

XXIII Congreso Argentino de Nefrología CAN 2022

XXIII Argentine Congress of Nephrology CAN 2022

Carlos Bonanno¹

Desde la Comisión Directiva que tengo el placer de presidir, adquirimos la responsabilidad de continuar con la realización de los Congresos anuales de Nefrología, en este caso, precisamente en mi Provincia, Mendoza, razón por la que redobla la responsabilidad de organizar una actividad que, siendo virtual desde el año 2020, volvía nuevamente a ser presencial.

De más está comentar el entusiasmo de hacer realidad lo que toda la sociedad o más bien la familia nefrológica de Argentina ansiaba, precisamente que llegara el momento de retomar la actividad normal. Esto, debido a la extensa pandemia que tuvimos que atravesar, nos permitió volver nuevamente a mirarnos, darnos la mano, un beso, un abrazo y compartir estos momentos con todos los colegas del País, dejando atrás la pantalla con la que nos relacionamos en los dos últimos años.

Fue un gran desafío llevar adelante este CAN XXIII debido a la complejidad económica de nuestro País durante todos los meses que requirió la organización del mismo, pasando momentos de angustia y ansiedad por los costos que lamentablemente todos los días variaban siempre in crescendo.

No obstante, esta Comisión Directiva con la colaboración de los distintos responsables, como: el Comité Científico, el Comité de Organización y el Comité de Investigación, Coordinación de Grupos de Trabajo, con quienes pusimos manos a la obra con mucha convicción, avanzamos para presentar un Congreso a la altura de lo que SAN y los participantes se merecen y están acostumbrados.

Junto al desarrollo del mismo generamos, el día miércoles 14 de septiembre, dos actividades de las cuales nos sentimos muy satisfechos. En primer lugar, iniciamos el programa “Educando Nuevos Galenos”, dirigido a los alumnos del pregrado de las Facultades de Ciencias Médicas de Mendoza en los años 5° y 6° y además a los Residentes de Clínica Médica con la finalidad de hacerlos participar en este “Precongreso” de actividades relacionadas con IRA y ERC, desarrollando los distintos aspectos de Epidemiología, Diagnóstico Temprano y medidas de Nefroprotección. Asimismo, y con la participación de Facultad de Bioquímica, se desarrolló el tema “Importancia de los Biomarcadores en diagnóstico de IRA y de ERC”. Para finalizar se presentó una charla práctica sobre Trasplante Renal en Argentina.

Esta iniciativa de SAN fue muy bien recibida por las autoridades universitarias. Los Señores decanos de la Facultades de Ciencias Médicas de las Universidades de Mendoza, Aconcagua y Nacional de Cuyo, Dr. Francisco Cutroni, Dr. Ángel Pellegrino y Dr. Roberto Miatello, ofrecieron su valiosa colaboración para la realización de este evento por lo que estamos profundamente agradecidos.

Dimos así el puntapié inicial para esta actividad y esperamos que se repita en todas las Facultades de Ciencias Médicas de nuestro País, con el objeto colaborar activamente desde la SAN en la formación de los nuevos profesionales y despertar también en los médicos de reciente graduación el interés por esta especialidad. Este

1) Presidente de la Sociedad Argentina de Nefrología

Correspondencia:
Carlos Bonanno
ORCID:
0000-0001-9203-8919
bonannoca@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-10-2022
Corregido: 16-11-2022
Aceptado: 18-11-2022

programa quedará en la órbita del Comité de Salud Renal, que será el encargado de reproducir estos módulos en todas las Facultades de Ciencias Médicas de Argentina.

También el día miércoles, luego de finalizada la actividad mencionada, continuamos con la segunda "Reunión de Líderes de Opinión". Esta actividad, que se realizó por primera vez en el marco del CAN XXII de manera totalmente virtual, tuvo, en este caso, una modalidad mixta, presencial y virtual para aquellos que no pudieron asistir a la misma, habilitándose su participación a través de la plataforma zoom. En este año, se convocaron a distintas Instituciones, líderes de opinión, responsables de la toma de decisión en el ámbito sanitario, por lo que estuvieron presentes representantes de INCUCAI, Sociedad Argentina de Trasplantes, Ministerio de Salud de la Nación, Autoridades de PAMI, Autoridades de distintas Obras Sociales Provinciales, Autoridades de Obras Sociales Prepagos, Sindicales, de la Super Intendencia de Salud Regional, Prestadores de Servicios de Terapia de Reemplazo Renal, representantes de la Asociación Bioquímica, así como también miembros del equipo de Salud Renal de Uruguay, de SLANH y de la Sociedad Chilena de Nefrología. Como anfitrión, nuestra Sociedad estuvo representada por su Comisión Directiva y por el Comité de Salud Renal. La temática que se abordó fue "Accesibilidad a la Salud Renal en Argentina". Luego de una presentación sobre ERC llevada a cabo por Dr. Fernando Lombi y que se subió a página web de SAN, se dio lugar a un debate muy productivo, acordándose rápidas acciones a llevar a cabo desde Comité de Salud Renal de SAN y el INCUCAI, para asesorar a los distintos actores de la Salud Argentina en la conformación de un Registro de ERCA en Estadio 4, como también de tratamiento Conservador en Estadio 5. Destacamos la importancia de estos dos eventos ya que SAN continua con mucha seriedad vinculándose con las políticas sanitarias dirigidas a mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen trastornos renales y enarbolando el lema de "Hacer visible lo Invisible" o "Tangible lo Intangible", haciendo Nefrología por Nefrólogos.

En conjunto con el CAN XIII se desarrollaron las Primeras Jornadas Trasandinas de Nefrología, donde nuestros colegas de Chile integraron distintas mesas en carácter de disertantes y de coordinadores, generándose una relación de hermandad muy

importante. Gracias a estas primeras Jornadas, iniciamos así la realización periódica de las mismas, cada tres años, firmando los acuerdos pertinentes, ya que resulta de gran importancia bilateral debido a que observamos conceptos donde Chile puede dar un aporte importante a nuestro País, así como nosotros podemos colaborar activamente con ellos en un trabajo mancomunado en ambos lados de la cordillera.

Paralelamente y siguiendo la política del trabajo interdisciplinario, se desarrolló el Congreso de Enfermería, Nutrición, Trabajo Social y Psicología, integrando como siempre a quienes nos acompañan permanentemente en la atención de pacientes renales y destacando nuevamente que estos congresos transdisciplinarios fueron totalmente gratuitos para los participantes.

También debemos destacar la Realización del XI Congreso Argentino de Residentes y Médicos en formación en Nefrología, que contó con actividades teórico – prácticas los días 16 y 17 de septiembre, también con inscripción gratuita y con el otorgamiento de una beca de viaje, otorgada por SAN para traslado y alojamiento para aquellos residentes que cumplieran con la presentación de un trabajo científico, fueran socios de SAN y se hubiesen inscripto en dicho XI° Congreso de Residentes y médicos en formación, además para aquellos que participaran en forma totalmente activa en el desarrollo del mismo.

En este primer Congreso, nuevamente presencial, contamos con la acreditación de 1260 participantes provenientes de las distintas regiones de nuestro país, que presenciaron un total de 65 disertaciones a cargo de dieciséis disertantes internacionales, provenientes de Italia, EE. UU., Francia, Chile, Brasil, Uruguay, España y Colombia y veinticinco disertantes de nacionales. Los principales temas abordados fueron los siguientes:

Desde Italia el Dr. Claudio Ronco presentó al paciente crítico en la terapia intensiva abordando los biomarcadores como parámetro de injuria renal aguda, pasando por el manejo del paciente séptico y el desafío, siempre en discusión, de la adsorción en la TRR, llegando a la conclusión que las terapias lentas llegaron para quedarse, con vasta información para continuar investigando en el área. Cruzando los Alpes, el Dr. Bernard Canau continuó con las terapias de remplazo renal HDF, como modelo nuevo de la terapia renal, con excelentes resultados

en la sobrevida y en los parámetros de calidad de diálisis. Ya pasando los Pirineos se hicieron notar los españoles con varios temas: el Dr. Gorriz fue contundente, quien no indique ISLGT2 en la ERC es porque no lo escuchó; claro y conciso con su uso en pacientes con y sin diabetes. Emilio Sánchez nos enseñó como manejan ellos el consultorio de ERCA y comparamos registros del país ibérico con los del cono sur. Alberto Ortiz brindó una gran disertación sobre el “engaño” de la nefropatía por hipertensión arterial, explicando que es mayoritariamente consecuencia y no causa. Como es habitual el Dr. Cannata nos ilustró sobre las novedades del metabolismo Fosfo-cálcico en ERC y mostró los datos del estudio Cosmos. Cruzando el Atlántico norte, desde EEUU, el Dr. Robin como siempre dispuesto, informó sobre los últimos estudios de Lupus y las nuevas drogas, la toma de decisiones y los ensayos clínicos que compartió junto con la Dra. Malvar, participe de estos estudios internacionales. En otra área el Dr. Emilio Poggio, de la Cleveland Clinic, nos habló de los beneficios del tacrolimus a largo plazo y la importancia del trasplante anticipado mostrando los claros resultados favorables cuando hacemos un trasplante sin iniciar diálisis. Ya desde América latina y bajando por la columna vertebral de América de Sur, los Andes, el Dr. Javier Galeano Rodríguez, de Colombia, mostró como los nefrólogos podemos hacer intervencionismo colocando catéteres peritoneales con un taller práctico y para emularlo en Argentina. Ya en Chile un numeroso grupo de colegas trasandinos participaron con los registros de ERCA, Dr. Rene Clavero, Terapias de transición Dr. Carlos Zúñiga, una APP sumamente interesante para incrementar la donación de órganos desarrollada por ingenieros y médicos chilenos a Cargo de Fernando González. El Dr. Alejandro Ferreiro cruzando el Río de la Plata por Uruguay, nos contó su experiencia más que importante sobre IRA en cirugías mayores, con datos y experiencias relevantes. Desde Brasil la Dra. Lilian Monteiro Palma disertó sobre MAT y el rol del complemento, con nuevas aplicaciones del eculizumab en diferentes patologías.

Debemos destacar a los disertantes locales de los grupos de trabajo quienes aportaron, como siempre, calidad al congreso. Los grupos que participaron fueron, Alteración del Metabolismo Óseo Mineral en la ERC, Anemia, Cuidados Paliativos en Nefrología, Diabetes y Metabolismo

en la Enfermedad Renal, Fisiología Renal, Trasplante Renal, Enfermedades Renales Raras y hereditarias, Diálisis peritoneal, Hemodiálisis, Glomerulopatías, Nefrología Diagnóstica e Intervencionista, Enfermería, Nutrición, Psicología y Trabajo social, Hipertensión Arterial y Daño Vascular e Insuficiencia Renal Aguda.

Debemos destacar las 133 presentaciones orales, con discusiones de expertos en cada una de ellas, fueron de una calidad extraordinaria y agradecemos a todos los participantes.

Paralelamente, se realizaron 14 simposios de la Industria sobre distintos temas.

Cabe mencionar un agradecimiento especial a los 27 Patrocinadores, representantes de la Industria en diferentes categorías, quienes confiaron en nuestra Sociedad y colaboraron con la realización de este CAN XXIII con mucho esfuerzo. Simplemente Muchas Gracias.

Se presentaron 133 trabajos Científicos.

Se otorgaron 2 Premios: El premio Dra. Elsa Piulats a la Dra. Noemí Contino y el Premio Agost Carreño a la Dra. Liliana Bisigniano que debió competir con otros 8 trabajos.

Es de destacar que el Dr. Sergio Marinovich, de San Lorenzo, Santa Fé recibió una distinción por parte de SAN, por su incansable trabajo en el Registro de Diálisis Crónica de nuestro País, que posiciona a la Argentina como uno de los países poseedores de los mejores Registros Latinoamericanos, que genera múltiples datos para la toma de decisiones importantes referidas a la Salud Renal en Argentina.

En cuanto a los Posters, quiero destacar la participación y la entrega desinteresada de socios muy representativos de SAN, con una sólida carrera desarrollada, que gustosamente acompañaron a los trabajos volcando toda su experiencia en el análisis de los mismos. Un reconocimiento muy especial a todos ellos de parte de SAN.

De más está comentar que el temario en general de este CAN XXIII fue muy bien recibido por todos los socios generando un alto interés, que se demostró en el alto nivel de ocupación de las salas de conferencias.

Finalmente quiero saludar a todos los socios participantes y comentarles que este congreso no se hubiese podido llevar a cabo sin vuestro interés y sin el trabajo incansable de la excelente Comisión Directiva y Consejo Directivo que tengo el honor de presidir.

Impact of coronavirus infection on anxiety and quality of life in individuals with a kidney transplant

Impacto de la infección por coronavirus en la ansiedad y en la calidad de vida de las personas con un trasplante renal

Araceli Faraldo-Cabana^{1,2}, Verónica Gimeno Hernán^{2,3}, María Belén Peix Jiménez³, Ana María Fernández Cruz³, Sara Asensio Arredondo⁴, Juan Vicente Beneit Montesinos⁵, Ignacio Zaragoza-García^{5,6}, Ana Sánchez Fructuoso^{3,7}, Ismael Ortuño-Soriano^{2,5}

RESUMEN

Introducción: Las personas con un trasplante renal forman una población vulnerable para la infección por SARS-CoV-2, lo que las puede llevar a sufrir consecuencias psicológicas que aún no han sido estudiadas. **Objetivos:** Comparar la incidencia de ansiedad y el nivel de calidad de vida, en personas con un trasplante renal, que se han contagiado de SARS-CoV-2 frente a los que no se han contagiado; así como describir la incidencia de contagios y la mortalidad en la población a estudio. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes prospectivas. Durante la segunda ola de la pandemia (del 1 de julio al 5 de diciembre de 2020) se compararon los datos de la cohorte de casos (n=22) y la cohorte de no casos (n=36) en cuanto a ansiedad estado y ansiedad rasgo (medidas con el STAI), la calidad de vida (medida mediante el KTQ) y la mortalidad, como variables de interés principales. **Resultados:** La población a estudio fue de 601

personas trasplantadas, con una edad media de 61.7 años (DE: 12.8), 61.9% (372) fueron hombres. Se infectaron de SARS-CoV-2 el 12.1% (73) y fallecieron 6.2% (37), siendo el 52.9% (18) por SARS-CoV-2. Esto supone una tasa de mortalidad del 2.9% y una tasa de letalidad del 24.7%. Durante la segunda ola se infectaron un 6.2% (37). La calidad de vida media fue de 4.1 (DE: 0.9). En los infectados la media fue 4.2 (DE: 0.8), y en los no infectados 4 (DE: 1). Mientras que la media de ansiedad fue de 49 (DE:24.3); siendo 54.6 (DE: 25.7) en los infectados y 45.4 (DE: 23.1) en no infectados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** Las personas con un trasplante renal tienen afectada su calidad de vida y presentan altos niveles de ansiedad, independientemente de si han pasado o no la infección por SARS-CoV-2. La tasa de mortalidad durante el periodo analizado fue baja, mientras que la letalidad fue alta y ambas disminuyeron de la

Correspondencia:
Araceli Faraldo Cabana
ORCID:
0000-0001-9939-0034
araceli.faraldo@salud.madrid.org

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-05-2022
Corregido: 31-10-2022
Aceptado: 08-11-2022

- 1) Área Funcional de Procesos, Investigación, Innovación y Sistemas de Información. Hospital Clínico San Carlos, 28040 Madrid, Spain.
- 2) Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), 28040 Madrid, Spain.
- 3) Nephrology Unit, Hospital Clínico San Carlos, 28040 Madrid, Spain
- 4) Pneumology Unit, Hospital Ramón y Cajal, 28040 Madrid, Spain
- 5) Dept. of Nursing, Faculty of Nursing, Physiotherapy and Podology, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain.
- 6) Instituto de Investigación Sanitaria Doce de Octubre (IMOS 12), 28041 Madrid, Spain.
- 7) Dept. of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain.

primera a la segunda ola de la infección.

PALABRAS CLAVE: Ansiedad. Calidad de vida. Trasplante de riñón. Infecciones por coronavirus.

ABSTRACT

Background: The consequences of SARS-CoV-2 infection on the mental health of kidney transplant recipients have not yet been investigated. **Objectives:** This study compares anxiety and quality of life in individuals with a kidney transplant who did or did not test positive for coronavirus. **Design:** Retrospective study of two prospective cohorts. **Participants:** Kidney transplant recipients under follow-up in a Spanish tertiary teaching hospital who tested positive for coronavirus (*cases*); and consecutive kidney recipients who had not suffered the infection (*not-cases*). **Methods:** Mortality and case fatality data were compared between the two cohorts for the two pandemic waves. For the second wave (July 1 to December 5, 2020), the data compared between cases (n=22) and not-cases (n=36) were state and trait anxiety (STAI), kidney transplant-related quality of life (KTQ), and mortality as the main outcome variables. **Results:** 601 transplanted persons of mean age 61.7 years (SD 12.8), 61.9% men. 12.1% (n=73) tested SARS-CoV-2-positive over the first two pandemic waves with a mortality of 2.9% and case fatality of 24.7%. Over the second wave, the mean quality of life score was 4.1 (SD 0.9) and the overall anxiety score was 49 (SD 24.3) for the two cohorts, which did not vary in terms of the impacts of these measures on the descriptive variables examined. **Conclusions:** Quality of life is invariably affected, and levels of anxiety are high regardless of whether or not they have had a SARS-CoV-2 infection. Over the period examined, mortality was low while coronavirus case fatality was high.

KEYWORDS: Anxiety, quality of life, kidney transplantation, coronavirus infection.

INTRODUCTION

Chronic kidney disease is associated with several consequences at different levels: physical, psychological, and socio-economic ⁽¹⁾ and it is

considered a source of stress and a significant public health problem ⁽²⁾.

In Spain, kidney transplantation is the treatment of choice in the majority of cases ⁽³⁾. However, it is a complex treatment that requires the person to make lifestyle changes ^(4,5). Hence, this type of intervention can generate psychological complications ⁽⁶⁾ with repercussions on the quality of life (QoL) ⁽⁷⁾.

The concept of QoL involves biological, psychological, and social factors which from a subjective and objective perspective, are related to the individual's satisfaction with life ⁽⁸⁾. According to the literature, poor QoL is closely related to the appearance of morbidity and early mortality ^(9,10).

The World Health Organization (WHO) defines QoL as *an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and regarding their goals, expectations, standards, and concerns. It is a broad-ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, personal beliefs, and their relationship to salient features of their environment* ⁽¹¹⁾.

Numerous scales exist to assess QoL, the Kidney Transplant Questionnaire (KTQ) is economical, simple, and easy to use ⁽¹²⁾.

Several studies have shown an association between a worse QoL and anxiety ^(13,15). The questionnaire State-Trait Anxiety Inventory (STAI) rates overall anxiety, discriminating between anxiety as an inherent feature of a person and the transient anxiety that is caused by some stress factor.

Today, our society faces a worldwide crisis caused by the rapid propagation of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ⁽¹⁶⁾.

The first case was confirmed in Spain on January 31, 2020, and the disease was classified as a pandemic on March 11 of that same year by the WHO ⁽¹⁷⁾.

The recipients of a kidney transplant are a vulnerable population because of their situation of immunosuppression or because of the high prevalence of comorbidities, such as arterial hypertension, diabetes, or cardiovascular disease ^(18,20).

Taking into account the background, this

study aims to explore the incidence of anxiety and perceived QoL in people with a kidney transplant who tested positive for coronavirus versus those who did not, in addition to determine the incidence of cases and deaths due to SARS-CoV-2 in the study population.

MATERIALS AND METHODS

As no prior data on this topic are available, this was a retrospective exploratory study of prospective cohorts.

Candidates were included in this study if they were older than 18 years, had a kidney transplant, and were under follow-up at the Kidney Transplant Outpatients Clinic in a tertiary teaching hospital, in Spain. Exclusion criteria were residents of another autonomous community, those unable to give their written consent, those not willing to participate, and those unable to adequately speak Spanish and/or read in Spanish.

The targeted population for the first cohort (cases) was selected including data for all individuals with a kidney transplant who had tested PCR-positive or antigen test positive for SARS-CoV-2 during what is known in Spain as the second wave (July 1 to December 5, 2020) of the pandemic, who did not need to be admitted to hospital during the period in question and irrespective of whether they presented COVID symptoms or not. The dates of the waves were as described by the Spanish Ministry of Health ⁽²¹⁾. In this way, we tried to minimize the memory bias related to too much time after having the infection. For the second cohort (not-cases), we recruited a similar number of consecutive individuals from the target population who had not suffered the virus infection.

In some of the data for the second pandemic wave, the outcome variables determined were: anxiety, QoL, and death. The following were the independent variables recorded: SARS-CoV-2 infection, sex, age, transplant duration, cause of death, education level, number of co-habitants at home, civil state, and yearly income.

To measure the level of anxiety, we used the Spanish adaptation of the STAI questionnaire, which was self-administered ^(22,24). The scale consists of 20 sentences through which the subject can describe how they feel at a particular moment, in this case, when they were suffering

from COVID-19, and another 20 sentences to describe how they felt in general, using Likert responses from 0 to 3.

In the final result, scores are obtained for the state of anxiety and for the type of anxiety by adding the items of each dimension. The score can vary between 0 and 60 with no defined cut-off points but given that the highest values indicate a high level of anxiety, the following cut-off points were established: 0 to 10 - a low level of anxiety, 11 to 29 - a medium level of anxiety, 30 and above - a high level of anxiety ⁽²³⁾.

The reliability of this questionnaire is estimated with a Cronbach alpha coefficient above 0.8 in all dimensions ⁽²⁴⁾.

To assess QoL as perceived by the subject, the Spanish version of the KTQ questionnaire was self-administered ⁽²⁵⁾. This is a questionnaire specifically for patients with a functioning kidney transplant which provides information on the physical extent (with the dimensions "Physical symptoms" and "Fatigue") and the psychological extent (via the dimensions "Uncertainty/Fear", "Appearance" and "Emotions"). Likert responses from 1 to 7 were used, with a reference period of two weeks.

The reliability of this questionnaire is estimated with a Cronbach alpha coefficient above 0.70 in all dimensions except for "Appearance", with a Cronbach alpha of 0.69 ⁽²⁵⁾.

In a descriptive analysis, qualitative variables are provided as their frequency distributions and quantitative variables as the mean and standard deviation if showing a normal distribution. When this was not the case, they were expressed as their median and interquartile range (IQR).

Between groups, qualitative variables were compared using the Chi-square test, or Fisher's exact test when more than 25% of expected frequencies were under 5. To compare quantitative variables, we used the student t-test, or Mann-Whitney U test when these were not normally distributed.

To correct for possible confounding factors, we constructed logistic regression models with the main outcome measure such that all variables were included in a stepwise procedure in a linear regression model.

All scales were considered dependent variables and the rest of the variables were considered

independent variables. Significance was set at a $p < 0.05$ (two-tailed). All statistical tests were performed using the software package IBM SPSS Statistics v21.

The study protocol was approved by the Ethics Committee on Healthcare Research of the Hospital Clínico San Carlos (reference 20/816-E), Madrid, Spain.

RESULTS

The study participants were 601 kidney transplant recipients with a mean age of 61.7 years (SD 12.8) of whom 61.9% ($n = 372$) were men. The median transplant duration was 10 years (IQR: 5-15).

From the start of the pandemic until the end of the second wave, 12.1% ($n = 73$) suffered SARS-CoV-2 infection and 6.2% ($n = 37$) deaths were recorded: 3 of unknown cause, and 52.9% ($n = 18$) of the remaining individuals ($n = 34$) died of coronavirus infection. These figures translate to a mortality rate of 2.9% and a case fatality rate of 24.7%.

Looking at the mortality data from the first wave, it was found that 13 of 36 infected persons died, translating to a mortality of 6% and case fatality of 36.1%, in contrast during the second infection wave, 6.2% ($n = 37$) of the study population were infected with SARS-CoV-2 and 5 people died, all as the consequence of coronavirus infection, determining mortality

of 0.8%, and case fatality of 13.5%.

Significant differences were detected in death and lethality rates ($p < 0.000$) between those who had had the infection and not during the second wave.

To conduct the structured interview, we tried to contact all those infected by SARS-CoV-2 during the second wave in our study population ($n = 28$). Among these individuals, we were able to interview 22, such that the response rate was 78.6%. The mean age of these subjects ($n = 22$) was 55.1 years (SD 11.1) and 50% ($n = 11$) were men.

For the not-cases cohort, 36 individuals ($n = 36$) of those who had never tested positive for SARS-CoV-2, were selected for interview by consecutive sampling at the nursing facility of the Kidney Transplant Outpatients Clinic. The mean age of this cohort was 57.9 years (SD 14.2); 63.9% ($n = 23$) were men.

