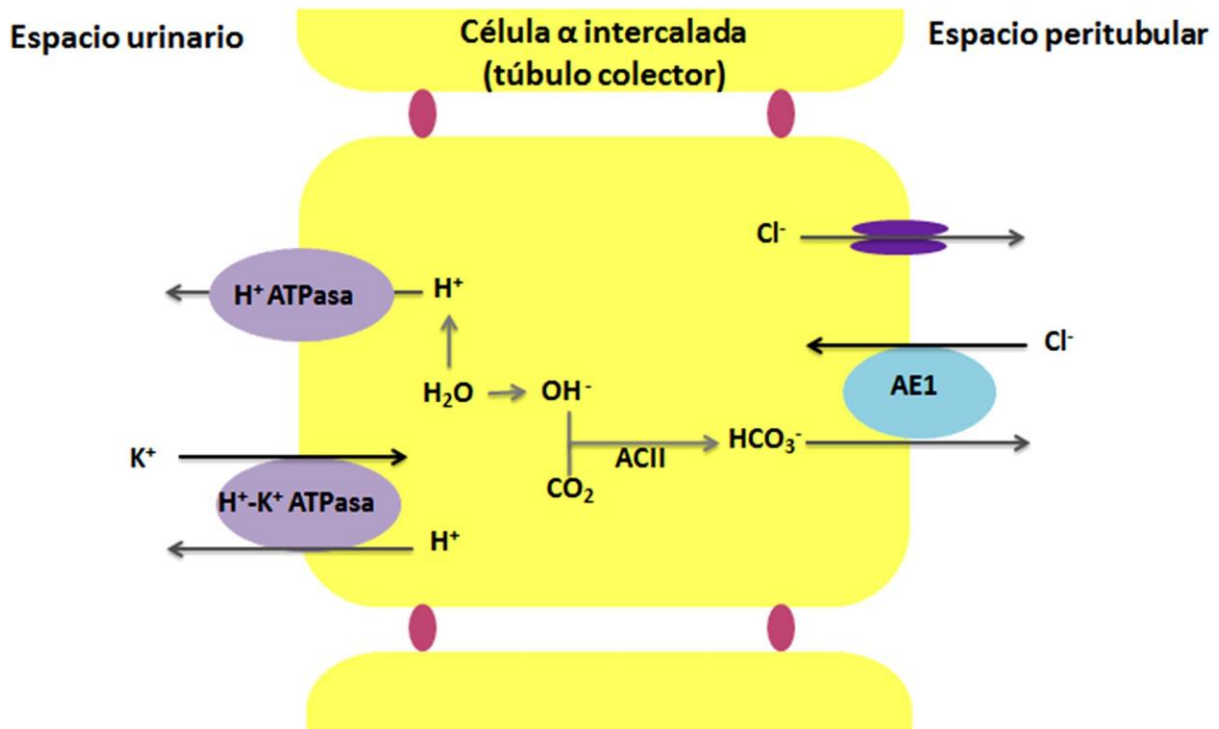
Ocho meses después, en el último control, la niña se encontraba asintomática, con desarrollo adecuado y con GV (a la altura de Bogotá) con pH: 7,24; PCO<sub>2</sub>: 63; HCO<sub>3</sub>: 27; BE: -1,6, electrolitos sin alteraciones, y parcial de orina (PO) con pH 5. Sin embargo, al igual que en el hermano, se consideró cuadro de ATR1 estable, orina con adecuada acidificación y concentración, por lo que decidió continuar sin manejo hasta el próximo control para evaluar evolución.

Es importante mencionar que ninguno de los tres hermanos tuvo antecedentes adicionales de importancia, que ni los embarazos y ni los partos tuvieron complicaciones y que todos nacieron a término. La familia es de raza mestiza, natural y procedente de Duitama (Boyacá) y ha residido siempre en adecuadas condiciones económicas en un hogar con todos los servicios básicos. Los padres, a quienes no se les realizaron estudios genéticos de extensión, se encontraban aparentemente sanos, negaban consanguinidad, no presentaban bajo peso o estatura de modo constitucional, no tenían antecedentes de importancia ni habían presentado cuadros patológicos que sugirieran alteraciones renales como las observadas en sus hijos.

## Acidosis tubular renal tipo 1 (distal)

### Fisiopatología

En el túbulo distal la excreción de iones de hidrógeno a la luz tubular la realizan las células intercaladas (tipo A), presentes en la región final del túbulo contorneado distal y en el túbulo colector (Figura 1)<sup>13</sup>. El H<sub>2</sub>O intracelular se disocia en iones H<sup>+</sup> y OH<sup>-</sup>; los primeros son secretados a la luz tubular por medio de las bombas H<sup>+</sup>-ATPasa y H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa y los segundos se combinan con CO<sub>2</sub> para formar HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica II (ACII). El HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> pasa al espacio peritubular a través del intercambiador de



**Figura 1.** Rol de la célula  $\alpha$  intercalada en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico. Fuente: Elaboración con base en Batlle & Haque<sup>6</sup>.

aniones (AE1), que permite la entrada de Cl<sup>-</sup> por un mecanismo de contratransporte con HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

De este modo, en la ATR1 distal la disminución en la secreción de H<sup>+</sup> se puede producir por disminución en la actividad neta de la bomba de protones o por aumento en la permeabilidad de la membrana luminal al H<sup>+</sup><sup>13-16</sup>.

La disminución en la actividad neta de la bomba de protones es el principal mecanismo productor de ATR1 y puede deberse a varias alteraciones que la afectan directa o indirectamente<sup>16-18</sup>. Por ejemplo, se han encontrado varias mutaciones en genes que codifican subunidades de la bomba H<sup>+</sup>-ATPasa y que conllevan a una pérdida en su función de secreción de protones<sup>8,19,20</sup>. Por otro lado, en el síndrome de Sjögren (SS) con ATR1 se ha evidenciado ausencia completa de la bomba H<sup>+</sup>-ATPasa, la cual se da por mecanismos inmunológicos poco entendidos<sup>21,22</sup>. Asimismo, en este síndrome se han identificado títulos altos de auto-anticuerpos contra la ACII que dismi-

nuyen su actividad, la generación de iones de H<sup>+</sup> en la célula intercalada y la secreción por la bomba de protones<sup>23</sup>. Finalmente, se han identificado mutaciones en AE1 en varias familias con formas hereditarias de ATR1, que al disminuir la actividad de este transportador llevarían a acumulación de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> en la célula A con consecuente disminución en la generación de H<sup>+</sup> intracelular<sup>24-28</sup>.

Un mecanismo de producción de ATR1 menos frecuente se relaciona con la permeabilidad de la membrana luminal al H<sup>+</sup>. Dado que la concentración de H<sup>+</sup> muchas veces es mayor en la orina que en el espacio extracelular, esta membrana debe ser relativamente impermeable para impedir que estos iones regresen a las células tubulares y posteriormente a la circulación sistémica. Cuando la permeabilidad de esta membrana disminuye, como ocurre en la nefrotoxicidad asociada al uso de anfotericina B, estos iones tienden a regresar al espacio extracelular, lo que lleva a acidosis metabólica hiperclorémica<sup>29,30</sup>.



## Etiología

En niños, la ATR1 casi siempre tiene origen primario, identificándose varias mutaciones genéticas que se transmiten de forma autosómica dominante o autosómica recesiva. No obstante, en cerca del 20 % de los casos no se logra identificar alguna mutación conocida<sup>1,5,19,31</sup>. En la **Tabla 1** se distinguen las tres formas genéticas principales de ATR1 primaria.

Además de los desórdenes genéticos descritos, el síndrome de Ehlers-Danlos y la anemia de células falciformes también pueden ser una etiología genética de ATR1, aunque de tipo secundaria<sup>43,44</sup>.

Algunas causas secundarias adquiridas y menos frecuentes en niños son el consumo de algunos medicamentos y los desórdenes autoinmunes. Dentro de los primeros destaca la anfotericina B, que puede producir ATR1 irreversible<sup>29,30</sup>; el litio, que puede generar una forma incompleta de ATR1 en la que hay disminución en acidificación de la orina a pesar de que el pH plasmático se encuentre normal<sup>45</sup>, y la isofosfamida<sup>46</sup>. Como desórdenes autoinmunes asociados se han reportado el SS y el lupus eritematoso

sistémico, que pueden producir este desorden por mecanismos inmunológicos aún desconocidos<sup>21-23,47,48</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones varían considerablemente según la etiología. En el caso de las formas primarias de ATR1 se presentan cuadros más estereotipados en edades más características.

La ATR1 recesiva es la más frecuente y de mayor severidad; esta cursa con acidosis metabólica hiperclorémica severa e hipocalcemia moderada a severa<sup>19,49-51</sup>. Por lo tanto, sus manifestaciones suelen presentarse de forma temprana y el diagnóstico suele realizarse más precozmente en relación a la forma dominante de la enfermedad<sup>19,49,50,52</sup>.

La **Figura 2** resume las manifestaciones clínicas de la ATR1 de acuerdo a sistemas de órganos comprometidos, siendo presentadas principalmente en la forma recesiva de la enfermedad.

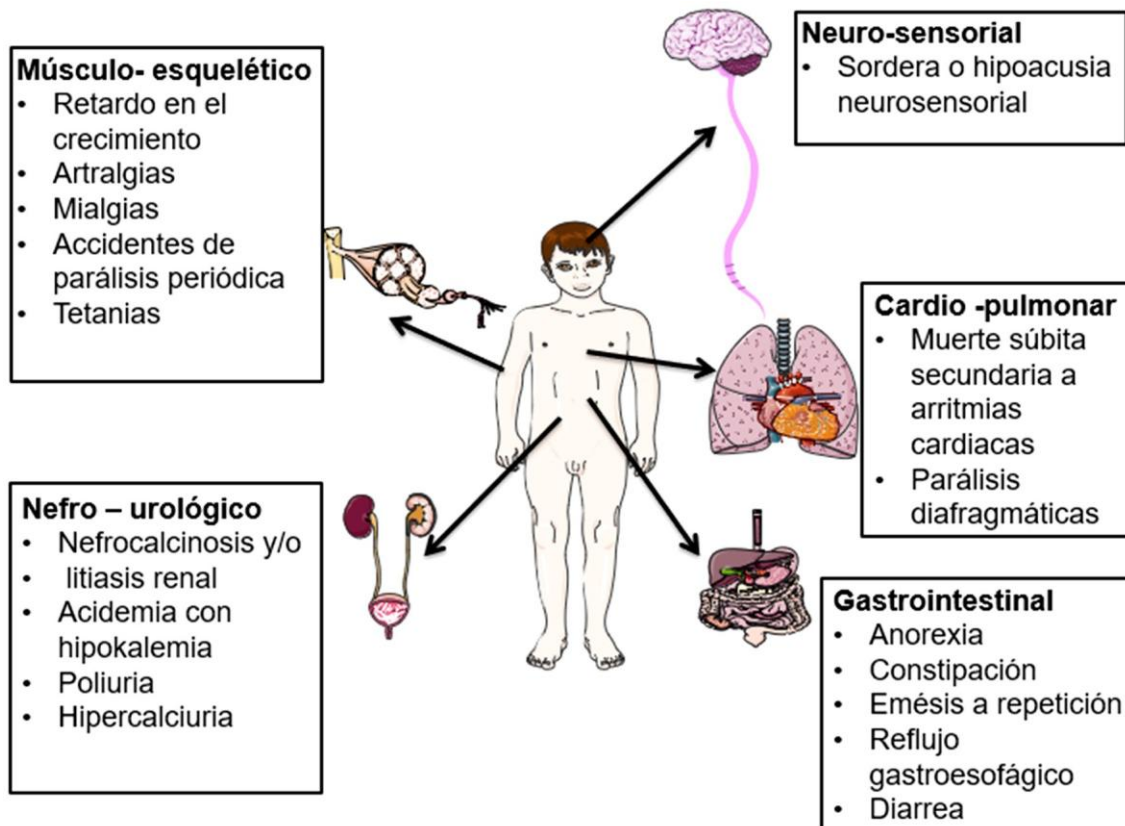
Los pacientes con la forma recesiva de ATR1 presentan dolores abdominales o lumbares secundarios a nefrocalcinosis y/o litiasis renal<sup>7,50</sup> que se

**Tabla 1.** Clasificación de la acidosis tubular renal distal primaria

| Clasificación                   | ATR tipo 1a                                                                       | ATR tipo 1b                                                                                                                                                           | ATR tipo 1c                                                                       |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gen comprometido</b>         | SLC4A1                                                                            | ATP6V1B1                                                                                                                                                              | ATP6V0A4                                                                          |
| <b>Locus</b>                    | 17q21-22                                                                          | 2p13                                                                                                                                                                  | 7q33-34                                                                           |
| <b>Transportador defectuoso</b> | AE1                                                                               | Subunidad B1 de la H <sup>+</sup> -ATPasa                                                                                                                             | Subunidad A4 de la bomba de protones                                              |
| <b>Clínica</b>                  | Puede coexistir con esferocitosis hereditaria y ovalocitosis del sureste asiático | Alteración en la homeostasis endolinfática del pH y la función de las células ciliares con sordera asociada.<br>Se presenta acidificación en la maduración del semen. | Se genera afectación a nivel renal o del oído, llegando incluso a sordera tardía. |

Fuente: Elaborado con base en<sup>31-42</sup>.





**Figura 2.** Manifestaciones clínicas de la acidosis tubular renal distal de acuerdo a sistemas de órganos comprometidos. Fuente: Elaborado con base en<sup>53-66</sup>.

explican por la orina alcalina que favorece la precipitación de los cristales de fosfato de calcio<sup>54</sup>. Por otra parte, existe disminución en la concentración de citrato urinario (potente inhibidor en la formación de cálculos de calcio), lo que favorece la precipitación de este último mineral<sup>55,56</sup>. Además, la acidemia promueve la hiper calciuria al aumentar la liberación de fosfato de calcio del hueso por el sistema de búfer óseo y al disminuir directamente la reabsorción tubular de estos minerales<sup>57,58</sup>.

Las anteriores alteraciones son frecuentes en los pacientes con ATR1 de tal forma que un diagnóstico tardío puede comprometer el tamaño de los riñones o llevar incluso a insuficiencia renal terminal, por lo que se recomienda la realización de ultrasonografía renal anualmente durante el seguimiento<sup>6,59</sup>.

De otra parte, las alteraciones auditivas neurosensoriales se presentan exclusivamente en la forma

recesiva de ATR1<sup>37,42,49</sup>. Sin embargo, las formas recesivas de ATR1 no necesariamente se acompañan de sordera, además las alteraciones auditivas asociadas presentan una considerable heterogeneidad fenotípica<sup>20,41,42</sup>. En situaciones donde haya disponibilidad de estudios genéticos, el estado auditivo del paciente no debe influir *a priori* en una decisión sobre qué genes estudiar, y el hallazgo de mutaciones asociadas a alteraciones auditivas neurosensoriales obliga a la realización de exámenes auditivos periódicos<sup>20,37,49,60</sup>.

En el caso de la ATR1 de herencia dominante, las manifestaciones suelen ser leves, siendo la nefrocalcinosis y la litiasis renal las más frecuentes<sup>7,50</sup>, y pueden cursar con acidosis metabólica leve o no (ATR1 incompleta), así como normocalemia o hipocalemia leve a moderada<sup>25,50</sup>. Rara vez se presentan enfermedades óseas o retraso del crecimiento<sup>25,50</sup> y tampoco son habituales otras alteraciones

descritas para la ATR1 recesiva. Por lo tanto, la forma dominante de ATR1 suele ser descubierta tardíamente, incluso en la adultez<sup>50,67</sup>.

## Diagnóstico

La Figura 3 ilustra el abordaje inicial ante la sospecha clínica de acidosis tubular renal.

Para diagnosticar un posible caso de ATR1 debe valorarse la excreción urinaria de  $\text{NH}_4^+$ , que por disminución en la secreción de  $\text{H}^+$  a la luz tubular en ATR1 siempre se encuentra disminuido ( $<20$ - $40$  mEq/día)<sup>17,69,74</sup>. Esta medida es de particular importancia en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica secundaria a inhalación de tolueno, que si bien presenta AG normal e hipocalcemia como en la ATR1, cursa con excreción de amonio normal o elevada ( $>40$  mEq/día)<sup>75</sup>. Dado que muy pocos laboratorios pueden medir directamente

el amonio, el AG urinario (AGu) ha surgido como una medida indirecta del  $\text{NH}_4^+$  en orina<sup>74</sup>. La Figura 4 ilustra conceptos para entender el uso del AGu.

Según esto, el AGu se haría más negativo a medida que la concentración de  $\text{NH}_4^+$  aumentara, lo cual incrementaría simultáneamente el Cl. En algunos estudios se evaluó la relación entre AGu y concentración urinaria de  $\text{NH}_4^+$ , encontrándose relación lineal inversa y desarrollándose la fórmula  $[\text{NH}_4^+ = -0.8\text{AGu} + 82]$  para la estimación del  $\text{NH}_4^+$ <sup>74,76</sup>.

Asimismo, en estos estudios se promedió el AGu de personas con función tubular normal entre  $-20$  y  $-50$  mEq/L y se evidenciaron valores mayores (menos negativos) en pacientes con excreción de  $\text{NH}_4^+$  baja<sup>74,76</sup>. Por lo tanto, en la ATR1 se encontraría un AGu elevado, generalmente positivo, y un  $\text{NH}_4^+$  disminuido, bien sea estimado o medido directamente<sup>17,69</sup>.

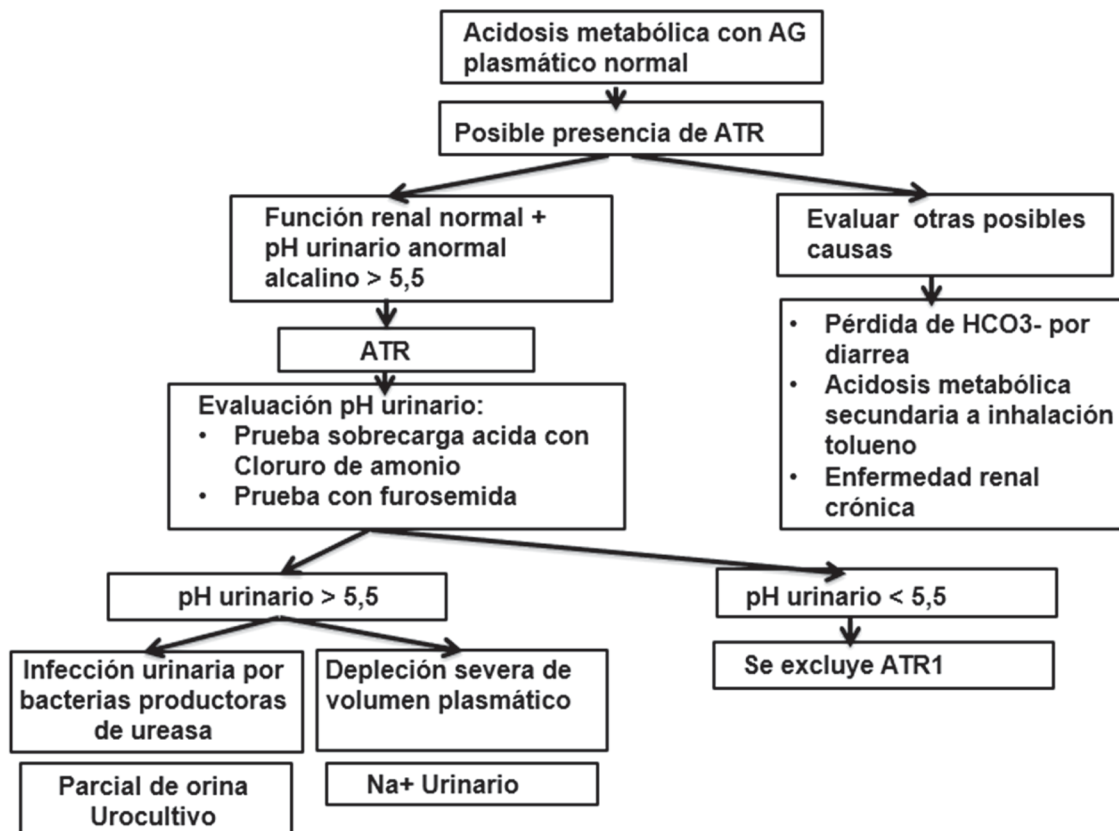


Figura 3. Enfoque diagnóstico de acidosis tubular renal. Fuente: Elaborado con base en<sup>68-73</sup>.

**Carga total de aniones urinarios = Carga total de cationes urinarios**

Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>/HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, y aniones orgánicos = Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>



El aumento de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> urinario se acompaña de incremento del Cl<sup>-</sup> urinario para conservar la electroneutralidad



Concentración de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> podría estimarse usando el AGu



$$\text{AGu} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$$

**Figura 4.** Conceptos básicos sobre el anión gap urinario. Fuente: Elaborado con base en<sup>74-76</sup>.

### Tratamiento

La corrección de la acidemia ha demostrado gran eficacia en la ATR1, pues disminuye la pérdida renal de potasio, restaura el crecimiento normal, retrasa la nefrocalcinosis y la litiasis urinaria, previene la progresión hacia insuficiencia renal crónica e incluso disminuye las alteraciones óseas asociadas a esta enfermedad<sup>77-80</sup>. La terapia alcalinizante es por tanto el manejo indicado para ATR1, ya que busca alcanzar niveles plasmáticos relativamente normales de bicarbonato.

El bicarbonato de sodio y el citrato de sodio son alternativas viables; sin embargo, el primero genera ocasionalmente una intolerancia a nivel digestivo que constituye uno de los principales obstáculos<sup>81</sup>. Las dosis requeridas en niños pueden llegar hasta 4-8 mEq/kg/día, mientras en adultos 1-2 mEq/kg/día suelen ser suficientes<sup>1,82</sup>. El citrato de potasio es también una excelente alternativa, principalmente por su utilidad para la reposición de K<sup>+</sup> y tolerabilidad<sup>83</sup>; además, el citrato aportado al filtrarse en el riñón

puede aumentar directamente la excreción urinaria de citrato, si bien el principal mecanismo para este aumento es la disminución de la acidemia, causante de la reabsorción tubular aumentada de citrato en la ATR1<sup>55,56,78,79</sup>.

La ATR1 es casi siempre una enfermedad permanente, por lo que la terapia con álcalis debe ser continuada de por vida<sup>84</sup>. Cuando se diagnostica de manera precoz, el paciente puede tener menos complicaciones y su pronóstico mejorará<sup>1,85</sup>. Así mismo, una dieta hiposódica podría tener efectos benéficos, por depleción leve de volumen, aumentando la reabsorción de Na<sup>+</sup> a nivel tubular proximal y, de forma secundaria, la de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup><sup>86, 87</sup>.

### Discusión

Algunas características del cuadro presentado en los tres pacientes llaman la atención y merecen ser analizadas a la luz del conocimiento actual sobre ATR1:

Los tres hermanos presentaron distintas comorbilidades desde los primeros meses de vida; sin embargo, la manifestación inicial de la ATR1 en los tres hermanos consistió en síndrome emético refractario a corta edad, lo cual se reporta frecuentemente en la literatura sobre ATR1<sup>7,88,89</sup>. Los pacientes también tuvieron desarrollo temprano de nefrocalcinosis y talla baja, aunque la hermana menor solo presentó mediciones en rango de riesgo de talla baja, siendo todos hallazgos clínicos comunes<sup>6,7,11,50</sup>. Estos casos también coincidieron con lo reportado en la literatura respecto a las alteraciones clínicas que se manifiesten a edades muy tempranas en las presentaciones hereditarias recesivas de ATR1<sup>19,49,50,52</sup>.

Como se mencionó antes, la terapia temprana suele llevar a un excelente pronóstico<sup>1</sup>, lo que se reflejó en adecuada evolución y desarrollo de estos pacientes. Así, tal como se ha reportado previamente<sup>77-80</sup>, tanto la nefrocalcinosis como la talla baja mejoraron con adecuado manejo.

Aunque no se realizó control ecográfico renal anualmente, tal como es recomendado<sup>6,59</sup>, se hicieron por lo menos cuatro ecografías renales durante el seguimiento, las cuales evidenciaron la remisión de la nefrocalcinosis. Por otra parte, con el tratamiento alcalinizante se mejoraron la calciuria, los gases arteriales y el potasio sérico durante los seguimientos, lo que coincide con lo descrito en la literatura<sup>77-80</sup>.

Se resalta que en ninguno de los pacientes hay compromiso auditivo, lo que es compatible con ATR1 tipo 1c<sup>8</sup>. No obstante, los estudios realizados por Renaltube no lograron identificar las principales mutaciones del gen ATP6V0A4 compatibles con esta presentación. Lo anterior no descarta el diagnóstico, pues probablemente se trata de una mutación no descrita hasta el momento en la literatura internacional. Esto no es inusual si se tiene en cuenta que, si bien en población pediátrica la principal causa de ATR1 es genética, hasta en un 20% de los casos de ATR1 primaria en niños no logra identificarse la mutación subyacente<sup>1,5,19,31</sup>. La descripción de estas mutaciones no es el objetivo principal de esta publicación, sin embargo, su reporte puede ser la base para estudios futuros<sup>19,20,37,41,42</sup>.

Es curioso que en uno de los hermanos haya presencia concomitante de deficiencia de mevalonato quinasa asociada a hiperinmunoglobulinemia D, una enfermedad metabólica que definitivamente altera el pronóstico y la evolución del paciente. La asociación de ATR1 congénita y enfermedades metabólicas no ha sido claramente descrita en la literatura, por lo que vale la pena informar este evento para que en futuros estudios y reportes de casos se determine algún tipo de relación.

Algo que también llamó la atención fue la persistencia de la mejoría clínica en los tres pacientes luego de la suspensión de terapia alcalinizante y que dentro de las alteraciones bioquímicas derivadas de esta enfermedad solo presentaron disminución en el pH hasta claros rangos de acidemia, pero con uroanálisis, electrolitos séricos y calcio urinario normales. La principal meta en el manejo se mantuvo conseguida en los tres pacientes: la corrección de síntomas asociados a ATR1, la remisión de la nefrocalcinosis y evitar el daño renal permanente<sup>1</sup>. Debe hacerse la salvedad que aún continúan los seguimientos y que futuros estudios y valoraciones definirán si efectivamente no volverán los requerimientos de terapia alcalina. Otra posibilidad es que las necesidades de terapia alcalina hayan disminuido sin desaparecer del todo, como ha sido claramente descrito a medida que los pacientes con ATR1 van creciendo<sup>82</sup>, lo que también se confirmará con el seguimiento.

## Conclusiones

A pesar de que las manifestaciones clínicas de los casos presentados están en concordancia con lo reportado en la literatura sobre ATR1, esta publicación resalta algunos hechos no comunes que ameritan tenerse en cuenta en investigaciones futuras. Por un lado, la asociación de uno de los casos con deficiencia de mevalonato quinasa con hiperinmunoglobulinemia D y, por el otro, la desaparición de la necesidad de la terapia alcalinizante, particularmente en el primer caso, que tampoco es usual de acuerdo al conocimiento actual de ATR1.

El estudio de familiares de pacientes afectados por esta patología es importante, ya que existen

diferentes mutaciones genéticas con diversas formas de transmisión y manifestaciones clínicas asociadas. Se debe realizar entonces una búsqueda activa en familiares, evaluando los factores de riesgo descritos previamente. Si bien en el momento no hay protocolos validados con una adecuada metodología científica de análisis de costo-efectividad para este tipo de estudio, su posibilidad es algo que debe contemplarse e investigarse en estudios futuros.

Llama la atención no haber evidenciado en estos pacientes mutaciones previamente asociadas a ATR1. Sin embargo, existe la posibilidad de que hayan presentado mutaciones no descritas que deberán estudiarse en el futuro.

Este tipo de patología en pediatría debe ser estudiada y manejada de forma multidisciplinaria con nefrología pediátrica, pediatría general, genética, endocrinología pediátrica e incluso nutrición, y se debe establecer un plan de seguimiento periódico que incluya consejería genética cuando los resultados de los estudios así lo indiquen.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Responsabilidades éticas

Para la elaboración del presente reporte de caso se contó con consentimiento informado por parte del acudiente legal de los pacientes.

## Contribución del autor

JSFO resumió el caso y realizó la búsqueda de la literatura científica. JAUD y JSFO revisaron el contenido de los artículos encontrados y crearon una versión preliminar de este artículo. CJLT y GLM revisaron, completaron y corrigieron esta versión.

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Referencias

1. Rodríguez-Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2160-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000023430.92674.e5>.
2. Gluck SL. Acid-base. *Lancet.* 1998;352(9126):474-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03087-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03087-6).
3. Kurtzman NA. Renal tubular acidosis syndromes. *South Med J.* 2000;93(11):1042-52.
4. Rothstein M, Obialo C, Hruska KA. Renal tubular acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19(4):869-87.
5. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr.* 2014;164(4):691-8.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.085>.
6. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10): 3691-704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs442>.
7. Rodríguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis—from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(12):1121-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s004670000407>.
8. Karet FE. Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2178-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000023433.08833.88>.
9. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis. En: Edelmann CJ, editor. *Pediatric Kidney Disease*. 2da edición. Boston: Little Brown; 1992. p. 1737-1775.
10. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr.* 2007;74(7):679-86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-007-0120-0>.
11. Ln12aing CM, Unwin RJ. Renal tubular acidosis. *J Nephrol.* 2006;19(Suppl 9):S46-52.
12. Zelikovic I. Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(11):919-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s004670100671>.
13. Rose B, Post T. *Clinical Physiology of Acid-base and Electrolyte disorders*. 5ta edición. New York: McGraw-Hill; 2001.
14. Giebisch G, Wang W. Potassium transport: from clearance to channels and pumps. *Kidney Int.* 1996;49(6):1624-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.236>.
15. Devonald MA, Karet FE. Renal epithelial traffic jams and one-way streets. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1370-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000123804.18566.69>.
16. Kim S, Lee JW, Park J, Na KY, Joo KW, Ahn C, et al. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H(+)-ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2004;66(2):761-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00801.x>.
17. Han JS, Kim GH, Kim J, Jeon US, Joo KW, Na KY, et al. Secretory-defect distal renal tubular acidosis is associated with transporter defect in H(+)-ATPase and anion exchanger-1. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1425-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000013882.73122.2b>.
18. Golembiewska E, Ciechanowski K. Renal tubular acidosis—underrated problem? *Acta Biochim Pol.* 2012;59(2):213-7.
19. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet.* 1999;21(1):84-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/5022>.
20. Vargas-Poussou R, Houillier P, Le Pottier N, Strompf L, Loirat C, Baudouin V, et al. Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in the ATP6V0A4 gene. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1437-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005121305>.
21. Bastani B, Haragsim L, Gluck S, Siamopoulos KC. Lack of H-ATPase in distal nephron causing hypokalaemic distal RTA in a patient with Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(6):908-9.
22. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, Kolner S, Hemken P, Gluck SL. Absence of H(+)-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(2):264-71.
23. Takemoto F, Hoshino J, Sawa N, Tamura Y, Tagami T, Yokota M, et al. Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome. *Am J Med.* 2005;118(2):181-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.049>.
24. Walsh S, Borgese F, Gabillat N, Unwin R, Guizouarn H. Cation transport activity of anion exchanger 1 mutations found in inherited distal renal tubular acidosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(2):F343-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00587.2007>.



25. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest.* 1997;100(7):1693-707. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119694>.
26. Fry AC, Su Y, Yiu V, Cuthbert AW, Trachtman H, Karet Frankl FE. Mutation conferring apical-targeting motif on AE1 exchanger causes autosomal dominant distal RTA. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1238-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012020112>.
27. Sritippayawan S, Sumboonnanonda A, Vasuvattakul S, Keskanokwong T, Sawasdee N, Paemanee A, et al. Novel compound heterozygous SLC4A1 mutations in Thai patients with autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(1):64-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.033>.
28. Wrong O, Bruce LJ, Unwin RJ, Toye AM, Tanner MJ. Band 3 mutations, distal renal tubular acidosis, and Southeast Asian ovalocytosis. *Kidney Int.* 2002;62(1):10-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00417.x>.
29. Gil FZ, Malnic G. Effect of amphotericin B on renal tubular acidification in the rat. *Pflugers Arch.* 1989;413(3):280-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf00583542>.
30. Douglas JB, Healy JK. Nephrotoxic effects of amphotericin B, including renal tubular acidosis. *Am J Med.* 1969;46(1):154-62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(69\)90067-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(69)90067-9).
31. Chan JC, Scheinman JI, Roth KS. Consultation with the specialist: renal tubular acidosis. *Pediatr Rev.* 2001;22(8):277-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/pir.22-8-277>.
32. Tanner MJ, Bruce L, Martin PG, Rearden DM, Jones GL. Melanesian hereditary ovalocytes have a deletion in red cell band 3. *Blood.* 1991;78(10):2785-6.
33. Jarolim P, Murray JL, Rubin HL, Taylor WM, Prchal JT, Ballas SK, et al. Characterization of 13 novel band 3 gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. *Blood.* 1996;88(11):4366-74.
34. Alper SL, Darman RB, Chernova MN, Dahl NK. The AE gene family of Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchangers. *J Nephrol.* 2002;15(Suppl 5):S41-53.
35. Ribeiro ML, Alloisio N, Almeida H, Gomes C, Texier P, Lemos C, et al. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3. *Blood.* 2000;96(4):1602-4.
36. Walsh S, Borgese F, Gabillat N, Guizouarn H. Southeast Asian AE1 associated renal tubular acidosis: cation leak is a class effect. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;382(4):668-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.03.062>.
37. Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N, Fritz DM, Rungroj N, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet.* 2002;39(11):796-803. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.39.11.796>.
38. Feldman M, Prikis M, Athanasiou Y, Elia A, Pierides A, Deltas CC. Molecular investigation and long-term clinical progress in Greek Cypriot families with recessive distal renal tubular acidosis and sensorineural deafness due to mutations in the ATP6V1B1 gene. *Clin Genet.* 2006;69(2):135-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00559.x>.
39. Herak-Kramberger CM, Breton S, Brown D, Kraus O, Sabolic I. Distribution of the vacuolar H<sup>+</sup> atpase along the rat and human male reproductive tract. *Biol Reprod.* 2001;64(6):1699-707. Available from: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod64.6.1699>.
40. Canlon B, Brundin L. Mechanically induced length changes of isolated outer hair cells are metabolically dependent. *Hear Res.* 1991;53(1):7-16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955\(91\)90209-r](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955(91)90209-r).
41. Stehberger PA, Schulz N, Finberg KE, Karet FE, Giebisch G, Lifton RP, et al. Localization and regulation of the ATP6V0A4 (a4) vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase subunit defective in an inherited form of distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(12):3027-38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000099375.74789.ab>.
42. Schulz N, Dave MH, Stehberger PA, Chau T, Wagner CA. Differential localization of vacuolar H<sup>+</sup>-ATPases containing a1, a2, a3, or a4 (ATP6V0A1-4) subunit isoforms along the nephron. *Cell Physiol Biochem.* 2007;20(1-4):109-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000104159>.
43. Levine AS, Michael AF. Ehlers-Danlos syndrome with renal tubular acidosis and medullary sponge kidneys. A report of a case and studies of renal acidification in other patients with the Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr.* 1967;71(1):107-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(67\)80238-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(67)80238-5).
44. Bayazit AK, Noyan A, Aldudak B, Ozel A, Anarat A, Kilinç Y, et al. Renal function in children with sickle cell anemia. *Clin Nephrol.* 2002;57(2):127-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.5414/cnp57127>.
45. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis.* 1987;10(5):329-45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(87\)80098-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(87)80098-7).

46. Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, et al. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet*. 1996;348(9027):578-80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)03480-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03480-0).
47. Hataya H, Ikeda M, Ide Y, Kobayashi Y, Kuramochi S, Awazu M. Distal tubular dysfunction in lupus nephritis of childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(9):846-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s004670050713>.
48. Bagga A, Jain Y, Srivastava RN, Bhuyan UN. Renal tubular acidosis preceding systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 1993;7(6):735-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf01213337>.
49. Brown MT, Cunningham MJ, Ingelfinger JR, Becker AN. Progressive sensorineural hearing loss in association with distal renal tubular acidosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119(4):458-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1993.01880160106017>.
50. Battle D, Ghanekar H, Jain S, Mitra A. Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings. *Annu Rev Med*. 2001;52:471-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.471>.
51. Nimmannit S, Malasit P, Chaovakul V, Sussaengrat W, Vasuvattakul S, Nilwarangkur S. Pathogenesis of sudden unexplained nocturnal death (lai tai) and endemic distal renal tubular acidosis. *Lancet*. 1991;338(8772):930-2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91786-t](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)91786-t).
52. Green J, Maor G. Effect of metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-I endocrine axis in skeletal growth centers. *Kidney Int*. 2000;57(6):2258-67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00086.x>.
53. Kraut JA, Gordon EM, Ransom JC, Horst R, Slatopolsky E, Coburn JW, et al. Effect of chronic metabolic acidosis on vitamin D metabolism in humans. *Kidney Int*. 1983;24(5):644-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1983.206>.
54. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*. 2010;23(Suppl 16):S165-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.5167/uzh-45805>.
55. Norman ME, Feldman NI, Cohn RM, Roth KS, McCurdy DK. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr*. 1978;92(3):394-400. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80426-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80426-0).
56. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int*. 1990; 38(4):728-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1990.265>.
57. Bleich HL, Moore MJ, Lemann J, Adams ND, Gray RW. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med*. 1979; 301(10):535-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197909063011008>.
58. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JG, Bindels RJ. Acid-base status determines the renal expression of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):617-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005070732>.
59. Daudon M, Jungers P. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol*. 2004;98(2):p31-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000080261>.
60. Yashima T, Noguchi Y, Kawashima Y, Rai T, Ito T, Kitamura K. Novel ATP6V1B1 mutations in distal renal tubular acidosis and hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(9):1002-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/00016481003631529>.
61. Wang T, Egbert AL, Aronson PS, Giebisch G. Effect of metabolic acidosis on NaCl transport in the proximal tubule. *Am J Physiol*. 1998;274(6 Pt 2):F1015-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.1998.274.6.F1015>.
62. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(11):1981-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011040414>.
63. Halperin M, Goldstein M, Kamel K. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology: a problem based approach. 4ta ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
64. Tasic V, Korneti P, Gucev Z, Hoppe B, Blau N, Cheong HI. Atypical presentation of distal renal tubular acidosis in two siblings. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(7):1177-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0796-z>.
65. DuBose TD. Hyperkalemic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):XLV-XLVIII. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(99\)70412-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70412-9).
66. Simpson AM, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis with severe hypokalaemia, probably caused by colonic H(+)-K(+)-ATPase deficiency. *Arch Dis Child*. 2001;84(6):504-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ad.84.6.504>.
67. Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:202-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00044.2006>.
68. Tang HL, Chu KH, Cheuk A, Tsang WK, Chan HW, Tong KL. Renal tubular acidosis and severe hypophosphataemia due to toluene inhalation. *Hong Kong Med J*. 2005;11(1):50-3.

69. Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(4):671-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09450911>.
70. Wrong O, Davies HE. The excretion of acid in renal disease. *Q J Med.* 1959;28(110):259-313.
71. Wrong O. Distal renal tubular acidosis: the value of urinary pH, PCO<sub>2</sub> and NH<sub>4</sub><sup>+</sup> measurements. *Pediatr Nephrol.* 1991; 5(2):249-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf01095966>.
72. Broomfield RJ, Morgan SD, Khan A, Stickler DJ. Crystalline bacterial biofilm formation on urinary catheters by urease-producing urinary tract pathogens: a simple method of control. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 10):1367-75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.012419-0>.
73. Batlle DC, von Rott A, Schlueter W. Urinary sodium in the evaluation of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med.* 1987;316(3):140-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198701153160305>.
74. Goldstein MB, Bear R, Richardson RM, Marsden PA, Halperin ML. The urine anion gap: a clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci.* 1986;292(4):198-202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-198610000-00003>.
75. Carlisle EJ, Donnelly SM, Vasuvattakul S, Kamel KS, Tobe S, Halperin ML. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol.* 1991;1(8):1019-27.
76. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C, Gupta R. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med.* 1988;318(10):594-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198803103181002>.
77. Santos F, Chan JC. Renal tubular acidosis in children. Diagnosis, treatment and prognosis. *Am J Nephrol.* 1986;6(4):289-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000167177>.
78. Morris RC, Sebastian A. Alkali therapy in renal tubular acidosis: who needs it? *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2186-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000027973.07189.00>.
79. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 1985;134(1):20-3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)46963-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)46963-1).
80. Domrongkitthaiporn S, Pongskul C, Sirikulchayanonta V, Stichtantrakul W, Leeprasert V, Ongphiphadhanakul B, et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2002;62(6):2160-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00656.x>.
81. McNaughton L, Dalton B, Palmer G. Sodium bicarbonate can be used as an ergogenic aid in high-intensity, competitive cycle ergometry of 1 h duration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999;80(1):64-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s004210050559>.
82. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr.* 1982;101(5):669-76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80288-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80288-6).
83. Domrongkitthaiporn S, Khositseth S, Stichtantrakul W, Tapaneya-olarn W, Radinahamed P. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2):383-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.30560>.
84. Nash MA, Torrado AD, Greifer I, Spitzer A, Edelmann CM. Renal tubular acidosis in infants and children. Clinical course, response to treatment, and prognosis. *J Pediatr.* 1972;80(5): 738-48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(72\)80124-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(72)80124-0).
85. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr.* 1992;121(2):233-41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\) 81194-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05) 81194-1).
86. Sabatini S, Kurtzman NA. Biochemical and genetic advances in distal renal tubular acidosis. *Semin Nephrol.* 2001;21(2):94-106. doi:10.1053/snep.2001.20951
87. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Bardia A, Mantan M. Long-term outcome in children with primary distal renal tubular acidosis. *Indian Pediatr.* 2005;42(4):321-8.
88. Basu G, Sudhakar G, Mohapatra A. Renal tubular acidosis. *Clinical Queries: Nephrology.* 2013;2(4):166-78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cqn.2013.11.006>.
89. Broodbank D, Martin C. Renal tubular disorders. *Paediatr Child Health* 2014;24:278-288. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2014.03.005>.

## Colitis por citomegalovirus en trasplante renal: Presentación de 2 casos *Cytomegalovirus colitis in kidney transplant recipients: presentation of two cases*

 Gonzalo Agustín García Otero<sup>1</sup>,  Claudia Alejandra Aceves Quintero<sup>2</sup>,

 Juan Carlos Corona Meléndez<sup>3</sup>,  Marco Antonio Amaya Carreño<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medicina interna-Nefrología. Centro de Tratamiento de Enfermedades Renales (CENREN). Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>2</sup>Centro de Tratamiento de Enfermedades Renales (CENREN). Guadalajara, Jalisco, México. Medicina interna, Unidad de terapia intensiva Hospital Ángeles del Carmen. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup>Medicina interna, Unidad de terapia intensiva Hospital Ángeles del Carmen. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>4</sup>Centro de Tratamiento de Enfermedades Renales (CENREN), área de hemodiálisis. Guadalajara, Jalisco, México.

### Resumen

La infección por citomegalovirus (CMV) es un riesgo latente en pacientes inmunocomprometidos por trasplante renal, asociándose con aumento del riesgo de rechazo del injerto y muerte. La infección por CMV puede manifestarse como infección activa o enfermedad por CMV (dividida en síndrome por CMV y enfermedad tisular invasiva por CMV). Presentamos dos casos de enfermedad tisular invasiva por CMV, la cual se presentó entre los primeros siete meses posteriores al trasplante. Ambos casos eran D+/R-; recibieron agentes depletores de linfocitos y micofenolato y profilaxis para CMV de acuerdo con las guías de práctica clínica. Los criterios para enfermedad por CMV incluyeron replicación viral detectable en sangre, hallazgos endoscópicos clásicos y confirmación histopatológica. Hacemos énfasis en la necesidad de identificar los factores de riesgo para la infección por CMV en pacientes con trasplante renal, especialmente el seroestatus donador/receptor y los medicamentos inmunosupresores. Aun cuando las guías de práctica clínica sugieren de uno a tres meses de profilaxis para CMV en casos de alto riesgo, debería considerarse la profilaxis extendida y el ajuste de los medicamentos inmunosupresores.

**Palabras clave:** trasplante de riñón, infecciones por citomegalovirus.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>

### Abstract

Cytomegalovirus infection is a latent risk among immunocompromised kidney transplant recipients and is associated with increased risk of allograft failure and death. CMV infection can manifest as active infection or as CMV disease (divided in CMV syndrome and CMV tissue-invasive disease). We present two cases of tissue invasive CMV disease, presenting within 7 months after kidney transplantation. Both cases were D+/R-, received lymphocyte-depleting agents and mycophenolate, and both received CMV prophylaxis according to General Practice Guidelines. CMV disease criteria included detectable viral replication in blood, classical endoscopic findings and histopathological confirmation. We emphasize the need of categorical identification of CMV infection risk factors among kidney transplantation recipients, specially CMV donor/recipient serostatus and immunosuppressive medication. Although clinical practice guidelines suggest 1 to 3 months CMV prophylaxis in high-risk cases, extended prophylaxis and immunosuppressive medication adjustment should be considered.

**Key words:** Kidney transplantation, cytomegalovirus infections.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>



**Citación:** García Otero GA, Aceves Quintero CA, Corona Meléndez JC, Amaya Carreño MA. Colitis por citomegalovirus en trasplante renal: presentación de 2 casos. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):113-120. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>

**Correspondencia:** Claudia Alejandra Aceves Quintero, [dra.acevesq@gmail.com](mailto:dra.acevesq@gmail.com)

**Recibido:** 23.06.19 • **Aceptado:** 25.11.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19



## Introducción

La infección por citomegalovirus afecta frecuentemente a pacientes receptores de trasplante renal, asociándose con un aumento del riesgo de rechazo y mortalidad<sup>1</sup>. La infección en receptores de trasplante renal se presenta como infección activa (evidencia en sangre de replicación de CMV independientemente de signos y síntomas compatibles) o como enfermedad por CMV, que se divide en síndrome por CMV (detección viral en sangre con signos y síntomas inespecíficos y ausencia de invasión tisular) y enfermedad tisular invasiva por CMV (infección por CMV con signos y síntomas de daño orgánico específico)<sup>2,3</sup>.

La enfermedad gastrointestinal es la manifestación clínica más común de la enfermedad tisular invasiva por CMV (tissue invasive CMV disease), presentándose con náusea, vómito, diarrea y/o dolor abdominal; en los estudios endoscópicos se encuentran erosiones eritematosas, úlceras localizadas y menos frecuentemente placas, nódulos y pólipos<sup>4</sup>.

Presentamos dos casos de enfermedad tisular invasiva por CMV, haciendo énfasis en los factores de riesgo asociados a la infección y con propuestas en cuanto a duración de la profilaxis y el ajuste del tratamiento inmunosupresor.

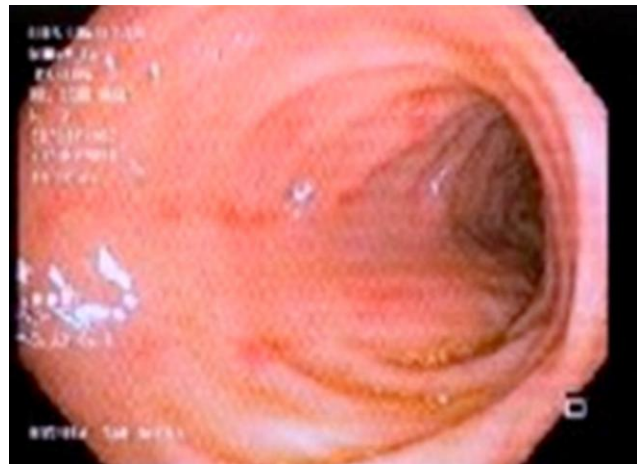
## Presentación del caso 1

Paciente masculino de 30 años con antecedentes de trisomía 21 y enfermedad renal crónica G5 sin requerir terapia de sustitución previa al trasplante. Trasplantado de riñón de origen vivo relacionado en enero del 2018. La inmunosupresión se indujo con metilprednisolona 500 mg y timoglobulina 50 mg, y se mantuvo con tacrolimus 2 mg cada 12 horas, ácido micofenólico 720 mg cada 12 horas y prednisona 30 mg cada 24 horas.

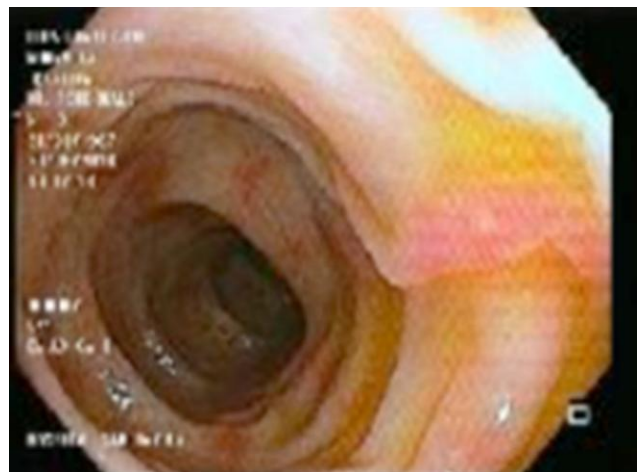
El seroestatus del paciente para CMV era negativo previo al trasplante (IgG 4,3 AU/ml, IgM 0,08 AU/ml); sin embargo, su donador tenía IgG 135 UI/ml (0-14) e IgM 5 UI/ml (0-22). Se dio profilaxis con valganciclovir 450 mg cada 12 horas durante un mes posterior al trasplante.

Se hospitalizó cinco meses después por presentar diarrea sanguinolenta, náuseas y vómito de contenido gástrico de una semana de evolución, con tensión arterial de 100/80 mmHg, frecuencia cardíaca 86 lpm, frecuencia respiratoria 18 rpm, y temperatura 36,4 °C. Al análisis bioquímico con hemoglobina de 7,4 g/dl, hematocrito 23,48%, plaquetas  $72 \times 10^3/\mu\text{l}$ , leucocitos  $3,03 \times 10^3/\mu\text{l}$ , glucosa 114 mg/dl, urea 58 mg/dl, creatinina 1,5 mg/dl, Na 144 mmol/l, K 4,5 mmol/l, Cl 108 mmol/l, Ca 9,1 mg/dl, Mg 1,5 mg/dl, P 3,9 mg/dl.

Se realizó colonoscopia, encontrando colitis inespecífica con erosiones de aspecto aftoso en botón de camisa (figuras 1 y 2). El histopatológico reportó



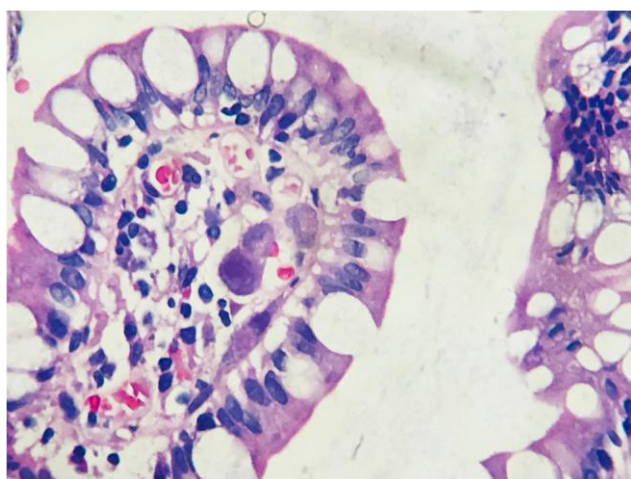
**Figura 1.** Múltiples erosiones lineales en colon izquierdo.



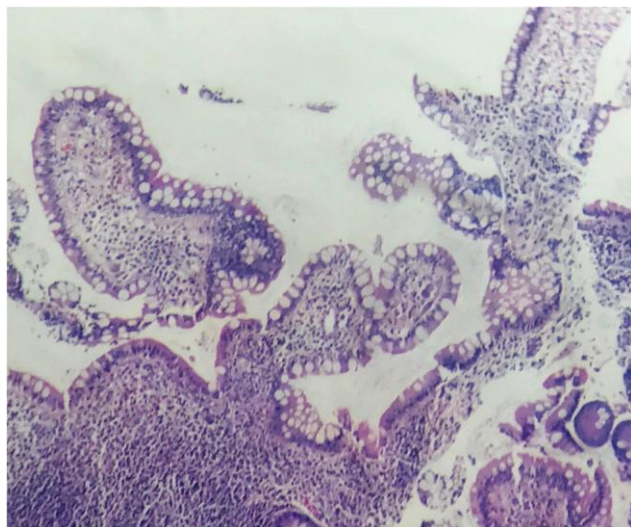
**Figura 2.** Erosiones de aspecto aftoso en botón de camisa.

estroma de sostén ligeramente edematoso y congestivo, infiltrado inflamatorio de tipo mixto de predominio linfóide y hemorragia sin afección de estructuras glandulares y mucosa de revestimiento. Se identificaron células endoteliales de la mucosa con inclusiones basófilas intranucleares prominentes, compatibles con infección por CMV (figuras 3 y 4). Se realizó carga viral en las primeras semanas posteriores al diagnóstico, con resultado 1,724 copias/ml (< 200).

Se consideró como diagnóstico enfermedad tisular invasiva por CMV. Se trató con ganciclovir



**Figura 3.** Íleon terminal con células endoteliales de la mucosa con inclusiones basófilas intranucleares.



**Figura 4.** Íleon terminal con estroma de sostén edematoso y congestivo, con infiltrado inflamatorio de predominio linfóide.

350 mg intravenoso cada 12 horas durante 2 días y posteriormente valganciclovir 450 mg vía oral cada 48 horas durante 3 meses, presentando mejoría de los síntomas. Últimos estudios: urea 55,9 mg/dl, BUN 26 mg/dl, creatinina 1,2 mg/dl.

## Caso 2

Paciente masculino de 23 años con enfermedad renal crónica G5 de 2 años de evolución, en terapia de sustitución renal con hemodiálisis durante 5 meses previo al trasplante renal de donador vivo relacionado en octubre del 2017. La inducción de la inmunosupresión se realizó con metilprednisolona 500 mg y basiliximab 20 mg, y se mantuvo con prednisona 40 mg cada 24 horas, tacrolimus 3 mg cada 12 horas y ácido micofenólico 720 mg cada 12 horas.

Previo al trasplante el seroestatus de CMV del paciente era negativo (IgG < 5 UI/ml, IgM < 5 UI/ml), y su donador positivo, con IgG de 250 AU/ml (0-6) e IgM de 0,270 AU/ml (negativo < 0,85). Recibió profilaxis con valganciclovir 450 mg cada 12 horas durante 2 meses.

A los dos meses del trasplante fue hospitalizado por datos compatibles con rechazo agudo del injerto, corroborado por biopsia con isquemia aguda transitoria, dándose manejo con seis dosis de timoglobulina de 1,25 mg/kg, con remisión y normalización de azoados.

A los siete meses del trasplante presenta dolor abdominal, evacuaciones diarreicas, astenia, y adinamia de 5 días de evolución. Sin alteración en sus signos vitales (tensión arterial de 120/74 mmHg, frecuencia cardíaca de 81 lpm, frecuencia respiratoria de 16 rpm, y temperatura de 36,2 °C), pero con urea de 71 mg/dl, creatinina de 2,99 mg/dl, Na 133 mmol/l, K 3,33 mmol/l, hemoglobina 13,5 g/dl, hematocrito 40,5%, leucocitos  $3,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ , glucosa 115 mg/dl y Cl 104 mmol/l.

Se le realizó colonoscopia, observando ulceraciones aisladas con base fibrinoide y halo elevado eritematoso en colon descendente, en colon transverso de casi 1 cm de diámetro y en colon as-



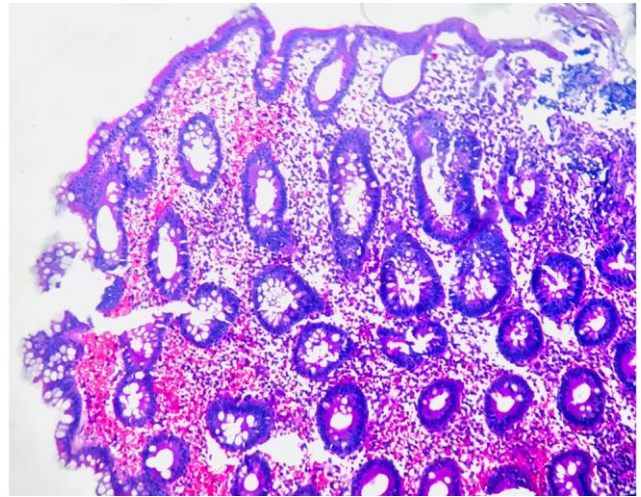
cedente más abundantes y de mayor tamaño (figuras 5 y 6). El histopatológico reportó estroma de sostén ligeramente edematoso y congestivo, con moderada cantidad de infiltrado inflamatorio de tipo mixto de predominio linfocitario y hemorragia sin afectación de estructuras glandulares y mucosa de revestimiento. Se identificaron células epiteliales y endoteliales de la mucosa con cambios citopáticos virales caracterizados por inclusiones basófilas intranucleares prominentes, compatibles con infección por CMV (figuras 7 y 8). Se realizó carga viral con resultado 38,386 copias/ml ( $< 200$ ).



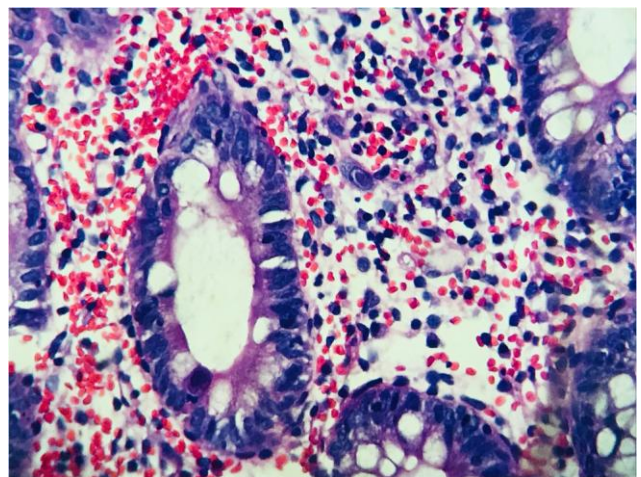
**Figuras 5.** Ulceración con base fibrinoide y halo eritematoso.



**Figura 6.** Lesión en sacabocado con base eritematosa.



**Figura 7.** Mucosa epitelial con inclusiones basófilas intranucleares.



**Figura 8.** Edema y congestión de estroma de sostén.

Se trató con ganciclovir 350 mg intravenoso cada 12 horas durante 4 días y posteriormente valganciclovir 450 mg vía oral cada 12 horas hasta completar 21 días de tratamiento, con remisión del cuadro clínico y mejoría bioquímica (urea 39,2 mg/dl, BUN 18.3 mg/dl, creatinina 2,3 mg/dl). La carga viral de control a los dos meses de iniciar el cuadro era menor de 200 UI/ml.

## Discusión

La infección por citomegalovirus es un riesgo latente en pacientes inmunosuprimidos por

trasplante renal, con una incidencia de enfermedad por CMV los primeros 100 días de 24%, con una frecuencia general de infección del 50-80% y de enfermedad por CMV del 20-60%<sup>5-7</sup>. Se presenta de tres formas: primoinfección (receptor seronegativo y donador seropositivo, D+/R-), reactivación del CMV latente (consecuencia de la inmunosupresión, aun cuando tanto receptor como donador son seronegativos) y reinfección (receptor previamente seropositivo que se infecta con otro serotipo del virus)<sup>8</sup>.

Coincidiendo con los reportes internacionales y otros casos documentados, ambos casos se presentaron con enfermedad gastrointestinal, la manifestación clínica más común del CMV invasivo, caracterizada por náusea, vómito, diarrea y/o dolor abdominal, con hallazgos endoscópicos de erosiones eritematosas, úlceras localizadas y menos frecuentemente placas, nódulos y pólipos<sup>8-11</sup>. Otras manifestaciones menos frecuentes son neumonitis, nefritis, retinitis, pancreatitis y hepatitis<sup>2</sup>.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la infección son los siguientes:

- El seroestatus donador/receptor:
  - Donador positivo/receptor negativo (D+/R-): el de mayor riesgo, sin profilaxis 69% pueden desarrollar infección y 56% enfermedad por CMV.
  - Receptor positivo (R+): menor riesgo de enfermedad por CMV sin profilaxis (20%), pero hasta 67% de riesgo de reinfección.
  - Donador/receptor negativos (D-/R-): bajo riesgo, desarrollando infección menos del 5% sin profilaxis.
- Inducción de inmunosupresión con agentes depletores de linfocitos como la timoglobulina.
- Mantenimiento de inmunosupresión con micofenolato.
- Uso de depletores de linfocitos o altas dosis de glucocorticoides para tratar un rechazo agudo<sup>1,3,7</sup>.

Como se puede observar, los dos casos presentados compartían todos los factores de riesgo mencionados. Ambos eran D+/R- y se mantuvo la inmunosupresión con micofenolato. En el caso 1 se indujo la inmunosupresión con un depletor de linfocitos y en el caso 2 se utilizó un depletor de linfocitos como tratamiento del rechazo agudo que presentó; por lo tanto, se consideran de alto riesgo.

Desde hace 20 años existe una recomendación grado A para profilaxis de CMV en receptores seronegativos con donador seropositivo e inmunosupresión con un depletor de linfocitos, así como en receptores seropositivos que utilizan inmunosupresión con depletor de linfocitos independientemente del seroestatus del donador.

En casos de receptor seronegativo con donador seropositivo e inmunosupresión sin depletor de linfocitos, la recomendación es grado B. En el receptor seropositivo con inmunosupresión sin depletor de linfocitos, independientemente del seroestatus del donador la recomendación es grado C, y cuando tanto donador como receptor tienen seroestatus negativo, independientemente del régimen de inmunosupresión, no se recomienda la profilaxis<sup>12,13</sup>. Aun así, el seroestatus previo al trasplante, la identificación de receptores de alto o bajo riesgo y el uso estandarizado de profilaxis contra CMV en casos de alto riesgo no se reportan generalmente en otras publicaciones<sup>9</sup>.

Aun cuando se considera una recomendación grado C, en la experiencia de un centro con seroestatus D+/R+ en todos los casos, el uso de profilaxis para CMV de manera universal redujo la incidencia de enfermedad por CMV en un 14.2%<sup>7</sup>.

En ausencia de profilaxis, la replicación viral aparece entre el primer y el sexto mes postrasplante, coincidiendo con el periodo de máxima inmunosupresión<sup>8</sup>. Sin embargo, desde la publicación de la guía de práctica clínica para la prevención de enfermedad por CMV hace 20 años, hasta la actualidad, la duración de la profilaxis para CMV no se ha estandarizado, (se recomienda en alguna bibliografía su administración durante 1 a 3 meses<sup>12-14</sup>, mientras que en otra ya se recomienda por hasta 6 meses, sobre todo en pacien-

tes de alto riesgo)<sup>1, 15</sup>. En nuestros casos presentados, los pacientes recibieron profilaxis con valganciclovir 450 mg cada 12 horas, uno durante un mes y el otro durante dos meses, a pesar de ser ambos considerados de alto riesgo. La causa de suspensión fue la presencia de efectos adversos (leucopenia).