After carrying out the interview, the individuals were given the questionnaire, which they completed themselves in a room made available for this purpose. Both the interview and the questionnaire were carried out in the framework of a visit to the Kidney Transplant Outpatients Clinic.

The sociodemographic characteristics of the subjects interviewed are provided in **Table 1**.

Quantitative variables are expressed as their mean and SD if normally distributed, and as

TABLE 1. Sociodemographic characteristics of the study population.

		Not-cases (n=36)	Cases (n=22)	Total (n=58)	p-value
Age		57.9 (SD 14.2)	55.1 (SD 11.1)	56.8 (SD 13)	0.45
Transplant duration		7 (IQR 3-14)	8.5 (IQR 5-15)	8 (IQR: 4-14)	0.88
Sex	Men (n=34)	63.9% (n=23)	50% (n=11)	58.6% (n=34)	0.41
	Women (n=24)	36.1% (n=13)	50% (n=11)	41.4% (n=24)	

		Not-cases (n=36)	Cases (n=22)	Total (n=58)	p-value
Education level	Non university	50% (n=18)	50% (n=11)	50% (n=28)	0.76
	University	38.9% (n=14)	27.3% (n=6)	34.5% (n=20)	
	No reply	11.1% (n=4)	22.7% (n=5)	15.5% (n=9)	
Civil state	Single	19.4% (n=7)	31.8% (n=7)	24.1% (n=14)	0.36
	Married	61.1% (n=22)	40.9% (n=9)	53.5% (n=31)	
	Divorced or widowed	8.3% (n=3)	4.5% (n=1)	6.9% (n=4)	
	No reply	11.1% (n=4)	22.7% (n=5)	15.5% (n=9)	
Yearly earnings	< 10,000 Euros	19.4% (n=7)	13.6% (n=3)	17.2% (n=10)	0.82
	10,000 to 20,000 Euros	27.8% (n=10)	22.7% (n=5)	25.9% (n=15)	
	> 20,000 Euros	27.8% (n=10)	31.8% (n=7)	29.3% (n=17)	
	No reply	25% (n=9)	31.8% (n=7)	27.6% (n=16)	

their median and IQR if otherwise. Qualitative variables are expressed as percentages and absolute frequencies.

No significant differences were found in sex, age, kidney transplant duration, civil state, yearly income or education level between those with and without coronavirus ($p > 0.05$).

58 individuals completed the KTQ, but one

was eliminated because the replies given were similar for all questions. QoL was 4.1 (SD 0.9) for the whole population, ≥ 4 in 51.4% of the cases and 54.5% in the not-cases, with no significant difference between them ($p = 0.87$). The results are provided in **Table 2**.

52.6% (n=30) of respondents reported at least one physical symptom, the most frequent being

TABLE 2. Scores obtained in each dimension of the KTQ.

	COVID-19	Non-COVID	Whole population	p-value
KTQ Physical symptoms	1 (SD 0.6)	0.9 (SD 0.6)	1 (SD 0.6)	0.20
KTQ Fatigue	5.4 (SD 0.9)	5.3 (SD 1.3)	5.3 (SD 1.1)	0.02
KTQ Uncertainty/Fear	4.8 (SD 1.4)	4.4 (SD 1.7)	4.5 (SD 1.6)	0.14
KTQ Appearance	5.4 (SD 1.2)	5.5 (SD 0.9)	5.5 (SD 1)	0.18
KTQ Emotion	4.8 (SD 1.4)	4.6 (SD 1.5)	4.7 (SD 1.4)	0.64
KTQ TOTAL	4.2 (SD 0.8)	4 (SD 1)	4.1 (SD 0.9)	0.35

Values expressed as means and SD.

fatigue (33.3%; n=10).

Significant differences were found when relating QoL scores with descriptive variables in the case and not-cases cohorts.

Among the not-cases, significant differences emerged in age. Thus, Pearson’s correlation coefficient revealed that age had an effect, albeit small, on overall QoL and in the score awarded to the dimension Uncertainty/Fear (r=0.214 and 0.22 respectively), while a greater effect of age was observed on Appearance (r=0.532). This meant that the older a person ages, the better the life quality as measured in terms of this factor. In this cohort, the number of coinhabiting family members also had a significant impact on life quality in terms of Emotion (p=0.03).

In the cohort cases, it was found that the effect of age in the dimension Fatigue was moderate (r= 0.370) while in terms of Uncertainty/Fear (r= 0.401), Appearance (r= 0.703), Emotion (r= 0.449),

and overall life quality (r= 0.539), the effect of age was large, the older the person, the better being QoL. In addition, significant differences were also observed in life quality in terms of Fatigue according to income (p= 0.019).

In the STAI, 58 interviews were conducted, and valid replies were obtained for 57 participants (**Table 3**).

In 63.6% of cases, anxiety-state scores were greater than 40, versus 82.4% in the not-cases group. Scores for anxiety traits higher than 40 were recorded in 63.6% compared to 79.4% of the cases versus not-cases, respectively. These differences were nevertheless not significant (**Table 3**).

According to the literature ⁽²³⁾, the levels of anxiety of our study sample may be categorized as detailed in **Table 4**.

Anxiety levels were found to be affected by age. In the not-cases cohort, age had a mild effect on Anxiety-state (r= 0.142), Anxiety-trait (r= 0.278),

TABLE 3. Scores obtained for each STAI subsection.

	Cases	Not-cases	Total population	p-value
STAI trait	26.2 (SD: 13.5)	20.7 (SD: 10.5)	22.9 (SD: 12)	0.31
STAI state	28.4 (SD: 12.9)	24.6 (SD: 13.9)	26.1 (SD: 13.5)	0.09
STAI overall	54.6 (SD: 25.7)	45.4 (SD: 23.1)	49 (SD:24.3)	0.16

Values expressed as means and SD.

TABLE 4. Scores recorded for all categorized subsections of STAI.

	Cases (n=22)	Not-cases (n= 34)	Total population (n=56)	p-value
Level of ANXIETY overall				0.94
Low	0	0	0	
Medium	22.7% (5)	23.5% (8)	23.2% (13)	
High	77.3% (17)	76.5% (26)	76.8% (43)	
Level of ANXIETY trait				0.54
Low	9% (2)	14.7% (5)	12.5% (7)	
Medium	54.5% (12)	61.8% (21)	58.9% (33)	
High	36.4% (8)	23.5% (8)	28.6% (16)	
Level of ANXIETY state				0.24
Low	4.5% (1)	20.6% (7)	14.3% (8)	
Medium	54.5% (12)	47% (16)	50% (28)	
High	40.9% (9)	32.3% (11)	35.7% (20)	

Values expressed as a percentage and absolute value (in parentheses).

and Anxiety-overall ($r= 0.211$) such that the older the person, the greater the level of anxiety. While in the cases, the effect of age on Anxiety-trait was moderate ($r= -0.396$), this effect was greater when we considered Anxiety-state ($r= -0.511$) or overall anxiety ($r= -0.467$). In these subjects, the older the person, the lower the level of anxiety overall, and also of trait and state anxiety.

No significant differences between cohorts were detected in anxiety levels when analyzing the remaining descriptive variables.

DISCUSSION

This study sought to assess the impacts on anxiety and QoL of having experienced coronavirus infection in persons with a kidney transplant ⁽²⁶⁾.

The results indicate that the two cohorts were homogeneous in terms of sociodemographics.

Our results also indicate that SARS-CoV-2 affected a large proportion of our study population (12.1%). This rate is in line with the figure of 11.7% provided by a seroprevalence study conducted in the general population of Spain (Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial Sistema Nacional de Salud. Instituto de Salud Carlos III, 2020).

At the time of writing, no estimates were found of the overall incidence of SARS-CoV-2 infection in individuals with a kidney transplant. However, some reports do exist of cases or case series ⁽²⁸⁾; of studies that do not specify the target population ^(29,30); of those considering very specific kidney transplant populations such as one detecting an incidence of 9% in patients receiving a kidney in the last 60 days ⁽³¹⁾; or of studies with very short follow-up duration such as one ⁽³²⁾ that described an incidence of 0.2% for 1 month of follow up.

When trying to compare populations from different countries, we need to be cautious as the virus has affected different regions very differently. It should be therefore taken into account that at the start of the pandemic, Spain was among the three most affected countries, Madrid being an epicenter of the disease ⁽³³⁾.

The mortality rate recorded here for the period encompassing the two first waves of the pandemic was low (2.9%) compared to the rates reported by others for kidney transplant recipients in Spain, which are in the range of 21%–27 to 43% ⁽²⁹⁾. Unlike our participants who were under ambulatory follow-up, the populations examined

in these studies were mainly hospitalized patients, suggesting they were probably more severe cases of coronavirus. In the second wave, the 0.8% obtained approaches the 1% reported for the general population of the Comunidad de Madrid for the same period ⁽³⁴⁾.

The case fatality rate recorded over the first two waves of infection was high (24.7%), more than doubling the rate of 11.3% reported for the general population ⁽³⁴⁾. However, our rate is in line with those provided for the Spanish series of kidney transplant recipients which range from 21% ⁽²⁸⁾ and 26.8% ⁽²⁹⁾ to 33% ⁽³⁵⁾.

Our study provides new information on mortality and case fatality, in individuals with a kidney transplant under ambulatory follow-up. The study was designed to avoid Berkson's selection bias ⁽³⁶⁾.

The data obtained about self-reported QoL failed to differ significantly between subjects with and without coronavirus infection both in terms of overall scores or any dimension except Fatigue. We envisaged that our study could provide useful information to identify the psychological care needs of patients followed at the Kidney Transplant outpatient facility.

Mean QoL scores for the two cohorts separately and together indicate that individuals with a kidney transplant have only a moderate level of emotional well-being.

These data are consistent with those reported in the literature for kidney transplant recipients. For example, in a study conducted in Palestine ⁽³⁷⁾, the mean QoL score was 4.02 (SD 0.8), and Appearance was the dimension awarded the higher score (5.4 SD 1.23), as observed here. Higher scores were obtained in another study performed in a Spanish population ⁽²⁵⁾, and while QoL scored a mean of 5.5, body appearance was scored highest and physical symptoms lowest, coinciding with the present results.

The effect of sex on perceived QoL seems to vary widely. International studies have also noted no difference in QoL scores related to sex ^(37,39). However, others have found that in men, self-reported QoL is significantly higher than in women ⁽⁴⁰⁾.

In our study, age had an impact on QoL depending on whether the individual had had coronavirus infection or not, such that the older a person, the better this dimension of QoL. We

feel this could be the consequence of older persons being more resilient and better able to accept any physical changes caused by their underlying disease, although there is no evidence of this in the literature.

A large proportion of our study population, 76.8%, reported they had a high level of anxiety. This figure is much higher than that described for other populations. According to the results of a meta-analysis on the general population⁽⁴¹⁾, the prevalence of anxiety was 31.9%, while another study provided a rate of 33.9% for kidney transplant recipients⁽⁴²⁾, that is, less than half the level recorded in the present study. In effect, poor health has been identified⁽⁴³⁾ as a risk factor for mood disorders such that having a SARS-CoV-2 infection could affect the results of STAI.

Notwithstanding, after analyzing the STAI questionnaire results, neither were any significant differences detected. We observed, however, a tendency for more anxiety in the infected cohort suggesting the sample size was too small to reveal this effect. More work is thus needed to confirm this in a larger study sample.

As far as we know, no study has examined the impacts of coronavirus disease on anxiety. In a recent study⁽⁴⁴⁾ conducted in the US general population, an increase in overall anxiety was related to the pandemic's restrictions, especially affecting women. This could perhaps explain the non-significant results obtained in our study, as it seems that rather than the infection itself being the stressor, the home order restrictions imposed could have been a major cause of stress for both cohorts. Effectively, in a recent review⁽⁴⁵⁾, several similar factors were identified as stressors including isolation duration, fear of the disease, boredom or frustration, inadequate supplies, and inadequate information.

There is also evidence to suggest⁽⁴⁶⁾ that a person with a kidney transplant might not be so emotionally affected by the pandemic due mainly to three factors: experience, knowledge, and traumatic growth. Hence, having lived through their kidney disease, these individuals could have experienced posttraumatic growth or acquired a resilience that helps them adapt to stressful situations.

We should highlight our finding that, depending on the given cohort, age had one effect or another such that when the subject had not

experienced SARS-CoV-2 infection, the older the age, the greater the level of anxiety, while older subjects who had gone through the infection showed a lower anxiety level. Studies are needed to identify the possible causes of these differences.

Because of the current pandemic situation and the high level of anxiety detected here in persons with a kidney transplant, there seems to be a need for formal screening at the outpatient nursing unit, so that individualized psychological interventions can be planned to improve the general health of these individuals.

Limitations

We should mention it was a single-center trial so caution should be taken when generalizing its results. Another issue is its short period designed to minimize memory biases that, nevertheless, limited our sample size. To circumvent this problem, we accessed the universe of individuals who had suffered SARS-CoV-2 infection in our population over the study period.

Our results provide a snapshot of the impact of SARS-CoV-2 infection on the mental health of persons with a kidney transplant. It would be interesting to examine these factors longitudinally, as the pandemic continues, and it could be that we have yet to determine the whole picture of its negative consequences on mental health.

CONCLUSIONS

The findings of this study reveal an affected QoL of individuals with a kidney transplant regardless of whether they have had SARS-CoV-2 infection or not.

In both participant cohorts, anxiety levels were also similarly high.

Over the study period, mortality was low. In contrast, a high rate of case fatalities attributable to the virus was recorded, especially when compared to the rate for the population at large.

Our data analysis revealed that SARS-CoV-2 infection in the population examined was in line with published estimates for the Spanish general population. Global SARS-CoV-2 infection incidences in kidney transplant recipients could not be compared because of the lack of literature data. Indeed, it could be that the data provided here are the first of these characteristics at the national level.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to the Unidad de Investigación del IdISSC, in particular to Dr. Manuel Fuentes-Ferrer, for his invaluable help with analyzing the data obtained.

BIBLIOGRAPHY

- 1) Faraldo Cabana A, Ibáñez Rebé M, Del Río Rodríguez M, Esteban Polonio C, Lope Andrea T, Muñoz Jiménez DM. Frequency of nursing diagnoses on the first admission of the patient with a recent renal transplant. *Enferm Nefrol.* 2017;20(1): 76–81.
- 2) CKD Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney int.* 2012;3(2013): 1–150.
- 3) Force A, Berlango J. Indicaciones del trasplante renal. Preparación preoperatoria. In: Panamericana, editor. *La enfermería y el trasplante de órganos.* Madrid; 2004. p. 89.
- 4) El said SH. Lifestyle Modification among Post Renal Transplant Recipient. *IOSR J Nurs Heal Sci.* 2017;06(03): 92–113.
- 5) Pascazio L, Nardone IB, Clarici A, Enzmann G, Grignetti M, Panzetta GO, et al. Anxiety, depression and emotional profile in renal transplant recipients and healthy subjects: A comparative study. *Transplant Proc* [Internet]. 2010;42(9): 3586–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.08.056>.
- 6) De Pasquale C, Veroux M, Indelicato L, Sinagra N, Giaquinta A, Fornaro M, et al. Psychopathological aspects of kidney transplantation: Efficacy of a multidisciplinary team. *World J Transpl.* 2014;4(4): 267–75.
- 7) Moreno Rubio F, Mora Villarroel SL, Castelblanco Toro C, Molina López C, Ortiz Varela LA. Trastorno emocional en el paciente renal trasplantado. *Enferm Nefrol.* 2016; 19: 147–53.
- 8) Mendoza Lipa JR. Estrategias de afrontamiento y calidad de vida en pacientes con trasplante renal del Programa Nacional de Salud Renal La Paz-Bolivia [Tesis doctoral]. *La Paz-Bolivia: Repositorio Institucional Universidad Mayor de San Andrés;* 2017.
- 9) McClellan WM, Anson CA, Birkeli K, Tuttle E. Functional status, and quality of life: predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(1): 83–9.
- 10) Barros-Higgins L, Herazo-Beltrán Y, Aroca-Martínez G. Health-related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Rev Fac Med.* 2015;63(4): 641–7.
- 11) The WHOQOL G. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* [Internet]. 1995;41(10):1403–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/027795369500112K>.
- 12) Fiebiger W, Mitterbauer C, Oberbauer R. Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. *Health Qual Life Outcomes.* 2004; 2:2.
- 13) Sánchez JLC, Alonso RP, Rodríguez EI, Crespo AA, de Buruaga Perea AS, Elena Incera Setién M, et al. Factores sociológicos y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes en hemodiálisis. *Enferm Nefrol.* 2011;14(2): 98–104.
- 14) Varela L, Vázquez MI, Bolanos L, Alonso R. Predictores psicológicos de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes en tratamiento de diálisis peritoneal. *Nefrología* [Internet]. 2011; 31: 97–106. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000100015&nrn=iso.
- 15) Perales-Montilla C, Ana GL, Paso G. Psychosocial predictors of the quality of life of chronic renal failure patients undergoing haemodialysis. *Nefrología.* 2012; 32: 622–30.
- 16) WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Situation report-85* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/situation-report---85>.
- 17) WHO. Director-General's remarks at the media briefing on COVID-19 on 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- 18) Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M, et al. Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transpl.* 2020;20(7): 1768–72.
- 19) Zhu L, Gong N, Liu B, Lu X, Chen D, Chen S, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 2020;77(6): 748–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317180>.
- 20) Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int.* 2020; 33: 824–5.
- 21) Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. *Situación y evolución de la pandemia de COVID-19 en España* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 25]. Available from: <https://cnecovid.isciii.es/covid19#ccaa>.
- 22) Guillén-Riquelme A, Buela-Casal G. Psychometric

- revision and differential item functioning in the State Trait Anxiety Inventory (STAI). *Psicothema* [Internet]. 2011;23(3): 510–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21774907>.
- 23) Paes de Barros B, Luiz Nishiura J, Pfeferman Heilberg I, Mastroianni Kirsztajn G. Ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes autossômica dominante. *J Bras Nephrol*. 2011;33(2): 120–8.
 - 24) Fonseca-Pedrero E, Paino M, Sierra-Baigrie S, Lemos-Giráldez S, Muñiz J. Propiedades Psicométricas del “Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo” (STAI) en Universitarios. *Psicol Conduct*. 2012;20(3): 547–61.
 - 25) Rebollo P, Ortega F, Ortega T, Valdés C, García-Mendoza M, Gómez E. Spanish validation of the “kidney transplant questionnaire”: a useful instrument for assessing health related quality of life in kidney transplant patients. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2003; 1: 56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613566>.
 - 26) Tull MT, Edmonds KA, Scamaldo KM, Richmond JR, Rose JP, Gratz KL. Psychological Outcomes Associated with Stay-at-Home Orders and the Perceived Impact of COVID-19 on Daily Life. *Psychiatry Res*. 2020; 289: 113098.
 - 27) Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial Sistema Nacional de Salud. Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID: Informe final. *Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España*. [Internet]. 2020 [cited 2021 May 9]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/INFOR060720134446500.pdf>
 - 28) Rodríguez-Cubillo B, de la Higuera MAM, Lucena R, Franci E V, Hurtado M, Romero NC, et al. Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? *Am J Transpl*. 2020;20(11): 3173–81.
 - 29) Sánchez-Álvarez JE, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, Blasco Pelicano M, Cabezas Reina CJ, Sevillano Prieto ÁM, et al. SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (*SEN*) *TT* - Situación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo. Informe del Registro COV. *Nefrología* [Internet]. 2020;40(3): 272–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389518>.
 - 30) Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transpl*. 2020;20(11): 3140–8.
 - 31) Pascual J, Melilli E, Jiménez-Martín C, González-Monte E, Zárraga S, Gutiérrez-Dalmau A, et al. COVID-19-related Mortality During the First 60 Days After Kidney Transplantation. *Eur Urol* [Internet]. 2020;78(4): 641–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624283>.
 - 32) Akdur A, Karakaya E, Ayvazoglu Soy EH, Alshalabi O, Kirnap M, Arslan H, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) in Kidney and Liver Transplant Patients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transpl*. 2020;18(3): 270–4.
 - 33) Pérez-Laurraquiu O. COVID-19 en España: primera ola de la emergencia. *Med Gen Fam* [Internet]. 2021; 10: 3–9. Available from: <http://mgfy.org/covid-19-en-espana-primera-ola-de-la-emergencia/>
 - 34) Ministerio de Sanidad. Secretaría General de Sanidad. Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir del 10 de mayo [Internet]. 2020 [cited 2021 May 8]. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPblicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes COVID-19/Informe COVID-19. No 56_09 de diciembre de 2020.pdf
 - 35) Pérez-Sáez MJ, Blasco M, Redondo-Pachón D, Ventura-Aguiar P, Bada-Bosch T, Pérez-Flores I, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transpl*. 2020;20(11): 3182–90.
 - 36) Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. *Int J Morphol*. 2015;33(3): 1156–64.
 - 37) Dweib K, Jumaa S, Khdour M, Hallak H. Quality of life for kidney transplant palestinian patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2020;31(2): 473–81. Available from: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442>
 - 38) Junchotikul P, Charoenthanakit C, Saiyud A, Parapiboon W, Ingsathit A, Jirasiritham S, et al. Assessment of the Changes in Health-related Quality of Life After Kidney Transplantation in a Cohort of 232 Thai Patients. *Transplant Proc* [Internet]. 2015;47(6): 1732–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134515004741>
 - 39) Mansouri P, Sayari R, Dehghani Z, Naimi Hosseini F. Comparison of the Effect of Multimedia and Booklet Methods on Quality of Life of Kidney Transplant Patients: A Randomized Clinical Trial Study. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2020;8(1): 12–22.
 - 40) Shrestha A, Shrestha A, Basarab-Horwath C, McKane

- W, Shrestha B, Raftery A. Quality of life following live donor renal transplantation: a single centre experience. *Ann Transpl.* 2010;15(2): 5–10.
- 41) Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Glob Heal.* 2020;16(1): 57.
- 42) Pollice R, Di Mauro S, Bernardini M, Bianchini V, Giordani Paesani N, Ussorio D, et al. Psychopathology, quality of life and social functioning in dialysis treatment and kidney transplantation patients. *Clin Ter.* 2010;161(4): 329–33.
- 43) Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020; 89: 531–42.
- 44) Bigalke JA, Greenlund IM, Carter JR. Sex differences in self-report anxiety and sleep quality during COVID-19 stay-at-home orders. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1): 56.
- 45) Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10227): 912–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
- 46) Ozcan SG, Poyraz BC, Bakir A, Trabulus S, Pekmezci S, Seyahi N. Coronavirus Pandemic: Mood Statuses of Renal Transplant Recipients During Social Isolation and Lockdown Periods. *Exp Clin Transpl* [Internet]. 2021; Advance online publication. Available from: <http://www.ectrx.org/detail/epub/1/1/1/0/1037/0>.

Patrones morfológicos de la enfermedad glomerular en México: Reporte de un centro de referencia en nefropatología

Morphological patterns of glomerular disease in Mexico: Report of a reference center in nephropathology

Arisbeth Villanueva-Pérez¹, Leonardo Pazarín-Villaseñor^{2,3}, Javier Soto-Vargas², Viridiana Barragán-Medina⁴, Marisol Godínez-Rubí^{1,4}

ABSTRACT

Introducción: In Mexico, chronic kidney disease (CKD) represents a major health problem, and glomerulopathies (GP) represent the third leading cause of CKD. Aim: From a database of native kidney biopsies (KB), describe the different morphological patterns of GP in Mexico.

Methods: Records of native KB in a nephropathology referral center were evaluated by a single nephropathologist. The final diagnosis in each case was based on clinical parameters and histopathological findings. Results: 2084 KB were analyzed, patients were 34.4±17.6 years of age, there were 1085 KB (52.1%) in females; nephrotic syndrome was most frequent in males ($p < 0.001$), and nephritic syndrome was more frequent in females ($p < 0.001$). Primary GP and túbulo-interstitial diseases were most diagnosed in males ($p < 0.01$). Lupus nephritis (LN) was the most-reported secondary GP. Focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) was the primary GP most often diagnosed in both genders. The most frequently detected vascular disease was immunoglobulin A vasculitis. Nephrotic syndrome was the most frequent indication for

KB (42.9%), followed by: nephritic syndrome (23.9%), isolated proteinuria (16.4%), acute kidney injury (8.7%), asymptomatic urinary alterations (6.2%), and CKD (1.8%). Conclusions: The most frequently observed primary GP was FSGS, and LN was the most frequent secondary GP, predominantly in females, and IgA nephropathy was observed more frequently in comparison with other series published in Mexico. There were significant differences in GP presentation in relation to patient sex and age.

KEYWORDS: Kidney biopsy, morphological patterns, glomerulopathies, epidemiology in Mexico

RESUMEN

Introducción: En México, la enfermedad renal crónica (ERC) representa un gran problema de salud y las glomerulopatías (GP) representan la tercera causa de ERC. **Objetivo:** Describir, desde una base de datos de biopsias renales (BR) nativas, los diferentes patrones morfológicos de GP en México. **Métodos:** Se analizaron registros de BR de riñón nativo en un centro de referencia en nefropatología, todas las BR fueron evaluadas por

Correspondencia:
Leonardo Pazarín
Villaseñor
ORCID:
0000-0001-8755-9058
leopazarin@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 02-05-2022
Corregido: 18-09-2022
Aceptado: 01-11-2022

- 1) *Patología y Nefropatología, Centro de Diagnóstico e Investigación; Guadalajara, Jalisco, México.*
- 2) *Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Especialidad en Nefrología, sede Hospital General Regional No. 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.*
- 3) *Servicio de Nefrología, División de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco, México.*
- 4) *Laboratorio de Patología Diagnóstica e Inmunohistoquímica, Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.*

una única nefropatóloga (AVP). El diagnóstico final en cada caso se basó en parámetros clínicos e histopatológicos. **Resultados:** Fueron revisadas 2084 BR, con edad de 34.4 ± 17.6 años. 1085 BR (52.1%) en género femenino; el síndrome nefrótico fue más frecuente en hombres ($p < 0.001$) y síndrome nefrítico fue más frecuente en mujeres ($p < 0.001$). GP primarias y nefropatías túbulo-intersticiales fueron más diagnosticadas en hombres ($p < 0.01$). Nefritis lúpica (NL) fue la GP secundaria más reportada. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) fue la GP primaria diagnosticada con mayor frecuencia en ambos géneros. Vasculitis por inmunoglobulina A fue la enfermedad vascular más frecuentemente detectada. Síndrome nefrótico fue la indicación más frecuente de BR (42.9%), seguido de: síndrome nefrítico (23.9%), proteinuria aislada (16.4%), daño renal agudo (8.7%), alteraciones urinarias asintomáticas (6.2%) y ERC (1.8%). **Conclusiones:** La GP primarias con mayor frecuencia fueron GEFS. Las GP secundarias más frecuentemente reportadas fueron NL, predominantemente en mujeres. Se observó nefropatía IgA con mayor frecuencia en comparación con otras series publicadas en México. Hubo diferencias significativas en la presentación de GP en relación con el género y la edad del paciente.

PALABRAS CLAVE: Biopsia renal, patrones morfológicos, glomerulopatías, epidemiología en México

INTRODUCCIÓN

En México, la enfermedad renal crónica (ERC) se encuentra entre las diez principales causas de mortalidad ^(1,2) y ERC se ha convertido en un importante problema de salud pública a nivel local y mundial ^(3,4). Las glomerulopatías (GP) representan la tercera causa de ERC en México ^(2,5) y, al igual que en todo el mundo, la frecuencia de diferentes tipos de GP ha cambiado en los últimos años ^(3,6).

La progresión de diferentes tipos de GP a ERC varía según cada patrón morfológico glomerular⁴.

La frecuencia de cada tipo de GP varía según las distintas regiones geográficas del mundo ^(3,7). Se han creado algunos registros internacionales con la intención de describir las características clínico-epidemiológicas en los diferentes tipos de GP ^(8,12); desafortunadamente, en México no existe un registro nacional de enfermedad glomerular, únicamente, hay pocos estudios nacionales con

un número reducido de pacientes que describen la frecuencia de diferentes tipos de GP ^(2,5,13,14).

El propósito de este estudio fue describir los diferentes patrones morfológicos de GP en México a partir de una base de datos de BR nativa, tomando en consideración género, edad, síndrome clínico y categoría diagnóstica.

MÉTODOS

Estudio trasversal que incluyó registros de BR en riñones nativos diagnosticadas en un centro de referencia en Nefropatología del occidente de México. Se excluyeron las segundas biopsias realizadas en un mismo paciente o tejido renal no representativo. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara en Jalisco, México; con número de registro CI-00621.

Las BR fueron obtenidas mediante biopsia percutánea o biopsia abierta, posteriormente las muestras se remitieron al centro para su análisis y se sometieron a un proceso de histología convencional e inmunofluorescencia directa y fueron evaluadas por una única nefropatóloga (AVP). El diagnóstico final realizado en cada caso se basó en parámetros clínicos y hallazgos histopatológicos.

Las categorías de diagnóstico fueron clasificadas como: *GP primarias* (glomerulonefritis membranoproliferativa [GNMP], glomeruloesclerosis nodular idiopática [GENI], nefropatía membranosa [NM], nefropatía por inmunoglobulina A [NIgA], enfermedad de cambios mínimos [ECM], glomeruloesclerosis focal y segmentaria [GEFS]), hемaturia familiar benigna [HFB], GN paucimune y glomerulonefritis C1q [GNC1q]); *GP secundarias* (nefropatía lúpica [NL]), nefropatía diabética [ND], glomerulonefritis relacionada a infección [GNRI], amiloidosis renal, nefropatía de Fabry y glomerulonefritis relacionada con VIH [GNVIH]); *enfermedades túbulo-intersticiales* (nefritis intersticial aguda [NIA], necrosis tubular aguda [NTA], nefropatía por cilindros de mieloma [NCM], metástasis, neoplasia primaria y enfermedad renal poliquística); y *vasculopatías* (nefroangioesclerosis, vasculitis por inmunoglobulina A [VIgA]) y microangiopatía trombótica [MAT] ⁽¹⁵⁾.

Se analizaron frecuencias de patrones histológicos según edad y género. Las regiones geográficas se organizaron como: Norte (Coahuila, Chihuahua, Sinaloa, Sonora, Baja California, Baja California Sur,

Durango, Nuevo León, Zacatecas y Tamaulipas); Sur (Guerrero y Yucatán); Oeste (Jalisco, Nayarit, Colima, Michoacán) y Centro (Ciudad de México, Querétaro, San Luis Potosí y Guanajuato). Los síndromes de presentación clínica se clasificaron de la siguiente manera: síndrome nefrótico (NoS), síndrome nefrítico (NiS), proteinuria aislada, anomalías urinarias asintomáticas (AUA), lesión renal aguda (LRA) y ERC.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron reportadas como media \pm desviación estándar, las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Se analizó asociación entre patrones histológicos y variables clínicas, demográficas y geográficas mediante prueba Chi-cuadrado de Pearson. Las figuras se realizaron con GraphPad Prism versión 6.0 y los análisis inferenciales se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 21. Todo valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características demográficas

Desde enero de 2011 a junio de 2020 fueron realizadas 2135 BR. 51 (2.4%) no resultaron óptimos para diagnóstico, siendo excluidas del

estudio. 2084 BR restantes se consideraron para análisis. Estas BR provenían de cuatro regiones de México.

La edad promedio fue de 34.4 ± 17.6 años: 131 BR correspondieron a niños < 10 años y 129 BR a adultos > 60 años. 1085 (52.1%) correspondían a mujeres. En ambos géneros el síndrome clínico más frecuente fue NoS en 894 (42.9%). En mujeres, NiS fue el segundo diagnóstico clínico más frecuente en 321 (29.6%). En hombres, el segundo diagnóstico más frecuente fue proteinuria aislada en 179 (17.9%) (**Tabla 1**).

Categorías de enfermedades glomerulares

GP primarias fueron el diagnóstico histológico más frecuente, representando 1366 (65.5%), y GP secundarias se encontraron en 563 (27%); mientras que causas túbulo-intersticiales y vasculares se encontraron en 128 (6.1%) y 27 (1.3%) BR, respectivamente. La frecuencia de distribución difirió entre regiones geográficas ($p = 0.007$). Con relación al género, GP primarias y enfermedades túbulo-intersticiales fueron más frecuentes en hombres (717, 52.5% y 76, 59.4%, respectivamente; $p < 0.05$), mientras que las GP secundarias fueron más frecuentes en mujeres (370, 65.7%; $p < 0.001$). En causas vasculares, no hubo diferencias entre géneros (**tabla 1**).

Tabla 1. Características demográficas generales y síndromes clínicos

	GP Primarias	GP Secundarias	Enfermedad Túbulo-intersticial	Vasculopatías	p
	<i>n</i> =1367 (65.6%)	<i>n</i> =562 (27%)	<i>n</i> =128 (6.1%)	<i>n</i> =27 (1.3%)	
Edad, años, (media \pm DE)	32.3 \pm 17.6	38 \pm 16.3*	43.5 \pm 18.1*	23.9 \pm 15.6†‡	*†‡ < 0.001
Mujeres, <i>n</i> (%)	649 (47.5)	370 (65.8)	52 (40.6)	14 (51.9)	< 0.001
Síndromes Clínicos, <i>n</i> (%)					< 0.001
Síndrome nefrótico	656 (48)	228 (40.5)	8 (6.3)	2 (7.4)	
Síndrome nefrítico	203 (14.9)	278 (49.4)	12 (9.4)	6 (22.2)	
Proteinuria aislada	299 (21.9)	29 (5.2)	11 (8.6)	2 (7.4)	
AUA	105 (7.7)	8 (1.4)	8 (6.3)	8 (29.6)	
LRA	80 (5.9)	13 (2.3)	85 (66.4)	4 (14.8)	
ERC	23 (1.7)	7 (1.2)	2 (1.6)	5 (18.5)	
Región geográfica, <i>n</i> (%)					0.007
Occidente	869 (63.6)	301 (53.5)	97 (75.8)	17 (63.0)	
Norte	468 (34.3)	250 (44.4)	30 (23.4)	9 (33.3)	
Centro	14 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.8)	1 (3.7)	
Sur	14 (1.0)	8 (1.4)	--	--	

GP: glomerulopatías; DE: Desviación estándar, AUA: Anormalidades urinarias asintomáticas, LRA: Lesión renal aguda, ERC: Enfermedad renal crónica. *vs GP primarias; † vs GP secundarias; ‡ vs enfermedad túbulo-intersticial.

En GP primarias, GEFS representó mayor número de BR (637, 46.6%) y fue más común en hombres (363, 57%) junto con NM (111, 54.9%). Las GP secundarias fueron más frecuentes en mujeres, con mayor predominio de NL (254, 81.2%); por el contrario, ND fue más frecuente en hombres (102, 56.7%). Las GP secundarias como amiloidosis, GNRI y enfermedad de Fabry,

difirieron entre ambos géneros. Las entidades túbulo-intersticiales fueron más frecuentes en hombres (76, 59.4%), principalmente por NTA (43, 33.6%). Finalmente, de las enfermedades vasculares, nefroangiosclerosis solo se presentó en hombres, mientras que no hubo diferencias entre VIgA y MAT entre ambos géneros (**tabla 2**).

Tabla 2. Principales diagnósticos histológicos por género y categoría diagnóstica

	Mujeres n = 1,085 (52.1%)	Hombres n = 999 (47.9%)	OR (IC 95%)	Total n=2084 (100%)	p
GP Primarias	649 (59.8)	718 (71.9)			
GEFS	274 (25.3)	363 (36.3)	0.6 (0.49-0.71)	637 (30.6)	<0.001
NIgA	115 (10.6)	116 (11.6)	0.9 (0.69-1.2)	231 (11.1)	n. s.
NM	91 (8.4)	111 (11.1)	0.7 (0.55-0.98)	201 (9.6)	0.021
GN Pauciimmune	59 (5.4)	45 (4.5)	1.2 (0.82-1.8)	104 (5.0)	n. s.
ECM	46 (4.2)	32 (3.2)	1.2 (0.82-1.8)	78 (3.7)	n. s.
GNMP	30 (2.8)	28 (2.8)	0.99 (0.6-1.7)	58 (2.8)	n. s.
GNC1q	24 (2.2)	16 (1.6)	1.3 (0.7-2.5)	40 (1.9)	n. s.
HFB	7 (0.6)	5 (0.50)	0.6 (0.1-3.7)	12 (0.6)	n. s.
GENI	3 (0.3)	2 (0.2)	1.4 (0.23-8.3)	5 (.24)	n. s.
GP Secundarias	370 (34.1)	192 (19.2)			
Nefropatía Lúpica	254 (23.4)	59 (5.9)	4.9 (3.6-6.6)	313 (15.0)	<0.001
Nefropatía diabética	78 (7.2)	102 (10.2)	0.7 (0.5-0.93)	180 (8.6)	0.009
Amiloidosis	26 (2.4)	18 (1.8)	1.3 (0.7-2.4)	44 (2.1)	n. s.
GNRI	8 (0.7)	9 (0.9)	0.8 (0.3-2.1)	17 (0.81)	n. s.
Enfermedad de Fabry	4 (0.4)	3 (0.3)	1.2 (0.28-5.5)	7 (0.34)	n. s.
GNVIH	--	2 (0.2)	1 (1-1)	2 (0.1)	n. s.
Enfermedades Túbulo-intersticiales	52 (4.8)	76 (7.6)			
Necrosis tubular aguda	23 (2.1)	43 (4.3)	0.48 (0.3-0.8)	66 (3.2)	0.003
Nefritis intersticial aguda	23 (2.1)	29 (2.9)	0.7 (0.4-1.3)	51 (2.4)	n. s.
NCM	3 (0.3)	3 (0.3)	0.9 (0.2-4.6)	6 (0.3)	n. s.
Otros	3 (0.3)	1 (0.1)		4 (0.2)	n. s.
Vasculopatías	14 (1.3)	13 (1.3)			
VIgA	8 (0.7)	5 (0.5)	1.5 (0.5-4.5)	13 (0.62)	n. s.
Nefroangiosclerosis	-	5 (0.5)	1 (1-1)	5 (0.24)	0.025
MAT	6 (0.5)	3 (0.3)	1.8 (0.5-7.4)	9 (0.43)	n. s.

GEFS: Glomerulosclerosis focal y segmentaria; **NiA:** Nefropatía por Inmunoglobulina A; **NM:** Nefropatía membranosa; **GN:** glomerulonefritis; **ECM:** enfermedad de cambios mínimos; **GNMP:** Glomerulonefritis membranoproliferativa; **GNC1q:** glomerulonefritis por C1q; **HFB:** hematuria familiar benigna; **GENI:** glomerulosclerosis nodular idiopática; **GNRI:** glomerulonefritis relacionada a infección; **GNVIH:** glomerulonefritis asociada a VIH; **NCM:** Nefropatía por cilindros de mieloma; **VigA:** Vasculitis por inmunoglobulina A; **MAT:** microangiopatía trombótica.

Patrón de enfermedad glomerular por síndrome clínico y edad

Las frecuencias de patrones histológicos según edad (**fig. 1A, 1B, 1C y 1D**) y presentación clínica (**fig. 2 y tabla 3**) fueron evaluadas. La presentación clínica más prevalente fue el NoS en todas las categorías de edad (894, 42.9%). En niños <10 años que presentaron NoS (83, 63.4%), los principales diagnósticos fueron podocitopatías (67, 80.7%) seguido de GNC1q (7, 8.4%). En >10 años, NoS (811, 42.9%) aumentó en prevalencia por década

de edad (**Fig. 2**). El diagnóstico principal entre 11-30 años fue GEFS, seguido de NM y NL. Entre 31-50 años, la prevalencia de GEFS disminuyó y ND aumentó, llegando esta última a un tercio de los casos de NoS. Esta tendencia de ND continuó en sujetos >50 años, convirtiéndose en diagnóstico principal, mientras que la prevalencia de NM y amiloidosis como causas de NoS en pacientes mayores de 50 años se mantuvo sin cambios (**fig. 1 A y B, Fig. 2, tabla 3**).

Figura 1. Categorías diagnosticadas y principales patrones histológicos de las GP por edad.

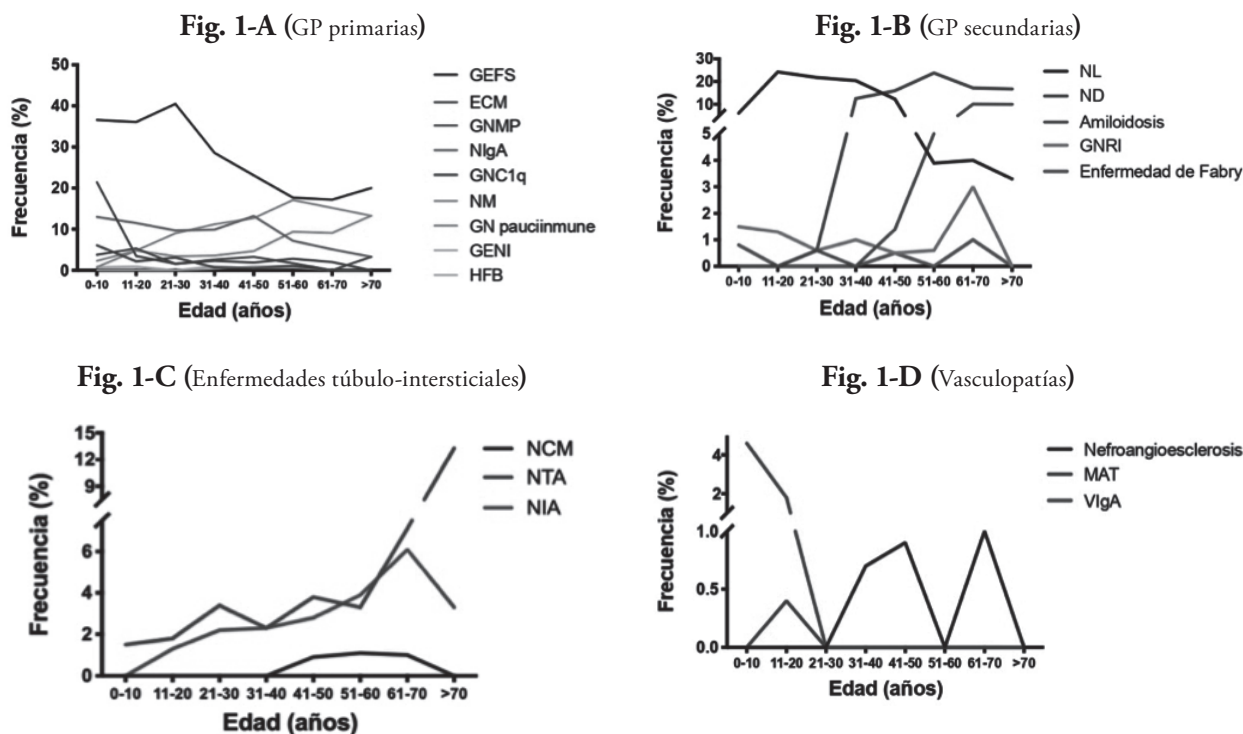


Figura 2. Síndrome clínico por edad. NiS, síndrome nefrítico; NoS, síndrome nefrótico; ERC, enfermedad renal crónica; LRA, lesión renal aguda; AUA, anomalías urinarias asintomáticas.

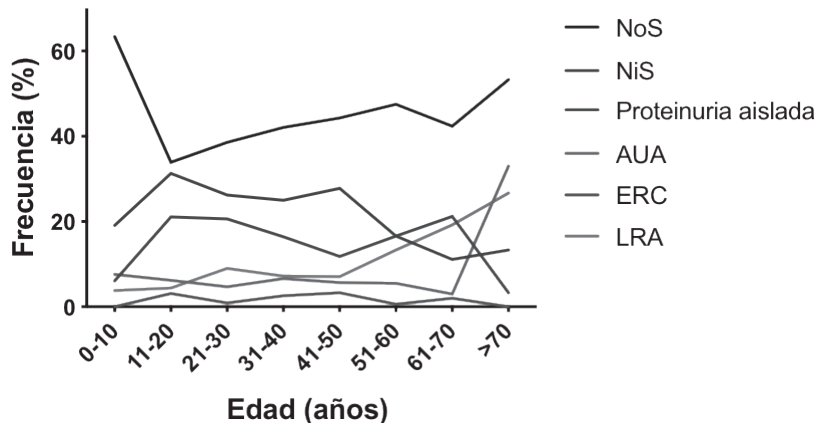


Tabla 3. Patrones histológicos de acuerdo a síndrome clínico

	NoS	NiS	Proteinuria aislada	AUA	LRA	ERC
	n=894 (42.9)	n=499 (23.9)	n=341 (16.4)	n=129 (6.2)	n=182 (8.7)	n=37 (1.8)
Edad, años (media ± DE)	34.2 ± 18.7	32.1 ± 15.5	34.4 ± 16.2	33.1 ± 17.5	42.5 ± 18.8	35.6 ± 15.2
Mujeres n(%)	422 (47.2)	321 (64.3)	162 (47.5)	75 (58.1)	86 (47.3)	18 (48.6)
Primarias n(%)	657 (73.5)	203 (40.7)	299 (87.7)	105 (81.4)	80 (44)	23 (62.2)
GEFS	370 (41.4)	19 (3.8)	211 (61.9)	9 (7.0)	12 (6.6)	16 (43.2)
ECM	60 (6.7)	3 (0.6)	11 (3.2)	2 (1.6)	1 (0.5)	1 (2.7)
GNMP	18 (2.0)	34 (6.8)	2 (0.6)	--	3 (1.6)	1 (2.7)
NIgA	22 (2.5)	103 (20.6)	19 (5.6)	73 (56.6)	12 (6.6)	2 (5.4)
GNC1q	22 (2.5)	2 (0.4)	10 (2.9)	3 (2.3)	2 (1.1)	1 (2.7)
NM	148 (16.6)	5 (1.0)	45 (13.2)	--	4 (2.2)	--
GN pauciimmune	12 (1.3)	36 (7.2)	1 (0.3)	7 (5.4)	46 (25.3)	2 (5.4)
HFB	--	1 (0.2)	--	11 (8.5)	--	--
GENI	5 (0.6)	--	--	--	--	--
Secundarias n(%)	227 (25.4)	278 (55.7)	29 (8.5)	8 (6.2)	13 (7.1)	7 (18.9)
NL	39 (4.4)	258 (51.7)	10 (2.9)	4 (3.1)	1 (0.5)	1 (2.7)
ND	155 (17.3)	8 (1.6)	5 (1.5)	2 (1.6)	6 (3.3)	4 (10.8)
Amiloidosis	27 (3.0)	1 (0.2)	8 (2.3)	--	6 (3.3)	2 (5.4)
GNRI	4 (0.4)	11 (2.2)	2 (0.6)	--	--	--
GNVIH	2 (0.2)	--	--	--	--	--
Enfermedad de Fabry	--	--	4 (1.2)	2 (1.6)	--	--
Túbulo-intersticiales n(%)	8 (0.9)	12 (2.4)	11 (3.2)	8 (6.2)	85 (46.7)	2 (5.4)
NTA	3 (0.3)	6 (1.2)	--	7 (5.4)	47 (26.4)	2 (5.4)
NIA	4 (0.4)	6 (1.2)	9 (2.6)	1 (0.8)	32 (17.6)	--
NCM	1 (0.1)	--	--	--	5 (2.7)	--
Otras	--	--	2 (0.6)	--	--	--
Vasculares n(%)	2 (0.2)	6 (1.2)	2 (0.6)	8 (6.2)	4 (2.2)	5 (13.5)
VIgA	1 (0.1)	3 (0.6)	1(0.3)	8 (6.2)	--	--
Nefroangioesclerosis	--	--	1 (0.3)	--	--	4 (10.8)
MAT	1 (0.1)	3 (0.6)	--	--	4 (2.2)	1 (2.7)

NiS, síndrome nefrítico; **NoS**, síndrome nefrótico; **AUA**:Anormalidades urinarias asintomáticas, **LRA**:Lesión renal aguda, **ERC**:Enfermedad renal crónica, **GEFS**: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; **ECM**: enfermedad de cambios mínimos; **GNMP**: Glomerulonefritis membranoproliferativa; **NiA**: Nefropatía por Inmunoglobulina A; **GNC1q**: Glomerulonefritis por C1q; **NM**: Nefropatía membranosa; **GN**: glomerulonefritis; **HFB**: hematuria familiar benigna; **GENI**: glomeruloesclerosis nodular idiopática; **GNRI**: glomerulonefritis relacionada a infección; **GNVIH**: glomerulonefritis asociada a VIH; **NTA**: necrosis tubular aguda; **NIA**: nefritis intersticial aguda; **NCM**: Nefropatía por cilindros de mieloma; **VigA**: Vasculitis por inmunoglobulina A; **MAT**: microangiopatía trombótica.

El NiS representó el 23.9% (499 casos) con un pico de prevalencia entre los 11-40 años, representando el 27.1% (231 casos) de las indicaciones de BR en este grupo etario, con menor prevalencia en >50 años (45,14.5%). En niños <10 años, los principales diagnósticos asociados con NiS fueron NL (7, 28%),

NIgA (6, 24%), GNMP (3, 12%) y GEFS (3, 12%) (**fig. 2**). NL representó la principal GP en pacientes entre 11-40 años con el 50.2% (116 casos), seguido de NIgA en 13.9% (32 casos). En pacientes entre 41-60 años, NL disminuyó en frecuencia al 33.7% (30 casos), NIgA alcanzó 27% (24 BR) de los

pacientes con NiS y GN pauciinmune representó 12.3% (11 casos). En pacientes >60 años, los principales diagnósticos fueron GN pauciinmune (6, 45.5%) y GN (3, 18.2%) (**fig. 1A, 1B**).