Se ha encontrado que el riesgo de enfermedad por CMV persiste incluso posterior a la culminación de la profilaxis. El estudio IMPACT, realizado con 326 pacientes de alto riesgo, comparó el tiempo de profilaxis con valganciclovir por 100 vs. 200 días, encontrando una disminución de la tasa de enfermedad tardía en el grupo de 200 días (16 vs. 37%, respectivamente)<sup>16</sup>. Además, una revisión sistemática que analizó los beneficios y riesgos de los fármacos antivirales encontró que la profilaxis para CMV reduce el riesgo de enfermedad por herpes simple, herpes zóster, neumocistosis e infección bacteriana, rechazo agudo y pérdida del injerto<sup>8</sup>. Se considera que la profilaxis prolongada es una medida de reducción de la tasa de infección<sup>16</sup>. Por lo tanto, la profilaxis extendida en pacientes de alto riesgo, con énfasis en riesgo-beneficio y costo-beneficio, es un tema de alto impacto a incluir en ensayos clínicos y en guías de práctica clínica. A pesar de ser muy común el reporte de efectos adversos, la mayoría son leves y sin mayor repercusión (91%), sobre todo gastrointestinales (diarrea). Con respecto a los efectos hematológicos (principalmente leucopenia), a pesar de que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes por profilaxis extendida (38 vs. 26%), el conteo promedio de leucocitos, la incidencia de neutropenia febril, la agranulocitosis, la anemia, la trombocitopenia y la pancitopenia fueron similares en la profilaxis estándar (100 días) y la extendida (200 días), así como el requerimiento de factor estimulante de colonias de granulocitos (14 vs. 13% respectivamente)<sup>16</sup>.

Se recomienda el ajuste de la dosis de valganciclovir dependiendo de la función renal (estimada con las fórmulas Cockcroft-Gault o MDRD), de la siguiente manera: TFG<sub>e</sub> >60 ml/min = 900 mg/día, 40-59 ml/min = 450 mg/día, 25-39 ml/min = 450 mg cada 48 horas, 10-24 ml/min = 450 mg dos veces por semana, en caso de TFG<sub>e</sub> <10 ml/min no se recomienda su uso<sup>15</sup>.

Otro aspecto de controversia radica en el ajuste de la inmunosupresión una vez documentada la

enfermedad por CMV. Además del tratamiento específico con ganciclovir intravenoso o valganciclovir vía oral, algunos autores recomiendan disminuir o suspender el antimetabolito (micofenolato o azatioprina), bajo el concepto de que la infección es una manifestación de inmunosupresión excesiva (recomendación grado 2D)<sup>13</sup>. Sin embargo, existe otra teoría que propone un aumento de la dosis de inmunosupresor en pacientes con enfermedad por CMV, ya que el proceso infeccioso se relaciona a un mayor riesgo de rechazo del injerto<sup>2</sup>. En los casos presentados, la dosis del micofenolato del caso 1 se disminuyó y la del caso 2 se aumentó. Ambos casos tuvieron una evolución favorable; sin embargo, se requiere de mayor evidencia para emitir una recomendación sólida sobre el ajuste de inmunosupresión.

## Conclusión

La infección por CMV es un riesgo latente en pacientes receptores de trasplante renal. Hacemos énfasis en la necesidad de identificar los factores de riesgo para infección por CMV en los receptores de trasplante renal, especialmente el seroestatus donador/receptor y los medicamentos inmunosupresores. Se propone que en futuros ensayos clínicos se incluya la profilaxis extendida en casos de alto riesgo, así como el ajuste de inmunosupresión una vez detectada la infección por CMV.

## Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

## Responsabilidades éticas

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

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, el sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Contribución de los autores

Claudia Alejandra Aceves Quintero: Recolección de datos de expedientes, búsqueda de artículos y redacción del trabajo.

Juan Carlos Corona Meléndez: Búsqueda de artículos y redacción del trabajo.

Gonzalo Agustín García y Otero: Búsqueda de artículos y redacción del trabajo.

Marco Antonio Amaya Carreño: Recolección de datos de expedientes y de las imágenes endoscópicas e histopatológicas.



## Referencias

1. Santos C, Vella J, & Brennan D. Prevention of active infection and disease in kidney transplant recipients. UpToDate 2018. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-active-infection-and-disease-in-kidney-transplant-recipients>
2. Santos C, Vella J, Brennan D. Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. UpToDate 2018. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-cytomegalovirus-disease-in-kidney-transplant-recipients>.
3. Rao M. Cytomegalovirus infection after renal transplantation - The Indian experience. Indian J Nephrol 2002;12:16-24.
4. Le PH, Lin WR, Kuo CJ, Wu RC, Hsu JT, Su MY, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus colitis: a 15-year experience from a tertiary reference center. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:1585-93. Available from: <https://doi.org/10.2147/tcrm.s151180>
5. Murray BM, Amsterdam D, Gray V, Myers H, Gerbasi J, Venuto R. Monitoring and renal diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1997;8(9):1448-57.
6. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2001;12(4):848-55.
7. Bhaduria D, Sharma RK, Kaul A, Prasad N, Gupta A, Gupta A, et al. Cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center experience. Indian J Microbiol 2012;52(3):510-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12088-012-0268-9>
8. Cofán F, Alonso-Melgar A, Díaz J, Errasti P, Fijo J, Fraile P, et al. Enfermedad por citomegalovirus: efectos directos e indirectos. Nefrología 2012;3(1):4-13. Available from: <https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Feb.11388>
9. Hung TW, Chang HR, Wu SW, Lin CK, Lian JD. Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: experience of a single center. Acta Nephrologica 2009;23:21-5.
10. Merrikhi AR, Amir-Shahkarami SM, Saneian H. Cytomegalovirus colitis in a 10 year-old girl after kidney transplantation. Iran J Pediatr 2012;23(2):220-2.
11. Chang HR, Lian JD, Chan CH, Wong LC. Cytomegalovirus ischemic colitis of a diabetic renal transplant recipient. Clin Transplant 2004;18(1):100-4. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.0902-0063.2003.00108.x>
12. Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, Mazzulli T, Krajden M, Gadawski M, et al. Clinical Practice Guidelines: prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1998;9(9):1697-708.
13. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int 2010;77(4):299-311. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>
14. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. CMV disease and kidney transplant: prophylaxis for cytomegalovirus infection in patients following renal transplantation. Nephrology (Carlton) 2004;9(Suppl 3):S27-S31. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2004.00307.x>
15. Posadas M, Taber D, Chua E, Pilch N, Chavin K, Thomas B. Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation. Transpl Infect Dis 2012;15:551-58.
16. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg E, Punch JD, Limaye AP, et al. The Efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. Am J Transplant 2010;10(5):1228-37. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x>



## Caso clínico

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>

# Depleción corporal de magnesio durante el embarazo por nefropatía hipercalcémica. Reporte de caso y revisión de la literatura

## *Magnesium depletion secondary to hypercalcemic nephropathy during pregnancy: Case report and literatura review.*

 José Mauricio García Habeych<sup>1</sup>,  Lina Patricia Pradilla Suarez<sup>2</sup>,

Rafael Castellanos Bueno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Santander, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Colombia

### Resumen

El magnesio sérico es el “ion olvidado” en la práctica médica: la mayoría de veces no se tiene en cuenta en los estudios clínicos, sus alteraciones tienden a ser ignoradas y su aproximación terapéutica no está definida de forma adecuada. La sintomatología producto de la hipomagnesemia es inespecífica y su aproximación diagnóstica es compleja. Se presenta el caso de una paciente con hipomagnesemia sintomática severa asociada a daño renal por hipercalcemia durante la gestación.

**Palabras clave:** hiperparatiroidismo, nefropatía hipercalcémica, diabetes insípida nefrogénica, embarazo, hipomagnesemia.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>

### Abstract

Serum magnesium is the «forgotten ion» in medical practice. Most of the time it is not taken into account in clinical studies, its alterations tend to be ignored and its therapeutic approach is not well defined. The symptomatology produced by hypomagnesemia is nonspecific and its diagnostic approach is complex. We present the case of a pregnant patient with symptomatic hypomagnesemia secondary to renal damage due to hypercalcemia.

**Keywords:** hyperparathyroidism, hypercalcemic nephropathy, nephrogenic diabetes insipidus, pregnancy, hypomagnesemia.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>



**Citación:** García Habeych JM, Pradilla Suárez LP, Castellanos Bueno R. Depleción corporal de magnesio durante el embarazo debido a nefropatía hipercalcémica: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):121-129. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>

**Correspondencia:** José Mauricio García Habeych, [josgarha@gmail.com](mailto:josgarha@gmail.com)

**Recibido:** 14.06.19 • **Aceptado:** 19.06.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19

## Introducción

La hipercalcemia es una alteración electrolítica frecuente que por lo general surge debido al cáncer o a alteraciones de la hormona paratiroidea<sup>1,2</sup>. En las presentaciones agudas o crónicas, afecta la capacidad de concentración renal, siendo una causa reversible de diabetes insípida<sup>2,3</sup>. El hiperparatiroidismo primario es el tercer trastorno endocrino más frecuente en la población general<sup>4</sup>.

El magnesio, a diferencia del calcio, puede considerarse como el “ion olvidado”; esto se debe a la infrecuencia con la que se investigan las alteraciones de su concentración sérica en la práctica clínica<sup>5</sup> o al número de artículos publicados con respecto a los demás electrolitos<sup>6</sup>. La hipomagnesemia se observa en el 10% de los pacientes hospitalizados<sup>7</sup>, siendo muchas veces asintomática o con manifestaciones opacadas por la alteración de otros electrolitos<sup>7,8</sup>; su principal etiología son las pérdidas renales asociadas con aumento de la filtración glomerular, poliuria, disminución de absorción de magnesio a nivel tubular e hipercalcemia<sup>7,9</sup>.

A continuación se presenta el caso de una mujer joven en estado de embarazo quien presentó síntomas neuromusculares por depleción corporal de magnesio secundario a nefropatía hipercalcémica por hiperparatiroidismo primario que requirió cirugía y suplencia crónica oral de óxido de magnesio, con lo cual se logró corrección de los síntomas y resolución de trastorno electrolítico.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 24 años de edad con embarazo de 27,4 semanas y sin controles prenatales al momento de ingreso, quien consulta por proceso de taquicardia y dolor torácico de un mes de evolución. La mujer fue valorada por el servicio de obstetricia, donde se le practicó electrocardiograma que evidenció ritmo sinusal; la historia clínica, el examen físico y los exámenes no sugirieron proceso infeccioso, motivo por el que solicitó concepto a medicina interna.

Como antecedente obstétrico la paciente manifestó que había tenido dos gestaciones que requirieron cesárea por taquicardia persistente durante el embarazo, aunque estos episodios habían sido súbitos y autolimitados durante los últimos seis años. La mujer manifestó sentir dolor lumbar intermitente con hallazgo ambulatorio en ecografía de litiasis renal izquierda de 5 mm y hábito intestinal cada cuatro días desde hace cuatro años a pesar del consumo de dieta rica en fibra.

En la valoración inicial por medicina interna el electrocardiograma confirmó taquicardia sinusal asociada con intervalo Qt corto, por lo que se sospechó trastorno de los electrolitos. Los laboratorios confirmaron hipercalcemia de 16,5 mg/dL (calcio corregido por albúmina valor de referencia [VR] 8,2-10,4 mg/dL) e hipofosfatemia (Tabla 1 y Figura 1A). Se inició estudio de hipercalcemia con reporte de hormona paratiroidea intacta (PTHi) 524 pg/mL (VR 16-46 pg/mL) y calcio en orina de 24 horas de 1066 mg con un volumen urinario de 7.085 mL, lo que configuró el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Se indicó tratamiento con cristaloides, prednisona y furosemda endovenosa debido a la limitación para el uso de bifosfonatos por el embarazo y la no disponibilidad de calcitonina. El servicio de nefrología propuso la realización de hemodiálisis para disminuir los niveles séricos de calcio y poder controlar la poliuria y disminuir los efectos tóxicos a nivel cardiovascular y fetal, previo al procedimiento quirúrgico de paratiroidectomía.

En el quinto día de estancia hospitalaria la paciente persistía con calcio severamente elevado a pesar de dos sesiones de hemodiálisis y manejo farmacológico (Figura 1A), por lo que se realizó procedimiento de exploración quirúrgica cervical con hallazgo de masa paratiroidea dependiente del lóbulo inferior derecho de la tiroides requiriendo tiroidectomía parcial derecha con reporte posterior por patología de adenoma paratiroideo. El procedimiento quirúrgico no tuvo complicaciones maternas ni fetales y permitió la suspensión de la hemodiálisis y el retiro del manejo farmacológico para hipercalcemia. A las 24 horas del procedimiento se realizó prueba control de PTHi, la cual resultó 7,63 pg/mL. Al sexto día de estancia la mujer presentó actividad uterina anormal, asociado

**Tabla 1.** Laboratorios de referencia durante las hospitalizaciones.

|               | Pruebas                                        | Primera hospitalización                                                                  |        | Segunda hospitalización                                             |        |
|---------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------|--------|
|               |                                                | Ingreso                                                                                  | Egreso | Ingreso                                                             | Egreso |
| Suero/Sangre. | Sodio (135-145 mEq/L)                          | 134                                                                                      | 138    | 134                                                                 | 137    |
|               | Potasio (3,5-4,5 mEq/L)                        | 4,2                                                                                      | 4,2    | 3,8                                                                 | 4,1    |
|               | Calcio corregido por albumina (8,2-10,4 mg/dL) | 15                                                                                       | 9,3    | 8,8                                                                 | 10,5   |
|               | Magnesio (1,6-2,6 mg/dL)                       | 0,7                                                                                      | 2,8    | 1                                                                   | 2,4    |
|               | Creatinina (0,5-0,95 mg/dL)                    | 0,8                                                                                      | 0,8    | 0,7                                                                 | 0,6    |
|               | Nitrógeno ureico (8-23 mg/dL)                  | 13,7                                                                                     | 15     | 12,8                                                                | 15,6   |
|               | Osmolaridad * (275-300 mOsm/kg)                | 276                                                                                      |        |                                                                     |        |
|               | PTHi (16-46 pg/mL)                             | 524                                                                                      | 7,6    | 57                                                                  | 60,4   |
|               | Vitamina D25 (>30 ng/mL)                       | 27,6                                                                                     |        |                                                                     |        |
| Orina.        | Uroanálisis                                    | pH: 6,5; densidad: 1,015. Negativo hematíes, leucocitos. Cristales de oxalato de calcio. |        | pH: 6,5; densidad: 1,010. Negativo hematíes, leucocitos, proteínas. |        |
|               | Osmolaridad ** (390-1093 mOsm/kg)              | 525                                                                                      |        | 350                                                                 |        |
|               | Volumen en 24 horas (600-1600 mL/24h)          | 7085                                                                                     | 3720   |                                                                     |        |
|               | Calciuria en 24 horas (<250 mg/24 h)           | 1066                                                                                     | 84,4   |                                                                     |        |
|               | Calciuria al azar (mg/dL)                      | 15                                                                                       | 2,27   |                                                                     |        |
|               | Creatinuria al azar (mg/dL)                    | 16,3                                                                                     |        | 35                                                                  |        |
|               | Calciuria/creatinuria al azar (<0,2 mg/mg)     | 0,92                                                                                     |        |                                                                     |        |
|               | Magnesuria al azar (mg/dL)                     |                                                                                          |        | 20                                                                  |        |
|               | FeMg (%)                                       |                                                                                          |        | 37                                                                  |        |

\* Osmolaridad sérica calculada:  $2Na + (Glucosa/18) + BUN/2.8$ .

\*\* Osmolaridad urinaria calculada:  $(Densidad\ urinaria\ del\ paciente - 1000) \times 35$ .

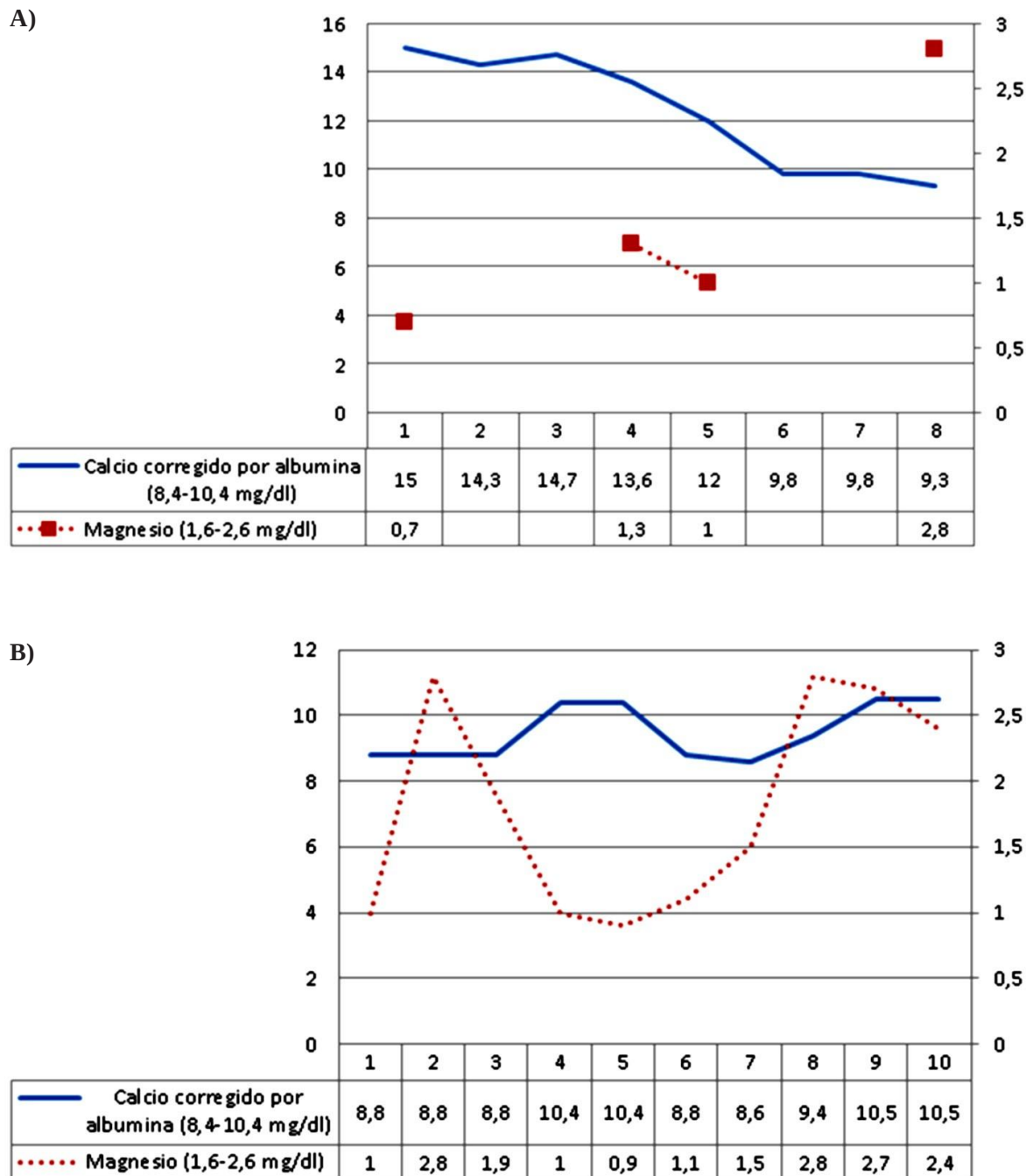
PTHi: hormona paratiroidea intacta; FeMg: fracción excretada de magnesio.

Fuente: Elaboración propia.

con hipomagnesemia de 1,0 mg/dL (VR: 1,6-2,6 mg/dL), y el servicio de obstetricia indicó infusión de magnesio endovenoso 2 g por hora durante 24 horas. Al octavo día se autorizó egreso hospitalario con suplementación de calcio y vitamina D oral.

Luego de 14 días del alta hospitalaria, la paciente consultó nuevamente por presentar debilidad muscular generalizada, dificultad para la marcha y parestesias faciales de cuatro días de evolución. En servicio de urgencias la mujer, que completaba 30 semanas de gestación, presentó signos vitales en

normalidad, pero ptosis palpebral bilateral e hiperreflexia generalizada asociada a signo de Trousseau positivo a los 90 segundos. Se realizó impresión diagnóstica de hipocalcemia por antecedente de tiroidectomía parcial con resección de adenoma paratiroideo y se inició suplencia de calcio endovenoso previa toma de muestras para laboratorio. Los resultados descartaron hipocalcemia y calcio corregido por albumina 8,8 mg/dL y evidenciaron hipomagnesemia severa de 1,0 mg/dL, por lo que se solicitó concepto por el servicio de endocrinología, que indicó infusión con sulfato de magnesio



**Figura 1. A)** Perfil de electrolitos con calcio corregido por albumina y magnesio durante la primera hospitalización. **B)** Perfil de electrolitos con calcio corregido por albumina y magnesio durante la segunda hospitalización. Fuente: Elaboración propia.

1 g intravenoso cada hora (Tabla 1). Se realizó recolección de magnesio en orina espontánea que confirmó pérdidas renales por una fracción excretada de magnesio (FeMg) de 37%.

La paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos para ser monitoreada de manera continua por riesgo de falla ventilatoria con infusión de sulfato de magnesio de 24 g/día. Al segundo día de la nueva

estancia hospitalaria sus niveles de magnesio sérico se corrigieron (Figura 1B) con resolución de ptosis palpebral, normalización de los reflejos osteotendinosos y signo de Trousseau positivo a los 2:20 minutos.

Luego de cinco días de suplencia endovenosa de sulfato de magnesio se corrigió la hipomagnesemia y, teniendo signo de Trousseau negativo a los cinco minutos, se inició el retiro progresivo de la reposición hasta dejar una infusión de sulfato de magnesio de 6 g/día. Por dependencia a la suplementación de magnesio, se prescribió óxido de magnesio en capsula de 50 mg de magnesio elemental vía oral al día (Figura 2), con lo cual se logró alcanzar niveles de magnesio sérico normales y ausencia de síntomas neurológicos al décimo día de estancia hospitalaria y se retiró la infusión. Se dio egreso hospitalario con suplementación oral de óxido de magnesio, carbonato de calcio, calcitriol y vitamina D25.

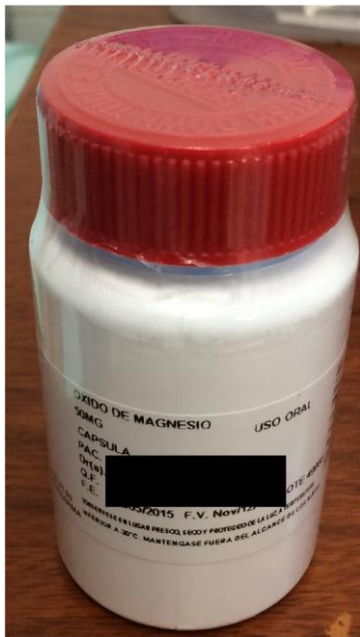
## Discusión

El calcio y el magnesio son minerales esenciales en los humanos para múltiples procesos fisiológi-

cos<sup>9,10</sup> y sus concentraciones séricas son una pobre reflexión de los depósitos corporales: solo el 0,1% del calcio y 1% del magnesio total están presentes en el líquido extracelular<sup>9</sup>. Los cambios fisiológicos asociados al embarazo, tales como la hiperfiltración renal y la dilución de la albúmina sérica, pueden afectar la interpretación de la medición en suero de estos electrolitos<sup>4,11</sup>; además, debido a su inespecificidad, los síntomas producto de la alteración de la concentración corporal pueden ser opacados o confundidos<sup>4,10,11</sup>. También es importante mencionar que las guías de práctica clínica no exigen la evaluación de calcio en suero durante el embarazo<sup>4</sup> y los médicos rara vez solicitan la medición de magnesio en suero durante el estudio de los pacientes<sup>5</sup>.

El hiperparatiroidismo primario tiene una prevalencia entre el 0,4% y el 1,4% en la población general, pero en el caso de las pacientes embarazadas la incidencia es desconocida, siendo menos de 200 los casos reportados<sup>4</sup>. La detección y corrección de la hipercalcemia durante el embarazo es de suma importancia, ya que puede causar una mortalidad materna de hasta el 30% asociada a las complicaciones neonatales<sup>4,11,12</sup>. Debido a la limitación de opciones farmacológicas para el tratamiento, en el presente caso fue necesario el uso de hemodiálisis previo a paratiroidectomía parcial; asimismo fue interesante el compromiso renal manifiesto por un síndrome de poliuria con osmolaridad urinaria preservada (Tabla 1).

La diabetes insípida durante el embarazo tiene una prevalencia de 4 casos por cada 100.000 embarazos<sup>13</sup>. En el caso de la diabetes insípida nefrogénica, la capacidad de elaborar orina hipertónica usualmente esta preservada, a pesar de la alteración en la habilidad de concentración máxima de la orina<sup>14</sup>; esta usualmente es adquirida y dentro de sus etiologías esta la hipercalcemia<sup>13,14</sup>, que tanto en elevaciones agudas como crónicas puede alterar la expresión de aquaporinas en el túbulo colector y la bomba Na-K-2Cl (NKCC2) en la parte ascendente gruesa del Asa de Henle<sup>2,3</sup>. La diabetes insípida nefrogénica es reversible con la corrección de los niveles de calcio sérico, sin embargo en la literatura no se ha descrito cuánto pueden tardar en normalizarse las funciones tubulares renales.



**Figura 2.** Presentación de Oxido de Magnesio. Fotografía del frasco indicado para suplementación oral ambulatorio de magnesio. Fuente: Fotografía original del autor.

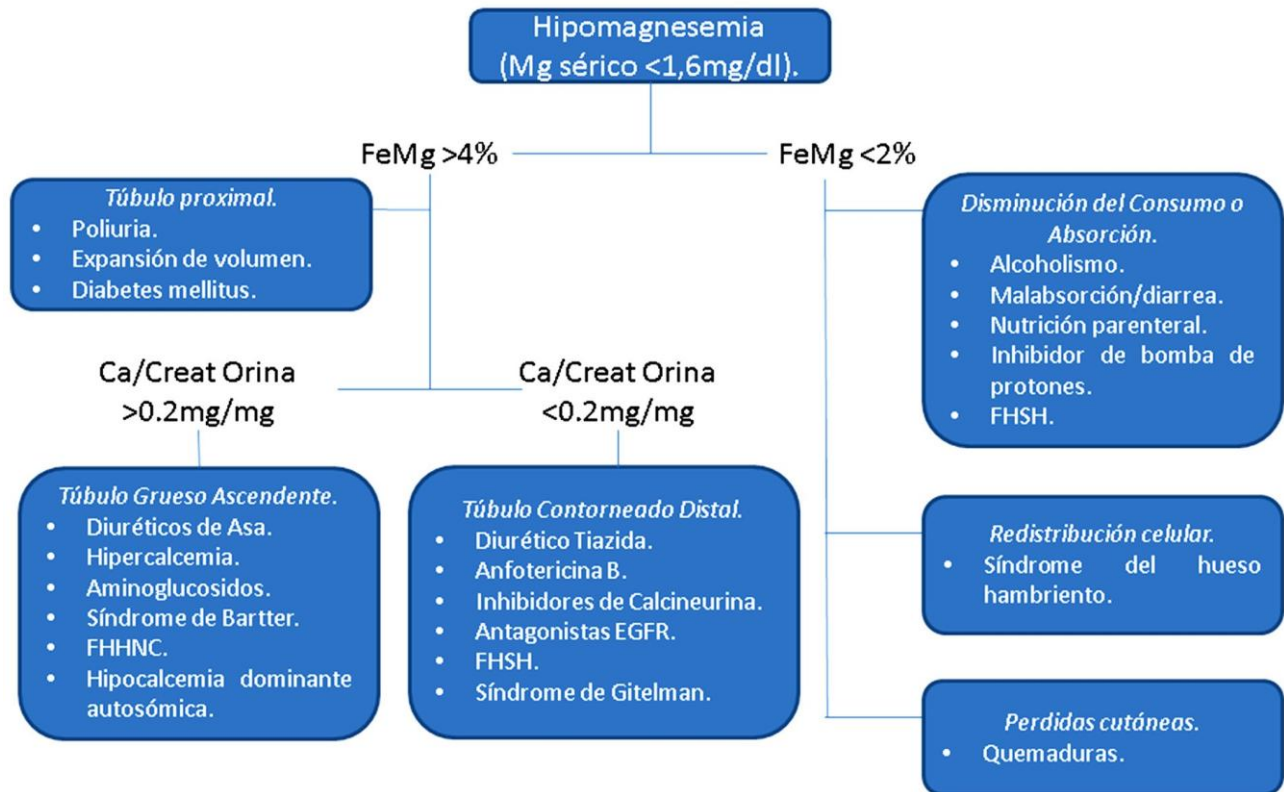


La hipomagnesemia se documentó desde el primer ingreso a la hospitalización (Tabla 1), pero solo hasta que fue sintomática se consideró un problema que requería diagnóstico etiológico y tratamiento.

Por lo general, el magnesio es ignorado en la práctica clínica, tal como lo reportan Whang & Ryder<sup>5</sup>, quienes realizaron, en un estudio observacional, un tamizaje activo de la presencia de hipomagnesemia en muestras de suero en las que se investigaron alteraciones de los electrolitos; de las 1.033 muestras que lo autores analizaron, solo en el 8,7% el médico tratante solicitó niveles séricos de magnesio, a pesar de que el 53% del total cursaba con hipomagnesemia<sup>5</sup>. Debido a que otros métodos que evalúan el magnesio corporal total son solo experimentales, los niveles de magnesio se evalúan mediante la medición del magnesio sérico total o ionizado, siendo la medición total el principal método<sup>15</sup>.

La aproximación diagnóstica del paciente con hipomagnesemia radica en diferenciar trastornos de absorción intestinal de pérdidas renales<sup>7,9</sup>, los cual se puede realizar mediante la medición de la FeMg y la relación calcio/creatinina en orina al azar<sup>6,8</sup> (Figura 3). La paciente reportada presentaba una FeMg >4%, cifra que en un sujeto con función renal normal indica pérdidas renales de magnesio<sup>16</sup>, y relación calcio/creatinina en orina espontánea >0.2mg/mg, lo que indica hipercalcemia y disfunción del túbulo grueso ascendente del Asa de Henle<sup>2,6,8,9,17</sup>, y lesión secundaria a la nefropatía hipercalcémica<sup>2,3</sup>.

Los síntomas por hipomagnesemia se manifiestan principalmente cuando los valores son <1.2 mg/dL<sup>8,15</sup> y se caracterizan por debilidad muscular y excitabilidad del sistema nervioso (signo de Trousseau, signo de Chevostek y tetania)<sup>18</sup>. Sin embargo, las manifestaciones pueden ser opacadas



Mg: magnesio; FeMg: fracción excretada de magnesio; Ca/Creat orina: relación calciuria/creatinuria al azar; FHHNC: hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria; FHHNC: hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis; EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial.

**Figura 3.** Flujograma diagnóstico de la hipomagnesemia. Fuente: Elaboración propia.

por las de otros trastornos de los electrolitos asociados como hipopotasemia (10%), hiponatremia (6%) e hipocalcemia (No esta reportado)<sup>5</sup>.

Aunque la presentación inicial del caso clínico reportado fue la asociación de hipomagnesemia con hipercalcemia, esta no fue observada en dos estudios que analizaron las alteraciones bioquímicas conjuntas con trastornos del magnesio sérico<sup>5,19</sup>. En la investigación de Ahmad *et al.*<sup>1</sup>, los síntomas de la hipomagnesemia se manifestaron luego de la corrección de hipercalcemia, siendo estos asociados con depresión del sistema nervioso central. Al tratar de comparar la presentación clínica de la paciente se encontraron dos reportes de casos de mujeres con hipomagnesemia e hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, pero con hipopotasemia y alcalosis metabólica debido a síndrome de Gitelman<sup>20,21</sup>; la paciente reportada no presentó alcalosis metabólica hipopotasémica (tabla 1), además, en esos casos no se reportaron los hallazgos neurológicos.