La proteinuria aislada fue tercera indicación más frecuente de biopsia (16.4%, 341 BR) y tuvo prevalencia relativamente estable en pacientes entre 11-70 años (fig. 2). En pacientes entre 11-50 años, la mayoría de BR se indicaron por GEFS (135, 71.4%), mientras que en pacientes entre 51-70 años NM (21, 40.4%), GEFS (13, 25% casos) y la amiloidosis (6, 11.5%) representaron las principales causas de BR (fig. 1A, 1B).

LRA representó 8.7% (182 casos) de indicaciones para realizar BR, la frecuencia alcanzó su punto máximo entre 21-40 años (fig. 2). Los principales diagnósticos en pacientes con LRA fueron NTA (48, 26.4%), GN pauciinmune (46, 25.3%) (especialmente en >50 años) y NIA (32, 17.6%). Otras causas menos frecuentes de LRA fueron NIgA (12, 6.6%), GEFS (12, 6.6%), ND (6, 3.3%) y NCM (6, 3.3%).

AUA representaron el 6.2% (129 BR). La prevalencia de este síndrome clínico fue similar en pacientes <60 años, siendo el diagnóstico principal NIgA (73, 56.6%), HFB (11, 8.5%) e VIgA (8, 6.2%). Finalmente, en pacientes cuya indicación de BR fue ERC (37, 1.8%), los principales patrones histológicos fueron GEFS (16, 43.2%), seguido de ND y nefroangiosclerosis (4, 10.8% cada uno).

DISCUSIÓN

El presente estudio representa la serie más grande reportada hasta la fecha sobre causas de GP en México, y aporta información relevante, dado que en México no existen registros nacionales de pacientes con GP o ERC en ninguno de sus estadios. Este informe recopila datos de un número considerable de BR de las regiones oeste, norte, centro y sur de México durante un período de diez años.

El registro de casos de GP documentados por BR permite calcular y comprender la frecuencia de estos sucesos; por tanto, planificar recursos y crear políticas de prevención^(6,16). La planificación de la política pública cobra especial importancia cuando se sabe que la enfermedad renal en etapa terminal (ERCT) es cada vez más una consecuencia de una mayor incidencia de GP, representando dichas GP actualmente la tercera causa de ERCT⁽¹⁰⁾ que se ha cuadruplicado a nivel mundial en los últimos

años⁽⁷⁾. El presente estudio incluye un número de BR significativamente mayor en comparación con otros reportes^(5,11,14,17) y dado que no pertenece a un solo centro, creemos que es más representativo de la población general.

En México, hay pocos informes publicados previamente y en comparación con los reportados en la presente serie, existen diferencias notables. El estudio más relevante (por tamaño de muestra) fue el reportado por Méndez-Durán y colaboradores (2014) donde describieron un registro de 56,430 pacientes con ERC en diálisis, y entre las principales causas de ERC descritas se encontraban ND (52.6%), hipertensión arterial (35.2%) y GP crónicas no especificadas (7.2%). lamentablemente, este trabajo no incluyó datos histopatológicos y no especifica las causas de ERC⁽⁵⁾. Torres-Muñoz y colaboradores (2011) describieron 623 biopsias de riñones nativos en un centro de referencia de tercer nivel en México en un período de diez años, donde documentaron que NL, GEFS y NM eran los tres hallazgos histológicos principales en su muestra (44.7%, 16.4%, y 9.3%, respectivamente⁽¹⁷⁾). Por otro lado, Chávez-Valencia y colaboradores (2014) reportaron 163 biopsias de un hospital de segundo nivel donde las principales causas de GP fueron GEFS (47%) y NM (15%)⁽¹³⁾.

En nuestro estudio, GEFS, NL, NIgA y NM se reportaron entre las principales causas de GP. Particularmente en nuestro medio, la NIgA ocupa el segundo lugar entre las GP, con un porcentaje superior al reportado previamente por dos estudios mexicanos^(13,17) (11.1% vs.7 y 3.3%, respectivamente). Aun así, la frecuencia de NIgA es menor en nuestra serie en comparación con países europeos, asiáticos, en Estados Unidos y Australia, donde la NIgA ocupa el primer lugar entre las patologías diagnosticadas en BR (12.5 a 45%)^(7,10,18,20). Sin embargo, al comparar nuestros datos con los de América Latina, coincidimos en que GEFS, NIgA y NM son las GP primarias más frecuentemente diagnosticadas^(9,11,19,21). Esta tendencia también fue observada por O'Shaughnessy y colaboradores (2018) en donde informan frecuencia de GP en cuatro continentes, incluidos tres países de América Latina (Brasil, Colombia, México, n = 2561)⁽³⁾, donde la GEFS ocupa el primer lugar en frecuencia como GP primaria (46.6%), seguida de la NIgA (16.9%) y NM (14.7%). Estos resultados son congruentes con los nuestros y son esperados,

considerando que tenemos más asociación con los países latinoamericanos en cuanto a etnia, condiciones socioeconómicas, comportamientos nutricionales y factores ambientales^(3,9,21,22). Otra posible explicación es que en algunas regiones, especialmente Asia, la búsqueda de AUA por medio de urianálisis en grandes sectores de la población es una práctica común, lo que no ocurre en los países de América Latina⁽²⁰⁾. De manera similar, la posición de liderazgo de la GEFS como causa de GP es un hecho que se ha documentado en los últimos años a nivel mundial, probablemente relacionado con un aumento de prevalencia de obesidad y cambios en prácticas de BR^(3,6,7).

En cuanto a las causas secundarias de GP, según nuestros datos, NL fue la primera causa seguida de la ND. La NL es también la causa más frecuente de GP secundaria en España, Italia, Australia, Brasil, Perú, Uruguay, Colombia, Corea, China y países árabes; mientras que la ND es la primera causa en Estados Unidos, Canadá, República Checa y Escocia^(8,10,11,18,19,21,22). Estas diferencias podrían explicarse por el perfil epidemiológico de estas poblaciones, por la frecuencia de enfermedades primarias y por las diferentes políticas de biopsia en pacientes con diabetes mellitus. En México, si bien la diabetes es una enfermedad con alta prevalencia⁽²³⁾, es poco común el uso de BR para el seguimiento de un paciente con ND.

En un estudio transcontinental de O'Shaughnessy y colaboradores (2018) se analizó el comportamiento de la población latina en los Estados Unidos y Canadá y se comparó con países latinoamericanos⁽³⁾. Curiosamente, la frecuencia de los cambios de causa principal; por ejemplo, la NL predominó fuertemente sobre cualquier otra etiología en los países de América Latina (38%), mientras que en la población latina de América del Norte, ND ocupó el segundo lugar en GP secundarias, con el 17% de los casos. NIgA representó al 13% de los casos, ocupando el segundo lugar entre GP primarias después de GEFS. Esto sugiere fuertemente que el estilo de vida y/o factores ambientales tienen influencia importante en la presentación de ciertas entidades como NL, GEFS y ND.

En relación al género, hubo diferencias significativas en aspectos específicos. Encontramos en nuestro estudio que los patrones morfológicos más frecuentes en mujeres fueron GEFS, NL e NIgA. En hombres los patrones más frecuentes

fueron GEFS, NIgA y NM. En un estudio que incluyó 42,603 BR, el 52% eran hombres (patrones principales: GENI, NIgA y GNRI) y el 48% eran mujeres con predominio de NL⁽³⁾. En un estudio italiano, Gesualdo y colaboradores (2004) informaron que las GP primarias eran más frecuentes en hombres que en mujeres (64 vs 36%, respectivamente), y hallazgos similares en nefropatías túbulo-intersticiales (57 vs 43%, respectivamente) y nefropatías vasculares (70 vs 30%, respectivamente)⁽¹⁵⁾. Por el contrario, las GP secundarias fueron más frecuentes en mujeres que en hombres (55 vs 45%, respectivamente); y la GN secundaria autoinmune se observó con mayor frecuencia en las mujeres (72 vs 56%, respectivamente).

En nuestro estudio, la edad influyó en síndromes clínicos, categorías de GP y entidades específicas, similar a varios estudios estadounidenses^(11,13,19). Encontramos una mayor frecuencia de NoS con patrón bimodal, con mayor prevalencia en <10 y >60 años, relacionada con GP específicas (ECM, NM, GEFS) contrariamente a la proteinuria aislada, que mostró el comportamiento contrario. El NiS fue la segunda indicación más frecuente de BR en <20 años, con disminución paulatina de frecuencia a medida que aumentaba la edad, destacando esta disminución en los >50 años. Además, en la LRA se observó un aumento gradual con la edad. En un estudio español, Rivera y colaboradores (2004) reportaron NoS como la indicación más frecuente de BR y AUA como la segunda indicación más frecuente para BR⁽²⁴⁾, lo que fue opuesto a nuestro estudio donde AUA representó una de las indicaciones menos frecuentes para BR. Además, observamos mayor frecuencia de GP primarias que disminuyeron gradualmente a medida que aumentaba la edad, además de NM y GMN paucimune. Este comportamiento fue contrario a GP secundarias que aumentaron conforme aumentaba la edad. En cuanto a GP secundarias, encontramos a NL como uno de las GP secundarias más frecuentes, con pico máximo entre los 20-40 años, similar al reportado por otros autores^(3,9,12). ND mostró un aumento en la población >20 años. Amiloidosis comienza a detectarse en poblaciones >30 años, con mayor frecuencia en >50 años. En cuanto a las enfermedades túbulo-intersticiales, la NTA mostró menor frecuencia entre 40-60 años, frente a la NCM y la NIA, que mostraron un pico máximo a los 50 años con una disminución

paulatina a medida que aumentaba la edad. Las vasculopatías detectadas en este estudio mostraron mayor frecuencia de VIgA en <10 años, que disminuyó hasta desaparecer en población >30 años; a partir de ahí, aumentó la frecuencia de nefroangioesclerosis. Resultados similares de Zhou y colaboradores (2018) informaron que NIgA es la entidad primaria biopsiada con mayor frecuencia, seguida de GEFS y NM; observándose un comportamiento directamente relacionado con la edad en NIgA y NM, a diferencia de la GEFS que, como en nuestro estudio, disminuye en frecuencia al aumentar la edad a partir de los 20 años⁽¹²⁾.

En nuestro estudio, las indicaciones más frecuentes de BR fueron NoS, NiS y proteinuria aislada. Estos datos concuerdan con lo reportado en México^(13,17), y son opuestos a estudios de población francesa, donde se reporta ERC y LRA como principales indicaciones de BR⁽¹⁶⁾. Estas diferencias se pueden explicar, al menos en parte, debido a que en México existe una práctica limitada de BR en pacientes con ERC, esto debido al daño renal más avanzado al momento del diagnóstico⁽²⁾.

Este estudio tuvo algunas limitantes. La microscopía electrónica no estaba disponible, por lo que el análisis ultraestructural no se realizó en la mayoría de las biopsias. El tamaño de muestra fue pequeño (2084 BR); sin embargo, este estudio representa la serie más grande reportada hasta el momento en México. La mayoría de las biopsias se realizaron en el occidente de México, por lo que es difícil obtener conclusiones relacionadas con diferentes regiones geográficas en el país. Finalmente, la escasa representación de algunas categorías diagnósticas dificulta la elaboración de conclusiones firmes.

CONCLUSIONES

Este estudio representa la serie más grande de biopsias en riñones nativos reportado hasta la fecha en México, a partir de BR analizadas en un centro de referencia en nefropatología ubicado en el estado de Jalisco, en el occidente de México. En este estudio se observó que GEFS fue la GP primaria más frecuente y NL la GP secundaria más frecuente, esta última, con mayor predominio en género femenino. Además se observó que NIgA se reportó con mayor frecuencia en comparación con otras series publicadas en México. Se destacan marcadas diferencias según género y edad del paciente al momento de presentación clínica.

Este reporte revela la necesidad en México de un registro nacional estandarizado de GP que permita planificar estrategias para el diagnóstico, prevención y tratamiento de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Characteristics of registered deaths in Mexico. *Secretaría de Salud*, 2020 at <<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>>
- 2) Méndez-Durán A, Francisco Méndez-Bueno J, Tapia-Yáñez T, Montes AM, Aguilar-Sánchez L: Epidemiology of chronic renal failure in Mexico. *Diálisis Traspl* 2010; 31:7–11.
- 3) O’Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC: Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 661–9.
- 4) O’Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayer WC: Patient Characteristics and Outcomes by GN Subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1170–8
- 5) Méndez-Durán A, Pérez-Aguilar G, Ayala-Ayala F, Ruiz-Rosas RA, González-Izquierdo J de J, Dávila-Torres J: Epidemiological overview of chronic renal failure in the second level of care of the Mexican Social Security Institute. *Diálisis Traspl* 2014; 35:148–56.
- 6) Cunningham A, Benediktsson H, Muruve DA, Hildebrand AM, Ravani P: Trends in Biopsy-Based Diagnosis of Kidney Disease: A Population Study. *Can J Kidney Health Dis* 2018; 5:205435811879969.
- 7) Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, D’Arrigo G, Tripepi G, Gesualdo L, On behalf of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group: Renal Biopsy in 2015 - From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol* 2016; 43: 1–19.
- 8) Alwahaibi N, Al Issaei H, Al Dhahli B: Spectrum of glomerular diseases in Arab countries: A systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2018; 29: 1256.
- 9) Arias LF, Henao J, Giraldo RD, Carvajal N, Rodelo J, Arbeláez M: Glomerular diseases in a Hispanic population: review of a regional renal biopsy database. *Sao Paulo Med J* 2009; 127: 140–4.
- 10) O’Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleit V, Jennette JC: Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the Southeastern United States, 1986–2015. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 614–23.

- 11) Polito MG, Moura LAR de, Kirsztajn GM: An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 490–6.
- 12) Zhou Q, Yang X, Wang M, Wang H, Zhao J, Bi Y, Wang X, Yao J, Chen Y, Lin C, Xie X, Jiang H, Chen J: Changes in the diagnosis of glomerular diseases in east China: a 15-year renal biopsy study. *Ren Fail* 2018; 40: 657–64.
- 13) Chávez Valencia V, Orizaga de La Cruz C, Becerra Fuentes JG, Fuentes Ramírez F, Parra Michel R, Aragaki Y, Márquez Magaña I, Pazarin Villaseñor HL, Villanueva Pérez MA, García Cárdenas MA: [Epidemiology of glomerular disease in adults: a database review]. *Gac Med Mex* 2014; 150: 403–8.
- 14) Ríos-Moreno M, Patiño-García G: Characteristics of idiopathic nephrotic syndrome at an unusual age in a tertiary-level pediatric hospital in Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011; 68: 271–7.
- 15) Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP: The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66: 890–4.
- 16) Simon P, Ramee M-P, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Seng aNG KIM, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004; 66: 905–8.
- 17) Muñoz AT, Valdez-Ortiz R, González-Parra C, Espinoza-Dávila E, Morales-Buenrostro LE, Correa-Rotter R: Percutaneous renal biopsy of native kidneys: efficiency, safety and risk factors associated with major complications. *Arch Med Sci* 2011; 5: 823–31.
- 18) Chen L, Luo M, Dong C, Li B, Zhang W, Nie P, Liu J, Chen X, Luo P: Pathological spectrum of glomerular disease in patients with renal insufficiency: a single-center study in Northeastern China. *Ren Fail* 2019; 41: 473–80.
- 19) Santos WLC dos-, Sweet GMM, Azevêdo LG, Tavares MB, Soares MFS, Melo CVB de, Carneiro MFM, Santos RF de S, Conrado MC, Braga DTL, Bessa MC, Pinheiro Junior N de F, Bahiense-Oliveira M: Current distribution pattern of biopsy-proven glomerular disease in Salvador, Brazil, 40 years after an initial assessment. *J Bras Nefrol* 2017; 39.
- 20) Schena FP, Nistor I: Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018; 38: 435–42.
- 21) Garau M, Cabrera J, Ottati G, Caorsi H, Gonzalez Martinez F, Acosta N, Aunchayna MH, Gadola L, Noboa O: Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS ONE* Edited by Remuzzi G. 2018; 13:e0206637.
- 22) Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, Snyder HJ, Choi M, Hou P, Scolari F, Izzi C, Gigante M, Gesualdo L, Savoldi S, Amoroso A, Cusi D, Zamboli P, Julian BA, Novak J, Wyatt RJ, Mucha K, Perola M, Kristiansson K, Viktorin A, Magnusson PK, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Boland A, Metzger M, et al.: Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLoS Genet* Edited by McCarthy MI. 2012; 8:e1002765.
- 23) Avilés-Santa ML, Monroig-Rivera A, Soto-Soto A, Lindberg NM: Current State of Diabetes Mellitus Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Latin America: Challenges and Innovative Solutions to Improve Health Outcomes Across the Continent. *Curr Diab Rep* 2020; 20:62.
- 24) Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R: Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898–904

Influencia de variables del manejo de catéteres venosos tunelizados en hemodiálisis sobre la tasa de bacteriemia: Estudio analítico observacional

Influence of management variables of tunneled venous catheters in hemodialysis on the bacteremia rate: Observational analytical study

V. Gimeno Hernán ⁽¹⁾, J. Vicente Beneit Montesinos ⁽²⁾, A. Faraldo Cabana ⁽³⁾, J. Antonio Herrero Calvo ⁽⁴⁾, I. Zaragoza García ⁽⁵⁾, V. López de la Manzanara ⁽⁶⁾, T. Euladia Lope de Andrea ⁽⁷⁾, I. Ortuño Soriano ⁽⁸⁾

ABSTRACT

Introduction: Central venous catheter (CVC)-related infection is the most frequent and serious complication in hemodialysis patients, associated with high mortality and morbidity. In Spain, an incidence of bacteremia of 0.9 to 2 episodes per catheter and year has been published. Variables have been related to the rate of bacteremia associated with CVC, such as catheter malfunctions, the training and experience of the nursing, the number of hemodialysis sessions and their duration. The objective of the present study is to analyze the influence of the aforementioned variables on the appearance of bacteremia in patients with catheters in a hemodialysis unit of a tertiary care hospital in Spain. **Methods:** Analytical, observational, and retrospective study in which data on the training received and experience

of the nursing staff, the number and duration of hemodialysis sessions per patient and CVC dysfunctions were obtained. The bacteremia's that occurred in a year were counted, through the unit's database, and the possible relationship of such variables in the rate of bacteremia was analyzed. **Results:** On a total of 41 tunneled catheters in 35 patients, observed for 365 days, an incidence rate of 1.45/1000 catheter days was obtained, not having found a statistically significant relationship with the training of nursing staff ($p = 0.330$), experience ($p=0.668$), number of dysfunctions and manipulations of catheter ($p=0.718$; $p=0.118$). An inverse relationship was observed with the number and duration of sessions ($p=0.02$). **Conclusions:** It is necessary to continue analyzing the relationship between the mentioned variables and the rate of bacteremia. Approaching it from a multicenter

Correspondencia:

Verónica Gimeno Hernán
ORCID:
0000-0002-7427-7833
vgimenohernan@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 08-11-2021
Corregido: 20-09-2022
Aceptado: 08-10-2022

- 1) Enfermera Servicio de Hemodiálisis. Hospital Clínico San Carlos, Comunidad Autónoma de Madrid.
- 2) Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid; Madrid. España.
- 3) Enfermera del Área Funcional de Procesos, Investigación, Innovación y Sistemas de Información. Hospital Clínico San Carlos, Comunidad Autónoma de Madrid.
- 4) Jefe de Sección del Servicio de Hemodiálisis. Hospital Clínico San Carlos, Comunidad Autónoma de Madrid.
- 5) Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid; Instituto de Investigación Sanitaria Doce de Octubre (IMOS 12). Madrid. España.
- 6) Médico Adjunto Servicio de Hemodiálisis. Hospital Clínico San Carlos, Comunidad Autónoma de Madrid.
- 7) Supervisora Servicio de Hemodiálisis. Hospital Clínico San Carlos, Comunidad Autónoma de Madrid.
- 8) Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid; Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Madrid. España.

point of view or increasing the observation time prospectively may be aspects to consider to determine the variables that seem to have a direct relationship with CVC infection, which has been shown in other contexts.

KEYWORDS: Tunneled Central Venous Catheter (CVCT), Bacteremia, Nursing (Desh), Care (Desh), hemodialysis.

RESUMEN

Introducción: La infección relacionada con catéter venoso central (CVC) es la complicación más frecuente y grave en los pacientes en hemodiálisis, asociada a una elevada mortalidad y morbilidad. En España, se ha publicado una incidencia de bacteriemia de 0.9 a 2 episodios por catéter y año. Diversas variables se han relacionado con la tasa de bacteriemia asociada a CVC, tales como disfunciones del catéter, la formación y experiencia del personal de enfermería, el número de sesiones de hemodiálisis y la duración de las mismas. El objetivo del presente estudio es analizar la influencia de las variables citadas en la aparición de bacteriemias, en pacientes portadores de catéteres en una unidad de hemodiálisis de un hospital de tercer nivel en España. **Material y métodos:** Estudio analítico, observacional y retrospectivo en el que se obtuvieron los datos relativos a la formación recibida y experiencia del personal de enfermería, el número y duración de sesiones de hemodiálisis por paciente y disfunciones de CVC. Se contabilizaron las bacteriemias acontecidas en un año, a través de la base de datos de la unidad, y se analizó la posible relación de tales variables en la tasa de bacteriemia.

Resultados: Sobre un total de 41 catéteres tunelizados en 35 pacientes, observados durante 365 días, se obtuvo una tasa de incidencia de 1.45/1000 días de catéter, no habiendo encontrada relación estadísticamente significativa con la formación del personal de enfermería ($p=0.330$), experiencia ($p=0.668$), número de disfunciones y manipulaciones de catéter ($p=0.718$; $p=0.118$). Se objetivó relación inversa con el número y duración de sesiones ($p=0.02$). **Conclusiones:** Es preciso seguir analizando la relación entre las variables mencionadas y la tasa de bacteriemias. Abordarlo desde un punto de vista multicéntrico o aumentar el tiempo de observación de forma prospectiva pueden ser aspectos a tener en cuenta

para determinar las variables que parecen tener una relación directa con la infección de CVC, que en otros contextos se ha llegado a evidenciar.

PALABRAS CLAVE: Catéter Venoso Central Tunelizado (CVCT), Bacteriemia, Enfermería (Desh), Cuidados (Desh), hemodiálisis.

INTRODUCCIÓN

La infección relacionada con catéter venoso central (CVC) es la complicación más frecuente en pacientes en hemodiálisis, asociada a una elevada mortalidad y morbilidad. La incidencia en España de bacteriemia es de 0,9 a 2 episodios por catéter y año ^(1,2). En pacientes portadores de CVC, el riesgo de presentar bacteriemia es diez veces más alto que en pacientes con fístula arterio-venosa (FAV) ^(3,4). En el caso de los CVC tunelizados (CVCT), es de 2 a 3 veces más frecuente que en los no tunelizados ^(3,5).

Los cuidados de enfermería son esenciales para su mantenimiento, por lo que deben ser manipulados por profesionales especializados para minimizar los factores de riesgo y evitar complicaciones tales como bacteriemias. Su uso ha de restringirse al tratamiento de hemodiálisis y siempre usando medidas de asepsia para su manipulación ^(6,7).

El acceso vascular en pacientes hemodializados es determinante en la efectividad del tratamiento que reciben, resultando la presencia de un punto de acceso vascular viable, en muchas ocasiones, un salvavidas para estos pacientes ⁽⁸⁾. La literatura científica y las guías clínicas de accesos vasculares para hemodiálisis indican que el uso de la FAV ha de ser la primera opción. A pesar de ello, los registros muestran que, en nuestro entorno, el uso de CVC continúa en ascenso, debido a que la mayoría de los pacientes son de avanzada edad y/o con comorbilidad diabética y cardiovascular asociada, lo que provoca que su lecho vascular no sea apto para una FAV ⁽⁹⁾.

Como complicaciones sistémicas, se contempla la bacteriemia relacionada con catéter (BRC), siendo una de las principales causas de morbilidad, hospitalización y mortalidad entre los pacientes en hemodiálisis ^(10,11).

Las infecciones provocan una morbilidad significativa y sólo son superadas por las enfermedades cardiovasculares como causa de

mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica ⁽¹²⁾.

La BRC se define como un cuadro de sepsis, sin otro foco aparente de infección en el que se aísla el mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos en una proporción superior o igual a 5:1 en las muestras extraídas a través de catéter respecto a las obtenidas en la venopunción ⁽¹³⁾.

Como factores de riesgo para desarrollar BRC, se han señalado una edad mayor de 65 años; la condición de ser diabético ⁽¹⁴⁾, hipertensión arterial, hipoalbuminemia, arteriosclerosis, higiene inadecuada del paciente, bacterias previas ⁽¹⁵⁾ y el tiempo con catéter venoso central, muy relacionado con aspectos comórbidos que obligan a prolongar su empleo.