De igual forma, es importante resaltar la asociación entre los niveles de magnesio sérico y la secreción de PTHi, pues variaciones extremas en la concentración del primero pueden afectar dramáticamente la secreción del segundo<sup>22</sup>, siendo que la hipomagnesemia crónica se asocia con reducción en la secreción de PTHi al desarrollar hipoparatiroidismo funcional e hipocalcemia<sup>22</sup>.

No obstante, en el presente caso, a pesar de la hipomagnesemia, al inicio los niveles de PTHi se encontraban elevados debido al adenoma paratiroideo y descendieron luego de la paratiroidectomía (Tabla 1 y Figura 1A). De esta forma, se documentó nuevamente su elevación con niveles de calcio sérico normales en la segunda hospitalización y su ascenso con la corrección del déficit de magnesio. Debido al estado de embarazo de la paciente, no fue posible realizar la gammagrafía de glándulas paratiroides para descartar si tenía más de un adenoma paratiroideo, presente en hasta  $\approx$ 1-15% de los casos de hiperparatiroidismo<sup>23</sup>. La paciente desarrolló un hiperparatiroidismo terciario al generar una respuesta sostenida de secreción de la PTHi a pesar de la hipomagnesemia y el déficit de vitamina D25 (Tabla 1). Lamentablemente esta duda no pudo

ser aclarada dado que después de finalizar el embarazo la mujer no continuó con los controles médicos.

El tratamiento de la hipomagnesemia es complejo, pues, exceptuando indicaciones clínicas específicas (preeclampsia/eclampsia y cirugía cardiovascular), no hay estudios clínicos que guíen su corrección<sup>15,24</sup>. La recomendación en pacientes sintomáticos sin arritmia ventricular es administrar 8-12 g de sulfato de magnesio en las primeras 24 horas y continuar a 4-6 g al día por tres días hasta reponer el déficit corporal<sup>24</sup>.

Se debe resaltar que la paciente presentada requirió hasta 24 g de sulfato de magnesio al día y posterior a seis días de infusión presentaba descensos si esta se suspendía. La reposición de magnesio por vía endovenosa es lenta para equilibrarse con los depósitos tisulares<sup>8,24</sup> y niveles séricos normales no indican una reposición de los depósitos<sup>24</sup>, por lo que en pacientes que ya se encuentran asintomáticos se recomienda suplementación oral de sales de magnesio. Aunque la literatura refiere múltiples opciones en el mercado<sup>6,24</sup>, en el presente caso fue necesario conseguir un laboratorio farmacéutico que preparara las capsulas de óxido de magnesio para lograr el retiro de la suplementación endovenosa.

## Conclusión

La hipomagnesemia es un trastorno electrolito frecuente, pero ignorado por los médicos, que tiene importantes repercusiones sistémicas. Aunque no existe evidencia científica sobre su tratamiento, la aproximación diagnóstica adecuada permite una rápida corrección y prevención de complicaciones. En este sentido, de este caso se debe destacar la presencia de hipercalcemia por hiperparatiroidismo con daño de la función tubular renal y nefropatía hipercalcémica que generó depleción corporal de magnesio y obligó a la suplementación oral de este para lograr el egreso hospitalario.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## **Conflicto de intereses**

Ninguno declarado por los autores.

## **Contribución de autores**

El caso clínico inicialmente fue atendido por el médico internista José García Habeych, quien durante la investigación clínica solicitó concepto del servicio de Endocrinología, donde los doctores Lina Pradilla y Rafael Castellanos asistieron para guiar el estudio etiológico.

## **Responsabilidades éticas**

### **Protección de personas y animales**

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

## **Financiación**

Ninguna declarada por los autores.

## Referencias

1. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: A clinical review. *Am J Med.* 2015;128(3):239-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.030>.
2. Rosen S, Greenfeld Z, Bernheim J, Rathaus M, Podjarny E, Brezis M. Hypercalcemic nephropathy: Chronic disease with predominant medullary inner stripe injury. *Kidney Int.* 1990;37(4):1067-75. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.1990.87>.
3. Benade J, Martinez-Maldonado M. Hypercalcemic nephropathy. *Arch Intern Med.* 1978;138(5):777-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.1978.03630290069022>.
4. Donchez V, Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(2):259-63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3526-8>.
5. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested VS Routine. *JAMA.* 1990; 263(22):3063-4. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440220087036>.
6. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. Hypomagnesemia: A clinical perspective. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2014;7:219-30. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S42054>.
7. Dimke H, Monnens L, Hoenderop JG, Bindels RJ. Evaluation of hypomagnesemia: lessons from disorders of tubular transport. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):377-83. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.033>.
8. Assadi F. Hypomagnesemia. An evidence-based approach to clinical cases. *Int J Kidney Dis.* 2010;4(1):13-9.
9. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(8):1195-206. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2350-2>.
10. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1-46. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>.
11. Diaz-Soto G, Linglart A, Sénat MV, Kamenický P, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Endocrine.* 2013;44(3):591-7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9980-4>.
12. Kamenický P, Lecoq AL, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):169-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.010>.
13. Chanson P, Salenave S. Diabetes insipidus and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):135-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.005>.
14. Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3426-37. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1981>.
15. Fairley J, Glassford JN, Zhang L, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in critically ill patients: A systematic review. *J Crit Care.* 2015;30(6):1349-58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.029>.
16. Cunningham J, Rodriguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i39-51. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr166>.
17. Leslie SW, Sajjad H. Hypercalciuria. En: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2019 [citado 2019 Dec 3]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448183/>.
18. Diringer M. Neurologic manifestations of major electrolyte abnormalities. *Handb Clin Neurol.* 2017;141:705-13. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00038-7>.
19. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Qian Q. Dysmagnesemia in hospitalized patients: Prevalence and prognostic importance. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):1001-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.023>.
20. Wen YK. An unusual case of Gitelman's syndrome with hypercalcemia. *Ren Fail.* 2012;34(2):241-3. Available from: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.647207>.
21. Rego T, Fonseca F, Agapito A. Gitelman syndrome and primary hyperparathyroidism: a rare association. *Endocr Abstr.* 2017;49(EP251). Available from: <https://doi.org/10.1530/endoabs.49.EP251>.
22. Pironi L, Malucelli E, Guidetti M, Lanzoni E, Farruggia G, Pinna AD, et al. The complex relationship between magnesium and serum parathyroid hormone: a study in patients with chronic intestinal failure. *Magnes Res.* 2009;22(1):37-43. Available from: <https://doi.org/10.1684/mrh.2009.0158>.
23. Duan K, Gomez-Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol.* 2015;68(10):771-87. Available from: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203186>.
24. Ayuk J, Gittoes NJ. Treatment of hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(4):691-5. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.025>.

## Caso clínico

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.345>

# Presencia de células tubulares renales reactivas en pacientes con enfermedad renal crónica

## *Presence of reactive renal tubular cells in patients with chronic kidney disease*

<sup>1</sup>Carlos Martínez-Figueroa<sup>1</sup>, <sup>2</sup>Karen Cortés-Sarabia<sup>2</sup>, <sup>3</sup>Hilda Guadalupe Catalán-Nájera<sup>1</sup>,  
<sup>4</sup>Micaela Martínez-Alarcón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de urgencias, Laboratorio clínico, Clínica Hospital ISSSTE, Iguala, Guerrero, México.

<sup>2</sup>Laboratorio de Inmunobiología y Diagnóstico Molecular, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, UAGro, Chilpancingo, Guerrero, México.

### Resumen

En pacientes con enfermedad renal se ha reportado la presencia de células renales reactivas, cuyas alteraciones morfológicas severas dificultan su clasificación e interpretación. El conocimiento de las características morfológicas y los patrones de sedimentos en donde se presentan pueden ser de ayuda para su manejo en los departamentos médicos correspondientes. Aquí, nosotros reportamos la presencia de células agrupadas en acinos, con abundante citoplasma, cariomegalia, contornos nucleares irregulares y nucléolos prominentes, acompañados de cilindruria y cuerpos ovales grasos en el sedimento urinario de dos pacientes con diabetes *mellitus*, las cuales fueron sugestivas de células renales reactivas.

**Palabras clave:** orina, insuficiencia renal crónica, diabetes *mellitus*, proteinuria, hematuria, células epiteliales.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.345>

### Abstract

In patients with kidney disease, the presence of reactive renal cells has been reported. These cells show several morphological alterations that difficult their classification and interpretation. Therefore, the knowledge of its morphological characteristics and sediments patterns where they can be found will help for their correct management by medical departments. Here, we reported the presence of renal cells grouped in acinus with abundant cytoplasm, cariomegaly, irregular nuclear contours and prominent nucleoli, accompanied with cilindruria and fatty oval bodies in the urinary sediment of two patients with Diabetes Mellitus, these cells were named as reactive renal cells.

**Keywords:** Urine, chronic kidney disease, diabetes mellitus, proteinuria, hematuria, epithelial cells.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.345>

## Introducción

El tracto urinario está recubierto por una gran variedad de epitelios entre los que se encuentran el epitelio cúbico y el urotelio, escamoso y cilíndrico<sup>1</sup>. El urotelio se ubica desde los cálices menores, que conforman los mayores, pasando por los uréteres y la vejiga hasta la uretra proximal (prostática en hombres) y su función principal es formar una barrera impermeable ante la orina tóxica<sup>2,3</sup>, mientras que el epitelio cúbico se localiza en los túbulos renales (proximal, distal y colector) y es fundamental en el intercambio de nutrientes y toxinas entre la orina y la sangre<sup>1</sup>. Aho-

ra bien, la presencia de células renales en el sedimento urinario ha sido asociada a enfermedades tubulares, glomerulares y en algunos casos a nefropatía diabética, deshidratación severa y hepatitis<sup>4</sup>. Estas células presentan morfología esférica, cúbica e incluso cilíndrica, con un tamaño de 9 a 25  $\mu\text{m}$  y citoplasma granular; su núcleo es esférico, ubicado de forma central o excéntrico con nucléolos<sup>5</sup>. Por otra parte, las «células renales reactivas» presentan tamaños de hasta 100  $\mu\text{m}$ , con cariomegalia, nucléolos prominentes, membrana nuclear irregular y presencia de grupos acinares. La presencia de estas células es erróneamente interpretada como un proceso neoplásico debido a las alteraciones



**Citación:** Citación: Martínez-Figueroa C, Cortés-Sarabia K, Catalán-Nájera HG, Martínez Alarcón M. Presencia de células tubulares renales reactivas en pacientes con enfermedad renal crónica. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):130-134. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.345>

**Correspondencia:** Carlos Martínez Figueroa, [carlos.martinez9411@gmail.com](mailto:carlos.martinez9411@gmail.com),

**Recibido:** 21.04.19 • **Aceptado:** 18.09.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19



morfológicas que presentan; esto es ocasionado principalmente por la escasa información sobre ellas. Por consiguiente, el objetivo de este artículo es la difusión del conocimiento entre personal de la salud sobre la presencia de estas células en pacientes con enfermedades crónicas<sup>6,7</sup>.

## Caso clínico 1

Paciente masculino de 52 años con antecedentes de diabetes *mellitus* descontrolada, hospitalizado por cirugía de pie diabético. Se solicitaron al laboratorio estudios preoperatorios. Los resultados de la química sanguínea fueron glucosa 203 mg/dl, urea 62,5 mg/dl, creatinina 1,9 mg/dl, BUN 29 mg/dl, ácido úrico 9,8 mg/dl y colesterol total de 160 mg/dl; en cuanto a la citometría hemática se encontró una hemoglobina de 10,7 g/dl, eritrocitos de  $4,16 \times 10^6/\mu\text{l}$ , hematocrito 33,9%, leucocitos de  $12,06 \times 10^3/\mu\text{l}$  y plaquetas de  $288 \times 10^3/\mu\text{l}$ . El examen químico del uroanálisis reveló la presencia de hemoglobinuria (80 eritrocitos/ml), proteinuria (>300 mg/dl), un pH de 6,5 y densidad de 1.020. En el sedimento urinario se halló microhematuria: 5-10 eritrocitos/campo en objetivo seco fuerte, los cuales eran dismórficos en un 40%; también se observaron cuerpos ovals grasos (figura 1, panel d) y cilindruria (hialinos, eritrocitarios y lipídicos). Adicionalmente, encontramos células esféricas con citoplasma granular, núcleo esférico ubicado de forma excéntrica y contorno regular o ligeramente irregular, y con uno o dos nucléolos (figura 1, panel a, b y c). Estas células se encontraban en grupos de hasta 30 células de apariencia acinar y fueron clasificadas como células renales reactivas con base en la literatura consultada<sup>6,7</sup>.

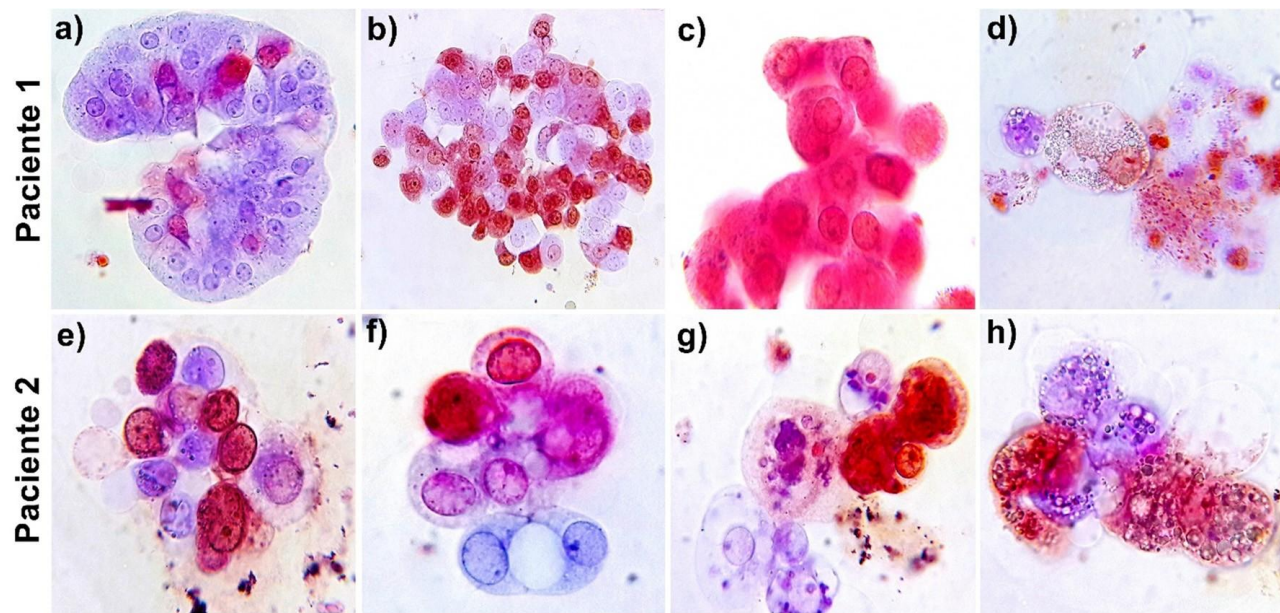
## Caso clínico 2

Paciente femenina de 76 años, que llegó al servicio de urgencias por un cuadro hiperglucémico. La química sanguínea reveló una glucosa de 311 mg/dl, urea 197 mg/dl, BUN 92 mg/dl, creatinina 5,8 mg/dl, ácido úrico 7,2 mg/dl y colesterol total de 361 mg/dl; la citometría hemática mostró una hemoglobina de 11,6 g/dl, eritrocitos  $4,22 \times 10^6/\mu\text{l}$ , hematocrito

35,7%, leucocitos  $5,28 \times 10^3/\mu\text{l}$  y plaquetas de  $205 \times 10^3/\mu\text{l}$ . En el examen químico del uroanálisis se observó un pH 7,0 y una densidad de 1,020, así como también glucosuria (250 mg/dl), hematuria (80 eritrocitos/ $\mu\text{l}$ ), proteinuria (mayor de 300 mg/dl) y leucocituria (70 leucocitos/ $\mu\text{l}$ ). Estos resultados fueron corroborados en el sedimento urinario, donde se observó leucocituria (30-40 leucocitos/campo en objetivo seco fuerte), cilindruria (céreos y granulares) y cuerpos ovals grasos (figura 1, panel h). El químico analista (primer autor) realizó la identificación de células renales con morfología atípica, con base en características morfológicas como cariomegalia, contorno nuclear irregular, presencia de nucléolos prominentes, núcleos de ubicación excéntrica o central, algunos pleomórficos con cromatina ligeramente gruesa y aumento de la relación núcleo-citoplasma. También presentaron vacuolización citoplasmática y grupos acinares de hasta siete células; la mayoría eran células viables (no teñidas por el colorante de Sternheimer-Malbin). En ambos casos, la clasificación de las células se realizó con base en la morfología y las características del sedimento: presencia de cilindros, hematuria microscópica y cuerpos ovals grasos (figura 1, panel e, f y g).

## Discusión

Las enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes *mellitus* tipo 2 son una importante causa de nefropatía que puede culminar en la pérdida de la función renal<sup>8</sup>. Estas afectan la función glomerular y, como consecuencia, los túbulos renales, ocasionando desprendimiento de las células tubulares renales y formación de cilindros urinarios<sup>9</sup>. La morfología de las células renales en el sedimento urinario de pacientes con enfermedades renales tiende a ser homogénea; sin embargo, en algunos casos puede modificarse drásticamente y causar falsos positivos a algún carcinoma. Los cambios reactivos o reparativos de las células renales han sido observados en enfermedades glomerulares, intoxicación tubular ocasionada por drogas, isquemia y daño tubular severo<sup>6</sup>. En ambos pacientes, se observaron células renales con citoplasma abundante vacuolado, bordes mal definidos, núcleos grandes y ovalados, con grados variables de pleomorfismo, aglutinación de



**Figura 1.** Células renales reactivas en pacientes con nefropatía diabética. Paciente 1: grupos de células acinares (a) y de gran tamaño (b y c) con células de núcleo excéntrico, nucléolos prominentes, cariomegalia y citoplasma granular y cuerpos ovals grasos con sus lípidos intracitoplasmáticos birrefringentes (d). Paciente 2: grupos acinares de células con cariomegalia, núcleo excéntrico y ligero pleomorfismo nuclear con cromatina granular ligeramente gruesa y vacuolización citoplasmática (e, f y g) y presencia de cuerpos ovals grasos con gran cantidad de lípidos intracitoplasmáticos (h). Microscopia de campo claro, objetivo de 40x, tinción Sternheimer-Malbin. Fuente: Elaboración propia.

cromatina y nucléolos prominentes. Estas células se presentaron aisladas o en grupos cohesivos de 7 a 30 y mostraron configuración acinar, lo cual concuerda con las características de las células renales reactivas de acuerdo con lo descrito por Nguyen & Smith en el 2004<sup>6</sup>. Este tipo de células, por las alteraciones morfológicas que presentan, son frecuentemente mal clasificadas como células uroteliales de neoplasias de bajo grado, carcinoma renal y adenocarcinomas. Para el diagnóstico diferencial de las células renales reactivas y las células de carcinoma se busca la presencia de cilindros renales asociados a las alteraciones tubulares generadas por la enfermedad glomerular y la microhematuria dismórfica, que apoyan el origen renal de las células, caso contrario a los procesos neoplásicos en los que se encuentra hematuria isomórfica<sup>6,7,10-12</sup>. En ambos pacientes se encontraron cilindros y en uno microhematuria dismórfica del 40%. Fogazzi et al. en el 2008 establecieron que la hematuria dismórfica mayor del 40% está asociada con padecimientos

glomerulares<sup>13</sup>. Adicionalmente reportamos la presencia de cuerpos ovals grasos en ambos sujetos, los cuales son signo inequívoco de enfermedad renal severa y frecuentemente se asocian al síndrome nefrótico<sup>5,14</sup>.

La confirmación de la presencia de las células renales reactivas puede ser realizada mediante una tinción inmunocitoquímica positiva para la proteína vimentina, caso contrario a las células uroteliales de tumores de bajo grado. Sin embargo, la tinción inmunocitoquímica presenta la desventaja de no poder diferenciar un carcinoma renal de las células renales reactivas, lo cual puede realizarse con base en el tipo de hematuria y la presencia o ausencia de cilindros<sup>7,15</sup>. Debido a lo previamente mencionado, se ha propuesto una serie de criterios morfológicos para darle una mayor importancia a la interpretación citológica para, de esta manera, poder diferenciar este tipo de procesos patológicos en base en esos criterios<sup>7</sup>.

## Conclusión

Las células renales reactivas se presentan en enfermedades que afectan severamente los túbulos renales; el conocimiento de su morfología y su adecuada interpretación pueden orientar el diagnóstico clínico de enfermedad renal o procesos neoplásicos, con los cuales son comúnmente confundidas. El presente artículo describe la presencia de dichas células en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2; pero aún es necesario seguir analizando la importancia de la presencia de estas células en el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades crónicas, así como también el establecimiento de patrones morfológicos que puedan ser utilizados por el analista clínico.

## Agradecimientos

Al personal del laboratorio de la Clínica del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales, y a los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de Iguala, Gro., por su apoyo en la realización del trabajo.

## Conflictos de interés

Los autores no declararon conflictos de interés.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron 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.

## Financiación

Para el presente trabajo no se obtuvo ninguna fuente de financiamiento.

## Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en el análisis, la investigación de la literatura, la redacción y la revisión del presente trabajo.

## Referencias

1. Ross MH, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas. 7 ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer; 2015.
2. Koss LG, Hoda RS. Koss's cytology of the urinary tract with histopathologic correlations. Springer; 2012.
3. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;297(6):1477-501. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00327.2009>
4. JCCLS. Urinary Sediment Examination. Japanese J Med Technol. 2017;66:51-85. Available from: <https://doi.org/10.14932/jamt.17J1-2e>
5. Fogazzi GB. The urinary sediment. An integrated view. 3 ed. Italia: Elsevier; 2010.
6. Nguyen GK, Smith R. Repair renal tubular cells: A potential false-positive diagnosis in urine cytology. Diagn Cytopathol. 2004;31(5):342-6. Available from: <https://doi.org/10.1002/dc.20139>
7. Ohsaki H, Hirakawa E, Kushida Y, Yokoshita S, Nakamura M, Kiyomoto H, et al. Can cytological features differentiate reactive renal tubular cells from low-grade urothelial carcinoma cells? Cytopathology. 2010;21(5):326-33. Available from: <https://doi.org/10.1159/000325510>
8. Cruz Abascal RE, Fuentes Flebes O, Gutiérrez Simón O, Garay Padrón R, Águila Moya O. Nefropatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2. Rev Cuba med. 2011;50(1):29-39.
9. González Álvarez MT, Mallafré Anduig J. Nefrología. Conceptos básicos en atención primaria. 1a ed. Barcelona, España: MARGE MEDICA BOOKS; 2009.
10. Ohsaki H, Haba R, Matsunaga T, Nakamura M, Kiyomoto H, Hirakawa E. Cytomorphologic and immunocytochemical characteristics of reactive renal tubular cells in renal glomerular disease. Acta Cytol. 2008;52(3):297-301. Available from: <https://doi.org/10.1159/000325510>
11. Caleffi A, Lippi G. Cylindruria. Clin Chem Lab Med. 2015;53(s2):1471-7. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0480>
12. Muto S, Sugiura S, Nakajima A, Horiuchi A, Inoue M, Saito K, et al. Isomorphic red blood cells using automated urine flow cytometry is a reliable method in diagnosis of bladder cancer. Int J Clin Oncol. 2014;19(5):928-34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0623-9>
13. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. Pediatr Nephrol. 2008;23(7):1093-100. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0777-2>
14. Quinn JR, Zimmerman HJ. Significance of Oval Fat Bodies in Urinary Sediment. Am J Clin Pathol. 1954;24(7):787-95. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcp/24.7.787>
15. Stojan M, Srebotnik I, Gutnik H. Use of Vimentin Immunocytochemical Staining for Evaluation of Atypical Cells in Voided Urine Samples. Diagn Cytopathol. 2016;45(2):85-90. Available from: <https://doi.org/10.1002/dc.23645>

# Canulación temprana de fístulas arteriovenosas nativas en hemodiálisis. Serie de casos y revisión de la literatura *Early cannulation of native arteriovenous fistulas in hemodialysis. Case reports and literature review*

✉ Ignacio Villanueva Bendek<sup>1</sup>, ✉ Mauricio Ruiz Martínez<sup>1</sup>, ✉ María Vélez-Verbel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Renal Davita, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>2</sup>Universidad Libre, Seccional Barranquilla, Colombia.

## Resumen

La fístula arteriovenosa nativa (FAVn) constituye el acceso ideal en los pacientes de hemodiálisis, sin embargo, necesita un periodo de maduración desde su construcción quirúrgica; en este periodo, que suele tardar más de 8 semanas, se expone a los pacientes a un tiempo mayor con catéteres. El presente artículo describe cuatro casos de canulación temprana (<3 semanas) que se llevaron a cabo con base en la experticia del personal de enfermería y algunos criterios ecográficos.

**Palabras clave:** acceso vascular, fístula arteriovenosa, maduración, canulación, insuficiencia renal crónica, ultrasonido.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.331>

## Abstract

The native arteriovenous fistula (nAVF) is the ideal access in patients in hemodialysis, however, traditionally requires a period of maturation from its surgical construction that usually takes more than 8 weeks, exposing patients to a longer time with catheters; In this article, we describe 4 cases of early cannulation (<3 weeks) based on nursing staff expertise and ultrasound criteria.

**Keywords:** Vascular access, arteriovenous fistula, maturation, cannulation, renal insufficiency, ultrasound.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.331>



**Citación:** Villanueva Bendek I, Ruiz Martínez M, Vélez-Verbel M. Canulación temprana de fístulas arteriovenosas nativas en hemodiálisis. Serie de casos y revisión de la literatura. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):135-142. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.331>

**Correspondencia:** Ignacio Villanueva Bendek: [Ignacio.villanuevabendek@davita.com](mailto:Ignacio.villanuevabendek@davita.com)

**Recibido:** 28.12.20 • **Aceptado:** 18.04.20



## Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis requieren un acceso vascular adecuado que garantice un óptimo flujo sanguíneo y permita obtener una adecuada diálisis; la fístula arteriovenosa nativa (FAVn) es considerada el acceso ideal en este grupo de pacientes debido a su alta tasa de sobrevida y menor riesgo de complicaciones en comparación con otros tipos de accesos como los injertos y catéteres<sup>1</sup>. El uso de las FAVn también es un indicador para la medición del rendimiento y la mejoría de la calidad en los centros de diálisis<sup>2</sup>.

A pesar de que existen guías que recomiendan el uso de FAVn<sup>3,4</sup>, un porcentaje muy importante de pacientes tiene un catéter como acceso vascular. Una de las múltiples razones de esta situación es el inicio tardío de la canulación de la FAVn, pues a nivel mundial se han encontrado diferencias importantes en el inicio de la primera canulación: en Japón el tiempo medio es de 10 días; en Europa y Nueva Zelanda, 46 días, y en Estados Unidos 82 días<sup>5</sup>. En Colombia y Latinoamérica se desconoce esta estadística.

Aunque la FAVn es el acceso ideal, el tiempo óptimo para iniciar su canulación después de construida es relativamente largo y varía en los diferentes centros de diálisis: desde la semana 6 hasta la semana 10 o 12, dependiendo, entre muchos factores, de la experticia del personal de enfermería y de otros aspectos que han demostrado que un 20-40% fracasan en madurar<sup>2,6-9</sup>, con lo cual se expone a los pacientes de hemodiálisis a un tiempo de permanencia mayor al catéter; lo anterior implica mayores riesgos de morbilidad asociada<sup>2</sup>. Por lo tanto, para que una FAVn esté adecuada para iniciar su canulación, lo que se conoce en términos de centros de diálisis como “maduración”, debe tener unas características físicas que permitan una punción continua y segura que garantice una adecuada diálisis<sup>10,11</sup>.

El examen físico por palpación y visualización es el estándar de oro usado en la mayoría de las unidades renales del mundo, sobre todo en Colombia, para determinar cuándo una FAVn puede ser canulada para iniciar hemodiálisis; no obstante, el examen físico por un canulador experimentado predice maduración

clínica (habilidad para usar la FAVn para hemodiálisis) correctamente en un 70-80%<sup>12</sup>, sin embargo esta predicción puede variar entre el personal de enfermería en los diferentes centros dependiendo de su experticia. Por lo tanto, la evaluación oportuna y precisa de la maduración de este tipo de accesos es esencial para minimizar el tiempo prolongado y el uso del catéter en las unidades renales.

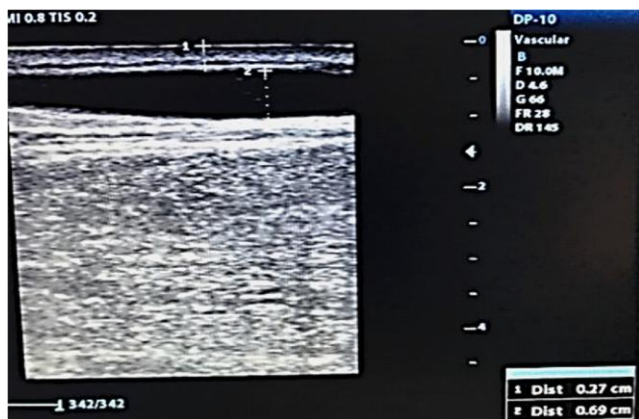
En los últimos años, ayudas imagenológicas como el ultrasonido se han convertido en un excelente medio diagnóstico para evaluar la FAVn y para facilitar su canulación; además son procedimientos no invasivos, de fácil acceso y económicos. Una evaluación posoperatoria por ultrasonido puede proveer mediciones objetivas para predecir el uso temprano de la FAVn, e incluso para guiar intervenciones tempranas y evaluar las que se retrasan en su maduración<sup>12,13</sup>.

Desde hace varios años, algunos criterios basados en el uso del ultrasonido han sido propuestos para valorar la maduración de la FAVn; entre estos se encuentran los del National Kidney Foundation / Diseases Outcomes Quality Initiative. Los más usados a nivel mundial son los conocidos como la regla de los seis, los cuales indican que una fístula está madura cuando tiene un diámetro de la vena >6 mm, una profundidad desde la piel del acceso máxima de 6 mm, un tiempo de construcción >6 semanas y un flujo sanguíneo del acceso vascular >600 mL/min<sup>3</sup>. Otros criterios usados son los de la Universidad de Alabama en Birmingham, que requieren un diámetro >4 mm (Figura 1) y un flujo sanguíneo >500 mL/min<sup>14,15</sup>.

Con la idea de disminuir la tasa de catéteres e incentivar el uso temprano de la fístula nativa con la ayuda de la ecografía, se presenta una serie de casos de canulación temprana de la FAVn utilizando criterios ecográficos y la experiencia del personal de enfermería.

## Materiales y métodos

Para evaluar el diámetro interno y la profundidad de la fístula desde la piel, en los casos reportados se usó un ecógrafo portátil marca Mindray DP 10 (Figura 2)



**Figura 1.** Imagen ecográfica de una fístula arteriovenosa nativa con distancia de la piel de 0,27 cm y diámetro de vena de 0,60 cm. Fuente. Documento obtenido durante la realización del estudio.



**Figura 2.** Ultrasonido portátil marca Mindray DP 10 usado para la toma de ecografías. Fuente. Documento obtenido durante la realización del estudio.

con transductor lineal. Dado que no se disponía de dúplex, no se midió el flujo sanguíneo.

La canulación de las FAVn la realizó personal de enfermería experto (conocido como canulador máster), con alta experiencia y certificado para estos procedimientos; en las tres primeras canulaciones se usaron agujas No. 17 French (la de menor calibre disponible) y No 15 en la cuarta.

A los pacientes se les explicó el procedimiento, junto con los pros y contra.