Respecto a los gérmenes más frecuentes que se relacionan con la BRC, destacan el *Staphylococcus Aureus* y el *Staphylococcus Coagulasa-Negativa*, responsables del 40- 80% del total de las bacteriemias en pacientes en hemodiálisis ⁽¹⁶⁾, seguido del *Staphylococcus Epidermidis*, muy propio de los catéteres de larga permanencia y un patógeno muy importante en la infección de dispositivos endovenosos ⁽¹⁷⁾.

Sabemos que la bacteriemia es, además, una de las complicaciones que con más frecuencia limita la vida útil del catéter y persiste como un problema mayor, siendo causa de hospitalización en pacientes con tratamiento renal sustitutivo. Con esta realidad, hay una mayor sensibilidad para el manejo de CVC y prevención de las BRC, lo que se traduce en la monitorización y vigilancia de los accesos vasculares en las unidades de hemodiálisis ⁽⁸⁾, optimizando los cuidados de enfermería como factor modificable para evitar cuadros de BRC ^(6,7,19,20).

Las medidas de higiene y asepsia van a constituir la base de la prevención de la BRC, siendo el personal de enfermería un factor clave para que éstas se cumplan ⁽²¹⁾.

El personal de hemodiálisis debe estar completamente capacitado en las precauciones estándar y otras medidas de control de infecciones según lo descrito por los Centros de Control de Enfermedades y otras organizaciones, como la Asociación de Profesionales en Control de Infecciones y Epidemiología ⁽²²⁾. Por ello, recomiendan un conjunto de “intervenciones básicas para la prevención de la bacteriemia en

el torrente sanguíneo del paciente portador de CVC” ^(23,24).

Una de las más recientes revisiones sistemáticas sobre las bacteriemias relacionadas con el CVC tunelizado de hemodiálisis, concluye que hay escasa bibliografía que documente la importancia de los cuidados de enfermería en las prevenciones de las BRC. Si bien considera que existen recomendaciones sobre la necesidad de cuidar aspectos preventivos desde el punto de vista de la higiene y la asepsia ^(25,26) sostiene que no existen originales que aborden el tema de estudio. Así, este estudio se plantea con objeto de analizar la influencia de la experiencia y formación del equipo de enfermería en una unidad de hemodiálisis sobre la tasa de bacteriemia en los catéteres venosos centrales tunelizados, así como determinar si el número de disfunciones de catéter y una mayor manipulación de este influyen en la tasa de bacteriemias, realizando una comparativa entre los cuatro bloques que forman la unidad y la ratio de enfermera/paciente.

Por último, se procura describir la relación entre las variables relativas a datos sociodemográficos y comorbilidades con las bacteriemias de los pacientes de la unidad de hemodiálisis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico observacional y retrospectivo, realizado en un servicio de hemodiálisis de un hospital de tercer nivel en Madrid, España.

La población a estudio fueron pacientes portadores de catéter venoso tunelizado del programa de hemodiálisis. Se incluyeron pacientes con cambio de acceso vascular, y trasplante renal realizado durante el periodo de estudio, por ser portadores y estar en riesgo de padecer bacteriemia. Aunque fueran exitus, también se contemplaron. Como criterio de exclusión, se prescindió de individuos que hubieran decidido un cambio de centro de hemodiálisis durante el tiempo de duración del estudio y de los pacientes que, durante el ingreso hospitalario, hubieran requerido manipulación del CVCT por parte de personal de enfermería ajeno al servicio de hemodiálisis, para extracción de muestras o administración de tratamientos.

El muestreo de los pacientes fue por conveniencia, incluyendo al total de pacientes con criterios de inclusión portadores de catéter central, que acudiesen a la unidad de hemodiálisis, en el

período de un año (2019).

Como variable principal del estudio, se utilizó la tasa de bacteriemia (nº de BCR/ 1000 días de catéter) y cada episodio como un hemocultivo positivo acompañado de signos y síntomas de fiebre (temperatura >38°C), escalofríos o hipotensión.

Para recabar los datos de los profesionales de enfermería de la unidad, sus años de experiencia en hemodiálisis y si tenían o no formación específica, se realizó una encuesta, previa firma del consentimiento informado para el uso de sus datos personales anonimizados.

Para analizar la influencia que la formación y la experiencia del personal de enfermería tiene sobre la tasa de bacteriemia, se recabaron los datos de episodios acontecidos durante el año a estudio de forma retrospectiva. En este sentido, se procuró ser lo más riguroso posible, de manera que el registro de la enfermera principal fuera aquella que hubiese realizado mayor número de horas de tratamiento durante un mes y al mismo paciente.

En cuanto a los datos de episodios de disfunción, se recogieron en una tabla de Excel todos aquellos que estuvieran registrados en el programa informático de la unidad. Se tomó como episodio de disfunción aquel que tuviera la incapacidad de obtener o mantener un flujo de sangre extracorpóreo adecuado, menor a 300 ml/min y una presión arterial mayor de -250 mmHg, durante los primeros sesenta minutos de una sesión de hemodiálisis y a pesar de haber realizado al menos un intento para mejorar el flujo^(27,29).

A fin de conocer el número de manipulaciones, se recabaron todos los episodios en los que la enfermera hubiera tenido que realizar una modificación de flujos de bomba, relacionado directamente con las presiones negativas de salida de la sangre a través del catéter. Se registraron, de la misma manera, en la base de datos creada para el estudio.

Para analizar los datos de la asignación enfermera, la disfunción, manipulación y la tasa de bacteriemia, se realizó una comparativa entre los cuatro bloques que forman la unidad, considerando bloque como grupo de pacientes que tienen una misma ubicación dentro de la sala de hemodiálisis y están bajo la responsabilidad de una misma enfermera. Para ello, se desglosó el número de bacteriemias por bloque de pacientes y enfermera asignada según cronograma y organización. Dos de ellos con una ratio de 3:1 y los restantes con

una ratio 4:1. Posteriormente, se realizó una comparativa para conocer si la ratio pudiera influir sobre la tasa de bacteriemia.

Finalmente, para realizar la descripción de los datos de las variables sociodemográficas, edad y sexo, las comorbilidades, diabetes mellitus e hipertensión y el tiempo de los pacientes en hemodiálisis, se recogieron los datos de las historias clínicas de los pacientes en estudio.

Consideraciones éticas

El protocolo fue sometido y aprobado por el comité de ética del hospital (CI: 21/010-E). El protocolo siguió todos los procedimientos establecidos por las normas internacionales de investigación en humanos. Todos los profesionales firmaron una hoja de consentimiento informado.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, se utilizó la distribución de frecuencias para resumir variables cualitativas. Para las cuantitativas, se empleó la media y la desviación estándar si seguían una distribución normal y, en el caso contrario, la mediana y rango intercuartílico.

Para analizar la relación de cada una de las variables a estudio con la tasa de bacteriemia obtenida, se utilizó la regresión de Poisson para controlar un evento de baja casuística, en un mismo periodo y con un mismo paciente.

Para todas las pruebas se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$. El software estadístico usado fue el IBM SPSS vs. 20.

RESULTADOS

El tiempo de seguimiento fue de 365 días, en el que se analizaron un total de 41 catéteres de 35 pacientes y se produjeron 11 episodios de bacteriemia, lo que supone una tasa de incidencia de 1.45/1000 días de catéter.

Los organismos gram-positivos fueron los responsables de la mayoría de las bacteriemias de la unidad, destacando el *Staphylococcus Aureus*, como el responsable del mayor número de infecciones acontecidas dentro de nuestra cohorte de estudio.

De la cohorte a estudio, 14 pacientes eran mujeres (40%), 12 diabéticos (34.3%) y 30 hipertensos (85.7%) (**Tabla 1**). La edad media del grupo de pacientes fue de 69 años, con una media de 1.17 catéter por sujeto (**Tabla 2**) y la pauta más

habitual fue de tres horas de tratamiento, con una notable diferencia respecto al resto (**Tabla 3**). Se registraron 204 disfunciones y 334 manipulaciones de los catéteres durante el periodo a estudio (**Tabla 4**). Tras el análisis de ambas variables, se obtuvo un índice de riesgo relativo de 1.04 (p-valor=0.744) y 1.22 (p-valor= 0.118), respectivamente (**Tabla**

5). En consecuencia, no se puede concluir en este estudio que estas variables sean un factor de riesgo respecto a la tasa de bacteriemia.

En la información relativa a la comparativa entre la ratio de cada bloque no se obtuvo relación significativa en la influencia sobre la variable principal (**Tabla 6**).

Tabla 1: Frecuencia acumulada de las variables sexo, diabetes mellitus e hipertensión arterial

	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
SEXO		
MUJER	14	40
HOMBRE	21	60
Total	35	100
DIABETES MELLITUS		
SI	12	34.3
NO	23	65.7
Total	35	100
HIPERTENSIÓN ARTERIAL		
SI	30	85.7
NO	5	14.3
Total	35	100

Tabla 2: Análisis descriptivo de las variables a estudio edad, sesiones a la semana en hemodiálisis, horas por sesión, número de catéteres por paciente en el periodo de estudio y meses en hemodiálisis.

	EDAD	SESIONES/ SEMANA	SESIÓN (horas)	NÚMERO CATÉTER 2019	MESES HD
N	35	35	35	35	35
Media	69.23	3.09	3.729	1.170	37.43
Desviación estándar	16.41	0.562	0.5194	0.382	37.91
Mínimo	19	2	2	1	1
Máximo	93	5	4	2	137
Percentil					
25	59	3	3.5	1	6
50	74	3	4	1	19
75	82	3	4	1	65

TABLA 3: Frecuencia acumulada y porcentaje de sesiones a la semana en la población a estudio

SESIONES / SEMANA	FRECUENCIA ACUMULADA	PORCENTAJE (%)
2	2	5.7
3	30	85.7
4	1	2.9
5	2	5.7
Total	35	100

TABLA 4: Análisis descriptivo de las variables: número de enfermeras por paciente, número de manipulaciones realizadas, en catéteres venosos centrales tunelizados y número de disfunciones acontecidas

	Número ENFERMERA / PACIENTE	Número MANIPULACIONES / CVCT	Número DISFUNCIONES / CVCT
N	35	35	35
Media	7.257	0.855	1.33
Desviación estándar	3.791	0.860	1.46
Mínimo	1	0	0
Máximo	12	3.14	5.43
Percentiles			
25	3	0.083	0
50	7	0.636	0.83
75	11	1.583	2.50

TABLA 5: Regresión de Poisson: Incidencia de riesgo de las variables a estudio sobre la tasa de bacteriemias o variable principal a estudio

	IRR	Error Estándar	Z	P>(Z)	95% Intervalo de Confianza
SEXO	0.79	0.431	-0.43	0.666	2.306
HTA	1.14	1.076	0.14	0.889	7.250
DBT	0.96	0.624	-0.06	0.950	3.432
RATIO	1.21	0.702	0.34	0.731	3.769
EDAD	1.01	0.159	0.38	0.705	1.037
Nº CATÉTER	1.89	0.910	1.33	0.185	4.859
MESES EN HD	0.98	0.011	-1.23	0.220	1.008
Nº DISFUNCIÓN CATÉTER	1.04	0.123	0.33	0.744	1.311
Nº MANIPULACIÓN CATÉTER	1.22	0.157	1.56	0.118	1.572

Respecto a la formación enfermera y a la experiencia en la unidad de hemodiálisis, se obtuvo un índice de riesgo relativo de 1.84 y 0.99 respectivamente. (**Tabla 7**) No se pudo concluir por un p-valor de 0.33 y 0.668 respectivamente, como factores de riesgo de episodios de bacteriemias (**Tabla 8**).

Al analizar la relación entre la tasa de bacteriemia y el número de sesiones a la semana,

se observa que a mayor número de sesiones, menor número de eventos, siendo una relación inversa significativa, observada y demostrada en nuestra población a estudio respecto a la tasa de obtenida, con un p-valor de 0.07. De la misma manera ocurre con los meses en tratamiento en hemodiálisis, con un índice de riesgo relativo de 0.024, siendo un factor protector demostrado un p-valor de 0.024 (**Tabla 9**).

TABLA 6: Regresión de Poisson: Comparativa sobre el Bloque 1 de la incidencia de riesgo de las variables a estudio sobre la tasa de bacteriemias o variable principal a estudio

	IRR	Error Estándar	Z	P>(Z)	95% Intervalo de Confianza
BLOQUE 2	1.31	1.918	0.19	0.852	0.751/22.976
BLOQUE 3	4.18	4.552	1.32	0.188	0.497/35.260
BLOQUE 4	4.65	5.273	1.36	0.175	0.504/42.906

TABLA 7: Análisis descriptivo de la experiencia de los profesionales de enfermería en hemodiálisis y en el Servicio Nacional de Salud

	EXPERIENCIA EN HD	EXPERIENCIA EN SNS	PORCENTAJE DE EXPERIENCIA EN HD
N	30	30	30
MEDIA	102.2	167.7	54.5
Desviación Estándar	112.9	132.7	28.3
Mínimo	3	20	8.7
Máximo	504	504	100
Percentiles			
25	24	45.3	29.5
50	57	156	61.1
75	147	258	80

TABLA 8: Regresión de Poisson: Incidencia de riesgo de las variables a estudio sobre la tasa de bacteriemias o variable principal a estudio

	IRR	Error Estándar	Z	P>(Z)	95% Intervalo de Confianza
FORMACIÓN	0.85	1.166	0.97	0.330	0.536/6.367
EXPERIENCIA HD	0.99	0.002	-0.43	0.668	0.994/1.003
EXPERIENCIA SNS	0.99	0.002	-0.72	0.469	0.993/1.003

TABLA 9: Regresión de Poisson: Incidencia de riesgo de las variables a estudio sobre la tasa de bacteriemias o variable principal a estudio

	IRR	Error Estándar	Z	P>(Z)	95% Intervalo de Confianza
SESIONES A LA SEMANA	0.53	0.185	-1.81	0.070	0.264/1.052
MÁS DE 19 MESES EN HD	0.27	0.157	-2.27	0.024	0.914/0.841

DISCUSIÓN

La frecuencia de episodios encontrada en nuestro entorno más recientemente publicada está en un rango de 2,5 a 5 episodios por 1000 días de utilización de catéter, lo cual se corresponde con una incidencia de 0.9 a 2 episodios de bacteriemia por catéter y año ⁽²¹⁾. La tasa obtenida en la cohorte a estudio, de 1.45 episodios/1000 días de catéter, está por debajo de los datos reportados en la última actualización de la Guía de Práctica Clínica de Accesos Vasculares para Hemodiálisis, previamente mencionada, lo que nos hace suponer que las medidas de asepsia, higiene de manos y protocolos establecidos en nuestra unidad reflejan una clara diferencia en la práctica clínica, influyendo sobre el número de bacteriemias acontecidas y garantizando unos cuidados de calidad, así como una mejora en la seguridad del paciente.

Según Beathard y Urbanes, cualquier centro que tenga una tasa mayor a 2 eventos/ 1000 días de catéter debería plantearse mejorar sus prácticas de prevención. En nuestro centro, nos encontramos

según el estándar establecido ⁽²⁾, en un rango considerado como bueno (1-2/1000 días de catéter) ⁽²⁶⁾, siendo un indicador de que, probablemente, se han realizado adecuadamente las medidas de asepsia y concluyendo que, cuando se realizan por profesionales entrenados y bien preparados, se puede lograr una tasa de eventos baja.

De la misma manera, si comparamos nuestro resultado con el estudio realizado en 2010, en un hospital de tercer nivel con similares características en cuanto a datos sobre las variables analizadas, acerca de la prevalencia de bacteriemias relacionadas con el catéter de hemodiálisis en una unidad hospitalaria, se obtuvieron tasas de 0.24/1000 episodios de catéter, debido a la implantación de medidas de asepsia estricta y el entrenamiento del personal de enfermería previo a la realización de estas tareas. Se considera, por ello, que ha de ser la línea a seguir en nuestra unidad para continuar disminuyendo la tasa y a su vez incrementar la seguridad de los pacientes, reduciendo el número de infecciones.

La clave de la prevención de la bacteriemia está en el manejo del punto de conexión en la entrada y la salida del paciente de hemodiálisis y en las manipulaciones dentro del tratamiento, ya que supone la vía principal de entrada de los patógenos⁽²⁷⁾. Su contaminación va a provocar la colonización interna del catéter y la formación del biofilm, que puede producirse porque no se limpien las líneas antes de conectar, porque ésta se ponga en contacto con superficies no estériles o se respire encima del catéter sin mascarilla⁽³⁰⁾. A su vez, hay que tener en cuenta que las posibles complicaciones derivadas de la misma dan lugar tanto a la disminución de la seguridad y supervivencia del paciente, como del acceso vascular.

El motivo más habitual de las manipulaciones intra-hemodiálisis de los catéteres, se debe a las disfunciones por flujos de bomba por debajo de los 300ml/min o presiones arteriales medias superiores a 250 mmHg, en los que la enfermera responsable del paciente deberá proceder a solucionar el problema. Por ello, consideramos que el número de disfunciones es directamente proporcional al número de manipulaciones realizadas en los CVCT. Sin embargo, tras el análisis de los datos en nuestro estudio, no se puede aceptar que sea un factor de riesgo, si bien, según la literatura revisada, entendemos que con el planteamiento de un estudio con una cohorte más numerosa, se podrían obtener resultados significativos.

La organización por bloques y ratio paciente/enfermera de la unidad de estudio sigue los criterios establecidos por la Sociedad Española de Nefrología. Al tener en cuenta estas recomendaciones, que tienen como base la seguridad del paciente y la calidad del tratamiento de cada sesión, y por lo tanto la influencia sobre un indicador de resultado como es la tasa de bacteriemia, no se han demostrado diferencias, por lo que no se puede concluir que sea un factor de riesgo sobre el número de eventos acontecidos.

La relación inversa obtenida respecto a la variable tiempo en hemodiálisis, podría ser debida a que el paciente aprende los riesgos que conlleva el mal cuidado de su acceso

vascular y las repercusiones que estos eventos tienen en su salud. Al tratarse de pacientes ambulatorios, parte de la prevención de estas infecciones depende del manejo de la higiene en su domicilio y de la no manipulación por ellos mismos.

Respecto al tiempo de duración de tratamiento como factor protector en la cohorte de estudio, podría tratarse de un efecto disolución, pues a más horas de tratamiento, hay una mayor exposición de la luz del catéter hacia el exterior, lo que conlleva a su vez más riesgo de infección por el aumento de las manipulaciones. El uso de estos catéteres, por tener una larga duración en el tiempo, provoca con bastante frecuencia la aparición de complicaciones de origen mecánico o infeccioso⁽³⁾.

Los datos obtenidos respecto a la demografía y comorbilidades, son coincidentes con los pacientes portadores de catéter venoso central de nuestro entorno, pues ambas patologías provocan que el lecho vascular no sea apto para la realización de una fístula arteriovenosa⁽¹⁰⁾, no obstante, no se obtiene una relación significativa acerca de la influencia sobre la variable principal a estudio, a pesar de que en la bibliografía aparecen la edad mayor de 65 años y la diabetes mellitus como factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemias⁽¹⁵⁾.

El personal de enfermería tiene un papel primordial en la prevención de las bacteriemias. La formación continuada e inicial, así como la adecuación numérica del personal al número y complejidad de los pacientes, son elementos fundamentales para prevenir este tipo de infecciones. Por ello uno de los objetivos planteados fue el analizar la influencia que la formación y los años de experiencia de los profesionales de enfermería pudieran tener sobre las bacteriemias acontecidas. Para obtener un mayor nivel de significación, y valorar el impacto que esta variable pudiera tener sobre el indicador, sería necesario que en el organigrama de la unidad de hemodiálisis hubiera una misma enfermera, sin rotar durante períodos fijos (por ejemplo, un mes), manipulando los mismos catéteres venosos centrales tunelizados.

Por ello, la enfermería debe hacer una clara reflexión sobre la importancia que tienen los conocimientos sobre los aspectos específicos que tiene nuestra especialidad y la repercusión sobre la salud de los pacientes y el coste que conlleva la aparición de complicaciones derivadas de la falta de conocimientos⁽³¹⁾.

CONCLUSIONES

No se pudo objetivar la influencia de la formación y experiencia del personal de enfermería sobre la tasa de bacteriemia. El factor organizativo de la unidad y su homogeneidad sería primordial

para poder evaluar adecuadamente esta variable y un aspecto a tener en cuenta en estudios que pretendan abordarlo, por lo que se propone una logística estable en la organización del personal que rota por los distintos bloques de las unidades de hemodiálisis. De esta forma es difícil, cuando no imposible, analizar adecuadamente esta variable y, por ende, comparar los resultados y contextos.

Para demostrar la relación que las disfunciones y manipulaciones tienen sobre la tasa de bacteriemia, consideramos que se debería abordar desde un punto de vista multicéntrico, en unidades con similares características organizativas y con los mismos protocolos de manejo de accesos vasculares, o en un mismo centro aumentando el tiempo de observación, y que este fuera prospectivo. De esta manera se incrementarían el número de catéteres a estudio, y por lo tanto de eventos, y con ello la facilidad de establecer la relación con las distintas variables. A pesar de no haber obtenido una relación significativa en este estudio, consideramos que se han de proponer acciones encaminadas a modificar estos factores aparentes de riesgo que en otros contextos sí se han llegado a demostrar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis.* 2004; [44:779]
- 2) Beathard GA. Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol.* 1999 ;10: [1045-9]
- 3) Stevenson KB, Hannah EL, Lowder CA, Adcox MJ, Davidson RL, Mallea MC, et al Epidemiology of hemodialysis vascular access infection from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2002 ;39: [549-55]
- 4) Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S. Incidence of bloodstream infection in multicenter infection cohorts of hemodialysis patients. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, Canadian Hospital Epidemiology Committee. *Am J Infect Control.* 2004; [32:155]
- 5) Weijmer MC, Vervloet MG, Ter Wee PM. Compared to tunneled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunneled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19: [670- 7]
- 6) Albalade M, Perez R, De Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, et al. ¿Hemos olvidado lo más importante para prevenir las bacteriemias en pacientes portadores de catéter para HD? *Nefrología.*2010;3: [573-7]
- 7) Arribas P. Prevalencia de bacteriemias relacionadas con el catéter de hemodiálisis en una unidad hospitalaria. *Enferm Nefrol.*2013;16: [229-34]
- 8) Mokrzycki MH, Zhang M, Cohen H, Golestaneh L, Laut JM, Rosenberg SO. Tunnelled haemodialysis catheter bacteraemia: Risk factors for bacteraemia recurrence, infectious complications and mortality. 2006. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21: [1024–35]
- 9) García P, Payá E, Olivares R, Cotera A, Rodríguez J, Sanz M. Diagnóstico de las infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales. *Rev Chil Infect.* 2003; 20 (1): [41- 50]
- 10) Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int.*1999; 55: [1081- 90]
- 11) Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011; 79, [587– 98]
- 12) Vijayan A, Boyce JM. 100% de uso de procedimientos de control de infecciones en instalaciones de hemodiálisis. *CJASN.*2018,13 (4) [671-3]
- 13) Aguinada A, Del Pozo JL. Infección asociada a catéter en hemodiálisis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *NefroPlus.* 2011; 4(2): [1-10]
- 14) Silva T, De Marchi D, Mendes ML, Barretti P, Ponce D. Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis: A critical review. *Hemodialysis International.* 2014; 18: [15–23]
- 15) D'Agata EMC, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(6): [1038-8]
- 16) Miler LM, Clark E, Dipchand C, Hiremath S, Kappel J, Kiai M et al. Hemodialysis Tunneled Catheter-Related Infections. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;27;3
- 17) Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los cateteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(2): [115-24]
- 18) Zhang HH, Cortes-Penfield NW, Mandayam S, Niu J, Atmar RL, Wu E, et al. Dialysis Catheter-related Bloodstream Infections in Patients Receiving Hemodialysis on an Emergency-only Basis: A Retrospective Cohort Analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Mar;68(6): [1011-6]
- 19) Soi V, Moore CL, Kumbar L, Yee J. Prevention of catheter-related bloodstream infections in patients on hemodialysis: challenges and management strategies. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016; 9: [95-103]