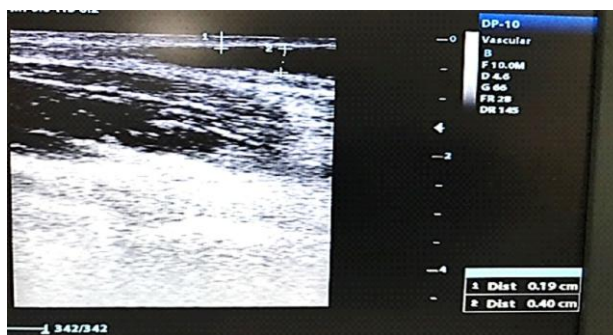
## Presentación de los casos

Se presentan los casos de 4 pacientes que recibían hemodiálisis a través de catéter permanente y

que llevaban entre 2 y 3 semanas de construcción de las FAVn.

### Caso 1

Paciente masculino de 55 años con fístula arteriovenosa humero cefálica (FAVHC) de 22 días de construida (fecha construcción: 01-12-2017, fecha canulación: 23-12-2017, diámetro interno: 0,4 cm por ultrasonido), en quien se evidenció disfunción del catéter por inadecuado flujo a través de este, el cual no se pudo mejorar con adecuada heparinización y lavado de las luces ([Figura 3](#))



**Figura 3.** Ecografía de fístula arteriovenosa nativa. Paciente 1. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

### Caso 2

Paciente masculino de 48 años con FAVn de 24 días de construida (fecha construcción: 29-12-2017, fecha canulación: 22-01-2018, diámetro trayecto venoso: 0,41 cm), quien presentó salida accidental del retenedor del catéter en más del 80% de su longitud, por lo que se decidió retirar. Se trató de evitar el implante de nuevo catéter, por lo que se usó ultrasonido para verificar diámetro mayor del trayecto venoso y decidir si se podía canular la fístula ([Figura 4](#)).

### Caso 3

Paciente masculino de 56 Años con fístula radio cefálica en miembro superior izquierdo de 15 días de construida (fecha de construcción: 05-10-2018, fecha canulación: 20-10-2018). Al día 15 de su construcción,



**Figura 4.** Ecografía de fístula arteriovenosa nativa. Paciente 2. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

la FAVn tenía una profundidad 0,36 cm y un diámetro trayecto venoso de 0.44cm, por lo que se procedió a su canulación (Figura 5).

#### Caso 4

Paciente masculino de 54 años con FAVHC de 16 días de construida (fecha construcción: 08-10-2018, fecha canulación: 24-10-2018, diámetro trayecto venoso: 0.69 cm) (Figura 6).

#### Resultados y discusión

Se presentan 4 casos de pacientes masculinos que no sufrían de diabetes, quienes fueron canulados con aguja 17 French en sus tres primeras sesiones de hemodiálisis sin presentar infiltración ni hematomas y con aguja 15 French en la cuarta sesión; el flujo de bomba aumentó de 250 a 300 mL/minuto.

En los dos primeros casos las canulaciones de las FAVn fueron a los 22 y 24 días de construidas por disfunción del catéter, mientras que en los otros dos casos la canulación fue temprana y se realizó a



**Figura 5.** Fístula radio cefálica canalizada. Fuente. Documento obtenido durante la realización del estudio.



**Figura 6.** Ecografía de fístula arteriovenosa nativa. Paciente 4. Fuente. Documento obtenido durante la realización del estudio.

los 16 días de construcción por iniciativa y común acuerdo del personal de enfermería (Tabla 1).

Si bien es cierto que las guías de práctica clínica de hemodiálisis recomiendan una tasa menor del

10% al día 90, a nivel mundial hay cifras que estiman que el 81% de los pacientes comienzan hemodiálisis a través de un catéter<sup>1</sup>.

En la práctica clínica en los centros de diálisis, sobre todo en el hemisferio occidental, se vienen usando las recomendaciones de las Guías K-DOQI<sup>3</sup>, las cuales sugieren que se debe esperar mínimo 4 a 6 semanas para la primera canulación, pero en la práctica clínica este tiempo se extiende hasta las 8-10 semanas según la opinión de expertos; de esta forma se prolonga la dependencia del paciente hacia el catéter con los riesgos inherentes que esto implica<sup>16</sup>.

Una fístula arteriovenosa está clínicamente madura cuando es canulable con dos agujas de gran calibre, cuando proporciona un flujo sanguíneo suficiente para una adecuada diálisis y cuando se ha escogido un tiempo arbitrario por seguridad para iniciar canulación después de 8 semanas<sup>12</sup>.

**Tabla 1.** Características de los pacientes y de la canulación durante las 3 primeras sesiones de hemodialisis.

| Paciente | Edad (Años) | Sexo | Tipo de fístula                  | Fecha de construcción | Fecha de primera canulación | Días de construida | Aguja utilizada en las 3 sesiones iniciales | Flujo de bomba en las 3 sesiones iniciales | Complicaciones |
|----------|-------------|------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------|
| 1        | 55          | Masc | Fístula humero cefálica          | 01-12-2017            | 23-12-2018                  | 22                 | 15 Fr                                       | 250 mL/min                                 | Ninguna        |
| 2        | 48          | Masc | Fístula humero cefálica          | 29-12-2017            | 22-01-2018                  | 23                 | 15 Fr                                       | 250 mL/min                                 | Ninguna        |
| 3        | 56          | Masc | Fístula radio cefálica izquierda | 05-10-2018            | 20-10-2018                  | 15                 | 15 Fr                                       | 250 mL/min                                 | Ninguna        |
| 4        | 54          | Masc | Fístula humero cefálica derecha  | 08-10-2018            | 24-10-2018                  | 16                 | 15 Fr                                       | 250 mL/min                                 | Ninguna        |

Masc: masculino

Fr: French

Fuente. Elaboración propia.



La maduración de la fístula es un proceso complejo de remodelación vascular que requiere dilatación de los vasos y un marcado aumento en la tasas de flujo sanguíneo en la arteria de alimentación y en la vena de drenaje con los respectivos cambios estructurales en las paredes de los vasos<sup>17</sup>. Sin embargo, hay estudios que demuestran que no hay diferencia en la proporción de fallo de las FAVn cuando son canulables entre los días 14 y 28 versus la canulación entre los días 43 y 84 posteriores a su construcción, siempre y cuando clínica y radiológicamente estén maduras<sup>18</sup>.

De igual forma, existen diferentes pautas radiológicas para iniciar la canulación cuando el diámetro del trayecto venoso es mayor a 4, 5 o 6 mm; sin embargo, se ha evidenciado que con un diámetro >4 mm ya es factible la canulación de la vena usando una aguja de 17 French después de 14 días de construida. En este sentido, el flujo sanguíneo, el diámetro y la profundidad de la FAVn predicen la maduración clínica<sup>19</sup>.

La canulación de una fístula entre los días 14 y 28 días es factible y ayuda a evitar el implante de un nuevo catéter; esta decisión se debe basar en una adecuada valoración clínica por parte del personal de enfermería, nefrología y cirugía vascular, además se sugiere que se complemente con ayuda ecográfica, que incluye la medición del diámetro de la fístula y, si se tiene doppler, la medición del flujo sanguíneo, con lo cual se logran altos índices de conversión del catéter a FAVn<sup>19</sup>.

Contrariamente, la canulación temprana de las FAVn antes de los 14 días de construida se ha asociado con mayor incremento de fracaso primario de la fístula a largo plazo, lo que impacta de forma negativa la supervivencia de las FAVn<sup>18</sup>.

La canulación temprana (antes de tres o cuatro semanas, después de su construcción), no está exenta de riesgos tales como infiltración, trombosis y pérdida de acceso, no solo constituirá una pérdida de tiempo e inversión en la construcción de acceso, especialmente en países donde los recursos para la salud son limitados como el nuestro, además que podría afectar negativamente la percepción del pa-

ciente con respecto a un nuevo procedimiento de reconstrucción<sup>20</sup>.

A pesar de estos riesgos, el beneficio de la canulación temprana es una disminución cantidad de tiempo con un catéter, lo que significa menos tiempo que un paciente está expuesto al riesgo de infecciones asociadas y un menor riesgo de trombosis del acceso venoso al retirar el catéter<sup>20</sup>. Teniendo en cuenta las diferentes prácticas en diferentes países como Japón, donde los FAVn se canulan 10 días después de la construcción<sup>21</sup>, a principios del 2020 publicamos y sugerimos una clasificación según el tiempo de la canulación de FAVn después de la construcción la cual se describe en la tabla 2<sup>22</sup>.

**Tabla 2.** Tiempo de clasificación de la fístula AVn según la primera canulación.

- Canulación prematura antes de 14 días (2 semanas)
- Canulación temprana Entre 15 y 28 días (2 y 4 semanas)
- Canulación tardía después de 28 días (después de 4 semanas)

Esta clasificación se basa exclusivamente en el tiempo de canulación de las Fístulas Arteriovenosas nativas y podría usarse como base para llevar a cabo diferentes estudios comparativos y prospectivos para evaluar la seguridad de la canulación según el tiempo. De igual forma, se requieren áreas principales de investigación para la identificación de factores predictivos clínicamente útiles para poder garantizar una canulación exitosa de la fístula, al igual que para comprender la fisiopatología de su maduración.

El principio *Primum non nocere*, atribuido a Hipócrates<sup>23</sup> y entendido en español como “lo primero es no hacer daño”, ha sido ampliamente aceptado para guiar la atención de pacientes en la práctica médica y debe ser tenido en cuenta en todos los aspectos de práctica médica; por lo tanto, en toda intervención médica deben sopesarse los riesgos versus los beneficios que implica. En este sentido, el acceso vascular ha sido acertadamente referido como la línea



de vida del paciente de diálisis, y cualquier intervención para crear una FAVn o empezar su canulación conduce a beneficios, pero existen riesgos por su creación y uso. El conocimiento y la experiencia en la canulación por parte del personal de las unidades renales más el uso de herramientas imagenológicas como la ultrasonografía mejora el éxito del procedimiento y la supervivencia de la fistulas nativas a largo plazo y de los pacientes en sí.

## Conclusión

El fin de esta serie de casos no es promulgar el criterio indiscriminado de la canulación temprana, sobre todo entre las semanas 2 y 4 de construida la fístula, ni poner en riesgo la viabilidad de la FAVn; sin embargo, se puede concluir que, a pesar de las limitaciones de la muestra por el pequeño número pacientes y con base en los diferentes estudios publicados, con un adecuado criterio clínico del personal de enfermería teniendo en cuenta un apropiado thrill y/o dilatación venosa superficial y con la ayuda de criterios ecográficos (diámetro >4 mm) es posible predecir la maduración de una FAVn para iniciar su canulación temprana de forma exitosa y evitar un implante de catéter o la prolongación del uso del mismo.

## Agradecimientos

Al personal de enfermería de la Unidad renal Davita Autopista y a la Dra. Andrea Daza, medico apoyo Unidad Renal Davita Autopista.

## Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

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

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Contribución de los autores

Ignacio Villanueva y Mauricio Ruiz M: Atención de casos, revisión de literatura y redacción de artículo.

María de los Ángeles Vélez: redacción de artículo.

## Referencias

1. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monrós A, et al. Guía Clínica Española del Acceso Vascular para Hemodiálisis. Nefrología [Internet]. 2017;37(November): 1-191. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.004>
2. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: A systematic review. J Am Soc Nephrol. 2013;24(3):465-73.
3. Group VA 2006 W. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. Am J Kidney Dis. 2007;48(3):237-49.
4. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DCH, Lok CE, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019;96(1):37-47.
5. Pisoni RL, Zepel L, Fluck R, Lok CE, Kawanishi H, Süleymanlar G, et al. International Differences in the Location and Use of Arteriovenous Accesses Created for Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis [Internet]. 2018;71(4):469-78. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.012>
6. Ward F, Faratro R, McQuillan RF. Ultrasound-Guided Cannulation of the Hemodialysis Arteriovenous Access. Semin Dial. 2017;30(4):319-25.
7. Patel RA, Stern AS, Brown M, Bhatti S. Bedside Ultrasonography for Arteriovenous Fistula Cannulation. Semin Dial. 2015;28(4):433-4.
8. Xue JL, Dahl D, Ebben JP, Collins AJ. The Association of Initial Hemodialysis Access Type with Mortality Outcomes in Elderly Medicare ESRD Patients. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):1013-9.
9. Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(2):332-9.
10. Beathard GA, Arnold P, Jackson J, Litchfield T. Aggressive treatment of early fistula failure. Kidney Int. 2003;64(4):1487-94.
11. Kumbar L. Complications of Arteriovenous Fistulae: Beyond Venous Stenosis. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2012;19(3):195-201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.04.001>
12. Lee T, Barker J, Allon M. Needle Infiltration of Arteriovenous Fistulae in Hemodialysis: Risk Factors and Consequences. Am J Kidney Dis. 2006;47(6):1020-6.
13. Villanueva Bendek I, Ruiz M, Vega L. Uso de ultrasonido en fístulas arteriovenosas de difícil canulación en hemodiálisis. Rev Colomb Nefrol. 2019;6(1):48.
14. Robbin ML, Greene T, Cheung AK, Allon M, Berceli SA, Kaufman JS, et al. Arteriovenous Fistula Development in the First 6 Weeks after Creation. Radiology. 2016;279(2).
15. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, Gallichio MH, Young CJ, Deierhoi MH, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. Radiology. 2002;225(1): 59-64.
16. Lok CE, Foley R. Vascular access morbidity and mortality: Trends of the last decade. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8(7):1213-9.
17. Brahmabhatt A, Remuzzi A, Franzoni M, Misra S. The molecular mechanisms of hemodialysis vascular access failure. Kidney Int. 2016;89(2):303-16.
18. Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Canaud B, et al. Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: An analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(9): 2334-40.
19. Robbin ML, Greene T, Allon M, Dember LM, Imrey PB, Cheung AK, et al. Prediction of arteriovenous fistula clinical maturation from postoperative ultrasound measurements: Findings from the Hemodialysis Fistula Maturation Study. J Am Soc Nephrol. 2018;29(11):2735-44.
20. Xi W, Harwood L, Diamant MJ, Brown JB, Gallo K, Sontrop JM, et al. Patient attitudes towards the arteriovenous fistula: a qualitative study on vascular access decision making. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(10):3302-8.
21. Kukita K, Ohira S, Amano I, Naito H, Azuma N, Ikeda K, et al. 2011 update Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines of Vascular Access Construction and Repair for Chronic Hemodialysis. Ther Apher Dial. 2015;19(S1):1-39.
22. Bendek IV. Early vs late canulation of arteriovenous fistula of hemodialysis - two concepts or trend: east vs west. Urol Nephrol Open Access J. 2020;8(1):6-8.
23. Smith CM. Origin and uses of primum non nocere-above all, do no harm! J Clin Pharmacol. 2005;45(4):371-7.

## Reporte de caso

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.373>

# Cistitis enfisematosa. Reporte de un caso *Emphysematous cystitis. A case report*

 Rodolfo Torres Serrano<sup>1</sup>,  Alejandro Dueñas<sup>2</sup>,  Andrés Lamos<sup>2</sup>,

 Cristian Rodríguez<sup>2</sup>,  Daniela Trujillo Hincapié<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nefrología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de La Salud, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Medicina Interna, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de La Salud, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup>Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de La Salud, Bogotá, Colombia.

## Resumen

La cistitis enfisematosa hace referencia a una entidad infrecuente, generalmente secundaria a infecciones de vías urinarias bajas, que por diferentes mecanismos producen gas alrededor de la vejiga. Esta patología se asocia a gérmenes (*E. Coli*, *Enterobacter Arogenes*, y *Klebsiella*, entre otros), y factores de riesgo como género femenino, edad avanzada y diabetes. Este diagnóstico requiere un manejo oportuno, con antibioticoterapia dirigida y control de comorbilidades asociadas; a continuación, se reporta el caso de un paciente masculino de 81 años, en el hospital de San José de Bogotá, a quien se le diagnostica esta patología, con el respectivo aislamiento microbiológico, factores de riesgo, diagnóstico y manejo instaurado.

**Palabras clave:** cistitis, diabetes mellitus tipo 2, infecciones urinarias, antibacterianos.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.373>

## Abstract

The emphysematous cystitis refers to an uncommon entity generally secondary to low urinary tract infections producing gas around the bladder. It is associated with infections by *E. Coli*, *Enterobacter Arogenes*, and *Klebsiella* as well as patient risk factors such as advanced age, diabetics and female gender. The diagnosis requires a timely management as well as directed antibiotic and associated comorbidities control. In the following case report a male patient is described in the hospital of San José de Bogotá in whom this pathology is diagnosed. In the following case report we going to describe etiologies diagnosis and therapy.

**Key words:** Cystitis, diabetes mellitus, type 2, urinary tract infections, anti-bacterial agents.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.373>



**Citación provisional:** Torres Serrano R, Dueñas A, Lamos A, Rodríguez C, Trujillo Hincapié D. Cistitis enfisematosa. Reporte de un caso. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):143-148. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.373>

**Correspondencia:** Alejandro Dueñas Gutiérrez, [alejandrodg94@gmail.com](mailto:alejandrodg94@gmail.com)

**Recibido:** 29.09.19 • **Aceptado:** 18.11.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19

## Introducción

La cistitis enfisematosa se caracteriza por la presencia de gas entre la pared y el lumen vesical, se describe como una complicación de las infecciones de la vía urinaria<sup>1</sup>. Inicialmente se describió en animales hacia el año 1926<sup>1</sup>; posteriormente, hacia el año 1930, se evidencia la presencia de esta patología en reportes de autopsias de pacientes femeninas con diabetes asociada<sup>2</sup>.

En la cistitis enfisematosa se encuentran como agentes etiológicos más frecuentes *E. Coli* y *Klebsiella Pneumoniae*; sin embargo, se han descrito casos con *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* y *Streptococcus* Spp. El diagnóstico suele ser difícil dado que en muchas ocasiones su presentación es asintomática; sin embargo, clínicamente se pueden presentar escalofríos, dolor en los flancos, fiebre, dolor a la palpación y percusión en el ángulo costovertebral; es de resaltar la asociación de esta patología con la glucosuria, las infecciones complicadas del tracto urinario y la diabetes, siendo esta última el factor de riesgo de mayor frecuencia. En el resultado del uroanálisis es frecuente hallar la presencia de hematuria, piuria y bacteriuria, y en el urocultivo el microorganismo asociado; dada la importancia de evidenciar presencia de gas a nivel vesical, las imágenes tomográficas juegan un rol vital en el diagnóstico de esta entidad.<sup>3</sup> Para el tratamiento, el enfoque antimicrobiano dirigido y el cateterismo vesical hacen parte fundamental del manejo. Debido al alto riesgo de complicaciones que se pueden generar por un diagnóstico tardío, es necesario incluir esta patología dentro de las complicaciones del tracto urinario y tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial, aunque su incidencia sea baja; de ahí la importancia del reporte de este caso.

## Presentación de caso

Paciente masculino de 81 años, con antecedente de diabetes mellitus de tipo II desde hace 30 años, en manejo ambulatorio con glibenclamida, sin alergias, ni exposición a tóxicos ni antecedentes previos quirúrgicos, quien ingresa a la institución para resección de masa en muslo derecho y posteriormen-

te para estudios histopatológicos de la misma. Procedimiento realizado por cirugía plástica, en el que intraoperatoriamente se evidencia compromiso de planos profundos (hasta el músculo) y compromiso linfático hasta base de los testículos, razón por la cual realizan vaciamiento ganglionar regional; dado el gran defecto de cobertura se decide realizar colgajo de la zona. Posoperatoriamente sin complicaciones adicionales, excepto episodio de retención urinaria, por lo que considera dejar sonda vesical indefinidamente.



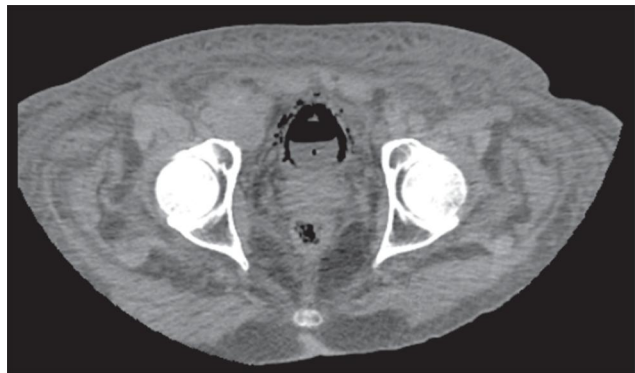
**Imagen 1.** UROTAC en corte sagital anterior que evidencia vesícula disminuida de tamaño, con engrosamiento de sus paredes y gas perivesical.

Una semana después del posoperatorio el paciente presenta signos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica, paraclínicamente con respuesta leucocitaria y elevación de reactantes de fase aguda, razón por la cual en la búsqueda de foco infeccioso documentan signos de infección local a nivel del colgajo, inician antibioticoterapia empírica con cefalosporina de primera generación (cefazolina), realizan cultivos de secreción y se espera evolución clínica. Posterior a tres días la respuesta clínica es de evolución tórpida; se reciben cultivos de secreción del colgajo y herida reportando flora polimicrobiana con rescate de *Proteus mirabilis* de patrón usual, *E. coli* patrón de resistencia BLEE (betalactamasas de espectro extendido) y *Pseudomonas aeruginosa*. En contexto con lo anterior se considera por parte de Cirugía Plástica llevar a desbridamiento y lavado quirúrgico, retirando colgajo. Es valorado por Infectología, donde consideran que los microorganismos aislados son secundarios a estancia hospitalaria, indicando manejo antibiótico con ertapenem y ciprofloxacina durante 14 días.



**Imagen 2.** UROTAC en corte sagital en el que se evidencia contenido particulado dentro de vejiga y gas perivesical.

Se recibe reporte de patología, el cual evidencia tumor neuroendocrino tipo células de Merckel; entonces se valora por Oncología, donde indican inicio de quimioterapia ambulatoria, una vez se dé el egreso hospitalario. Una semana después el paciente presenta hematuria franca y oliguria; en estudios de laboratorios evidencian uroanálisis con hematuria, proteinuria en rango nefrótico y sedimento activo, con función renal dentro de parámetros de normalidad. Dados los nuevos hallazgos clínicos y el antecedente de diabetes, se decide solicitar estudios adicionales, descartando por oftalmología retinopatía diabética; adicionalmente el equipo de Nefrología descarta síndrome nefrótico, al evidenciar orina de 0,3 g en 24 horas, hipoalbuminemia y perfil lipídico normal; así mismo la morfología globular se encontraba en el 60% de hematíes eumorfos, descartando glomerulopatías. Investigando el origen de la hematuria, se complementa con estudios anatómicos; en efecto, se inicia con ecografía de vías urinarias que reportan buena diferenciación cortico-medular con riñones conservados de tamaño; posteriormente se solicita UROTAC para observar el



**Imagen 3.** UROTAC en corte axial que evidencia engrosamiento de pared vesical y gas perivesical.

tracto urinario bajo, evidenciándose engrosamiento de la pared vesical, gas perivesical como se observa en las [imágenes 1, 2 y 3](#), y con conglomerados ganglionares retroperitoneales, hallazgos compatibles con cistitis enfisematosa.

Dado el hallazgo anterior se solicita urocultivo y baciloscopia en orina para determinar la etiología, y adicionalmente se pide valoración por urología, descartando indicación de manejo quirúrgico. Las baciloscopias seriadas de orina son negativas y en el urocultivo se aísla *E. coli* patrón BLEE; se indicó continuar manejo antibiótico con ertapenem por 14 días y seguir con sonda vesical; posteriormente cesa hematuria macroscópica y aumento el gasto urinario. En relación con conglomerados ganglionares descritos, se planteó posible compromiso tumoral para posterior seguimiento de forma ambulatoria con servicio de oncología. Ver [cuadro paraclínicos](#).

## Discusión

Grupper *et al.* (2007)<sup>4</sup>, en una serie de 53 casos entre 1986 y 2006, describen en cuanto a la cistitis enfisematosa que la mayoría eran mujeres de edad avanzada con diabetes *mellitus* (62,2%). Los síntomas clásicos de infección del tracto urinario estaban presentes en solo el 53,3% de los casos. La sensibilidad abdominal y la hematuria se observaron en el 65,6 y el 82,3% de los casos, respectivamente. La radiografía simple de abdomen era muy sensible (97,4%), mientras que la tomografía computarizada abdominal era la herramienta de diagnóstico más sen-



## Cuadro de paraclínicos

| Hemograma                                                                      | Uroanálisis              | Metabólico        | Morfología globular    | Nitrogenados Electrolitos | Ecografía                                                                                                                                                                                                                | UROTAC                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leucocitos 5,000                                                               | Densidad 1020            | Albúmina 2,5      | Hematíes eumorfos 60%  | BUN 17                    | Ambos riñones con buena diferenciación corticomedular sin lesiones focales, riñón derecho 92*39*48 mm parénquima 11 mm y riñón izquierdo 90*44*42 mm. Parénquima de 10 mm, no evidencia de hidronefrosis ni urolitiasis. | Riñones de tamaño normal, vejiga distendida con paredes engrosadas, presencia de gas en su interior, ganglios retro-peritoneales |
| Neutrófilos 2,900<br>Hemoglobina 11,4<br>Hematocrito 34,2<br>Plaquetas 304,000 | Ph 5                     | Colesterol LDL    | Hematíes dismorfos 40% | Creatinina 0,7            |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | Leucocitos 500           | 50                |                        | Sodio 135                 |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | Nitritos Positivo        | Colesterol HDL 43 |                        | Potasio 3,8               |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | Sedimento                | Triglicéridos     |                        | Fósforo 2,2               |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | C. epiteliales 0-2 xc    |                   |                        | Calcio 6,9                |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | Bacterias+++             | 115               |                        |                           |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | Leucocitos >40 xc        | Colesterol total  |                        |                           |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | Hematíes 20-30 xc        | 115               |                        |                           |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | PROTEÍNAS 24 HORAS       |                   |                        |                           |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | 0,3 gr/ 24 horas         |                   |                        |                           |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|                                                                                | Volumen 500 ml /24 horas |                   |                        |                           |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |

sible y específica. Se describió un curso complicado atribuible a la cistitis enfisematosa en el 18,8% de los casos. Se desconoce el mecanismo exacto que contribuye a la formación de gas en tales casos. Se han sugerido varias teorías, incluida la fermentación de glucosa en orina, con énfasis en el desequilibrio entre la formación y la eliminación de gases<sup>4</sup>.

Aun así se consideran múltiples factores de riesgo en la patogenia de la cistitis enfisematosa: 1) hiperglucemia persistente, que proporciona exceso de glucosa a las bacterias, 2) fragilidad del mecanismo de defensa de la infección debido a la hiperglucemia, 3) disuria debido a la nefropatía diabética y 4) obstrucción del tracto urinario inferior, como infección urinaria refractaria y recurrente, vejiga neurogénica e hiperplasia prostática benigna<sup>5</sup>.

La cistitis enfisematosa tiene una presentación y curso muy variable, con un potencial considerable de complicaciones. Wang (2010)<sup>6</sup> describe que la cistitis enfisematosa es una enfermedad infecciosa inusual de la vejiga y más del 50% de los casos de cistitis enfisematosa tienen diabetes *mellitus*; otros factores de riesgo incluyen obstrucción de la salida de la vejiga, vejiga neurogénica y pacientes que reciben terapia de inmunosupresión.

Los síntomas clínicos habituales son fiebre, escalofríos, diarrea, disuria y dolor abdominal bajo. Por lo general, también se observan piuria, hematuria, neumaturia y leucocitosis. *E. coli* es el organismo causal en la mayoría de los casos, pero también se ha informado de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp,

*Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Corynebacterium genitalium*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* spp y *Candida albicans*<sup>7</sup>.

El pronóstico de esta afección es generalmente favorable; sin embargo, se han presentado informes con complicaciones como cistitis necrotizante severa con requerimiento de cistectomía y una tasa de mortalidad del 20%<sup>8</sup>. Otras complicaciones dadas por diagnóstico tardío pueden ser la ruptura vesical, sepsis y abdomen agudo, e incluso ascenso del proceso inflamatorio a la vía urinaria superior provocando pielonefritis enfisematosa, la cual aumenta la morbilidad y la mortalidad<sup>9</sup>.

Para el diagnóstico de la CE y para descartar diagnósticos diferenciales como fístula vésico-cólica, abscesos intraabdominales, neoplasias adyacentes y pielonefritis enfisematosa, se hace necesario el uso de métodos imagenológicos como la radiografía abdominal convencional simple, la ecografía abdominal y la tomografía computarizada, donde pueda ser evidenciado el gas en la vejiga, el engrosamiento de las paredes vesicales<sup>9</sup>.

Dado que en la mayoría de los casos los microorganismos gram negativos son los más asociados, la antibioticoterapia empírica inicial debe ir dirigida al cubrimiento de estos, empleando quinolonas o cefalosporinas, y una vez se obtenga el resultado del urocultivo se debe modificar la terapia antibiótica de acuerdo con el antibiograma<sup>10</sup>.

Adicionalmente la cateterización de la vejiga como terapia es generalmente exitosa, con una tasa de complicaciones inferior al 20%<sup>8</sup>; al igual que el manejo de las comorbilidades como el control glucémico<sup>11</sup>, esta estrategia disminuye la mortalidad sin necesidad de intervención quirúrgica y así mismo preserva la función renal. En caso de complicaciones existen otros procedimientos de rescate tales como drenaje percutáneo, implantación de stent ureteral, desbridamiento quirúrgico y cistectomía<sup>12</sup>.

El caso aquí reportado se correlaciona con lo encontrado en la literatura desde el punto de vista del aislamiento microbiológico que corresponde a una *Escherichia coli*, aunque el nuestro es una *E. Coli*

con patrón de resistencia a betalactamasas de espectro extendido (BLEE), probablemente por las complicaciones anotadas, como la hospitalización previa para el manejo posoperatorio del colgajo de piel y el uso de antibióticos en dicha hospitalización. También, se correlaciona con la literatura en la presentación del cuadro clínico, el antecedente de diabetes como el factor de riesgo más asociado, y en el abordaje diagnóstico, en el cual se pudo documentar el aire perivesical por medio del UROTAC, que es el examen con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta patología.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

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

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

## Contribución de los autores

Rodolfo Torres Serrano: revisión, investigador principal, búsqueda bibliográfica.

Alejandro Dueñas: segundo autor, estructura del artículo, escritura.

Andrés Lamos, Cristian Rodríguez y Daniela Trujillo Hincapié: estructura del artículo, escritura.

## Referencias

1. Amano M, Shimizu T. Emphysematous Cystitis: A Review of the Literature. Intern Med. 2014;53(2):79-82. Available from: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1121>
2. Mills RG. Cystitis emphysematosa, II report of series of cases in women. JAMA. 1930;94:321-32. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1930.02710310017005>
3. Dekeyzer S, Houthoofd B. Emphysematous Cystitis. J Belg Soc Radiol. 2018;102(1):66. Available from: <https://doi.org/10.5334/jbsr.1192>
4. Anders H, Huber T, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2018;14(6):361-77. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0001-y>
5. Perlmutter AE, Mastromichaelis M, Zaslaw S. Emphysematous cystitis: a case report and literature review. W V Med J. 2004;100:232-3.
6. Wang J. Emphysematous Cystitis. Urol Sci. 2010;21(4):185-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1879-5226\(10\)60041-3](https://doi.org/10.1016/S1879-5226(10)60041-3)
7. Schicho A, Stroszczyński C, Wiggermann P. Emphysematous cystitis: mortality, risk factors, and pathogens of a rare disease. Clin Pract. 2017;7(2):930. Available from: <https://doi.org/10.4081/cp.2017.930>
8. Ahmed N, Sabir S, Khan N. Emphysematous cystitis due to Klebsiella pneumoniae. Ann Saudi Med. 2008;28(1):50-2. Available from: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2008.50>
9. Eken A, Alma E. Emphysematous cystitis: The role of CT imaging and appropriate treatment. Can Urol Assoc J. 2013;7(11-12):E754-E756. Available from: <https://doi.org/10.5489/cuaj.472>
10. Li S, Wang J, Hu J, He L, Wang C. Emphysematous pyelonephritis and cystitis: A case report and literature review. J Int Med Res. 2018;46(7):2954-60. Available from: <https://doi.org/10.1177/0300060518770341>
11. Bjurlin MA, Hurley S, Kim DY, Cohn MR, Jordan MD, Kim R, et al. Clinical outcomes on nonoperative management in emphysematous urinary tract infections. Urology 2012;79(6): 1281-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.023>
12. Amano M, Shimizu T. Emphysematous Cystitis: A Review of the Literature. Intern Med. 2014;53(2):79-82. Available from: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1121>

## Recomendaciones para el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes pediátricos de talla baja en Colombia

### *Recommendations for treatment with recombinant human growth hormone in pediatric patients in Colombia*

- Estefanía Pinzón Serrano<sup>1,2</sup>, Vladimir González López<sup>1</sup>, Martin Toro-Ramos<sup>1,3,4,35</sup>,  
Jesús Argente Oliver<sup>5,6</sup>, Liliana Barrero Garzón<sup>7</sup>, Fredy Mendivelso Duarte<sup>7,8</sup>,  
Nancy Yomayusa González<sup>7,8</sup>, Camila Céspedes Salazar<sup>1,9,10,11</sup>, Oscar Escobar<sup>1,12</sup>,  
Paola Duran Ventura<sup>1,11,13,14,15</sup>, Angélica González Patiño<sup>1,4,16</sup>, Sandra Roa Rodríguez<sup>1,17,18</sup>,  
Juan Llano Linares<sup>1,19,20</sup>, Juan López Rivera<sup>8,21</sup>, Johana Correa Saldarriaga<sup>4,22</sup>,  
Jennyfer Monroy Espejo<sup>1,4,23</sup>, Ana Velásquez Rodríguez<sup>1,8,24</sup>, Natalia Mejía Gaviria<sup>2,25</sup>,  
Claudia Heredia Ramírez<sup>1,26,27</sup>, Adriana Lema Izquierdo<sup>1,13</sup>, María Urueña Zuccardi<sup>1,27,28</sup>,  
Nayive Gil Ochoa<sup>1,20</sup>, Carolina Rojas Barrera<sup>1,29</sup>, Diana Bareño Campos<sup>1,8,24</sup>,  
Mónica Fernández Hernández<sup>1,13</sup>, Liliana Mejía Zapata<sup>1,30,31</sup>, Catalina Forero Ronderos<sup>1,2,9,10,11</sup>,  
Paola Pedraza Flechas<sup>1,14,25,32</sup>, Audrey Matallana Rhoades<sup>1,33,34</sup>, Mario Angulo Mosquera<sup>1,31</sup>,  
María Suarez Cárdenas<sup>1</sup>, Álvaro Arango Villa<sup>1,35,36</sup>, Marcela Fama Pereira<sup>37,38,39</sup>,  
Samantha Muñoz Osorio<sup>37</sup>, Martha Páez Espitia<sup>37</sup>, Ángel López Miranda<sup>17</sup>,  
Johanna Vargas Rodríguez<sup>8,40</sup>, Diego Ruíz Amaya<sup>40</sup>, Luis Laverde Gaona<sup>7</sup>,  
Giovana Manrique Torres<sup>7</sup>, Andrea Castro Tobón<sup>17</sup>, Dora Romero Acosta<sup>17</sup>,  
Ana Castillo Gutiérrez<sup>7</sup>, Olga Gómez Gómez<sup>7</sup>, Eduardo Low Padilla<sup>7</sup>,  
Juan Acevedo Peña<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica, Bogotá D.C., Colombia. <sup>2</sup>Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>3</sup>IPS Universitaria Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. <sup>4</sup>EPS Sura, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España. <sup>6</sup>Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

<sup>7</sup>Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty, Bogotá D.C., Colombia. <sup>8</sup>Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>9</sup>Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C., Colombia. <sup>10</sup>Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>11</sup>Endociencias SAS, Bogotá D.C., Colombia. <sup>12</sup>University of Pittsburgh, Pittsburgh, Estados Unidos.

<sup>13</sup>Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá D.C., Colombia. <sup>14</sup>Universidad del Rosario, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>15</sup>Universidad de la Sabana, Bogotá D.C., Colombia. <sup>16</sup>Hospital Infantil Concejo de Medellín, Medellín, Colombia.

<sup>17</sup>EPS Sanitas, Bogotá D.C., Colombia. <sup>18</sup>Clínica del Country, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>19</sup>Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia. <sup>20</sup>Laboratorio de Investigación Hormonal - LIH, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>21</sup>Laboratorio de Citogenética, Clínica Colsanitas, Bogotá D.C., Colombia. <sup>22</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>23</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. <sup>24</sup>Colsanitas, Bogotá, Colombia.

<sup>25</sup>Universidad de los Andes, Bogotá D.C., Colombia. <sup>26</sup>Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>27</sup>Sanidad de la Policía Nacional, Bogotá D.C., Colombia. <sup>28</sup>Asociación Colombiana de Diabetes, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>29</sup>Fundación Hospital De La Misericordia, Bogotá D.C., Colombia. <sup>30</sup>Fundación Clínica Infantil Club Noel, Santiago de Cali, Colombia.

<sup>31</sup>Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia. <sup>32</sup>Instituto Roosevelt, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>33</sup>Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E., Santiago de Cali, Colombia.

<sup>34</sup>Universidad del Valle, Departamento de Pediatría, Santiago de Cali, Colombia.

<sup>35</sup>Clínica las Américas, Medellín, Colombia. <sup>36</sup>Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>37</sup>Sociedad Colombiana de Pediatría, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>38</sup>E.S.E. Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, Armenia, Quindío.

<sup>39</sup>Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. <sup>40</sup>Laboratorio Clínico, Clínica Colsanitas, Bogotá D.C., Colombia.



**Citación:** Pinzón E, González V, Toro M, Argente J, Barrero L, Mendivelso F, et al. Recomendaciones para el uso de hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes pediátricos en Colombia. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):149-177. doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.375>

**Correspondencia:** Estefanía Pinzón Serrano, [presidenciaacep@gmail.com](mailto:presidenciaacep@gmail.com)

**Recibido:** 11.12.19 • **Aceptado:** 18.02.20 • **Publicado en línea:** 28.02.20

## Resumen

En Colombia, actualmente no existen parámetros claros para el diagnóstico de pacientes con talla baja, ni sobre el tratamiento de esta población con hormona de crecimiento recombinante humana (somatropina), lo cual se ve favorecido por la diversidad de programas de formación de profesionales en endocrinología pediátrica. En respuesta a esta problemática se realizó el primer acuerdo colombiano de expertos en talla baja liderado por la Asociación Colegio Colombiana de Endocrinología Pediátrica (ACCEP); este trabajo contó con la participación y el aval de expertos clínicos de importantes instituciones de salud públicas y privadas del país, además de expertos metodológicos del instituto Keralty, quienes garantizaron la estandarización del uso de la somatropina.

Después de realizar una minuciosa revisión de la literatura, se propone la unificación de definiciones, un algoritmo diagnóstico, los parámetros de referencia de las pruebas bioquímicas y dinámicas, una descripción de las consideraciones de uso de la somatropina para el tratamiento de las patologías con aprobación por la entidad regulatoria de medicamentos y alimentos en Colombia y, por último, un formato de consentimiento informado y de ficha técnica del medicamento.

**Palabras clave:** estatura, trastornos del crecimiento, hormona de crecimiento humana, técnicas de diagnóstico endocrinológico, enfermedades del sistema endocrino, pediatría.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.375>

## Abstract

In Colombia there are no guidelines for diagnosis and management of patients with short stature and for the use of recombinant human growth hormone, mainly caused by the diversity of training centers in pediatric endocrinology. In response to this situation, the Asociación Colegio Colombiana de Endocrinología Pediátrica leads the first Colombian short stature expert committee in order to standardize the use of human recombinant growth hormone. This work had the participation and endorsement of a consortium of clinical experts representing the Sociedad Colombiana de Pediatría, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá- Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente, Fundación Universitaria Sanitas, Universidad de los Andes and some public and private health institutions in the country, in addition to the participation of methodological experts from the Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty. By reviewing the literature and with the best available evidence, we proposed to unify definitions, a diagnostic algorithm, biochemical and dynamic tests with their reference parameters, a description of the considerations about growth hormone use among the indications approved by regulatory agency for medications and food in Colombia and finally a proposal for an informed consent and a medication fact sheet available for parents and patients.

**Keywords:** Body height, growth disorders, human growth hormone, endocrine diagnostic techniques, endocrine system diseases, pediatrics.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.375>

## Introducción

La talla baja (TB) en la edad pediátrica puede ser signo de un trastorno subyacente que requiere diagnóstico y tratamiento adecuados<sup>1,2</sup>; Su prevalencia oscila entre 2,23% y 5,12%, con diferencias importantes entre nivel de desarrollo socioeconómico, países y regiones urbanas y rurales<sup>3,4</sup>.

En Colombia, la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional de 2015<sup>5</sup> indica una prevalencia de retraso en talla o en el crecimiento del 10,8% en menores de 5 años, de 7,4% en niños entre 5 y 12 años y de 9,7% en niños entre 13 y 17 años<sup>6</sup>. Aunque las causas nutricionales de la TB en niños no suponen un tratamiento hormonal, dadas las condiciones socioeconómicas o de pertenencia étnica y la inequidad que existe en diferentes regiones del país, es importante tener en cuenta estas causas en el abordaje diagnóstico.

La mayoría de casos de niños con TB corresponden a variantes de la normalidad, estimando que solo cerca del 20% de los casos corresponde a niños con TB patológica<sup>7-9</sup>. Por tanto, el reto es identificar este último grupo de pacientes para facilitar las decisiones sobre la necesidad de pruebas diagnósticas específicas e indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (somatropina).

Dentro de las causas de TB patológica se encuentran los trastornos endocrinos, que corresponden al 5-10% de todos los casos. El más frecuente de estos trastornos es el déficit de hormona de crecimiento (DHC), que afecta principalmente a los hombres con una relación 4:1 y tiene una prevalencia que puede ir de 1 caso por cada 3.480 niños, hasta 1 caso por cada 30.000 niños<sup>9-11</sup>. En Colombia no se conocen datos específicos de frecuencia del DHC<sup>12</sup>.

La terapia con somatropina es el tratamiento aprobado para una serie de afecciones relacionadas



con el crecimiento, siendo la más común el DHC. Otras indicaciones de este tratamiento difieren según los países y las formulaciones disponibles de la hormona<sup>2,13</sup>. En Colombia su uso está aprobado para DHC, síndrome de Turner (ST), recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG) sin recuperación del crecimiento o sin reatrapaje, síndrome de Prader-Willi (SPW) y enfermedad renal crónica (ERC) en menores de 18 años, siendo esta última condición la única incluida en el plan de beneficios en salud (Anexo 1)<sup>14,15</sup>.

Al igual que la Agencia Europea de Medicamentos<sup>16</sup>, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), como entidad regulatoria en Colombia, aún no ha autorizado el uso de la somatropina para pacientes con diagnóstico de Talla Baja Idiopática (TBI). Tampoco se cuenta con aprobación para condiciones que sí están autorizadas en otros países como la deficiencia del gen que contiene homeobox de baja estatura (SHOX)<sup>2,13</sup>, ni para el manejo de TB familiar o el aumento de masa muscular en deportistas de alto rendimiento o para condiciones estéticas; en estos últimos casos no hay certeza de que los beneficios superen los riesgos a largo plazo<sup>17-19</sup>.

De acuerdo con los registros del Sistema de Información de Precios de Medicamentos de Colombia<sup>20</sup>, en el año 2014 el valor promedio del microgramo de somatropina fue de 24,83 pesos y, según análisis del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, el costo promedio anual de tratamiento por paciente para ese mismo año fue de 11.269.325 pesos, lo que equivale a 2.800 dólares a abril de 2020<sup>21</sup>. Lo anterior supone un alto impacto en el uso de los recursos del sistema de salud y una gran responsabilidad de la comunidad médica y científica para la prescripción adecuada de este tratamiento.

Es de mencionar que las corrientes internacionales de endocrinología pediátrica, las cuales tienen una sana heterogeneidad, influyen la práctica médica en el territorio colombiano, por lo que se han hecho esfuerzos para poner en práctica estos lineamientos en el contexto del país, como por ejemplo la iniciativa de la Universidad de Antioquia de formalizar en 2007 el primer postgrado nacional en esta especialidad. No

obstante, existen barreras para el acceso de los pacientes a consulta con endocrinos pediatras y/o a la toma de laboratorios especializados y de pruebas dinámicas en algunas zonas del país.

En cuanto a la interpretación de los resultados de las pruebas bioquímicas, es necesario indicar que existe incertidumbre en torno a los valores de referencia (en especial en las solicitadas para determinar DHC), falsas expectativas de los pacientes y familiares e incluso repercusiones médico legales, lo que convierte el abordaje de un paciente con TB y el requerimiento de un tratamiento hormonal en un problema complejo. Estas y otras consideraciones fueron tenidas en cuenta en un análisis de situación con representantes de sociedades científicas, Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica (ACCEP), Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP)—, entes del estado —Secretaría Distrital de Salud de Bogotá), universidades —Fundación Universitaria Sanitas y Universidad de los Andes— y expertos clínicos de algunas instituciones de salud públicas y privadas del país —Hospital Infantil Concejo de Medellín, IPS Universitaria, Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital Militar Central y Fundación Santa Fe de Bogotá— para la identificación y priorización de los escenarios de mayor incertidumbre que fueron abordados en esta publicación.

Este trabajo tuvo como objetivo presentar los principios fundamentales de buena práctica clínica para el uso de somatropina en pacientes pediátricos. En este sentido, se presentan las recomendaciones más adecuadas establecidas a partir de la mejor evidencia disponible con el fin de que se facilite su implementación en el contexto clínico, social y de reglamentación de la práctica médica en Colombia.

## Metodología

Se llevó a cabo un estudio en el que se integró la mejor evidencia disponible con el propósito de informar cada uno de los problemas relacionados con el uso de somatropina en pacientes pediátricos. En una primera fase, el líder del estudio realizó un análisis DOFA (debilidades, oportunidades, fortalezas y amenazas) para identificar y priorizar los escenarios

de mayor incertidumbre. En la siguiente fase, que duró cerca de tres meses, cada escenario fue abordado en múltiples sesiones de trabajo (virtuales y presenciales) por un equipo base conformado por cinco personas (tres endocrinólogos pediatras y dos médicos epidemiólogos). Cuando la naturaleza del problema lo permitía, se formulaban preguntas bajo la estructura PICO (población, intervención, comparación, desenlace (*outcome*) para orientar la búsqueda de literatura relevante. En los otros casos, y cuando no fue posible identificar estudios primarios o secundarios, se formularon preguntas orientadoras para rescatar documentos en texto completo de agencias gubernamentales, ministerios de salud, sociedades científicas, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y sitios recopiladores y desarrolladores de guías de práctica clínica (GPC).

De manera preliminar se definieron 27 preguntas de interés clínico que fueron discutidas en una sesión presencial con 25 miembros de la ACEP y tres de la SCP, quienes aprobaron la inclusión de 22 preguntas mediante votación electrónica anónima de una sola ronda. Se consideró acuerdo o desacuerdo si los resultados eran >70% y acuerdo parcial <70%. Del total de preguntas se descartaron cuatro y se sugirió la revisión y el replanteamiento de tres. Al final se formuló y aprobó la inclusión de una pregunta nueva en la misma sesión y una pregunta adicional incluida durante la fase de revisión virtual, para un total de 22 preguntas clínicas.

A partir de la búsqueda de evidencia y la definición de las preguntas se revisaron documentos en texto completo, extrayendo e interpretando los resultados y conclusiones más relevantes, y se analizaron con el equipo base de expertos teniendo en cuenta su grado de aplicabilidad en el contexto colombiano. No se aplicó ningún método estadístico para el análisis de datos en esta investigación. Posteriormente se formularon las recomendaciones, respaldadas en la evidencia consultada, que fueron analizadas por expertos clínicos en pediatría, endocrinología pediátrica, genética y laboratorio clínico en una ronda virtual de revisión. Luego de ajustar el documento se requirió una segunda ronda virtual para la aprobación del contenido del documento con las recomendaciones finales.

## Búsqueda de información

La búsqueda de GPC se realizó en los siguientes sitios recopiladores y desarrolladores de este tipo de documentos: Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) de Colombia, GuíaSalud España, Guidelines International Network, CPG Infobase Canadá, National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, New Zealand Guidelines Group, Ministerio de Salud de Chile, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México, Organización Mundial de la Salud (OMS) y Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica; para esta búsqueda se utilizaron los términos *growth*, *short stature*, *turner*, *prader*, *small for gestational age*, *chronic kidney disease* and *clinical practice guideline*, en inglés o español según el sitio de búsqueda.

También se consultó la base de datos médica Ovid MEDLINE y el portal Google para ampliar la búsqueda de GPC sobre SPW y ERC utilizando los términos *prader willi*, *chronic kidney disease*, *growth hormone* y *guidelines*.

En total, se identificaron 149 artículos de los cuales se seleccionaron cinco<sup>22-26</sup> por cumplir los criterios de selección (GPC basadas en evidencia, dirigidas a población menor de 18 años y publicadas en los últimos 10 años en inglés o español).

Se consultaron cinco agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia, Red de Evaluación de Tecnología en Salud de las Américas, Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health y National Institute for Health Research) utilizando los términos *growth hormone* o *somatropin* y sus equivalentes en español, y se identificaron 41 documentos, de los cuales se seleccionaron seis<sup>12,13,27-30</sup> por cumplir los criterios de selección (ser una evaluación de tecnología en salud dirigida a población menor de 18 años, haber sido publicada en los últimos 10 años en inglés o español y que no haber sido referenciada en una evaluación de tecnología en salud más reciente).

Posteriormente se realizó una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed y Cochrane para ampliar la información sobre pruebas diagnósticas bioquímicas, pruebas genéticas y manejo farmacológico en pacientes de TB con enfermedades y condiciones de salud específicas: ST, SPW, ERC y PEG; en esta búsqueda se utilizaron los términos *growth, child, turner syndrome, prader willi syndrome, chronic kidney disease, mineral and bone disorder, small for gestational age, growth hormone, somatropin, pharmacological tests, stimulation tests, provocative testing*, sin límite de fecha en artículos en inglés y en español. Los criterios de inclusión fueron: estudios en menores de 18 años sobre patologías aprobadas en Colombia para tratamiento con somatropina.

Las búsquedas se realizaron entre abril y septiembre de 2019 y los desenlaces analizados con mayor interés correspondían a métodos diagnósticos, tratamiento, seguridad, eficacia, eventos adversos, desenlaces en crecimiento y composición corporal, talla final alcanzada y otros desenlaces relacionados con el uso de somatropina.

## Resultados

A continuación, se presentan las recomendaciones derivadas para cada una de las 22 preguntas priorizadas por los expertos.

### Pregunta 1. ¿Cuál es la definición de TB propuesta para Colombia?

La TB se define como la talla por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) o del percentil 2,3 para la edad cronológica y el sexo de un paciente determinado, e idealmente del mismo grupo étnico o racial<sup>31-34</sup>. También corresponde a la talla que, aun estando entre  $\pm 2$  DE para la población general, se sitúa por debajo del carril de crecimiento correspondiente a la talla genética.

La literatura ha definido la TB a partir de la talla medio parental cuando el paciente se encuentran entre 1 y 1,8 DE por debajo de la misma<sup>32,34</sup>. Al no haber unidad de criterio auxológico en las publicaciones, la

recomendación para población colombiana es considerar TB para talla medio parental cuando el paciente crece a  $-1DE \pm 5$  cm de la misma. La talla baja grave sería la que se encuentre por debajo de  $-3DE$ <sup>31,35</sup>.

### Pregunta 2. ¿Cuál es la clasificación de TB propuesta para Colombia?

Dadas las características de la población colombiana y considerando las múltiples clasificaciones disponibles para TB, se presenta la propuesta de clasificación expuesta en el Anexo 2, la cual integra conceptos de la versión de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica<sup>36</sup>, la sugerida en Argente, España<sup>37,38</sup> y la propuesta por Allen & Cuttler<sup>39</sup>.

### Pregunta 3. ¿Qué criterios generan alta sospecha para considerar que un paciente con TB requiera tratamiento con somatropina?:

Existen patologías cuyo desenlace auxológico es la TB, pero no todas son susceptibles de tratamiento con somatropina, por lo tanto se considera que las siguientes características ameritan ampliar los estudios para así poder establecer un posible tratamiento farmacológico en este tipo de pacientes<sup>7,40-42</sup>:

- Tener TB de acuerdo con la definición propuesta en estas recomendaciones.
- Presentar retraso patológico en la edad ósea<sup>43</sup>.
- Evidenciar alteración en la velocidad de crecimiento (VdC) con respecto al carril percentil de talla (usualmente de  $-1$  DE) para edad y sexo documentada en períodos de mínimo 6 meses y por un tiempo acumulado de 2 a 3 años, o en general, cuando la VdC se ha deteriorado de forma significativa, incluso antes de situarse a  $-2.5$  DE<sup>33</sup>.
- Contar con datos en la historia clínica compatibles con las indicaciones de uso de somatropina (pruebas dinámicas sugestivas de DHC, cariotipo compatible con ST, antecedente de nacido PEG, obesidad mórbida acompañada de déficit cognitivo, características fenotípicas patognomónicas y ERC).

- Haber descartado la presencia de otras causas de TB (genética, nutricional, orgánica, metabólica o psicogénica) no susceptibles de tratamiento con somatropina.

en tratamiento conservador, en diálisis o hemodiálisis; pre y postrasplante renal; ST; dismorfismo o TB desproporcionada, y sospecha de anomalía cromosómica<sup>22</sup>.

#### **Pregunta 4. ¿Cuáles son los criterios para remitir de pediatría a endocrinología pediátrica a un paciente que presenta TB?**

El médico pediatra deberá remitir el paciente al endocrinólogo pediatra cuando:

- Se documente una VdC por debajo del percentil 25 (o -1 DE) en quien no se detecte una causa específica de la TB<sup>22</sup>.
- Se esté frente a un paciente con antecedente de nacido PEG que no presenta recuperación de la talla a los dos años y en quien no se detecta causa específica<sup>22,44</sup>.
- El paciente presenta TB con peso alto para la talla en rango de sobrepeso u obesidad y se sospecha hipotiroidismo, exceso de glucocorticoides o DHC<sup>22</sup>.
- Se detecte discordancia entre la edad cronológica y la madurez sexual según estadios de Tanner<sup>22</sup>.
- Se detecte edad ósea retrasada y se sospeche de hipotiroidismo en niños con TB posnatal<sup>22</sup>.
- Se sospeche o identifique alguna de las siguientes patologías: DHC; disfunción en la secreción de somatropina secundaria a radioterapia; ERC

No se considera una buena práctica clínica la remisión a endocrinología pediátrica de pacientes que crecen por su carril genético, que su talla blanco esta incluida en la referencia poblacional y además cuentan con una buena VdC.

#### **Pregunta 5. ¿Cuáles son los puntos de corte de las pruebas de estimulación para hormona de crecimiento?**

La literatura refiere diferentes puntos de corte de hormona de crecimiento que varían de acuerdo a la población estudiada, así como en el caso de pacientes con diagnóstico de obesidad y sobrepeso<sup>45</sup>, y de acuerdo a la metodología utilizada en el laboratorio<sup>46-52</sup>. En Colombia no se cuenta con información para definir o establecer estos puntos de corte, por lo que en la [Tabla 1](#) se presentan algunos estudios que informan valores para la determinación de niveles adecuados de hormona de crecimiento en plasma que difieren según el tipo de prueba de estimulación utilizada y la estandarización de las pruebas a nivel local.

#### **Pregunta 6. ¿Cuál es la utilidad de la determinación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en niños con TB?**

La determinación de IGF-1 es una ayuda diagnóstica y un criterio de seguimiento, ya que los valores bajos sugieren DHC y la elevación de los mismos durante el

**Tabla 1.** Puntos de corte de la hormona de crecimiento publicados en algunos estudios.

| Año  | País        | Punto de corte | Ensayo | Referencia |
|------|-------------|----------------|--------|------------|
| 1996 | Italia      | 10 µg/l        | RIA    | 47         |
| 2006 | Argentina   | 5,4 µg/l       | IQL    | 48         |
| 2014 | Alemania    | 7,09 µg/l      | IQL    | 49         |
| 2016 | Brasil      | 3 µg/l         | IQL    | 50         |
| 2016 | Reino Unido | 6-8 µg/l       | IQL    | 51         |
| 2019 | Brasil      | 7 µg/l         | IQL    | 52         |

RIA: radioinmunoensayo; IQL: inmunoquimioluminiscencia.

Fuente: Elaboración propia.

tratamiento con hormona de crecimiento permite evaluar la respuesta<sup>53</sup>. Sin embargo, para niños entre 3 y 8 años se recomienda ser cauto con la solicitud de dicho examen y la interpretación de los resultados, pues los valores considerados como normales pueden superponerse entre pacientes con y sin DHC<sup>53,54</sup>.

En pacientes que se encuentren en tratamiento con somatropina se sugiere monitorizar los niveles de IGF-1 dos veces al año y vigilar de manera especial a los pacientes con determinaciones elevadas. Asimismo, diversos autores recomiendan titular la dosis de esta hormona con base en los valores de IGF-1<sup>23,25,55</sup>.

### **Pregunta 7. ¿Qué valores de referencia de IGF-1 se sugiere utilizar en Colombia?**

En Colombia no existen valores de referencia de IGF-1 y estos están ligados a la plataforma (equipo) y la técnica de procesamiento, por lo que los resultados pueden variar entre cada laboratorio. En la literatura existen diferentes valores de referencia que pueden ser consultados por los endocrinólogos pediatras<sup>56-59</sup>, pero dado el panorama nacional es importante que los profesionales conozcan la plataforma de procesamiento en la que se realizó la prueba con el fin de correlacionar los resultados con la información disponible.

Algunos autores sugieren que los valores de IGF-1 varían dependiendo la edad, el género y el estado de desarrollo puberal, por lo que existen tablas que muestran valores de referencia de acuerdo a la etapa de desarrollo puberal de Tanner<sup>58,60</sup>. De igual forma, los resultados también pueden analizarse de acuerdo a la DE (puntuación z) de la población referencia de cada prueba y cuyos valores están distribuidos entre +2 DE (percentil 97,5) y -2 DE (percentil 2,5).

### **Pregunta 8. ¿Qué pruebas de estimulación de somatropina se deben solicitar cuando se sospecha DHC?**

Se sugiere que las pruebas dinámicas con estímulo químico para diagnóstico de DHC las solicite el endocrinólogo pediatra como estudio de última línea para confirmar dicho diagnóstico, lo anterior teniendo en cuenta que los resultados no son un criterio único para definir el tratamiento farmacológico

y que se requieren dos pruebas dinámicas con estímulos diferentes para confirmar DHC siguiendo protocolos de laboratorio estandarizados<sup>25,52</sup>.

La realización de pruebas dinámicas implica el cumplimiento de requisitos técnicos, de infraestructura y de procesos estandarizados, pues supone la administración de medicamentos con riesgo potencial para la seguridad del paciente; en este sentido, se hace necesaria la vigilancia médica en un centro de servicio con capacidad de atención inicial de posibles efectos adversos, y de hospitalización ante casos de difícil manejo.

Con base en lo anterior, en Colombia se considera una buena práctica clínica el solicitar las pruebas dinámicas disponibles en los laboratorios autorizados en el país con los estímulos de clonidina, insulina, glucagón y levodopa<sup>8,33,52,61-69</sup>.

### **Pregunta 9. ¿Cuáles son las indicaciones de uso de impregnación con testosterona o estrógenos?**

Es deber del clínico tomar la decisión de formular impregnación con esteroides sexuales antes de las pruebas funcionales solicitadas ante la sospecha de DHC en niños pre-púberes >11 años y en niñas pre-púberes >10 años para prevenir el tratamiento innecesario con somatropina en niños con retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo.

Independientemente del sexo, se recomienda indicar 2 mg de  $\beta$ -estradiol (1 mg para peso corporal <20 kg) por vía oral durante las dos noches anteriores a la prueba. Los varones pueden prepararse con testosterona intramuscular (50-100 mg de una formulación de depósito administrada una semana antes de la prueba)<sup>25</sup>.

Dado que la disponibilidad de esteroides sexuales no es constante en algunos países para la realización de la impregnación, se sugiere individualizar la decisión de realizar las pruebas dinámicas en esta forma.

### **Pregunta 10. ¿En qué población y con qué frecuencia está indicada la determinación de edad ósea?**

Es necesario determinar la edad ósea a través de una radiografía anteroposterior de mano y muñeca



izquierda (carpograma) en niños >3 años en quienes se haya documentado alteración de la VdC<sup>43,46,70,71</sup>; esta prueba no es recomendable en <2 años, en quienes la evaluación de la edad ósea es menos confiable. De igual forma se recomienda tener especial cuidado en niños con obesidad, en quienes la edad ósea es típicamente avanzada<sup>54</sup>. No hay certeza sobre en qué momento se debe repetir o hacer seguimiento radiológico, pero se recomienda evaluar el beneficio de su realización dados los niveles de exposición a radiación ionizante a los que se puede ver sometido un niño en el caso de repetir de forma indiscriminada el estudio.

En general, se sugiere considerar la toma anual de un carpograma en pacientes que se encuentran en tratamiento con somatropina; en condiciones específicas como el desarrollo puberal podrá tomarse a intervalos menores de acuerdo al criterio del médico tratante.

#### **Pregunta 11. ¿Cuál es la dosis de somatropina según las indicaciones aprobadas en Colombia?**

En la Tabla 2 se relacionan las dosis de somatropina de acuerdo a las indicaciones aprobadas hasta el momento en Colombia. La literatura sugiere titular la dosis con base en los valores de IGF-1<sup>23,25,55</sup>.

#### **Pregunta 12. ¿Cuáles son las moléculas y especificaciones técnicas de la somatropina de mayor uso en Colombia?**

En Colombia existen varias moléculas de somatropina con registro INVIMA, pero las más frecuentemente utilizadas se listan en el Anexo 1, junto con sus especificaciones técnicas.

#### **Pregunta 13. ¿Qué curvas de crecimiento se sugiere utilizar para el seguimiento de niños con TB en Colombia?**

Se sugiere seguir las recomendaciones de la GPC de crecimiento y desarrollo del MSPS de Colombia<sup>74</sup>, en donde se hacen dos principales recomendaciones:

- Emplear el indicador talla para la edad por debajo de -2 DE para su edad y sexo en los patrones de referencia de crecimiento de la OMS para clasificar en TB para la edad (retraso en talla) a niños entre los 0 y 5 años de edad<sup>74</sup>.
- Emplear el indicador talla para la edad por debajo de -2 DE para su edad y sexo en las curvas colombianas de crecimiento para clasificar en TB para la edad (retraso en talla) a niños entre los 5 y 10 años de edad<sup>74</sup>.

Para el diagnóstico clínico y el seguimiento de pacientes con TB se propone comparar los parámetros auxológicos (talla, peso, índice de masa corporal y perímetro cefálico) con los generados a partir de población colombiana de 0 a 20 años de edad y publicados por Durán *et al.*<sup>75</sup> en el 2015, pues la dinámica de crecimiento y la talla final de-

**Tabla 2.** Dosis de hormona de crecimiento de acuerdo a las indicaciones aprobadas en Colombia.

| Indicación terapéutica                                        | Dosis<br>µg/kg/día | Dosis<br>mg/kg/día | Dosis<br>UI/kg/día* | Referencia |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------|
| Déficit de hormona de crecimiento                             | 22-35              | 0,023-0,034        | 0,07-0,1            | 25         |
| Síndrome de Turner                                            | 45-50              | 0,045-0,05         | 0,14-0,15           | 23         |
| Síndrome de Prader-Willi **                                   | 35                 | 0,017-0,035        | 0,05-0,1            | 24         |
| Enfermedad renal crónica en <18 años                          | 45-50              | 0,045-0,05         | 0,14-0,15           | 26         |
| Recién nacido pequeño para la edad gestacional sin reatrapaje | 35-70              | 0,035-0,07         | 0,1-0,2             | 13,72      |

\* 1 mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina.