- 20) 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*. 2017;37 (November): [1-193]
- 21) Crespo María, Ruiz MC, Gómez M, Crespo R. Las bacteriemias relacionadas con el catéter tunelizado de hemodiálisis y cuidados de enfermería. *Enferm Nefrol*. 2017; 20(4): [353-65]
- 22) Concepción D, Felizardo G, Moran J, Peters V, Shapiro S, Yu M. Guide to the Elimination of Infections in Hemodialysis. *Infection Control*. 2009. [1-58]
- 23) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. *CoreIntervenciones*. [Internet]. Georgia: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. 15 de Junio de 2016. [Consultado 18 de Octubre 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/core-interventions.html>
- 24) Schweiger A, Trevino S, Marschall J. Nosocomial infections in dialysis access. *Contrib Nephrol*. 2015;184: [205-21]
- 25) NFK/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis*. 2006;48 (Suppl 1): [176-273]
- 26) Crehuet I, Bernárdez MA. Aplicación de protocolos en enfermería: la mejor barrera contra las infecciones de los catéteres de hemodiálisis. *Enferm Nefrol*. 2018 Sep; 21(3): 263-268.
- 27) Beathard GA, Urbanes A. Infection associated with tunneled hemodialysis catheters. *Semin Dial*. 2008;21(6): [528-38]
- 28) Besarab A, Pandey R. Catheter management in hemodialysis patients: delivering adequate flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6: [227-34]
- 29) Onder AM, Chandar J, Coakley S, Francoeur D, Abitbol C, Zilleruelo G. Controlling exit site infections: does it decrease the incidence of catheter related bacteriemia in children on chronic hemodialysis. *Hemodial int*. 2009; 13: [11-8]
- 30) Akoh JA. Vascular Access Infections: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13: [324-32]
- 31) Cobo JL, Sainz RA, Vicente MY, Cepa H, Pelayo R, Menezo R, et al. Estudio comparativo de incidencia de bacteriemias relacionadas con el catéter de hemodiálisis: bioconectores frente a conexión directa. *Rev Soc Esp Nferm Nefrol*. 2011;14(4):[23]

Comparison of Lower and Upper Limb Remote Ischemic Preconditioning to Prevent Contrast-Induced Nephropathy: A Randomized Pilot Study with a Control Group

Comparación del precondicionamiento isquémico remoto de la extremidad inferior y superior para evitar la nefropatía inducida por el contraste: Un estudio piloto aleatorizado con un grupo control

Sami Uzun ¹, Egemen Cebeci ¹, Ozlem Dogan ², Tuba Elif Senel Ozler¹, Ozge Can², Gunduz Durmus ³, Namik Yigit ², Mehmet Mustafa Can ³, Savas Ozturk ¹

RESUMEN

No se ha demostrado adecuadamente el papel del precondicionamiento isquémico remoto (RIPC) en la prevención del desarrollo de nefropatía inducida por contraste (NIC) y si existe una diferencia entre los resultados de las aplicaciones de RIPC en las extremidades superiores o inferiores. Se incluyó a los pacientes sometidos a coronariografía por angina de pecho estable en este estudio piloto, aleatorizado, unicéntrico. Inscrimos al azar a un total de 168 pacientes en uno de los tres grupos (60 pacientes en el grupo de RIPC de miembros superiores, 58 pacientes en el grupo de RIPC de miembros inferiores, 50 pacientes en el grupo de control). De acuerdo con la Acute Kidney Injury Network (AKIN), NIC no se desarrolló en ningún paciente con RIPC y se desarrolló en el 6% de los controles (OR: 3,511, IC del 95%: 2,757-4,471, $p = 0,025$). Según las directrices de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR), la NIC se desarrolló en el 1,7% de los pacientes con RIPC y en el 8% de los controles ($p = 0,065$). Se encontró que los niveles de creatinina aumentaron en el grupo de control y disminuyeron en los grupos de RIPC (línea de base: $0,81 \pm 0,19$ mg / dL y $0,86 \pm 0,25$ mg / dL y control: $0,76 \pm 0,17$ mg / dL y $0,91 \pm 0,36$ mg / dL, $p < 0,001$). Cuando se compararon los resultados de RIPC

de miembros superiores e inferiores, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de NIC. En análisis multivariado descubrimos que la TFGe basal, la presión arterial media basal, el volumen del agente de contraste y la RIPC se asociaron de forma independiente con el desarrollo de NIC. La RIPC es un método prácticamente útil en la prevención de NIC en pacientes sometidos a coronariografía. Las aplicaciones de RIPC de miembros superiores o inferiores parecen tener un efecto similar.

PALABRAS CLAVE: Injuria renal aguda; lesión por isquemia-reperfusión; precondicionamiento isquémico remoto; nefropatía por contraste; angiografía coronaria.

ABSTRACT

Background: The role of remote ischemic preconditioning (RIPC) in preventing the development of contrast-induced nephropathy (CIN) and whether there is a difference between the results of applications of RIPC to the upper or lower extremities has not been adequately demonstrated. **Methods:** We included the patients who underwent coronary angiography due to stable angina pectoris in this single center, randomized, pilot study. We randomly enrolled a total

1) Department of Nephrology, Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

2) Department of Internal Disease, Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

3) Department of Cardiology, Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Correspondencia:
Sami Uzun
ORCID:
0000-0002-7843-164X
drsamiuzun@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-06-2022
Corregido: 21-09-2022
Aceptado: 27-09-2022

of 168 patients in one of three groups (60 patients in the upper limb RIPC group, 58 patients in the lower limb RIPC group, and 50 patients in the control group). **Results:** According to the Acute Kidney Injury Network (AKIN), CIN did not develop in any RIPC patients and developed in 6% of controls (OR: 3.511, 95% CI: 2.757-4.471, $p=0.025$). According to the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines, CIN developed in 1.7% of RIPC patients and 8% of controls ($p=0.065$). It was found that creatinine levels increased in the control group and decreased in the RIPC groups (baseline: 0.81 ± 0.19 mg/dL and 0.86 ± 0.25 mg/dL and control: 0.76 ± 0.17 mg/dL and 0.91 ± 0.36 mg/dL, $p < 0.001$). When the upper and lower limb RIPC results were compared, there was no statistically significant difference in the incidence of CIN. In multivariate analyses we found out that baseline eGFR, baseline mean blood pressure, contrast agent volume, and RIPC were independently associated with the development of CIN. **Conclusions:** RIPC is a practically useful method in preventing CIN in patients undergoing coronary angiography. Upper or lower-limb RIPC applications seem to have a similar effect.

KEYWORDS: Acute kidney injury; ischemia-reperfusion injury; remote ischemic preconditioning; contrast-induced nephropathy; coronary angiography

INTRODUCTION

Contrast-induced nephropathy (CIN) may develop after coronary angiography due to intravascular administration of iodinated contrast agents in susceptible individuals. In the United States, approximately one million coronary angiographies are performed annually, and this number is about 335,000 per year in our country^(1,2). The incidence of CIN has been reported to be lower than 3% in patients with normal renal function; however, this rate rises to 12-40% in the presence of additional risk factors^(3,4). CIN is the third most common cause of hospital-acquired acute kidney injury (AKI)⁽⁵⁾.

Although there is a high level of quality evidence related to intravenous hydration, the use of non-ionic, low-osmolar, or iso-osmolar contrast

agents, there are also applications with lower levels of evidence such as the use of oral n-acetylcysteine and high-dose statin in preventing CIN^(6,8).

Remote ischemic preconditioning (RIPC) is a non-invasive, easy-to-apply, and inexpensive method with few side effects used to protect a remote organ or tissue from a prolonged episode of ischemia/reperfusion injury via applying one or more brief episodes of ischemia to an organ or tissue. Since 1986, RIPC application has been shown to reduce organ damage in several studies^(9,14). RIPC is thought to protect by activating various anti-inflammatory, antioxidant, neuronal, and humoral pathways⁽¹⁵⁾. However, its mechanism has not been clarified yet.

Although RIPC can be an effective tool to protect kidneys from ischemic injury based on experimental and clinical evidence, the ideal areas of application (arm, leg, internal organ) have not been clarified yet. Wever KE. et al. demonstrated that bilateral RIPC was more effective than unilateral RIPC in an animal experiment, but clinical trials in humans have not been conducted⁽¹⁶⁾. Therefore, we compared alterations in renal functions and the rate of development of CIN after coronary angiography by applying RIPC in the lower and upper limbs of patients undergoing coronary angiography due to stable angina pectoris.

METHODS

Study Population

We started this single center, randomized controlled, and prospective pilot study after obtaining approval from the University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital Ethics Committee (approval number:406/19.10.2016).

We included the patients who underwent coronary angiography because of stable angina pectoris, who were over 18 years of age, and provided written informed consent. The exclusion criteria were as follows: acute myocardial infarction within the last 7 days, clinical signs of unstable angina pectoris, patients who were administered intravenous or intra-arterial contrast agent within the last 4 weeks, AKI in the last three months, pregnant women, patients having peripheral vascular disease affecting the upper or lower extremity, any advanced systemic disease, a recent history of nephrotoxic drug use

or diuretic use, patients who were administered contrast agent below 30 ml were excluded.

A total of 168 adult patients who gave informed consent and underwent coronary angiography due to stable angina pectoris in the Cardiology Clinic at Haseki Training and Research Hospital were enrolled in the study. We randomized patients to RIPC groups (arm, leg, and control group) according to the order in which they came to the coronary angiography unit. 60 patients were randomized to the upper limb group, 58 patients to the lower limb group, and 50 patients to the control group.

Application of Research and Data Collection:

All demographic features of patients were recorded. We asked the patients not to consume tea/coffee and smoke at least 30 minutes before the measurement, blood samples were taken, and we placed them in a quiet environment to rest for half an hour and measure blood pressure. We divided the patients into 4 categories according to the Mehran risk score used for the prediction of CIN after percutaneous coronary intervention. Mehran risk score is a scoring system based on 8 variables: age >75 years, hypotension, intra-aortic balloon pump, congestive heart failure, chronic kidney disease, diabetes, anemia, and volume of contrast. A score of 0-5 was scored as a low risk, a score of 6-10 was grouped as moderate risk, a score of 11-15 was grouped as high risk and, a score of 16 or above was grouped as a very high-risk group 17. Patients who had a high risk for developing CIN according to the Mehran score were given 1 mL/kg/h intravenous isotonic saline for a total of 12 hours, 6 hours before and 6 hours after the procedure.

RIPC Application: We randomized patients to RIPC groups (arm, leg, and control group) according to the order in which they came to the coronary angiography unit. The blood pressure was measured on both arms and legs with the correct size cuff according to the manufacturer's instructions. The thigh was used for the lower extremity and the arm was used for the upper extremity. The dominant limb was preferred for the extremity to be used. RIPC consisted of 3 cycles of 5-minute inflation of a blood pressure cuff to 50 mmHg above the resting systolic arterial blood pressure to one lower extremity or upper

extremity followed by 5-minute reperfusion with the cuff deflated 18. In the control group, the cuff was applied to the patient's dominant arm but the inflation process was not performed.

Coronary Angiography: The physicians, who were blinded to the study groups, performed all coronary angiography procedures according to the standard using Iohexol (KOPAQ) non-ionic low-osmolar contrast agent. The volume of contrast agent used during the procedure was recorded in mL, by obtaining information from the physician performing coronary angiography. The time between the end of the RIPC procedure and the beginning of the coronary angiography was between 10 and 45 minutes.

Follow-up and Definitions: Within 48-72th hours after the procedure, we measured serum creatinine levels of all patients, inpatients at the hospital while other patients were called from home. Δ percent in creatinine levels of patients were calculated with the formula (48-72th hours creatinine / initial creatinine x 100).

According to the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on contrast agents, an increase in serum creatinine by more than 25% or 0.5 mg/dL indicates CIN. Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria defined contrast-induced AKI as an increase in serum creatinine by more than 0.3 mg/dL and/or 50% from baseline^(19,20). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by the modification of diet in renal disease (MDRD) using the formula⁽²¹⁾.

The primary outcome of our study was to compare the rate of prevention of CIN between lower limb and upper limb RIPC. Secondary outcomes were as follows: To evaluate the rate of CIN and prevention of CIN using RIPC compared to the control group, the effect of RIPC on Δ creatinine levels, duration of hospitalization, myocardial infarction status during the procedure and on mortality during hospitalization as well side effects associated with RIPC.

STATISTICAL ANALYSIS

The analyses were performed by using the SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 20.0, SPSS Inc, Chicago Illinois, USA). Descriptive statistics; numbers and percentages were given for categorical

variables and mean and standard deviation for numerical variables. The Chi-square test was used for the comparison of the ratios between the groups. The independent sample t-test was used for the comparisons between the two independent groups when the numerical variables provided the normal distribution and Student's t-test was used for the dependent groups if the normal distribution condition was provided. Comparisons between three independent groups were performed by ANOVA test when the numerical variables provided the normal distribution condition. The independent predictors of CIN were evaluated using multivariate Binary regression analyses. The Binary logistic models included demographic and clinical parameters that suggested a potential effect on the development of CIN in univariate analyses. The statistically significant independent predictors of CIN were determined by the Binary regression using the "enter method". A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline Data

The study was completed with 168 adult patients (60 patients to upper limb RIPC, 58 patients to lower limb RIPC, and 50 patients to control group) with a mean age of 59.6 ± 9.1 years; 15 of 183 patients were excluded from the study because it could not be obtained a control blood sample; 95 (56.5%) patients were male. The median Mehran risk score was 4 (IQR 1-5) and the mean was 3.5 ± 2.5 . According to the Mehran risk score, 135 (80.4%) patients belonged to the low-risk, 31 (18.5%) to moderate-risk, and 2 (1.2%) to the high-risk category. No patient was having a very high risk for CIN. The median duration between RIPC and coronary angiography was 20 (IQR 15-30) minutes and the median dose of intravenously administered contrast medium was 80 (IQR 50-100) mL.

Remote Ischemic Preconditioning versus Control

RIPC was performed in 118 of 168 patients and 50 patients served as controls. Data of the patients before and after the procedure are given in **Table 1**. Using the ESUR criteria, AKI

incidence was found in 1.7% of 118 patients who underwent RIPC, while 8% of patients in the control group (OR: 5.053; 95% CI: 0.893-28.488; $p=0.065$). According to the AKIN criteria, none of the 118 patients who underwent RIPC had CIN whereas, in the control group, AKI developed in 6% of patients. (OR: 3.511; 95% CI: 2.757-4.471; $p=0.025$). Also, serum creatinine levels at the 48-72th hours after coronary angiography were significantly higher in controls than in RIPC patients ($p=0.001$). Creatinine levels were increased by 32% and 54% of RIPC patients and controls, respectively ($p=0.008$). No complication was observed during RIPC except pain and tingling in the extremity. (**Tabla 1-pág. 300**)

Upper Limb versus Lower Limb

The mean inflation pressure in patients who underwent upper limb RIPC was 182 ± 16 mmHg and the mean inflation pressure in patients who underwent lower limb RIPC was 203 ± 12 mmHg. **Table 2** shows the comparison of the general characteristics of patients who underwent upper limb RIPC, lower limb RIPC and patients without RIPC as the control group. (**Tabla 2-pág. 301**)

Mehran scores and eGFR before coronary angiography were found to be similar between lower and upper-limb RIPC patients and controls. While 48 (80%) of upper limb RIPC patients had a lower risk of developing CIN according to the Mehran score, this rate was 79.3% and 82% in lower limb RIPC patients and controls, respectively ($p = 0.937$) (**Figure 1- pág 301**).

When the three groups were compared with each other, there was no significant difference in the duration of hospitalization. The 48-72th hour serum creatinine level in the control group was significantly higher than in the other two groups, however, there was no significant difference between lower limb and upper limb RIPC patients ($p=0.003$ and $p=0.935$, respectively). According to the ESUR guideline, there was no significant difference in the development of CIN between the three groups ($p=0.082$). However, when we compared according to the AKIN criteria, the incidence of CIN was significantly higher in the control group than in the other two groups;

the rates were similar between lower limb and upper limb RIPC patients ($p=0.027$ and $p<0.99$, respectively). When the creatinine levels in the three groups were compared with the baseline values, the mean creatinine level was found to be

increased in the control group and decreased in the other two groups ($p<0.001$) (**Figure 2**). Also, the percentage of creatinine change after lower limb and upper limb RIPC was similar ($p=0.322$). (**Figure 2- pág. 302**)

Table 1: Comparison of data of the patients and the control group before and after RIPC

	RIPC (n=118)	Control (n=50)	P
Female gender, n (%)	53 (44.9)	20 (40)	0.557
Age (years), mean±st.dev	59.7±8.8	59.4±9.8	0.847
Mean arterial pressure (mm Hg)	95±10	91±10	0.016
Diabetes mellitus, n (%)	40 (33.9)	12 (24)	0.204
Hypertension, n (%)	76 (64.4)	31 (62)	0.767
Ischemic heart disease, n (%)	49 (41.5)	22 (44)	0.767
Heart failure, n (%)	6 (5.1)	0	0.104
Smoking status, n (%)	24 (20.3)	10 (20)	0.960
ACEi/ARB use, n (%)	50 (42.4)	21 (42)	0.964
Statin use, n (%)	29 (24.6)	7 (14)	0.127
Mehran score, mean±st.dev	3.4±2.3	3.7±2.7	0.600
Hemoglobin before RIPC (g/dL)	13.6±1.7	13.0±1.7	0.051
Hematocrit before RIPC (%)	40.3±4.9	38.7±4.5	0.046
Serum urea before RIPC (mg/dL)	32.5±10.4	37.2±16.9	0.085
Serum creatinine before RIPC (mg/dL)	0.81±0.19	0.86±0.25	0.239
eGFR (ml/min/1.73 m ²), mean±st.dev	95±22	93±28	0.706
Contrast volume (mL), mean±st.dev	86±43	76±36	0.115
Duration of hospitalization (day) , mean±st.dev	1.2±0.8	1.1±0.7	0.474
48-72 nd serum creatinine (mg/dL), mean±st.dev	0.76±0.17	0.91±0.36	0.001
Δ Creatinine (%), mean±st.dev	-4.5±14.1	6.8±25	<0.001
Acute kidney injury, n (%)			
According to ESUR guideline	2 (1.7)	4 (8)	0.065
According to AKIN criteria	0 (0)	3 (6)	0.025

RIPC: remote ischemic preconditioning; **ACEi:** angiotensin-converting enzyme inhibitor, **ARB:** angiotensin receptor blocker; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **ESUR:** European Society of Urogenital Radiology; **AKIN:** Acute Kidney Injury Network

Table 2: Comparison of data of the RIPC applied to patients on upper and lower extremities and the control group.

	Upper extremity RIPC (n=60)	Lower extremity RIPC (n=58)	Control (n=50)	P
Female gender, n (%)	31 (51.7)	22 (37.9)	20 (40)	0.271
Age (years) , mean±st.dev	59.7±8.9	60.3±8.7	59.4±9.8	0.881
Mean arterial pressure (mm Hg)	95±12	95±9	91±10	0.063
Diabetes mellitus, n (%)	18 (30)	22 (37.9)	12 (24)	0.290
Hypertension, n (%)	39 (65)	37 (63.8)	31 (62)	0.948
Ischemic heart disease, n (%)	25 (41.7)	24 (41.4)	22 (44)	0.956
Heart failure, n (%)	3 (5)	3 (5.2)	0 (0)	0.267
Smoking status, n (%)	18 (30)	6 (10.3)	10 (20)	0.029
ACEi/ARB use, n (%)	29 (43.7)	21 (36.2)	21 (42)	0.411
Statin use, n (%)	13 (21.7)	16 (27.6)	7 (14)	0.229
Mehran score, mean±st.dev	3.4±2.3	3.5±2.4	3.7±2.7	0.836
Hematocrit before RIPC (%)	40.6±5.1	40.0±4.7	38.7±4.5	0.121
Serum urea before RIPC (mg/dL)	33.6±10.4	32.2±9.3	37.2±16.9	0.141
Serum creatinine before RIPC (mg/dL), mean±st.dev	0.80±0.21	0.82±0.17	0.86±0.25	0.367
eGFR (mL/min/1.73 m ²), mean±st.dev	95±23	94±21	93±28	0.897
Contrast volume (mL), mean±st.dev	87±46	85±40	76±36	0.321
Duration of hospitalization (day)	1.3±1.1	1.0±0.2	1.1±0.7	0.08
48-72 th serum creatinine (mg/dL)	0.77±0.19	0.76±0.16	0.91±0.36	0.003
Δ Creatinine (%), mean±st.dev	-2.2±14.9	-6.9±12.9	6.8±25	<0.001
Acute kidney injury, n (%)				
According to ESUR guideline	2 (3.3)	0 (0)	4 (8)	0.082
According to AKIN criteria	0 (0)	0 (0)	3 (6)	0.027

RIPC: Remote ischemic preconditioning; **ACEi:** angiotensin-converting enzyme inhibitor, **ARB:** angiotensin receptor blocker; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **ESUR:** European Society of Urogenital Radiology; **AKIN:** Acute Kidney Injury Network

Figure 1: Category of Mehran scores before coronary angiography in lower and upper limb RIPC patients and controls. According to the Mehran score, there was no significant difference between the groups employing the development of CIN before coronary angiography (p=0.937).

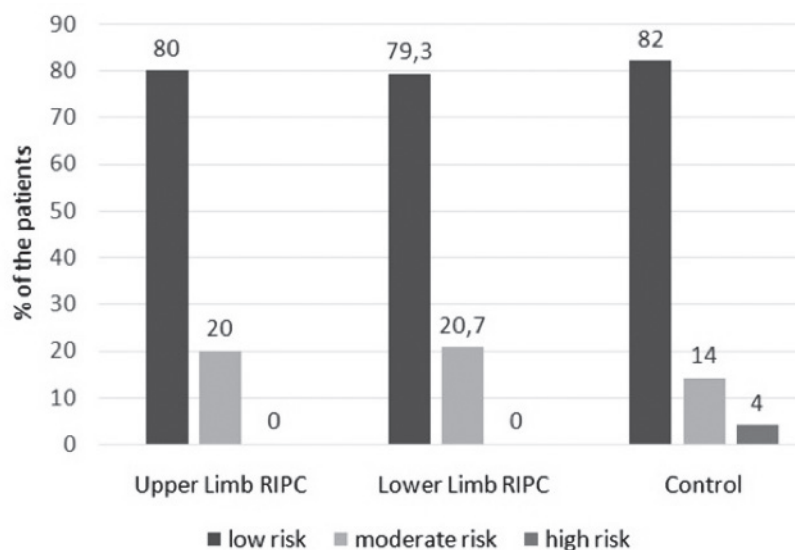
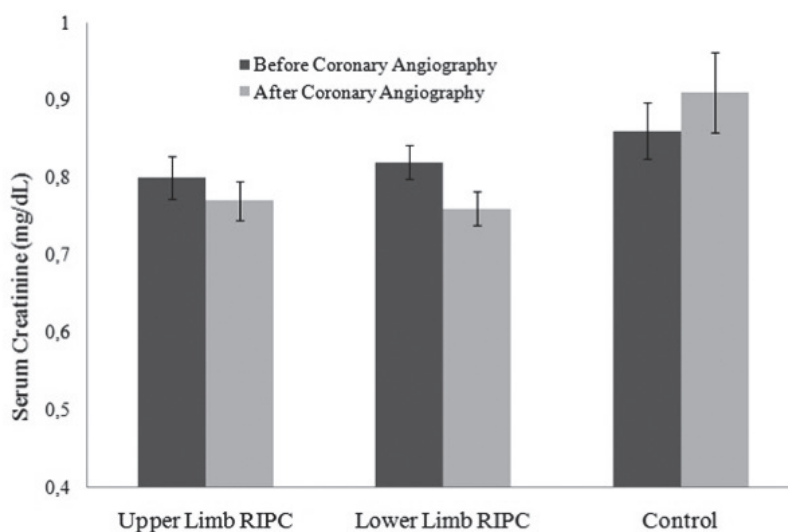


Figure 2: The creatinine levels before and after coronary angiography in lower and upper limb RIPC patients and controls. The mean creatinine level was found to be increased in the control group and decreased in the other two groups compared with the baseline values ($p < 0.001$)



In **Table 3**, we also presented the characteristics and laboratory data of the patients with the development of CIN according to the ESUR criteria. The only significant difference between patients who developed CIN and those who did not was the application of RIPC. (**Table 3-pág. 303**)

We performed a multivariate analysis to reveal independent factors related to the development of

CIN using a regression model including age, gender, baseline eGFR and hematocrit, mean baseline blood pressure (BP), Mehran score category (medium or high risk vs. low risk), RIPC, and contrast agent volume and found out that baseline eGFR and mean blood pressure, contrast agent volume and, RIPC application were independently associated with the development of CIN (**Table 4**)

Table 4: Multivariate analysis of the factors for contrast-induced nephropathy.

	P	OR	95% CI for OR	
			Lower	Upper
Age (year)	0.065	1.216	0.988	1.497
Gender (male vs. female)	0.773	0.716	0.074	6.891
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.041	1.091	1.004	1.185
Baseline hematocrite (%)	0.090	0.779	0.585	1.039
Mean Baseline BP (mmHg)	0.028	1.364	1.034	1.799
Mehran Score*	0.359	0.215	0.008	5.748
RIPC application	0.031	0.001	0.001	0.530
Contrast agent volume (ml)	0.027	0.916	0.848	0.990

eGFR: Estimated glomerular filtration rate; **RIPC:** remote ischemic preconditioning. *The regression model included age, gender, baseline eGFR and hematocrit, mean baseline blood pressure (BP), Mehran score category (medium or high risk vs. low risk), RIPC application, and contrast agent volume that were given to the patients.*

Table 3: The characteristics and lab values of the patients according to the development of contrast-induced nephropathy (CIN) defined by ESUR. We considered CIN as an increase in baseline serum creatinine greater than 0.5mg / dL or greater than 25% in control samples taken 48-72 hours after coronary angiography.

	Contrast Nephropathy		Total (n:168)
	No (n:162)	Yes (n:6)	
Demographics, comorbidities, medications			
Age (year), median (IQR)	60.5(54.0-65.0)	57(52.0-73.0)	60.5(53.0-65.5)
Gender (female/male), n (%)	70(43.2)/ 92(56.8)	3(50.0)/ 3(50.0)	73(43.5)
Hypertension, n(%)	102(63.0)	5(83.3)	107(63.7)
Diabetes mellitus, n(%)	50(30.9)	2(33.3)	52(31.0)
Congestive heart failure, n(%)	6(3.7)	0(0)	6(3.6)
Ischemic heart disease, n(%)	70(43.2)	1(16.7)	71(42.3)
Peripheral arterial disease, n(%)	0(0)	0(0)	0(0)
Cerebrovascular disease, n(%)	3(1.9)	0(0)	3(1.8)
Chronic kidney disease, n(%)	3(1.9)	0(0)	3(1.8)
Smoking habitus. n(%)	Current smoker	1(16.7)	34(20.2)
	Never smoked	55(34.0)	59(35.1)
	Quit smoking	74(45.7)	75(44.6)
ACEi-ARB Use. n(%)	68(42.0)	3(50.0)	71(42.3)
Mean BP (mmHg), median (IQR)	101.7 (86.7-106.7)	93.3(86.7-100.0)	93.3(86.7-103.3)
Labs			
Urea (mg/dL), median (IQR)	33.4(20.3-36.5)	31.55(26.9-40.1)	31.55(26.9-40.1)
Creatinine (mg/dl) , median (IQR)	0.62(0.5-0.9)	0.825(0.7-1.0)	0.815(.7-9)
Baseline eGFR (ml/min/1.73m ²) , median (IQR)	125(91.0-137.0)	94(77.0-108.0)	94.5(77.0-108.0)
*Control creatinine (mg/dl), median (IQR)	0.89(0.8-1.1)	0.775(0.7-9)	0.79(.7-9)
*D creatinine (%), median (IQR)	41.4 (33.8-82.0)	-3.8(-10.5-4.3)	-3.4(-10.3-5.6)
Hemoglobin (g/dL), median (IQR)	12.3(10.9-12.9)	13.7(12.4-14.8)	13.7(12.4-14.8)
Hematocrit (%), median (IQR)	36(32.4-37.9)	40.9(37.0-43.7)	40.7(37.0-43.7)
Procedure parameters			
Contrast agent volume (ml) , median (IQR)	50(30.0-50.0)	80(50.0-100.0)	80(50.0-100.0)
Mehran Score Category. n(%)	Low	4(66.7)	135(80.4)
	Medium	29(17.9)	31(18.5)
	High	2(1.2)	2(1.2)
*RIPC Application. n(%)	No	4(66.7)	50(29.8)
	Yes	116(71.6)	118(70.2)
RIBC group. n(%)	Arm	2(33.3)	60(35.7)
	Leg	58(35.8)	58(34.5)
	Control	46(28.4)	50(29.8)

ESUR: European Society of Urogenital Radiology, **ACEi:** angiotensin-converting enzyme inhibitor, **ARB:** angiotensin receptor blocker; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **RIPC:** remote ischemic preconditioning; **IQR:** Inter quantile range *p<0.005

DISCUSSION

The kidney which is particularly susceptible to ischemic injury with its high energy requirements and the complex microvascular network is one of the major organs used in RIPC's clinical practice. Although experimental and clinical evidence suggest that RIPC can be an effective way to protect kidneys from ischemic injury, the fact that the ideal areas of application of the method (arm, leg, internal organs) have not been clarified is an important deficiency in this issue. In our study, we demonstrated that RIPC may be an effective method in preventing CIN after coronary angiography. But we did not find any difference between the RIPC application sites (arm vs. leg). The fact that there has been no study comparing the application site for this method makes our study valuable.

In our study, the incidence of AKI was found to be 3.6% and the most important reason for this low rate may be the fact that 80% of patients in our patient group were in the low-risk group according to the Mehran score. In our study, only two patients were in the high-risk group and two patients had premedication (i.v. hydration) and AKI did not develop in these patients. AKI was seen in 1.7% of RIPC patients and 8% of controls. In addition, creatinine levels after the procedure were significantly lower in RIPC patients than in controls. The percentage of creatinine change after the procedure was also higher in the control group. In multivariate analysis, RIPC was found to be an independent factor affecting the development of CIN. All of these results suggest that preoperative RIPC may be an effective method for the prevention of CIN developing after coronary angiography in low- and medium-risk groups of patients. First, in 1986, Murry et al. described the cardioprotective effect of short ischemic attacks after prolonged ischemia in dogs and revealed that it can be used effectively in different organs 9. In the RenPro-Trial study, Er et al. showed that RIPC dramatically decreased the risk of CIN after invasive coronary intervention in patients with chronic kidney disease who had a high Mehran score (12% in the RIPC group, 40% in the control group, $p=0.002$) 10. In a study conducted by Deftereos et al., it was observed that RIPC decreased CIN after coronary angiography in patients with a median Mehran score of 10 (12.4% in the RIPC group, 29.5% in the control group;

$p=0.002$) (11). Yamanaka et al. also found a low rate of CIN after coronary angiography in patients with a mean Mehran risk score of 7.8 ± 6.0 and 7.4 ± 5.7 and reported that the incidence of CIN was 10% in the RIPC group and 36% in the control group ($p=0.003$) (12). Recently, two randomized controlled studies and meta-analysis reported that RIPC after percutaneous coronary intervention significantly reduced the incidence of AKI (12,14,22). Although there have been randomized controlled trials showing RIPC to be an effective method of preventing CIN after coronary angiography in risky patient groups, there are also some studies that did not have favorable results about RIPC application to prevent CIN. In their study, Arash Gholoobi et al. reported that there was no significant difference in the incidence of CIN between RIPC patients and controls and that adequate fluid therapy was still the most effective method of prevention of CIN (23). There are also meta-analysis showing the same conclusion (24). Menting et al. reported that RIPC application was ineffective in preventing CIN but in subgroup analysis, it was found to be effective, especially in patients whose Mehran risk score was 11 and above (25). In a meta-analysis in which the results of nine recent studies were evaluated, it was reported that RIPC may be effective in preventing CIN (6.5% in RIPC, 13.5% in the control group (RR 0.430, 95% CI 0.286–0.648; $p=0.000$) (26). In our study, the incidence of CIN was found to be lower in RIPC patients than in controls (according to the ESUR criteria, 1.7% in RIPC and 8% in controls, OR: 5.053; 95% CI: 0.893-28.488; $p=0.065$ and, according to AKIN criteria, 0% in RIPC and 6% in controls OR: 3.511; 95% CI: 2.757-4.471; $p=0.025$). While pre-operative creatinine levels were similar between both groups, post-operative creatinine level was significantly higher in the control group (0.76 ± 0.17 mg/dL in RIPC groups and 0.91 ± 0.36 mg/dL in controls; $p=0.001$). In addition, creatinine levels in RIPC patients decreased by $-4.5 \pm 14.1\%$ compared to baseline, whereas creatinine levels increased by $6.8 \pm 25\%$ compared to baseline in the control group ($p<0.001$). All of these results suggest that RIPC may be an effective method to prevent CIN after coronary angiography in patients in low- or moderate-risk groups according to the Mehran score.

The most important point that confuses the mind about the clinical application of the

RIPC method in routine practice is the lack of a standardized optimal protocol for the delivery of RIPC. Different results between studies cause problems in comparison. In a meta-analysis performed by Hu et al., in 22 of the 30 studies included in the study, RIPC was done in the upper limb, in the lower limb in 5, and both upper and lower limbs in 1, and the iliac artery was clamped in two studies ⁽²⁶⁾. In our study, we compared the results of lower and upper limb RIPC and we found similar creatinine levels after lower limb and upper limb RIPC ($p=0.935$). The ratio of AKI development and the percentage of change in creatinine levels after RIPC administration to the arm and the leg was similar ($p=0.322$). These results have shown that lower limb and upper limb RIPC had similar efficacy in preventing CIN.

Since the benefit of RIPC has been reported to be more prominent in high-risk patients in previous studies, we assume that our study includes low- and medium-risk patients and revealing the effectiveness of the method in these patient groups may contribute to further studies. In this way, we aimed to show that this application may be widely used for preventing CIN in all patients undergoing coronary angiography. However, being non-invasive, cheap, and easy to apply differs RIPC from other recommendations. The absence of any side effects rather than pain and tingling is also an important advantage.

The main limitation of our study was a single-center pilot study. Because the primary objective of the study was the comparison of the upper and lower extremities, to reduce the effect of other variables to standardize the method, our study was planned as a single center. Second, as this was a pilot study, the number of patients was limited and therefore these findings should be confirmed in a larger prospective study.

As a result, RIPC is a non-invasive method that can be applied easily without serious side effects. It is especially useful in preventing CIN in low or medium-risk groups. Applying RIPC on the leg or arm has a similar effect. Studies on the effectiveness of RIPC application in patient groups with high CIN risk are needed.

BIBLIOGRAPHY

1) Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et

al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee: Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 133: 447-454. DOI:10.1161/CIR.0000000000000366.

- 2) Yücel Balbay, Selim Bener, Taner Kaygusuz, Serkan Çay, Erdoğan İlkay. Koroner revaskülarizasyon (Dünya ve Türkiye örnekleri). *Arch Turk Soc Cardiol* 2014; 42: 245-252. DOI: 10.5543/TKDA.2014.49765.
- 3) Jurado-Román A, Hernández-Hernández F, García-Tejada J, Granda-Nistal C, Molina J, Velázquez M, et al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.*2015; 115: 1174-1178. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.004.
- 4) Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med.*1989; 320:143-149. DOI: 10.1056/NEJM198901193200303.
- 5) Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 930-936. DOI: 10.1053/ajkd.2002.32766.
- 6) Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med.* 2007; 5: 32. DOI: 10.1186/1741-7015-5-32.
- 7) Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 71-79. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.105.
- 8) Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837-2842. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146396.19081.73.
- 9) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136. DOI: 10.1161/01.cir.74.5.1124.
- 10) Er F, Nia AM, Dopp H, Hellmich M, Dahlem KM, Caglayan E, et al. Ischemic preconditioning for

- prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation* 2012; 126: 296-303. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096370.
- 11) Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, et al. Renoprotective effect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1949-1955. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.023.
 - 12) Yamanaka T, Kawai Y, Miyoshi T, Mima T, Takagaki K, Tsukuda S, et al. Remote ischemic preconditioning reduces contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2015; 178: 136-141. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.135.
 - 13) Zhou F, Song W, Wang Z, Yin L, Yang S, Yang F, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with the acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: 9579. DOI: 10.1097/MD.0000000000009579.
 - 14) Moretti C, Cerrato E, Cavallero E, Lin S, Rossi ML, Picchi A, et al. The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS CardioGroup I): A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2018; 257: 1-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.033.
 - 15) Zarbock A, Kellum JA. Remote Ischemic Preconditioning and Protection of the Kidney--A Novel Therapeutic Option. *Crit Care Med*. 2016; 44: 607-616. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001381.
 - 16) Wever KE, Warlé MC, Wagener FA, van der Hoorn JW, Masereeuw R, van der Vliet JA, et al. Remote ischaemic preconditioning by brief hind limb ischaemia protects against renal ischaemia-reperfusion injury: the role of adenosine. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 3108-3117. DOI: 10.1093/ndt/gfr103.
 - 17) Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1393-1399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
 - 18) Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. RenalRIPC Investigators. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 2133-2141. DOI: 10.1001/jama.2015.4189.
 - 19) Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol*. 2003; 76: 513-518. DOI: 10.1259/bjr/26964464.
 - 20) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11: R31, DOI: 10.1186/cc5713.
 - 21) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 247-254. DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004.
 - 22) Deng J, Lu Y, Ou J, Shao X, Wang X, Xie H. Remote Ischemic Preconditioning Reduces the Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Moderate Renal Impairment Undergoing Percutaneous Coronary Angiography: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2020; 45: 549-564. DOI: 10.1159/000507330.
 - 23) Gholoobi A, Sajjadi SM, Shabestari MM, Eshraghi A, Shamloo AS. The Impact of Remote Ischemic Pre-Conditioning on Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography and Angioplasty: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Electron Physician* 2015; 7: 1557-1565. DOI: 10.19082/1557.
 - 24) Stokfisz K, Ledakowicz-Polak A, Kidawa M, Zielinska M. Remote Ischemic Preconditioning and Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Clinical Trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020; 93: 100599. DOI: 10.1016/j.curtheres.2020.100599.
 - 25) Menting TP, Sterenborg TB, de Waal Y, Donders R, Wever KE, Lemson MS, Et al. Remote Ischemic Preconditioning to Reduce Contrast-Induced Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 50: 527-532. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.04.002.
 - 26) Hu J, Liu S, Jia P, Xu X, Song N, Zhang T, et al. Protection of remote ischemic preconditioning against acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016 Apr 20;20(1):111Hu J, Liu S, Jia P et al. Protection of remote ischemic preconditioning against acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 20: 111. DOI: 10.1186/s13054-016-1272-y.

Vascular endothelial dysfunction in renal replacement therapy modalities

La disfunción vascular endotelial en las distintas terapias de reemplazo renal

Zeynep Nagehan Yuruk Yildirim ¹, Bagdagul Aksu ², Asuman Gedikbasi ³, Ayse Agbas ⁴, Cemile Pehlivanoglu ⁵, Ozde Nisa Turkkan ⁶, Ahmet Nayir ⁷, Sevinc Emre ⁸, Alev Yilmaz ⁹

RESUMEN

Introducción: La disfunción vascular endotelial (DVE) es una causa importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular en la fase final de enfermedades renales (ESRD). La endotelina 1 (ET-1) y el óxido nítrico (NO) son sustancias vasoactivas que son afectadas en la ESRD. El objetivo de este estudio es comparar los niveles de suero ET-1 y NO entre receptores de trasplantes de riñón (grupo RTx) y en pacientes que reciben hemodiálisis (grupo HD), hemodiafiltración on line (grupo HDF) así como diálisis peritoneal (grupo PD). **Material y métodos:** Cuarenta y un pacientes, así como veinticinco niños sanos participaron en este estudio. Los niveles del suero ET-1 y NO fueron medidos por ELISA para todos los pacientes en cada control. Los síntomas intradialíticos y

el monitoreo ambulatorio de la presión sanguínea fueron evaluados en los grupos HD y HDF. **Resultados:** Cuando los grupos de pacientes fueron comparados de forma separada con el grupo de control, los niveles de ET-1 y NO fueron más elevados en estos grupos de pacientes ($p=0.0001$). El nivel medio de ET-1 era más bajo en el grupo RTx que en el HDF ($p=0.02$) mientras que no eran diferentes a aquellos relativos a los grupos PD y HD (343.555ng/l, 593.717ng/l, 546.343ng/l and 589.944ng/l; respectivamente). El grupo RTx tuvo el nivel más bajo en suero de ET-1 y NO en comparación con los grupos PD y HD/HDF, aunque la diferencia no reviste importancia estadística. Los niveles séricos medios de NO no presentaban diferencias entre los grupos HD, HDF, PD y RTx (590.237 μ mol/l,

Correspondencia:
Bagdagul Aksu
ORCID:
0000-0003-3274-8024
bagdagul@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-12-2021
Corregido: 21-10-2022
Aceptado: 25-10-2022

1) MD, Associate Professor, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, 34390 Istanbul, Turkey and Istanbul University, Institute of Child Health, Istanbul, Turkey

2) MD, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey and Istanbul University, Institute of Child Health, Istanbul, Turkey.

3) MD, Associated Professor, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nutrition and Metabolism, Istanbul, Turkey and Institute of Child Health, Department of Pediatric Basic Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

4) MD, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey.

5) MD, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey.

6) MD, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey.

7) MD, Professor, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey and Istanbul University, Institute of Child Health, Istanbul, Turkey.

8) MD, Professor, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey and Istanbul University, Institute of Child Health, Istanbul, Turkey.

9) MD, Professor, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey and Istanbul University, Institute of Child Health, Istanbul, Turkey.

563.084 μ mol/l, 582.433 μ mol/l, 438.268 μ mol/l; respectivamente). Los niveles de ET-1 estaban correlacionados negativamente con los niveles de eGFR, hemoglobina y de calcio sérico, así como correlacionados positivamente con los niveles de PTH. **Conclusión:** Los resultados de este estudio sugieren que la DVE continúa en aquellos pacientes receptores de diferentes terapias de reemplazo renal. Por tanto, concluimos que el trasplante de riñón es una mejor opción comparado con otras modalidades de tratamiento dado que el grupo RTx ha presentado niveles más bajos de ET-1 y NO.

PALABRAS CLAVE: Endotelina-1, óxido nítrico, terapia de reemplazo renal, disfunción vascular endotelial.

ABSTRACT

Introduction: Vascular endothelial dysfunction (VED) is an important cause of cardiovascular morbidity and mortality in end-stage renal disease (ESRD). Endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) are vasoactive substances that are affected in ESRD. **Objectives:** The study aimed to compare serum ET-1 and NO levels in renal transplant recipients (RTx group) and patients receiving hemodialysis (HD group), online-hemodiafiltration (HDF group), and peritoneal dialysis (PD group). **Material and Methods:** Forty-one patients and 25 healthy children were enrolled in the study. Serum ET-1 and NO levels were measured by ELISA in all patients and controls. Intradialytic symptoms and ambulatory blood pressure monitoring were evaluated in HD and HDF groups. **Results:** When each patient group was compared with the control group separately NO and ET-1 levels were higher in patients groups ($p=0.0001$). Median ET-1 levels were significantly lower in the RTx group than in the HDF group ($p=0.02$) whereas they were not different than in the PD and HD groups (343.555ng/l, 593.717ng/l, 546.343ng/l, and 589.944ng/l; respectively). RTx group had the lowest level of serum ET-1 and NO comparing the PD and HD/HDF groups although the difference did not reach statistical significance. The median serum NO level was not different between the HD, HDF, PD, and RTx groups (590.237 μ mol/l, 563.084 μ mol/l, 582.433 μ mol/l, 438.268 μ mol/l; respectively). ET-1 levels were

negatively correlated to eGFR, hemoglobin, and serum calcium levels, and positively correlated to PTH levels. **Conclusions:** Our results suggest that VED continues in patients receiving different modalities of renal replacement therapy. We concluded that renal transplantation is superior to other treatment modalities since the RTx group had the lowest levels of ET-1 and NO.

KEYWORDS: Endothelin-1, nitric oxide, renal replacement therapy, vascular endothelial dysfunction

INTRODUCTION

End-stage renal disease (ESRD) is a major disease that requires dialysis or renal transplantation for a patient's survival. The treatment options for patients with ESRD are peritoneal dialysis (PD), hemodialysis (HD), online hemodiafiltration (o-HDF), and renal transplantation. Kidney transplant recipients have the best survival rates among patients undergoing these treatment methods⁽¹⁾. It has been considered that o-HDF is more effective than HD on solute clearance, hemodynamic stability, and reducing inflammation, cardiovascular mortality, and anemia^(2,6).

Additionally, PD is the most common method of dialysis in children, especially in infants. It has been known that PD preserves residual renal function and provides more effective fluid control⁽⁷⁾. Mortality is high in patients with chronic kidney disease (CKD), even in renal transplant recipients. Cardiovascular disease is one of the major causes of death in patients with ESRD and renal transplantation⁽¹⁾. It has been considered that vascular endothelial dysfunction (VED) is the first sign of the pathogenesis of vascular damage and cardiovascular disease⁽⁸⁾. Endothelium-derived factors, endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO), affect the development of VED in CKD and also the progression of CKD to the end-stage⁽⁹⁾. ET-1 is a powerful vasoconstrictor.

Transgenic mice which are overexpressing the ET-1 gene show increase in arterial blood pressure and vascular injury⁽¹⁰⁾. NO has a vasodilator effect and prevents platelet aggregation as well as inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells. Loss of balance between ET-1 and NO systems has been recognized as an important factor for the

development of VED and cardiovascular risk in CKD⁽⁹⁾. Methods of renal replacement therapy may affect the severity of VED and patient survival in adulthood in various ways.

OBJECTIVES

The study aims to evaluate whether serum ET-1 and NO levels as indicators of VED differ between renal replacement modalities and to determine the relationship between these markers and clinical and laboratory parameters.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Eight patients (6 female, 2 male) undergoing maintenance HD were enrolled in the study as hemodialysis group (HD group). The underlying renal diseases were neurogenic bladder (n=3), Bardet Biedl syndrome (n=1), cystinosis (n=2), vesicoureteral reflux (n=1), and unknown (n=1) in the HD group. The mean follow-up duration after the onset of hemodialysis was 35.0±19.7 (3.6-57.7) months. All patients were treated with HD for 3 months after enrollment and then the treatment modality was changed into o-HDF (o-HDF group) for the next 3 months. Intradialytic symptoms were recorded during HD and o-HDF periods and ambulatory blood pressure monitoring was evaluated for 44 hours at the end of HD and o-HDF periods. Intradialytic symptoms including dialysis-associated seizures, muscle cramps, vomiting, dizziness, hypotension episodes, and nausea were recorded for each session of the HD and HDF.

All subjects received HD and o-HDF three times per week for 4 hours. Fresenius Cordiax 5008 machines were used for HD and o-HDF sessions with high-flux membranes. Blood flow rate (Q_b) was targeted at least 150 ml/min/m² and the Q_b/dialysate flow rate (Q_d) ratio was maintained at 1.2. Convective volume (CV) was targeted at 12-15 L/m² body surface area and calculated from the sum of replacement volume and ultrafiltration. The same dialysate which contained Na⁺ 135-140 mmol/l, HCO₃⁻ 33 mmol/l, and Ca²⁺ 1.25 mmol/l was used each HD and o-HDF session. Ultrapure dialysis fluid (< 0.1 colony forming units per ml and < 0.03 endotoxin units per ml) were used for each HD and o-HDF session. Heparin or low-molecular-weight heparin was used as anticoagulation therapy in all patients.

Five patients (4 male, and 1 female) receiving PD were enrolled in the study as a PD group. The underlying renal diseases were posterior urethral valve (n=2), atypical hemolytic uremic syndrome (n=1), C3 glomerulopathy (n=1), and cystic renal disease (n=1) in the PD group. All patients were treated with automated peritoneal dialysis using 1.5% or 1.36% glucose-containing PD solution. The mean follow-up duration after the onset of the peritoneal dialysis was 34.4±14.9 (16.0-54.0) months.

The renal transplantation (Rtx) group consisted of 28 kidney transplant recipients (11 female, 17 male). Five of them had cadaveric, two of them had living-unrelated and the others had living-related kidney donors. The living-related kidney donors consisted of 9 mothers, 10 fathers, 1 grandfather, and 1 grandmother. The underlying renal diseases were congenital anomalies of the kidney and urinary tract (n=12), cystic renal disease (n=4), glomerular kidney disorders (n=8), atypical hemolytic-uremic syndrome (n=2), methyl-malonic acidemia (n=1), familial hypomagnesemia with hypercalciuria, and nephrocalcinosis (n=1). The mean follow-up duration after the renal transplantation was 31.8±24.3 (1-86) months. The mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 60.9±22.2 (17.9-99.6) ml/1.73m²/min. None of the patients had any clinical event that would affect the graft function in the last three months.

The healthy control group consisted of 25 healthy children (12 female, 13 male, mean age 8.3±4.0 years) with no kidney disease in their history or any acute and chronic diseases at the time of blood sampling.

Ethical statements

This study followed the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local University Ethics Committee (2015/366). Informed consent was obtained from the parents of all participants.

Physical examination and laboratory tests

Medical history and clinical findings of patients were recorded, and a physical examination was performed at the time of enrollment. The same auxologist took the height and weight measurements of the patients. Body mass index (BMI) kg/m² was calculated. Standard deviation

scores (SDS) of BMI were calculated according to national data ⁽¹¹⁾. Patients with arterial blood pressure over the 95th percentile for age and sex were accepted as having hypertension ⁽¹²⁾. Echocardiographic and ocular findings were recorded from the patient file.