\*\* Bakker *et al.*<sup>73</sup> sugieren 1 mg/m<sup>2</sup>/día de somatropina como dosis para pacientes con síndrome de Prader-Willi.

Fuente: Elaboración propia.

penden principalmente de la carga genética y tienen en cuenta el efecto sustancial de los factores ambientales propios de cada población.

En cuanto a la VdC, se debe considerar que mientras se generan curvas locales se deben utilizar los patrones de referencia del estudio de Kelly *et al.*<sup>76</sup> publicados en el 2014, los cuales demostraron superioridad estadística respecto a los planteados por Tanner & Whitehouse<sup>77</sup>, que fueron desarrollados con la técnica estadística de centralización que puede sobredimensionar la VdC y tuvieron un evidente sesgo de selección de la población para el desarrollo de los mismos. El estudio de Kelly *et al.*<sup>76</sup>, realizado con el método matemático Lambda-Mu-Sigma (LMS) para el ajuste de datos antropométricos, incluyó además población latina y contempló los perfiles de maduración lenta, promedio y rápida.

**Pregunta 14. ¿Qué códigos de la 10.<sup>a</sup> edición de la Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) se deben utilizar en Colombia para el registro unificado de las condiciones de salud relacionadas con TB en niños?**

Para el registro unificado de las condiciones de salud relacionadas con TB en niños se sugiere utilizar los códigos CIE-10 que se presentan en la Tabla 3.

Se sugiere usar el código E230: hipopituitarismo en los pacientes en quienes se ha confirmado deficiencia de hormona de crecimiento. El código R629 se usará en el paciente con talla baja en estudio etiológico.

**Pregunta 15. ¿Cuáles son los criterios de suspensión o retiro de la somatropina?**

La decisión de interrumpir el tratamiento con somatropina debe tomarse en conjunto con el paciente y/o los cuidadores cuando se demuestre el cierre epifisiario<sup>26</sup>; cuando el paciente se encuentra en rango genético de talla blanco y su VdC sea <2 cm de crecimiento total en un año<sup>13</sup>, y cuando haya problemas insuperables de adherencia al tratamiento<sup>13</sup>. También se debe interrumpir en pacientes con edad ósea >16 años cuando sean niños y >15 cuando sean niñas.

Haber llegado a una estatura dentro del rango de la talla familiar calculada según la fórmula de Tanner<sup>78,79</sup> también se debe considerar como un

**Tabla 3.** Principales códigos CIE-10 relacionados con talla baja en niños.

| Nombre de la patología o condición de salud                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Código CIE-10 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Baja estatura, no clasificada</b>                                                     | <b>Incluye:</b> NEOM (no especificado de otra manera), talla baja constitucional, baja estatura tipo Laron, psicosocial.                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>E34.3</b>  |
|                                                                                          | <b>Excluye:</b> otros desórdenes endocrinos específicos (E34.8), síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja (Q87.1), Inmunodeficiencia con enanismo de miembros de cortos (D82.2), acondroplasia (Q77.4), desarrollo retardado seguido de malnutrición proteínas y energía (E45), hipopituitarismo (E23.0), osteodistrofia renal (N25.0) |               |
| <b>Hipopituitarismo</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>E23.0</b>  |
| <b>Pequeño para la edad gestacional</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>P05.1</b>  |
| <b>Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Q87.1</b>  |
| <b>Síndrome de Turner, no especificado</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Q96.9</b>  |
| <b>Falta del desarrollo fisiológico normal esperado, sin otra especificación</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>R62.9</b>  |
| <b>Insuficiencia renal crónica, no especificada</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>N18.9</b>  |

Fuente: Elaboración propia.

evento para interrumpir el tratamiento. En pacientes con ERC e hiperparatiroidismo secundario severo persistente (Hormona paratiroidea [PTH]> 500 pg/ml) la somatropina se debe suspender, pero se puede restablecer cuando los niveles vuelvan al rango objetivo deseado de PTH<sup>26</sup>. Esta suspensión también debe darse cuando aparezca cualquier evento adverso serio (necrosis avascular de la cabeza del fémur o epifisiólisis de la cabeza femoral)<sup>26</sup> y/o reportado en la ficha técnica del medicamento (Ver Anexo 1). Por último, si el paciente, a pesar de un control nutricional y metabólico óptimo, no responde adecuadamente al tratamiento este debe aplazarse<sup>26,80</sup>.

**Pregunta 16. ¿ En Colombia se sugiere el uso de un Consentimiento Informado para iniciar tratamiento con somatropina?**

Se sugiere que el consentimiento informado forme parte de la historia clínica del paciente como documento que evidencie el proceso de participación en la toma de decisiones informadas por parte del paciente y sus cuidadores, tanto para aceptar como para rechazar el inicio del tratamiento (Anexos 3 y 4).

**Pregunta 17. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en pacientes con y sin DHC?**

De acuerdo con la GPC de *Grimberg et al.*<sup>25</sup>, se proponen las siguientes consideraciones respecto al uso de somatropina en pacientes con y sin DHC:

- El diagnóstico de DHC no requiere pruebas de provocación cuando se cumplen las siguientes tres condiciones: criterios auxológicos, algún defecto hipotálamo-hipofisario (malformación, neoplasia o irradiación) y deficiencia de al menos una hormona hipofisaria adicional<sup>25</sup>.
- El DHC debido a hipopituitarismo congénito no requiere pruebas de provocación de somatropina en un recién nacido con hipoglucemia que no alcanza una concentración sérica de esta hormona por encima de 5 µg/L y tiene una deficiencia de al menos una hormona pituitaria adicional y/o la tríada clásica de imagen (hipófi-

sis posterior ectópica e hipoplasia hipofisaria con tallo anormal)<sup>25</sup>.

- Dado el número sustancial de niños sanos con crecimiento normal y pruebas por debajo de los límites aceptados, se requiere una respuesta inadecuada a dos pruebas de provocación con estímulos diferentes para el diagnóstico de DHC<sup>25</sup>.
- Dadas las grandes discrepancias entre los ensayos de somatropina, se recomienda que las instituciones soliciten que los laboratorios proporcionen ensayos armonizados de esta hormona utilizando el estándar (IRP IS 98/574, isoforma de 22k rhGH) según lo recomendado por las declaraciones de consenso de 2006 y 2011 y los estándares de conmutabilidad publicados<sup>25,81</sup>.
- No es útil solicitar hormona de crecimiento basal para confirmar el diagnóstico de DHC en un entorno clínico<sup>25</sup>, por lo que para este fin se usan pruebas dinámicas.
- En Colombia no es necesario practicar pruebas dinámicas para otras indicaciones aprobadas de uso de somatropina (diferentes a DHC), toda vez que se documentan con los estudios respectivos para cada diagnóstico (ST, SPW, ERC, PEG)<sup>23,24,26,82</sup>.
- Es recomendable realizar una resonancia magnética nuclear con contraste de silla turca y región suprasellar una vez confirmado el diagnóstico de DHC y antes de iniciar tratamiento con somatropina<sup>34</sup>, así como evaluar las demás hormonas pituitarias.
- Se deben reevaluar los ejes suprarrenal y tiroideo después del inicio de la terapia con somatropina en pacientes cuyo DHC se asocie con posibles deficiencias de hormonas hipofisarias múltiples (panhipopituitarismo)<sup>25</sup>.
- Algunas condiciones tienen un riesgo intrínseco incrementado de malignidad (neurofibromatosis-1, síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, síndrome de Noonan y anemia

de Diamond-Blackfan), por lo que no se recomienda la prescripción de somatropina en estos pacientes<sup>25</sup>.

### **Pregunta 18. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en pacientes con ST?**

De acuerdo con la GPC de Gravholt *et al.*<sup>23</sup> se proponen las siguientes consideraciones:

- Se recomienda realizar cariotipo a toda niña que haya llegado por TB sin causa aparente a consulta supraespecializada (endocrinología pediátrica o genética)<sup>23</sup>.
- En mujeres con ST se debe iniciar el tratamiento con somatropina en forma temprana (alrededor de los 4 a 6 años de edad), cuando se evidencia disminución en la VdC por debajo del percentil 50 y sostenida en esa forma durante 6 meses; en ausencia de otra causa tratable de déficit del crecimiento; cuando existe alta probabilidad de TB por padres con baja estatura o TB adulta predicha, y cuando la paciente se encuentra en una edad poblacional de pubertad al momento del diagnóstico de ST<sup>23</sup>.
- El tratamiento con somatropina se debe monitorizar en mujeres con ST midiendo la estatura cada 4-6 meses durante el primer año de tratamiento y cada 6 meses a partir de entonces<sup>23</sup>.
- La seguridad de la terapia con somatropina debe ser vigilada midiendo la IGF-1 al menos una vez al año; si los valores están por encima de +3 DE de la media de la edad se justifica una disminución de la dosis de la hormona, pero para valores de entre +2 DE y +3 DE, el juicio clínico debe guiar la selección de la dosis<sup>23</sup>.
- Se debe hacer una tamización para hipotiroidismo en el momento del diagnóstico y luego anualmente con mediciones de T4 libre y TSH a partir de la primera infancia y durante toda la vida<sup>23</sup>.
- Es necesario solicitar medición anual de HbA1c de por vida con o sin glicemia en ayunas<sup>23</sup>.

- Se recomienda realizar evaluación clínica para escoliosis cada 6 meses durante la terapia con somatropina hasta que se complete el crecimiento; si la evaluación se hace de otra forma, debe ser anual<sup>23</sup>.
- Se sugiere no agregar de forma rutinaria suplementos de estrógenos de muy baja dosis en pacientes prepúberes para promover el crecimiento<sup>23</sup> y que la inducción puberal con estrógenos entre los 11 y los 12 años de edad ósea sea un efecto mimético del estirón puberal<sup>23</sup>.

### **Pregunta 19. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en pacientes con SPW?**

De acuerdo con la GPC de Deal *et al.*<sup>24</sup> se proponen las siguientes consideraciones:

- Los pacientes con SPW deben tener un diagnóstico confirmado genéticamente y una evaluación clínica multidisciplinaria antes de iniciar el tratamiento con somatropina. Si este se inicia, se deberá continuar mientras los beneficios superen los riesgos<sup>24</sup>.
- En niños con SPW no se requiere prueba de estimulación de somatropina como parte del proceso de toma de decisiones terapéuticas<sup>24</sup>.
- Los criterios de exclusión para el inicio del tratamiento con somatropina en pacientes con SPW son obesidad mórbida, diabetes no controlada, apnea obstructiva grave del sueño no tratada, cáncer activo y psicosis activa<sup>24</sup>.
- La escoliosis no es una contraindicación absoluta, pero sí relativa para el tratamiento con somatropina en pacientes con SPW. Por tanto, debe llevarse un seguimiento estricto ya que la enfermedad puede empeorar durante el tratamiento<sup>24</sup>.
- El tratamiento con somatropina debe realizarse en el contexto de las intervenciones dietéticas, medioambientales y de estilo de vida adecuadas para el cuidado de todos los pacientes con SPW<sup>24</sup>.

- El deterioro cognitivo no debe ser una barrera para el tratamiento con somatropina en pacientes con SPW<sup>24</sup>.
- Los niveles de IGF-1 en pacientes con SPW en tratamiento con somatropina pueden mantenerse dentro del límite superior del rango normal (máximo +2DE)<sup>24</sup>, esto teniendo en cuenta que los niveles de IGF-1 inmunorreactiva no representan los niveles de IGF-1 bioactiva en niños con SPW tratados con la hormona. Por lo tanto, niveles elevados no son indicación de sobredosis<sup>73</sup>.
- Los pacientes con SPW que reciben somatropina deben tener un cuidadoso seguimiento para detectar posibles efectos adversos del tratamiento cada 3 a 6 meses<sup>24</sup>.

**Pregunta 20. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en pacientes con ERC?**

- Los pacientes con ERC y tratamiento con somatropina deben ser evaluados de forma interdisciplinaria por nefrología y endocrinología pediátrica, pues si bien el nefrólogo pediatra podría iniciar el tratamiento en pacientes adecuadamente seleccionados, el endocrinólogo pediatra debe ser el encargado del mismo, idealmente desde el inicio, y el responsable del seguimiento.

Por otro lado, de acuerdo con el consenso de Drube *et al.*<sup>26</sup> y con recomendaciones de un grupo de expertos locales, basadas en evidencia científica (datos por publicar) se proponen las siguientes consideraciones:

- Para el inicio del tratamiento con somatropina se deberá tener en cuenta edad, evaluación del estado puberal según la escala de Tanner, fondo de ojo, etiología de la enfermedad renal, trastornos sistémicos, estadio de la ERC, adecuación de la diálisis (para pacientes en diálisis), tiempo de trasplante y grado de función del injerto y la terapia con glucocorticoides (en niños post-trasplante), esto último dado que las dosis altas de

glucocorticoides pueden suprimir casi por completo el efecto de la hormona<sup>26</sup>.

- La eficacia del tratamiento en los pacientes adecuadamente seleccionados será mayor si se inicia antes de la pubertad y previo a que el deterioro de talla sea marcado.
- Antes de iniciar la terapia con somatropina se deben controlar los factores asociados a la ERC que limitan el crecimiento, tales como la desnutrición proteico-calórica, la acidosis metabólica, los trastornos electrolíticos (hiponatremia), la deshidratación y la enfermedad mineral ósea, incluido el hiperparatiroidismo secundario<sup>26</sup>.
- La evidencia sugiere que el tratamiento con somatropina aumenta la talla en pacientes con ERC, siendo mayor si se inicia antes de la diálisis, menor si se inicia durante la misma e intermedia si se inicia postrasplante. El tratamiento es seguro desde el punto de vista de la intervención y la enfermedad renal en sí misma.
- Al iniciar el tratamiento se debe realizar una valoración auxológica, de desarrollo puberal, maduración ósea, densidad mineral ósea, perfil lipídico, glucosa, HbA1c, insulina, IGF-1, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada, urea, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total, bicarbonato, hormona paratiroidea y 25(OH)-vitamina D y albúmina<sup>26</sup>.
- En los niños postrasplante renal se debe iniciar la terapia con somatropina un año después del trasplante si la recuperación del crecimiento no es espontánea y la inmunosupresión sin esteroides no es factible<sup>26</sup>.
- La terapia con somatropina se debe considerar en pacientes con ERC en cualquier estadio, pues debido a la cistinosis nefropática presentan una falla de crecimiento persistente a pesar de un tratamiento adecuado para dicha condición<sup>26</sup>.
- En un paciente con ERC avanzada y tratamiento con somatropina se debe realizar control trimestral/semestral para controlar la estatura, la



VdC, el desarrollo puberal, la función renal y los niveles de TSH, T3 libre, glicemia, calcio, fosfato, bicarbonato y hormona paratiroidea<sup>26</sup>.

- Si la VdC en el primer año de tratamiento con somatropina es inferior a 2 cm por año sobre la línea de referencia, se debe evaluar la adherencia del paciente al tratamiento incluyendo la medición de los niveles séricos de IGF-1, dosis de somatropina ajustadas al peso y evaluación de los factores nutricionales y metabólicos<sup>26</sup>.
- La somatropina se debe suspender en el momento del trasplante renal, en caso de una disminución inexplicable en la tasa de filtración glomerular estimada<sup>26</sup>, en casos de aparición de proteinuria significativa no explicada por recurrencia de la enfermedad primaria en el injerto<sup>83</sup>, en sospecha de malignidad, cuando se haya alcanzado la meta con base a talla media parental o percentil 50 para edad y cuando haya cierre epifisiario, desplazamiento de epífisis femoral e hipertensión intracraneana.

#### **Pregunta 21. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en niños PEG?**

Por definición, un recién nacido es PEG cuando nace con peso, longitud y/o perímetro cefálico por debajo de -2 DE para las semanas de gestación y el sexo con respecto a los estándares publicados en el estudio INTERGROWTH 21<sup>84,85</sup>. En ese sentido, todos los pacientes que son o fueron PEG requieren un estudio exhaustivo de la probable etiología que les condujo a este desenlace en los primeros 2 años de vida. En caso de encontrar una causa específica, esta se debe tratar o remitir para tratamiento con el especialista pertinente<sup>82</sup>.

Los niños PEG que no tengan una recuperación del crecimiento o reatrapaje de talla a los 2 años de edad requieren nueva evaluación clínica para determinar la causa. En caso de no encontrarse o de sospechar una alteración hormonal, se recomienda valoración por endocrinología pediátrica para diagnóstico y/o tratamiento<sup>44,82</sup>.

Son candidatos a tratamiento con somatropina los niños PEG sin reatrapaje de talla a los 2 años de edad en quienes no se establece una causa específica de falla en crecimiento y se descarta etiología sindrómica diferente a las indicaciones aprobadas consignadas en este texto<sup>44,82</sup>.

De igual forma, en pacientes PEG se debe monitorizar la terapia con los parámetros clínicos y paraclínicos expuestos en este documento, y aunque no hay consenso acerca de los niveles de seguridad de IGF-1, se sugiere mantenerlos durante la terapia con somatropina en un límite entre 1,5 y 2 DE para la edad y el sexo<sup>86</sup>.

#### **Pregunta 22. ¿Qué pacientes con TB requieren valoración por especialista en genética?**

Se requiere una evaluación por genética clínica cuando un paciente presenta TB asociada a retraso del neurodesarrollo o déficit cognitivo, alteración en las proporciones corporales, dismorfismo facial, malformaciones congénitas múltiples (entendidas como dos o más órganos o sistemas afectados) y/o características que son consistentes con una asociación sindrómica específica como síndrome Noonan, ST, SPW.). En estos pacientes el análisis citogenético o molecular puede ayudar a determinar la causa de la TB y/o la condición del paciente, e incluso puede establecer la necesidad de estudiar a los padres u otros familiares, todo esto con una adecuada consejería genética que permita la determinación de riesgos de recidiva y un diagnóstico prenatal oportuno en próximas generaciones<sup>38,87,88</sup>.

Las pruebas genéticas y/o epigenéticas no son necesarias para todos los niños con TB, pero deben utilizarse en la evaluación diagnóstica de grupos específicos de niños cuyo fenotipo sugiere una alta probabilidad de una causa genética como los DHC aislados, la TB de presentación familiar, los síndromes específicos con deficiencias hipofisarias múltiples, la TB grave (<-3 DE de la población más de 3 DE por de bajo de su talla medio parental), la desproporción corporal y/o las displasias esqueléticas; también se deben practicar en los niños PEG sin recuperación adecuada del crecimiento<sup>54</sup>.

## Conclusión

La somatropina es un medicamento de uso frecuente en la práctica del endocrinólogo pediatra. Para su uso existen criterios y dosis específicas, así como pruebas diagnósticas y seguimiento, según sea la indicación con la que se prescribe. Responder a las preguntas que generan incertidumbre en la práctica clínica permite establecer unidad de criterio a nivel nacional que generará impacto en el registro estadístico, trabajos de investigación, seguimiento clínico, y uso racional de los recursos en el sistema de salud, con base en la mejor evidencia disponible y el acuerdo de expertos en el contexto del ejercicio profesional en Colombia.

## Agradecimientos

Se agradece a todos los miembros de la Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica y de la Sociedad Colombiana de Pediatría que integrarán a su práctica clínica los acuerdos declarados en el presente manuscrito en beneficio de la población infantil y sus familias.

## Conflicto de interés

No hubo conflictos de ninguna naturaleza para el desarrollo del presente estudio. Todos los autores adjuntaron y firmaron el respectivo documento de conflicto de intereses.

## Financiación

La construcción del presente documento fue posible gracias al trabajo de los autores. No se recibió financiación en dinero de ningún otro agente externo.

## Responsabilidades éticas

Cada uno de los autores a través de sus aportes académicos, respondió a la consideración ética para unificar el criterio en la práctica clínica, con responsabilidad social, y el ánimo de mejorar las condiciones de salud hormonal de la niñez Colombiana.

## Contribución de los autores

Certificamos haber contribuido con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción del manuscrito, haciéndonos responsables de su contenido. No hemos conferido ningún derecho o interés en el trabajo a tercera persona. Igualmente certificamos que todas las figuras e ilustraciones que acompañan el presente trabajo no han sido alteradas digitalmente y representan fielmente los hechos informados.

## Referencias

1. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res.* 2019;44:20-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2018.12.004>.
2. Pfaffle R, Land C, Schönau E, Holterhus PM, Ross JL, Piras de Oliveira C, et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3): 169-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000492397>.
3. Zayed AA, Beano AM, Haddadin FI, Radwan SS, Allauzy SA, Alkhayyat MM, et al. Prevalence of short stature, underweight, overweight, and obesity among school children in Jordan. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1040. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3687-4>.
4. Ma J, Pei T, Dong F, Dong Y, Yang Z, Chen J, et al. Spatial and demographic disparities in short stature among school children aged 7-18 years: a nation-wide survey in China, 2014. *BMJ Open.* 2019 Jul;9(7):e026634. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026634>.
5. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Consultas Datos de Productos. Disponible en: [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
6. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional ENSIN 2015. Bogotá D.C.: ICBF; 2015 [citado 2020 Abr 6]. Disponible en: <http://www.ensin.gov.co/>.
7. Pozo J, Argente J. Crecimiento: valoración auxológica. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Hierro F, editores. *Tratado Endocrinol pediátrica y la Adolescencia*. 2da ed. Madrid: Doyma. 2000. p. 177-201.
8. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0509>.
9. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29-35. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70117](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70117).
10. Stagi S, Scalini P, Farello G, Verrotti A. Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: the state of art. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):81. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0402-8>.
11. Vyas V, Kumar A, Jain V. Growth hormone deficiency in children: From suspecting to diagnosing. *Indian Pediatr.* 2017;54(11):955-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1190-3>.
12. Díaz-Ortega MH, Peña-Torres E, Vanegas-Escamilla EP, Lammoglia JJ. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Reporte No 105. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/847061/reporte-somatropina.pdf>.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE.) Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance [TA188] London: NICE; 2010 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>.
14. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Medicamentos a un clic. Somatropina. Bogotá D.C.: MinSalud; 2019 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <http://www.medicamentosau clic.gov.co/Consultas/frmBusquedas.aspx?idPpio=frmBusquedasIfrm.aspx?idPpio=1050>.
15. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5857 de 2018 (diciembre 26): por la cual se actualiza integralmente el plan de beneficios en salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación, UPC. Bogotá D.C.: Diario Oficial 50818; enero 26 de 2019 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205857%20de%202018.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205857%20de%202018.pdf).
16. European Medicines Agency (EMA). Somatropin. Amsterdam: EMA; 2018 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/somatropin>.
17. Allen DB. Cost-Conscious Growth-Promoting Treatment: When Discretion Is the Better Part of Value. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):145-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000493397>.
18. Allen DB. Growth Promotion Ethics and the Challenge to Resist Cosmetic Endocrinology. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87(3):145-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000458526>.

19. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):P1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0873>.
20. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Bogotá D.C.: MinSalud; 2019 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>.
21. Romano-Gómez G, Ávila-Reina A. Análisis de impacto presupuestal de somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner en Colombia. Reporte No. 153. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2016 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/846883/reporte-aip-153-somatropina-sindrome-de-turner-grg.pdf>.
22. México. Secretaría de Salud. Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2011 [citado 2020 Abr 8]. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/510\\_GPC\\_Tallabaja/GER\\_TallaBaja.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/510_GPC_Tallabaja/GER_TallaBaja.pdf).
23. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>.
24. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3888>.
25. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000452150>.
26. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(9):577-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0161-4>.
27. Díaz-Ortega MH, Peña-Torres E, Vanegas-Escamilla EP, Javier-Lammogl J, Rojas W, Pautt T. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 [citado 2020 Abr 8]. Disponible en: <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.847060>.
28. Efectividad y seguridad de somatropina para el tratamiento del retardo de crecimiento en niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica. Reporte No. 7]. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2013 [citado 2020 Abr 8]. Disponible en: [http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/847421/somatropina\\_26112013.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/847421/somatropina_26112013.pdf).
29. Saz-Parkinson Z, Granados MS, Almedro-Motos N, Amate-Blanco JM. Adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en niños deficitarios: control terapéutico e impacto económico. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III; 2013 [citado 2020 Abr 8]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=19/02/2014-9ff9c6d29e>.
30. Edge R, la Fleur P, Adcock L. Human Growth Hormone Treatment for Children with Prader-Willi Syndrome?: A Review of Clinical Effectiveness, Cost- Effectiveness, and Guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018.
31. Pozo-Román J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatría Integr.* 2015;19(6):411.e1-23.
32. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician.* 2015;92(1):43-50
33. Pombo M, Audí L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez A, et al. Tratado de endocrinología pediátrica. 4ta ed. Madrid: MacGraw-Hill; 2002.
34. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Criterios para la utilización racional de hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGFI) humano en niños. [Citado 2020 Abr 8]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios\\_HC\\_IGF1\\_Ninos\\_2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_IGF1_Ninos_2019.pdf).
35. Chueca MJ, Berrade S, Oyarzábal M. Talla baja y enfermedades raras. *Anales Sis San Navarra.* 2008;31(Suppl 2):31-53.
36. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. Short stature. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2007;68(suppl 2):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000112052>.

37. Argente J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(1):2-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000442350>.
38. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):499-522. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.012>.
39. Allen DB, Cuttler L. Short stature in childhood - Challenges and choices. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1220-0. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1213178>.
40. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014;164(Suppl 5):S1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.027>.
41. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):285-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.22>.
42. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(42):1-209. Disponible en: <https://doi.org/10.3310/hta14420>.
43. Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2<sup>nd</sup> ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
44. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1253-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1253>.
45. Yang A, Cho SY, Kwak MJ, Kim SJ, Park SW, Jin DK, et al. Impact of BMI on peak growth hormone responses to provocative tests and therapeutic outcome in children with growth hormone deficiency. *Sci Rep.* 2019;9(1):16181. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52644-1>.
46. Argentina. Sociedad Argentina de Pediatría S. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra ed. Buenos Aires: Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo; 2013.
47. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3323-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.9.8784091>.
48. Chaler EA, Rivarola MA, Guerri B, Ciaccio M, Costanzo M, Travaglino P, et al. Differences in serum GH cut-off values for pharmacological tests of GH secretion depend on the serum GH method. Clinical validation from the growth velocity score during the first year of treatment. *Horm Res.* 2006;66(5):231-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000095005>.
49. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, Vogel M, Koerner A, Thiery J, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):389-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0165>.
50. Borges Mde F, Teixeira FCC, Feltrin AK, Ribeiro KA, Nascentes , Resende EA, et al. Clonidine-stimulated growth hormone concentrations (cut-off values) measured by immunochemiluminescent assay (ICMA) in children and adolescents with short stature. *Clinics (Sao Paulo).* 2016;71(4):226-31. Disponible en: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(04\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(04)09).
51. Chesover AD, Dattani MT. Evaluation of growth hormone stimulation testing in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(5):708-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cen.13035>.
52. Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, Zahalan NA, de Souza Resende F, de Lemos MN, et al. Diagnosis of Idiopathic GHD in Children Based on Response to rhGH Treatment: The Importance of GH Provocative Tests and IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:638. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00638>.
53. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect.* 2018;7(6):R212-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0099>.
54. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000502231>.



55. Ranke MB, Wit JM. Reflections on the US Guidelines on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):398-402. Disponible en <https://doi.org/10.1159/000452446>.
56. Bedogni G, Giannone G, Maghnie M, Giacomozzi C, Di Iorgi N, Pedicelli S, et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. *Growth Horm IGF Res.* 2012;22(3-4):134-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2012.04.005>.
57. Brabant G, Von Zur Mühlen A, Wüster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: Results from a multicenter study. *Horm Res.* 2003;60(2):53-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000071871>.
58. America LC of. Esoterix. IGF1 Calculator. 2019 [citado 2020 Abr 9]. Disponible en: <https://www.esoterix.com/endocrinology-services/endocrinology-tools/calculator-igf1>.
59. Granada-Ybern ML, Audí-Parera L, Leis-Sestayo A, Alfayate-Guerra R, Aniel-Quiroga A, Álvarez-García E, et al. Factores a tener en cuenta en la interpretación de los resultados de la concentración sérica del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1). *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):51-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Sep.249>.
60. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Calculadora SDS IGF-1. [Citado 2020 Abr 9]. Disponible en: <https://www.seen.es/herramientasClinicas/calculadoraIGF1/calculadoras.aspx>.
61. Pombo M, Castro-Feijóo L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010;1(Suppl 1):41-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2010.vol1.SupplCongSEEP>.
62. Ranke MB. Growth Hormone Deficiency: Diagnostic Principles and Practice. In: Ranke MB, Mullis PE, editors. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4ta ed. Basel: Karger; 2011 [citado Abr 9]. p. 102-37. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000327405>.
63. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):737-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.002>.
64. Klein RH, Alvarez-Jimenez R, Sukhai RN, Oostdijk W, Bakker B, Reeser HM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered clonidine: A model-based approach. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):300-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000350819>.
65. Seger DL, Loden JK. Naloxone reversal of clonidine toxicity: dose, dose, dose. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(10):873-879. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1450986>.
66. Pallanti S, Bernardi S, Allen A, Chaplin W, Watner D, DeCaria CM, et al. Noradrenergic function in pathological gambling: blunted growth hormone response to clonidine. *J Psychopharmacol.* 2010;24(6):847-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0269881108099419>.
67. Hawkes CP, Grimberg A, Dzata VE, De Leon DD. Adding Glucagon-Stimulated GH Testing to the Diagnostic Fast Increases the Detection of GH-Sufficient Children. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(4):265-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000444678>.
68. Rhee N, Oh KY, Yang EM, Kim CJ. Growth hormone responses to provocative tests in children with short stature. *Chonnam Med J.* 2015;51(1):33-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4068/cmj.2015.51.1.33>.
69. Lopera-Cañaveral MV, Campuzano-Maya G, González VB, Alfaro-Velásquez JM. Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio.* 2009;15(11-12):511-31.
70. Creo AL, Schwenk WF. Bone age: A handy tool for pediatric providers. *Pediatrics.* 2017;40(6): e20171486. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1486>.
71. Pose-Lepe G, Villacrés F, Silva-Fuente-Alba C, Guiloff S. Correlación en la determinación de la edad ósea radiológica mediante el método de Greulich y Pyle versus la evaluación automatizada utilizando el software BoneXpert. *Rev Chil pediatría.* 2018;89(5):606-11. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0370-410620180050>.
72. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>.
73. Bakker NE, Van Doorn J, Renes JS, Donker GH, Hokken-Koelega AC. IGF-1 levels, complex formation, and IGF bioactivity in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3041-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1410>.

74. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Guía de práctica clínica Basada en la evidencia para la promoción del crecimiento, la detección temprana y el enfoque inicial de alteraciones del crecimiento en niños menores de 10 años y la promoción del desarrollo, detección temprana y enfoque inicial de las alteraciones del desarrollo en niños menores de 5 años en Colombia. Bogotá D.C.: MinSalud; 2014 [citado 2020 Abr 9]. Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_563/GPC\\_crecimiento/gpc\\_crecimiento.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_crecimiento/gpc_crecimiento.aspx).
75. Durán P, Merker A, Briceño G, Colón E, Line D, Abad V, et al. Colombian reference growth curves for height, weight, body mass index and head circumference. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):e116-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apa.13269>.
76. Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2104-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4455>.
77. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):170-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/adc.51.3.170>.
78. Tanner J. Physical growth and development. In: Forfar JO, Arneil GC, editores. *Text book of Paediatrics*. Arneil: Churchill Livingstone; 1973. p. 224.
79. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas-Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatri.* 2011;1:236-54.
80. Ariza-Jiménez AB, Martínez-Aedo Ollero MJ, López-Siguero JP. Eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo en el déficit aislado de hormona del crecimiento. *An Pediatr.* 2019;90(5):285-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.0>.
81. Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(1):19-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.09.005>.
82. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 2018;39(6):851-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00083>.
83. Mukhi D, Nishad R, Singh AK, Pasupulati AK. Growth hormone induces TGF- $\beta$ 1 in glomerular podocytes: Implications in podocytopathy and proteinuria. *bioRxiv.* 2019;597344. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/597344>.
84. Villar J, Cheikh-Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-68. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6).
85. Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at Birth, but How Small? the Definition of SGA Revisited. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86(5):357-360. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000449275>.
86. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2007;68(6):300-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000107935>.
87. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3080-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1506>.
88. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Require Genetic Testing? *Front Endocrinol.* 2019;10:602. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00602>.

**Anexo 1.** Ficha técnica del medicamento somatropina.

**1. Presentaciones y formas farmacéuticas disponibles:**

| Nombre comercial | Presentación   | Concentración                    | Dispositivo          | Laboratorio  | Forma farmacéutica |
|------------------|----------------|----------------------------------|----------------------|--------------|--------------------|
| Genotropin®      | 5,3 mg         | 5,3 mg (16 UI)                   | Pen 0,1 mg por click | Pfizer       | Polvo              |
| Genotropin®      | 12 mg          | 12 mg (36 UI)                    | Pen 0,2 mg por click | Pfizer       | Polvo              |
| Saizen®          | 6 mg/mL        | 5,83 mg/mL (15 UI)               | Easypod              | Merck        | Líquido            |
| Saizen®          | 20 mg/2.5 mL   | 8 mg/mL (26,4 UI)                | Easypod              | Merck        | Líquido            |
| Norditropin®     | 5 mg / 1,5 mL  | 3,33 mg/mL → 10 UI. 5 mg → 15 UI | Pluma prellenada     | Novo Nordisk | Líquido            |
| Norditropin®     | 10 mg / 1,5 mL | 6,7 mg/mL → 20 UI. 10 mg → 30 UI | Pluma prellenada     | Novo Nordisk | Líquido            |
| Norditropin®     | 15 mg/ 1,5 mL  | 10 mg/mL → 30 UI. 15 mg → 45 UI  | Pluma prellenada     | Novo Nordisk | Líquido            |
| Omnitrope®       | 10 mg / 1,5 mL | 6,7 mg/mL → 20 UI. 10 mg → 30 UI | Surepal 10           | Sandoz GMBH  | Líquido            |
| Omnitrope®       | 15 mg / 1,5 mL | 10 mg/mL → 30 UI. 15 mg → 45 UI  | Surepal 15           | Sandoz GMBH  | Líquido            |

Fuente: Elaboración propia.

Para otras moléculas de somatropina disponibles en Colombia consultar el sitio web del INVIMA

**2. Indicaciones terapéuticas:**

La somatropina está aprobada en Colombia para el tratamiento de los siguientes trastornos de crecimiento en niños y adolescentes y su posología debe adaptarse a las necesidades de cada niño y al tipo de condición a tratar:

| Nombre comercial            | Deficiencia de hormona del crecimiento | Síndrome de Turner | Síndrome de Prader Willi | Insuficiencia Renal Crónica | Nacidos pequeños para la edad gestacional sin reatrapaje posterior a 4-5 años |
|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Genotropin® (Pfizer)        | X                                      | X                  | X                        | X                           | X                                                                             |
| Saizen® (Merck)             | X                                      | X                  | -                        | X                           | X                                                                             |
| Norditropin® (Novo nordisk) | X                                      | X                  | -                        | X                           | X                                                                             |
| Omnitrope® (Sandoz)         | X                                      | X                  | X                        | X                           | X                                                                             |

Fuente: Elaboración propia.

### 3. Administración:

La administración de la somatropina puede ser subcutánea (brazo, abdomen, glúteos o muslos con rotación de los sitios de inyección para evitar lipoatrofia) y se debe suministrar entre las 7 y las 8 de la noche de 6 a 7 veces por semana.

### 4. Contraindicaciones:

Las contraindicaciones conocidas de la somatropina son:

- Hipersensibilidad a excipientes.
- Posoperatorio de cirugía mayor (corazón, abdomen, trauma múltiple)
- Insuficiencia respiratoria aguda debido a mayor riesgo de mortalidad
- Malignidad activa
- Pacientes pediátricos con epífisis cerradas.
- Retinopatía diabética no proliferativa activa.
- Pacientes con síndrome de Prader-Willi y obesidad grave, apnea del sueño, obstrucción de vías respiratorias o insuficiencia respiratoria grave.

### 5. Reacciones adversas:

Las reacciones adversas de la somatropina se clasifican en:

- *Frecuentes* (<10%): dentro de estas reacciones se encuentran edema, rash, artralgias, mialgias, cefalea, rinitis y parestesias.
- *Muy raras*: dentro de estas reacciones se encuentran deslizamiento epifisario o necrosis avascular de la cabeza femoral, hipotiroidismo, hiperglicemia, náuseas, escoliosis, recaída tumoral en pacientes con antecedentes de neoplasia, apnea en pacientes con síndrome de Prader-Willi, hematuria, pancreatitis, infecciones, hipertensión y anafilaxia.

### 6. Interacciones farmacológicas:

Las interacciones farmacológicas de la somatropina se dan con glucocorticoides, anticonvulsivantes, ciclosporinas, estrógenos orales, insulina e hipoglucemiantes orales.

### 7. Sobredosis y datos toxicológicos:

En casos de toxicidad severa, la somatropina debe discontinuarse hasta por 5 días, luego se reinicia a una dosis del 50%; si la toxicidad grave se repite o no desaparece en 5 días, se debe detener el tratamiento, pues a corto plazo produce hipoglucemia e hiperglucemia y a largo plazo puede producir acromegalia. De igual forma es probable que cause retención de líquidos.

### 8. Propiedades farmacodinámicas:

*Mecanismo de acción:* la somatropina se une a un receptor dimérico en la membrana celular de las células diana, lo que produce una transducción de señales intracelulares. Algunos efectos farmacodinámicos están mediados por el nivel de IGF -1 producido en el hígado y a nivel local (crecimiento esquelético y síntesis de proteínas), mientras que otros son consecuencia de los efectos directos de la hormona (lipólisis). De esta manera, la somatropina estimula el crecimiento de los tejidos, el crecimiento lineal (altura) y el metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos y los minerales.

### 9. Propiedades farmacocinéticas:

*Absorción:* la somatropina tiene una biodisponibilidad por vía subcutánea >70%. Una dosis subcutánea de 0,035 mg/kg origina valores plasmáticos de C<sub>max</sub> y t<sub>max</sub> en el rango de 13-35 ng/mL en 3 y 6 horas, respectivamente. La velocidad de absorción se afecta por el lugar de administración, el flujo sanguíneo subcutáneo, la actividad muscular, el volumen y concentración del medicamento inyectado, la profundidad de la inyección (inicio de acción más rápido por vía Intramuscular que subcutánea) y la temperatura corporal (el aumento de la temperatura produce vasodilatación y disminuye la viscosidad, lo que aumenta la solubilidad del fármaco; el efecto contrario se logra aplicando frío).

*Distribución:* el volumen de distribución de la somatropina puede ser superior a los 1.3 L/kg, reportándose en algunas presentaciones valores de 12 L.

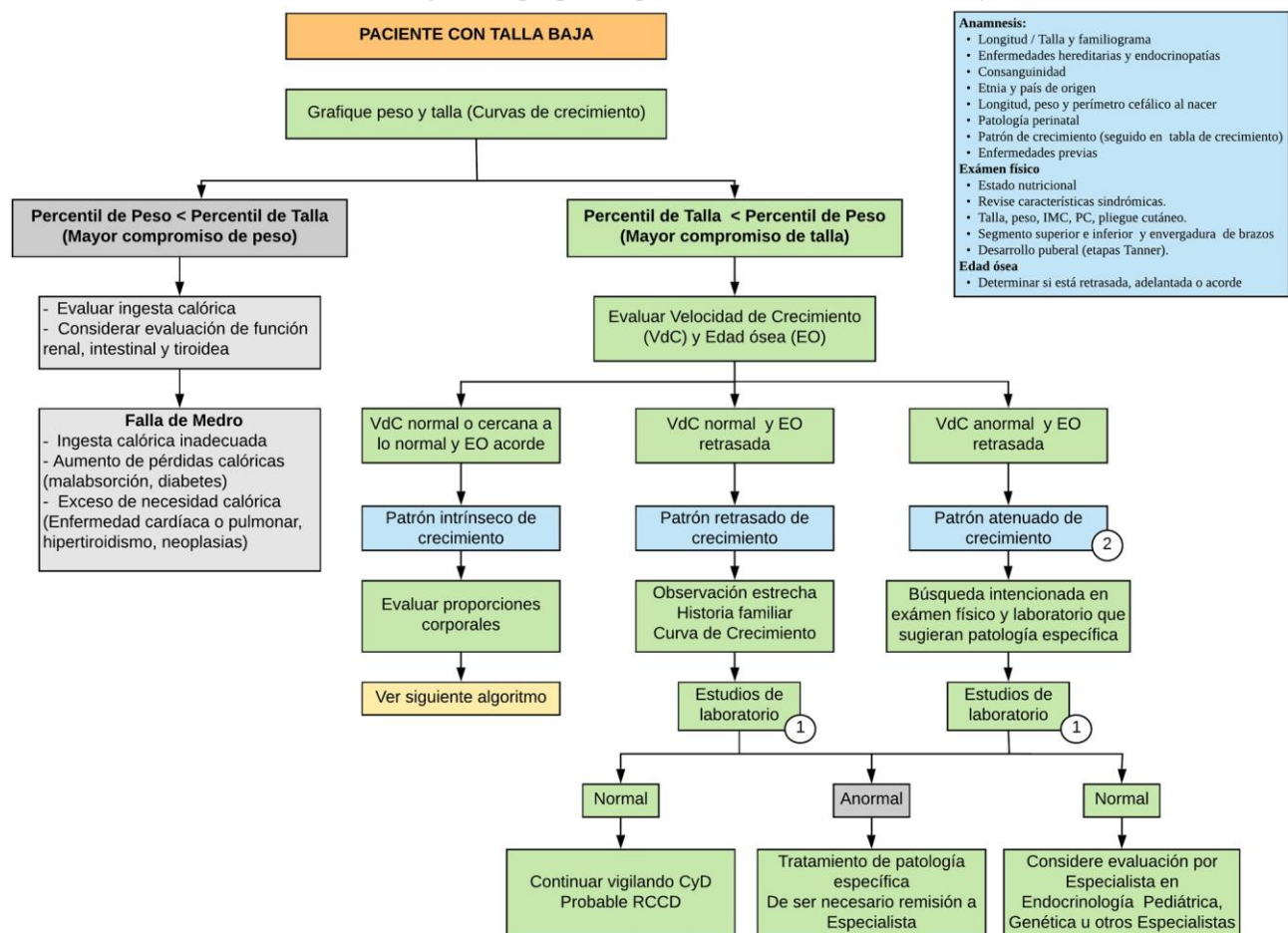
**Metabolismo:** la somatropina actúa mediante un metabolismo hepático.

**Eliminación:** la eliminación de la somatropina se da por vía renal. Después de administración subcutánea, se alcanzan semividas de 2-3 horas, aunque la semivida ( $t_{1/2}$ ) en plasma es corta, su  $t_{1/2}$  biológica es considerablemente más larga y la administración una vez al día es suficiente.

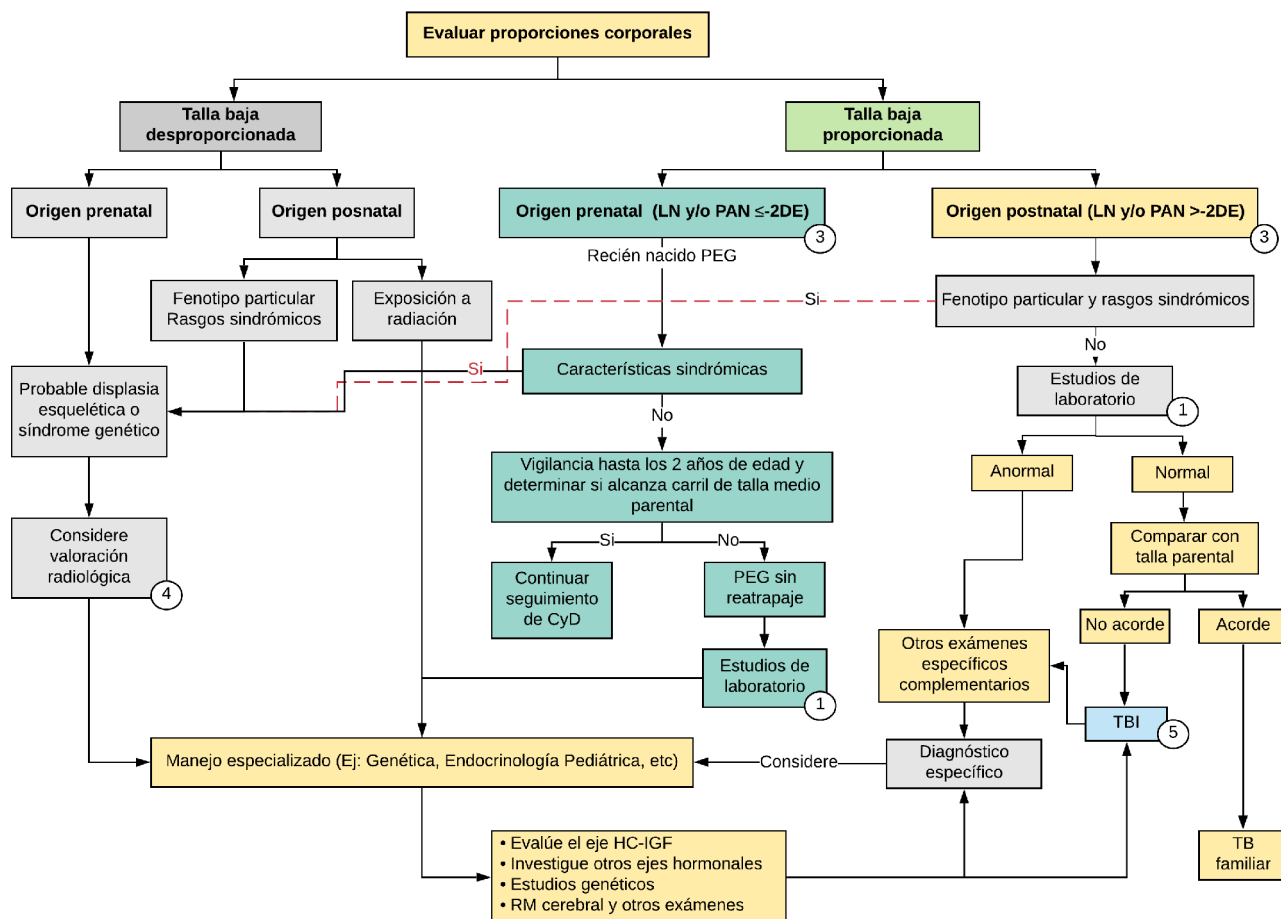
## 10. Consideraciones de uso del medicamento:

- Antes de administrar somatropina se debe verificar que la solución inyectable sea transparente.
- El medicamento debe mantenerse refrigerado (2-8°C), pero sin congelar, y se debe proteger de la luz.
- La estabilidad de la molécula del medicamento varía según el laboratorio de referencia, para lo cual hay que revisar las especificaciones de la molécula según la casa comercial.

### Anexo 2. Algoritmo propuesto para la clasificación de talla baja.







LN: longitud al nacer; PAN: peso al nacer; DE: Desviación estándar; PEG: Pequeño para la edad gestacional; TB: talla baja; TBI: talla baja idiopática; VdeC: velocidad de crecimiento; EO: edad ósea; HC: hormona de crecimiento; CyD: crecimiento y desarrollo; RCCD: retraso constitucional de crecimiento y desarrollo.

#### Anexos de la numeración contenida en el Algoritmo:

1. Estudios de laboratorio: cuadro hemático, ferritina, PCR, VSG, BUN, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina, ionograma, gases venosos en <3 años, uroanálisis, TSH, T4 libre, IGF-1 y cariotipo en todas las niñas. IgA anticuerpos antitransglutaminasa si hay sospecha de enfermedad celíaca.
2. ALERTA: Siempre es un patrón de crecimiento patológico y hay que descartar una enfermedad.
3. Utilizando los parámetros de referencia de INTERGROWTH 21.
4. Se deben realizar estudios radiológicos y de acuerdo a semiología remitir a genética para

evaluar pertinencia en realización de estudios especializados ante la sospecha de displasias esqueléticas congénitas (*acondroplasia, hipocondroplasia, displasias epifisarias múltiples, rasopatías, entre otras*). Así mismo identificar niños con TB desproporcionada adquirida secundaria a malformaciones, radioterapia, tumores y otras enfermedades.

5. Dentro de las causas de talla baja de etiología desconocida, está la talla baja idiopática (TBI). En general, los pacientes con TBI tienen peso normal al nacer y suficiencia de HC. Si no hay un diagnóstico específico y la talla baja es grave o tiene un componente familiar, debe considerarse la remisión al genetista para la evaluación de la necesidad de un estudio de exoma.

**Anexo 3.** Consentimiento informado para el inicio de tratamiento con somatropina

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO DE SOMATROPINA  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

**Señor(a) padre (madre) de familia y/o acudiente:**

Teniendo en cuenta, que, de acuerdo al diagnóstico médico, su hijo cuenta con una de las indicaciones aprobadas para el uso de hormona de crecimiento en Colombia, a continuación encontrará información sobre el medicamento ofrecido para tal fin. Esta información le permitirá despejar las dudas sobre el tratamiento y autorizarlo, lo que contribuirá al éxito del mismo.

**¿Qué es la hormona de crecimiento?**

La hormona de crecimiento es una sustancia que produce la glándula hipófisis y que se encarga de regular el crecimiento del cuerpo, lo que ayuda a aumentar la estatura y la masa muscular, y a disminuir la grasa corporal. Esta hormona también ayuda a controlar el metabolismo del cuerpo, que es el proceso por el cual las células convierten la comida en energía y producen otras sustancias que el cuerpo necesita. Cuando existe una condición médica que requiere la administración de la hormona de crecimiento se realiza la terapia de suplencia con la forma sintética de la hormona (también llamada *somatropina*), la cual no está cubierta por el Plan de Beneficios en Salud, pues se considera un medicamento de alto costo y la aprobación de su administración se realiza a través de la plataforma de MIPRES del Ministerio de Salud y Protección Social.

**¿Cuáles son las indicaciones aprobadas en Colombia para su uso?**

1. Deficiencia de la hormona del crecimiento
2. Síndrome de Turner
3. Síndrome de Prader-Willi
4. Enfermedad renal crónica en menores de 18 años
5. Niños nacidos pequeños para la edad gestacional sin reatrapaje

**¿En qué casos no está aprobado el uso de hormona de crecimiento en Colombia?**

1. Talla baja familiar
2. Talla baja idiopática (de causa no conocida)
3. Talla baja de otros orígenes sindrómicos (Noonan, Silver Rusell, Down, etc.)
4. Mutación del gen *SHOX*
5. Fibrosis quística
6. Hiperplasia adrenal congénita
7. Quemaduras severas
8. Artritis reumatoidea juvenil
9. Síndrome de intestino corto
10. Acondroplasia e hipocondroplasia

**¿Cómo se administra la hormona de crecimiento?**

El medicamento se administra en inyecciones subcutáneas (bajo la piel) una vez al día, a la hora de acostarse e idealmente en un horario no superior a las 8 de la noche, de 6 a 7 veces por semana. Puede aplicarse en el hogar, e incluso los niños mayores pueden aprender cómo inyectarse ellos mismos. Por tratarse de un medicamento biológico, este requiere refrigeración y se debe evitar la congelación del producto (tenga esto en cuenta para el transporte y almacenamiento). Esta información se ampliará en el respectivo entrenamiento para su aplicación.

El médico tratante decidirá la dosis, frecuencia y presentación del medicamento a administrar en función del diagnóstico, peso o superficie corporal de su hijo. La aplicación del medicamento requiere de un entrenamiento para el cual será contactado al momento de la primera entrega. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas.

### **¿Cuáles son los beneficios del tratamiento con hormona de crecimiento?**

De acuerdo con la indicación médica por la que es prescrito el medicamento para su hijo, se esperan beneficios que serán ampliamente explicados por el médico tratante y que no solo implican la recuperación de la talla sino cambios en la composición corporal (normalización de masa muscular y ósea) y disminución del riesgo cardiovascular. En lo referente a la talla, cuanto antes se realice el tratamiento mayor será la probabilidad de que su hijo crezca hasta alcanzar una estatura adulta cercana a lo esperado según los objetivos terapéuticos establecidos. Durante el primer año de tratamiento se espera la mayor velocidad de crecimiento, la cual se reducirá un poco durante los siguientes 2 años. Después de esto la tasa de crecimiento disminuye lentamente.

Hay que tener presente que la acción y aplicación de la terapia con hormona del crecimiento es diaria y por ello se requiere estricta adherencia, no solo a la aplicación del medicamento sino a los ajustes requeridos en los factores determinantes del crecimiento como lo son la higiene de sueño, la actividad física y la alimentación saludable (libre de procesados). El no seguimiento de estas recomendaciones puede acarrear la no respuesta a la acción del medicamento, por lo que se requiere compromiso de todo el núcleo familiar para el éxito del tratamiento.

Un pequeño porcentaje de los pacientes tratados no responde al tratamiento, por lo que se debe evaluar el impacto en los controles periódicos, requiriéndose eventualmente el ajuste de la dosis o el retiro del medicamento cuando se considera que no ha habido respuesta al mismo.

### **¿Cuáles son los riesgos del tratamiento con hormona de crecimiento?**

Los eventos adversos se clasifican medicamente en frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a 1 de cada 100.000 pacientes) y de frecuencia desconocida (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles). De acuerdo con esta clasificación, los efectos adversos descritos con el uso de somatropina son los siguientes:

1. *Efectos adversos frecuentes:* enrojecimiento y picazón en el lugar de inyección. Si esto es especialmente molesto, debe comentarlo con el médico tratante.
2. *Efectos adversos poco frecuentes:* síndrome del túnel carpiano, caracterizado por sensación de “corrientazo” persistente, con sensación de quemazón, dolor y/o adormecimiento en la mano; dolor de cabeza (aislado); edema (hinchazón); dolor muscular; y dolor y trastornos en las articulaciones. Estos efectos adversos suelen aparecer al inicio del tratamiento y son transitorios (semejantes a los “dolores de crecimiento”).
3. *Efectos adversos muy raros:* deslizamiento epifisario de la cabeza femoral (un problema en la cadera que se produce si el cartílago del crecimiento de la cabeza del fémur se desplaza) y necrosis avascular de la cabeza femoral (un proceso patológico en el que las células que componen la cabeza del fémur mueren al no recibir suficiente aporte sanguíneo). Si su hijo presenta una cojera no explicada y dolor de cadera o de rodilla debe comentarlo con el médico tratante. También se puede presentar reducción de

los niveles de hormona tiroidea y, si es necesario, se le recetará el tratamiento adecuado, que en general es transitorio durante el uso de la terapia con hormona de crecimiento.

4. *Frecuencia desconocida*: dolor de cabeza, problemas de visión, malestar (náuseas) y ganas de vomitar, manifestaciones que pueden ser síntomas de aumento de presión intracraneana. También se puede presentar hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre), erupción cutánea, dificultad para respirar, párpados, cara o labios hinchados; síncope. Cualquiera de estos síntomas puede indicar una reacción alérgica, por lo que si se presentan se debe suspender el medicamento y consultar al médico tratante. Si los síntomas son severos lleve a su hijo al servicio de urgencias.

Aunque no existe evidencia del aumento de la incidencia de leucemia en pacientes tratados con hormona de crecimiento y que no tienen factores de predisposición, se han descrito algunos casos de leucemia en pacientes tratados con somatropina por déficit de hormona de crecimiento. De forma rara se ha descrito inflamación del páncreas

De igual forma, se han descrito casos de apnea del sueño y muerte súbita en pacientes con síndrome de Prader-Willi tratados con hormona de crecimiento, así como aparición o acentuación súbita de la alineación de la columna vertebral (escoliosis).

En los casos que la deficiencia de la hormona de crecimiento es secundaria a tratamientos para cáncer existe riesgo de reactivación y recaída de la tumoración; este riesgo depende de las características de la enfermedad de base o del tratamiento usado, como es el caso de los tumores intracraneales y el requerimiento previo de radioterapia. Los pacientes con sobredosificación crónica pueden adquirir rasgos acromegaloides (exceso de crecimiento de ciertas partes del cuerpo).

Por último, en raras ocasiones se ha descrito la aparición de ginecomastia (desarrollo del tejido mamario) en varones prepuberales tratados con hormona de crecimiento.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre su hijo es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este documento debe informar al médico tratante, ya que puede que se necesite reducir la dosis o suspender el medicamento.

### **¿Existen riesgos a largo plazo por el uso de hormona de crecimiento?**

Los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes que han usado hormona de crecimiento no evidencian un efecto carcinogénico generado por el uso de la hormona de crecimiento recombinante en pacientes sin cáncer previo. En la actualidad se encuentra en investigación el estudio de posibles efectos sobre el cáncer de hueso, vejiga y linfoma Hodgkin.

### **¿Es posible cambiar la marca del medicamento?**

La somatropina es un medicamento biológico cuya estructura molecular es igual a la de la hormona que produce naturalmente el cuerpo humano, por lo que el riesgo de alguna reacción adversa es muy bajo. Al cambiar de marca del medicamento es esperable una respuesta del sistema inmunológico (anticuerpos) que puede afectar la efectividad del medicamento en una baja proporción; sin embargo, la evidencia disponible sobre posibles afectaciones en los resultados del tratamiento es escasa, por lo que debe tenerse en cuenta esta consideración antes de iniciar el cambio a otra marca del medicamento y analizar con el médico tratante los riesgos y beneficios de manera individualizada.

## ¿Qué pasa si no acepto que mi hijo reciba la hormona?

El inicio oportuno de tratamiento con la hormona de crecimiento aumenta las probabilidades de crecimiento adecuado. Las niñas con síndrome de Turner que no reciban el tratamiento expresarán una estatura mucho menor a lo esperado genéticamente, además de una menor acreción de la masa ósea. En general, si se decide no iniciar la terapia, su hijo puede presentar retraso en el crecimiento y baja talla para la edad, lo que podría tener implicaciones en su salud emocional y social. Además, hasta este momento hay estudios que sugieren la posibilidad de que este tratamiento disminuye el riesgo cardiovascular.

**Nombre y apellido del paciente:** \_\_\_\_\_

Tipo de documento: \_\_\_\_\_ Número de documento: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_

### A través de su representante legal (padre o madre de familia)

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_ Tipo de documento: \_\_\_\_\_

Número de documento: \_\_\_\_\_

Indicar relación (padre, madre, tutor legal): \_\_\_\_\_

### Declaro que he sido informado por el médico

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Tipo de documento: \_\_\_\_\_ Número de documento: \_\_\_\_\_

RM: \_\_\_\_\_ Especialista en: \_\_\_\_\_

**Que, según el diagnóstico:** \_\_\_\_\_, **se me ha indicado que mi hijo debe iniciar tratamiento farmacológico con hormona de crecimiento (somatropina), con las siguientes características:**

Nombre comercial: \_\_\_\_\_

Posología (indicar: vía, dosis (mcg/kg/día) y frecuencia): \_\_\_\_\_

Duración prevista del tratamiento: \_\_\_\_\_

### De igual forma, se me ha informado acerca de la efectividad del tratamiento:

Es previsible el aumento de la talla final en las indicaciones aceptadas, pero **existe la posibilidad de no respuesta al tratamiento**. No hay datos disponibles sobre la altura final en el síndrome de Turner para población colombiana.

**Descripción de riesgos personalizados y molestias probables** (Información del médico respecto a las circunstancias particulares del paciente): \_\_\_\_\_

### Declaración del paciente y o su cuidador:

Tras recibir esta información, como padre y/o su representante legal, **Declaro:**

- Haber recibido la información del médico acerca de los riesgos personalizados del tratamiento y haber leído el prospecto de la especialidad farmacéutica.
- Estar satisfecho con la información recibida y haber obtenido aclaración del facultativo sobre las dudas planteadas.
- Conocer la posibilidad de revocar el consentimiento dado en cualquier momento, sin expresión de causa y sin consecuencias en la atención futura.



- Aceptar ser incluido y asistir a las citas médicas del programa de hormona de crecimiento dentro de lo establecido para el control y seguimiento de los pacientes con uso de la misma como requisito para dar continuidad al suministro de los insumos y medicamento.

**Recogida de datos:**

Yo \_\_\_\_\_ identificado(a) con \_\_\_\_\_ número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ autorizo al personal médico de la institución para **realizar prescripción de HORMONA DE CRECIMIENTO (SOMATROPINA) a mi hijo (a).**

De igual forma declaro, teniendo la capacidad legal para hacerlo, que:

- He sido informado sobre la naturaleza y propósito de los procedimientos descritos en este documento, así como lo relativo a las complicaciones más frecuentes derivadas de los mismos; además se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas han sido contestadas satisfactoriamente.
- He sido informado de los métodos alternativos de tratamiento, en caso de que los hubiese, al igual que de las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.
- He informado al médico de la condición actual y las enfermedades generales de mi hijo para la valoración de las posibles contraindicaciones.
- Tengo conocimiento que puedo retirar o revocar la autorización para el uso del medicamento si lo estimo oportuno, sin que ello repercuta en los cuidados médicos.
- Estoy enterado de los riesgos propios del tratamiento indicado.
- He sido informado de que no existen garantías absolutas que el resultado del tratamiento sea satisfactorio.

Yo, Dr.(a) \_\_\_\_\_, como médico tratante, después de explicar al representante legal del paciente el procedimiento y el contenido del presente documento, le he consultado si desea información complementaria o si tiene alguna inquietud sobre su tratamiento, a lo cual este manifestó \_\_\_\_\_

De igual manera se consulta al representante legal del paciente si autoriza realizar fotografías y grabar la intervención con fines académicos o científicos sin que se divulgue su nombre o el de sus familiares, a lo cual contestó: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

En constancia, se firma en \_\_\_\_\_, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

**Nombre del representante legal del paciente:** \_\_\_\_\_

**Cédula:** \_\_\_\_\_

**Firma:** \_\_\_\_\_ **Huella:** \_\_\_\_\_

**Médico (Firma y Sello):** \_\_\_\_\_

**Registro Médico:** \_\_\_\_\_ **Huella:** \_\_\_\_\_

**Anexo 4.** Disentimiento informado para el inicio de tratamiento con somatropina

**DISENTIMIENTO INFORMADO**

Yo \_\_\_\_\_, identificado (a) con \_\_\_\_\_ número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, después de ser informado de la naturaleza y riesgos de la administración de la hormona de crecimiento (*somatropina*), las consecuencias de la no aplicación y la ausencia de alternativas para el tratamiento de mi enfermedad o la de mi hijo, a la luz del conocimiento científico actual, manifiesto de forma libre y consciente la **NEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO** para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión, por los siguiente(s) motivo(s): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

En constancia se firma en \_\_\_\_\_, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

**Nombre del representante legal del paciente:** \_\_\_\_\_

**Cédula:** \_\_\_\_\_

**Firma:** \_\_\_\_\_ **Huella:**

**Médico (Firma y Sello):** \_\_\_\_\_

**Registro Médico:** \_\_\_\_\_ **Huella**