Ambulatory blood pressure monitoring was performed for HD and o-HDF groups using Spacelabs 90207 (Spacelabs Healthcare, Hertford, UK). Patients with systolic and/or diastolic blood pressure load over 25% were accepted as having ambulatory hypertension ⁽¹²⁾. At the end of HD and o-HDF periods, two blood samples were drawn before and after HD/o-HDF sessions in the middle of the week. Blood samples were drawn during the patient's routine outpatient control for the PD and Rtx groups. One sample was taken for PD, Rtx, and healthy control groups. There was no clinical evidence of infection during sampling in patients and the control group.

Hemoglobin, ferritin, urea, creatinine, electrolytes, calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, ET-1, and NO levels were assessed. The mean estimated GFR (eGFR) was calculated using the Schwartz formula ⁽¹³⁾.

Blood samples for ET-1 and NO were centrifuged for 10 minutes at 2000xg. Aliquots of serum were stored at -80 °C for assaying. Serum levels of Endothelin 1 (ET-1) and Nitric Oxide (NO) were assessed by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. Serum ET-1 levels were analyzed using Human Endothelin 1 (ET-1) ELISA Kit (Cat no: YHB1082Hu) purchased from YH Biosearch Laboratory

following the manufacturer's instructions. Their levels were expressed as ng/L. The intra-assay coefficient of variations (CV) of ET-1 was <7.9%, and the inter-assay CV was <9.1%.

Serum NO levels were analyzed using a Human Nitric oxide (NO) ELISA Kit (Cat no: YHB2160Hu) purchased from YH Biosearch Laboratory following the manufacturer's instructions. Their levels were expressed as μmol/L. The intra-assay and the inter-assay coefficient of variations (CV) of NO were <6.8% and 8.9%, respectively.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows v.22 (IBM Corp., Armonk, NY). Results are expressed as mean ± SD or median (25th and 75th pers) for descriptive data. The normality of the parameters was tested using the Shapiro–Wilk normality test.

Nonparametric tests (Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test in cases of more than 2 groups) were used for between-groups comparisons. The Chi-square test was used for the comparison of qualitative data. The Wilcoxon test was used to compare the change in NO and ET-1 between HD and HD groups. The relations between variables were analyzed using Spearman's correlation tests. The statistical significance level was established at $p < 0.05$.

RESULTS

Patient groups and control groups were not significantly different in terms of gender ($p > 0.05$). The median age was not different between the HD, o-HDF, and RTx groups ($p > 0.05$) (**Table 1**).

Table 1: Patient's characteristic

	All Patient Group (n=49)	HD Group (n=8)	o-HDF Group (n=8)	PD group (n=5)	Rtx Group (n=28)
Clinical parameters					
Age (years)					
Median	13.4	14.3	14.6	3.6	14.1
Mean±SD (min-max)	12.6±4.5 (2.1-18.5)	13.2±3.3 (8.1-16.8)	13.5±3.3 (8.4-17.1)	6.8±6.2 (2.1-16.8)	13.2±4.2 (3.8-18.5)

	All Patient Group (n=49)	HD Group (n=8)	o-HDF Group (n=8)	PD group (n=5)	Rtx Group (n=28)
Gender Female/Male	24/25	6/2	6/2	1/4	11/17
SBP mmHg Mean±SD (min-max)	119±18 (80-164)	129±15 (112-149)	119±12 (102-139)	98±13 (80-110)	121±18 (88-164)
DBP mmHg Mean±SD (min-max)	77±16 (45-118)	85±17 (63-118)	79±14 (63-99)	64±11 (50-80)	75±16 (45-111)
BMI (kg/m²) Mean±SD (min-max)	18.9±4.6 (12.8-29.9)	17.9±5.4 (13.6-29.5)	17.9±5.4 (13.6-29.5)	15.1±1.3 (13.0-16.2)	20.2±4.2 (12.8-29.9)
BMI SDS Mean±SD (min-max)	0.0±1.6 (-3.4-4.5)	0.4±1.7 (-1.3-3.3)	0.41±1.67 (-1.28-3.25)	-1.2±1.2 (-3.4--0.3)	0.0±1.6 (-2.9-4.5)
Laboratory parameters					
Hemoglobin g/dl Mean±SD (min-max)	10.9±1.9 (7.3-15.5)	9.2±1.3 (7.3-11.1)	10.0±0.8 (9.1-11.3)	10.6±1.5 (8.4-12.1)	11.6±1.9 (7.6-15.5)
eGFR ml/1.73m²/min Mean±SD (min-max)	41.9±33.7 (6.7-145.1)	11.9±3.07 (7.8-18.5)	11.4±2.3 (7.8-14.8)	8.4±1.6 (6.7-10.7)	60.8±21.7 (17.8-99.6)
Cholesterol mg/dl Mean±SD (min-max)	174±37 (96-250)	171±43 (96-228)	189±26 (133-213)	199±44 (172-250)	166±35 (96-238)
Triglyceride mg/dl Mean±SD (min-max)	173±120 (56-737)	178±67 (114-319)	165±47 (85-209)	207±124 (94-340)	168±157 (56-737)
HDL mg/dl Mean±SD (min-max)	74±34 (12-159)	58±37 (19-130)	57±24 (26-89)	92±34 (68-130)	86±31 (12-159)
LDL mg/dl Mean±SD (min-max)	70±27 (29-126)	72±30 (41-122)	101±22 (69-126)	66±14 (52-79)	56±19 (29-94)
Bicarbonate mmol/l Mean±SD (min-max)	22.5±3.3 (14.5-34.6)	21.8±2.7 (17.7-25.6)	23.2±5.0 (18.6-34.6)	23.1±2.9 (19.2-25.7)	22.3±2.8 (14.5-28.5)

	All Patient Group (n=49)	HD Group (n=8)	o-HDF Group (n=8)	PD group (n=5)	Rtx Group (n=28)
Ca mg/dl Mean±SD (min-max)	9.6±0.7 (8.0-11.0)	8.8±0.6 (8.0-9.7)	9.3±0.5 (8.6-10.1)	9.8±0.5 (9.1-10.5)	9.9±0.5 (8.7-11.0)
P mg/dl Mean±SD (min-max)	4.5±1.1 (2.1-7.8)	4.2±0.8 (3.1-5.3)	4.7±0.9 (4.0-6.7)	5.8±1.4 (4.3-7.8)	4.3±1.0 (2.1-6.7)
PTH pg/ml Mean±SD (min-max)	293±311 (6-1343)	293.7±159.3 (123-574)	477.4±376.5 (64-1125)	792.8±414.5 (433-1343)	134.6±135.5 (6.0-433.0)
Hypertension Yes/No	30/19	6/2	4/4	2/3	18/10
Anemia Yes/No	28/21	7/1	6/2	3/2	12/16
Hypercholesterolemia Yes/No	5/44	0/8	0/8	1/4	4/24
Hypertriglyceridemia Yes/No	3/46	0/8	0/8	1/4	2/26
Metabolic acidosis Yes/No	15/34	3/5	4/4	1/4	7/21
Treatment					
Antihypertensive Yes/No	30/19	6/2	4/4	2/3	18/10
Erythropoietin Yes/No	24/26	8/0	8/0	5/0	2/26
Active vitamin D Yes/No	25/24	8/0	8/0	5/0	4/24
Phosphorus chelation Yes/No	25/24	8/0	6/2	5/0	4/24

	All Patient Group (n=49)	HD Group (n=8)	o-HDF Group (n=8)	PD group (n=5)	Rtx Group (n=28)
CNI					
Yes/No	28/21	0/8	0/8	0/5	28/0

HD: Hemodialysis, **o-HDF:** Online-hemodiafiltration, **PD:** Peritoneal dialysis, **RTX:** Renal transplantation, **SBP:** Systolic blood pressure, **DBP:** Diastolic blood pressure, **BMI:** Body mass index, **SDS:** Standard deviation score, **SD:** Standard deviation, **eGFR:** Estimated glomerular filtration rate, **HDL:** High density lipoprotein, **LDL:** Low density lipoprotein, **Ca:** Calcium, **P:** Phosphorus, **PTH:** Parathyroid hormone, **CNI:** Calcineurin inhibitors

Only PD patients were younger than the RTx group (p=0.034). The patient’s characteristics were given in Table 1. When each patient group was compared with the control group separately, NO

and ET-1 levels were higher in the patient groups than in the controls (p=0.0001) (Tables 2 and 3, Figures 1 and 2).

Table 2. Serum nitric oxide and endothelin-1 levels of study groups

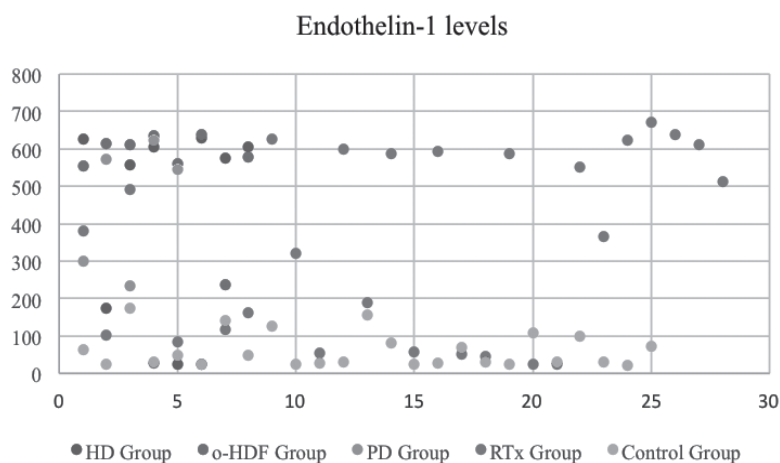
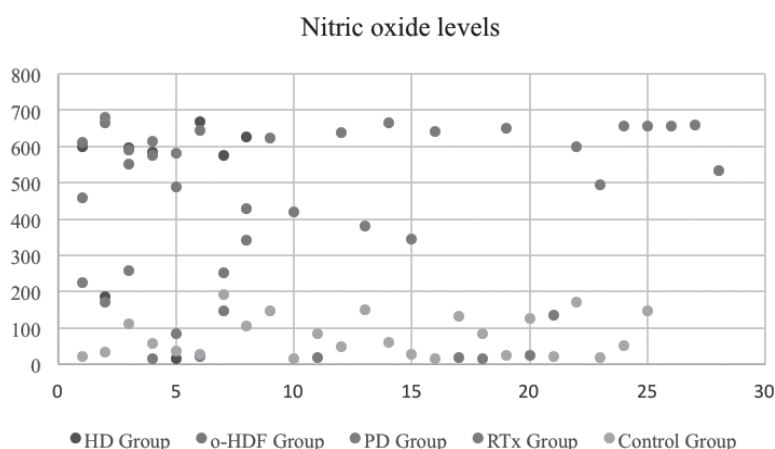
	All Patient Group	HD Group Before dialysis	HD Group After dialysis	o-HDF Group Before dialysis	o-HDF Group After dialysis	PD Group	RTx Group	Control Group
NO μmol/L	551.9	590.2	624.7	563.1	627.8	582.4	438.3	56.2
Median IQR (25th-75th)	(224.0-625.2)	(380.4-611.9)	(408.6-631.1)	(459.1-628.2)	(624.4-631.5)	(258.2-613.0)	(108.8-640.2)	(27.3-125.1)
ET-1 ng/L	550.5	589.9	599.8	593.7	597.5	546.3	343.6	31.8
Median IQR (25th-75th)	(163.5-605.7)	(364.5-616.7)	(428.2-603.9)	(557.7-625.0)	(579.3-600.2)	(300.6-573.8)	(55.7-591.2)	(26.7-80.9)

HD: Hemodialysis, **o-HDF:** Online-hemodiafiltration, **PD:** Peritoneal dialysis, **RTX:** Renal transplantation, **NO:** Nitric oxide, **ET-1:** Endothelin-1

Table 3. p values of comparisons between the groups

	NO P	ET-1 P
All patients & Control Group*	0.0001	0.0001
HD & Control Group*	0.001	0.001
o-HDF & Control Group*	0.0001	0.0001
PD & Control Group*	0.0001	0.0001
RTx & Control Group*	0.0001	0.0001
HD & o-HDF Group*	0.88	0.51
HD & PD Group*	1.00	0.52
HD & RTx Group*	0.51	0.17
o-HDF & PD Group*	1.00	0.22
o-HDF & RTx Group*	0.28	0.02
PD & RTx Group*	0.51	0.39
Before o-HDF & after o-HDF**	0.27	0.14
Before HD & after HD**	0.07	0.47

HD: hemodialysis, o-HDF: online-hemodiafiltration, PD: peritoneal dialysis, RTX: renal transplantation, NO: nitric oxide, ET-1: Endothelin-1

Figure 1: Endothelin-1 ng/l**Figure 1:** Distribution of serum endothelin-1 levels of hemodialysis (HD) group, online-hemodiafiltration (o-HDF) group, peritoneal dialysis (PD) group, renal transplantation (RTx) group.**Figure 2:** Nitric oxide $\mu\text{mol/L}$ **Figure 2:** Distribution of serum nitric oxide levels of hemodialysis (HD) group, online-hemodiafiltration (o-HDF) group, peritoneal dialysis (PD) group, renal transplantation (RTx) group.

ET-1 and NO median values of the groups were given in Table 2. The p values of comparisons between the groups were given in Table 3.

Comparison of subgroups according to Endothelin-1 levels

Median ET-1 levels were significantly lower in the RTx group than in the o-HDF group ($p=0.02$) (Tables 2 and 3). Also, ET-1 levels were lower in the RTx group than in the PD and HD groups although this difference was not significant ($p>0.05$) (Table 2 and 3, Figure 1). When we compare HD and o-HDF groups, serum ET-1 levels were not significantly different ($p>0.05$) (Tables 2 and 3). Also, there was no difference between samples obtained

before and after HD and o-HDF in terms of ET-1 ($p>0.05$) (Tables 2 and 3). RTx group was separated into two subgroups according to a limit of 100 ng/L of ET-1. [AC1] Among the patients whose ET-1 levels were under this limit, the median age was significantly lower whereas eGFR was significantly higher ($p=0.048$ and $p=0.007$; respectively).

Comparison of subgroups according to NO levels

The RTx group had the lowest level of serum NO although the difference did not reach statistical significance (Tables 2 and 3, Figure 2). The median serum NO level was not different between the HD, o-HDF, and PD groups ($p>0.05$) (Table 2). RTx group was separated into two

subgroups according to the limit 100 of $\mu\text{mol/L}$ of NO. [AC2] Median age was significantly lower, yet eGFR was significantly higher in the patients whose NO levels were under the limit ($p=0.012$ and $p=0.042$; respectively). Also, there was no difference between samples of before and after HD and o-HDF in terms of median NO levels ($p>0.05$).

Dialysis vs Rtx

When we compare NO and ET-1 levels of all dialysis patients (HD/o-HDF and PD groups) with the Rtx group, the median NO levels were not different ($p>0.05$). However, median ET-1 levels were significantly lower in the Rtx group ($p=0.02$) (**Table 4**).

Table 4. Comparison of endothelin-1 and nitric oxide values between dialysis patients and renal transplantation group

	Dialysis patients* n=21	Rtx Group n=28	p
NO $\mu\text{mol/L}$ Median IQR (25th-75 th)	582.4 (428.7-613.0)	438.3 (108.8-640.2)	0.22
ET-1 ng/L Median IQR (25th-75 th)	576.0 (546.3-615.5)	343.6 (55.7-591.2)	0.02

Dialysis patients consist of Hemodialysis, online hemodialysis and peritoneal dialysis group, Rtx: renal transplantation

HD vs o-HDF

Median ET1 and NO levels were not different between HDF and o-HDF groups ($p>0.05$). There was no difference between the HD and o-HDF groups in terms of hyperparathyroidism, anemia, metabolic acidosis, hyperlipidemia, inter-dialytic weight gains, and Kt/v ($p: 1.00, p: 1.00, p: 1.00, p: 0.47, p: 0.13, p: 0.51$, respectively). Also, systolic-diastolic blood pressure and day-night blood pressure measurements were not statistically significant between HD and o-HDF groups ($p: 1.00, p: 1.00$ respectively). Also, there was no difference between the HD and o-HDF groups in terms of intradialytic symptoms.

Correlations

There was no correlation between age and NO and ET-1 levels ($p>0.05$). ET-1 levels were negatively correlated to eGFR ($r=-0.299, p=0.039$), hemoglobin ($r=-0.293, p=0.041$), and serum calcium levels ($r=-0.396, p=0.005$), and positively correlated to PTH levels ($r=0.327, p=0.037$). NO and ET-1 levels were also positively correlated with each other ($r=0.876, p<0.0001$). NO was negatively correlated to serum calcium levels ($r=-0.333, p=0.019$). There was no correlation between ET-1, NO levels and phosphorus, triglyceride, cholesterol, systolic and diastolic blood pressure, BMI, and BMI SDS ($p>0.05$) (**Table 5**).

Table 5. Correlations of between nitric oxide and endothelin-1 levels and clinical laboratory parameters

		Nitric Oxide	Endothelin-1
Age (years)	p	0.218	0.058
	r	0.179	0.273
Hb	p	0.183	0.041
	r	-0.193	-0.293
Ca	p	0.019	0.005
	r	-0.333	-0.396
P	p	0.262	0.234
	r	0.163	0.173
PTH	p	0.118	0.037
	r	0.248	0.327
eGFR	p	0.214	0.039
	r	-0.183	-0.299

Table 5 (Continuación)

		Nitric Oxide	Endothelin-1
Triglyceride	p r	0.594 0.092	0.556 0.102
Cholesterol	p r	0.085 0.279	0.170 0.224
Systolic blood pressure	p r	0.551 -0.089	0.694 -0.059
Diastolic blood pressure	p r	0.455 -0.112	0.501 -0.101
BMI	p r	0.198 -0.205	0.163 -0.222
BMI SDS	p r	0.088 -0.270	0.081 -0.275

Hb: Hemoglobin, **PTH:** Parathyroid hormone, **P:** Phosphorus, **Ca:** Calcium, **BMI:** Body mass index, **SDS:** Standard deviation scores

DISCUSSION

The present study demonstrated that ET1 and NO levels as biomarkers of VED were higher in patients who were treated with HD, o-HDF, PD, and RTX. This finding shows that VED exists even in patients on all types of renal replacement therapies and persists even after RTX. When we compare dialyzed patients and the RTX group, the RTX group had lower levels of ET1, suggesting that kidney transplantation is a better treatment option for ESRD in terms of VED. However, the risk of cardiovascular disease and associated death in RTX recipients is still higher than in the general population⁽¹⁴⁾. ET1 levels have been reported to be higher in adult patients with renal transplantation^(15,16). There are limited data on pediatric RTX recipients. Blazy et al⁽¹⁷⁾ evaluated plasma ET-1 levels in children with RTX and chronic renal failure. They found that ET1 levels in RTX recipients were lower than in hemodialysis children despite being higher than in the healthy control group similar to our results. Murer et al⁽¹⁸⁾ showed plasma and urine ET1 levels were higher in RTX recipients than in controls, but the difference was not statistically significant. Higher values of ET1 levels in RTX receivers can be attributed to ongoing VED starting with ESRD. There may be additional factors contributing to the VED process in RTX recipients such as ischemia-reperfusion injury, hypertension, immunosuppression therapy, especially cyclosporine^(19,22).

Literature data showed conflicting results regarding serum NO levels in adult dialysis patients. Increased, unchanged or decreased levels of NO have been reported in adult patients with

different dialysis modalities treated^(23,27). Among the pediatric studies, Ghobrial et al⁽²⁸⁾ found that NO levels were elevated in children hemodialysis patients in comparison with healthy controls, but the difference did not reach statistical significance. Youssef et al⁽²⁹⁾ showed that values of NO were higher in hemodialysis children. Some studies demonstrated higher values of NO plasma levels in adult RTX recipients than the healthy controls^(30,32). In our study, the elevation of plasma ET1 levels was accompanied by an elevation of NO in each patient group. Overproduction of ET1 would increase NO and prostacyclin production by ETB receptors⁽³³⁾. Also, it has been demonstrated that the production of excessive amounts of NO in the uremic milieu is attributed to the overproduction of nitric oxide synthase⁽³⁴⁾. Elevated NO might reflect a counter-response to ET1 elevation, uremia, or hypertension in our patients. Moreover, a decrease in clearance of NO may also contribute to the elevation of NO, especially in hemodialysis patients⁽²⁷⁾.

We demonstrated that ET1 levels were positively correlated to PTH and negatively correlated to hemoglobin, calcium, and eGFR levels. Fujii et al⁽³⁵⁾ reported that the release of PTH was increased in bovine parathyroid cells with ET1. Chang et al⁽³⁶⁾ demonstrated that ET1 treatment inhibited PTH mRNA expression in the hyperplastic parathyroid gland of hemodialysis adult patients. Palermo et al⁽³⁷⁾ found an inverse correlation, although Halaj Zadeh et al⁽³⁸⁾ showed a positive correlation between ET1 and PTH levels in hemodialysis adult patients. Also, it has been demonstrated that ET1 receptor blockade

did not reduce the PTH levels in uremic rats ⁽³⁹⁾. Both ET1 and PTH are elevated in CKD patients and our results show an association between them in children with ESRD patients. ET1 appears to have a modulating effect on PTH according to our previous studies and results. It is well known that hyperparathyroidism has a detrimental effect on the cardiovascular system in CKD patients and these effects may be more prominent together with ET1. Additionally, the negative correlation between ET1 and Hb and eGFR levels suggests that vascular endothelial dysfunction is more prominent as CKD progresses.

ET1 has a detrimental effect not only on the cardiovascular system but also on CKD progression ^(9,33). In cases affecting renal physiology and the presence of sclerosis in glomeruli, ET1 release from glomerular endothelial cells and podocytes increases ⁽⁹⁾. ET1 promotes vasoconstriction, glomerular cell injury, and sclerosis via activating ETA receptors ⁽⁹⁾. Additionally, ET1 stimulates cell proliferation, and pro-inflammatory cytokines and disrupt podocyte actin-cytoskeleton thus contributing to renal fibrosis ⁽⁹⁾. Presence negative correlation between ET-1 and eGFR, and lower eGFR levels in RTX patients with an ET1 level higher than 100 ng/ml may suggest the role of ET1 on the CKD progression. [AC2] It has been demonstrated that blocking of ETA or ETA/ETB receptors attenuated the fibrotic changes in experimental studies. Additionally, some adult clinical studies have reported that ETA receptor blockade has renoprotective effects in CKD ^(40,42).

Some studies have reported that o-HDF therapy is better than HD in terms of controlling anemia, hyperparathyroidism, inflammation, and intradialytic symptoms ^(2,6). It has also been reported that cardiovascular mortality is lower in patients treated with o-HDF than HD ^(43,44). Therefore, we evaluated if there was any difference between these two modalities according to serum ET1, NO, intradialytic symptoms, and hypertension, but we could not demonstrate any change in terms of these parameters within a short period of 3 months. Additionally, there was no reduction of ET1 and NO after the HD of o-HDF sessions. There are some studies evaluating the impact of HD sessions at ET1 and NO levels, but the results of these studies in adults are inconsistent with each other ^(25,44,45). Warrens et al ⁽⁴⁵⁾ demonstrated that single HD sessions had no impact on ET1 levels,

Ross et al ⁽⁴⁶⁾ found higher ET1 levels after HD sessions. Tomic et al ⁽²⁵⁾ reported decreases in ET1 levels with HD but NO levels did not change. Among the pediatric studies, Noyan et al ⁽⁴⁷⁾ reported that HD with acetate-based dialysate and polycarbonate membrane reduced the ET1 levels but HD with bicarbonate-based dialysate and polycarbonate membrane or acetate-based dialysate and polysulfone membrane did not change the ET1 levels. Blazy et al ⁽¹⁷⁾ demonstrated that ET1 increased in 6/14 children after the dialysis session. The discordance between these studies may arise from the different study populations, study design, and methods of sample storage. Additionally, some studies have reported that UF rate, intra-dialytic hypertension, or hypotension, post-dialytic hyper or hypotension, and inter-dialytic hypertension affect the post-dialysis ET1 or NO levels ^(48,49).

In conclusion, despite of small sample size, our study has important results. Unlike other studies, we compared the treatment methods (HD, o-HDF, PD, RTx) that have been applied to ESRD in terms of ET1 and NO in children. Among them, the best modality in terms of ET1 and NO was RTx as the lowest values were obtained in the RTx group. Hyperparathyroidism, anemia, and progression of CKD appear to interact with serum ET1 levels. Effective control of anemia, hyperparathyroidism, and preventive treatment for retarding CKD progression may attenuate VED in children with CKD. Therefore, cardiovascular disease in adulthood may be delayed in this population.

BIBLIOGRAPHY

- 1) Doyon A, Mitsnefes M. Cardiovascular Disease in Pediatric Chronic Kidney Disease. In: Geary FD, Schaefer F (eds) Pediatric Kidney Disease. 2nd edition. Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 1562-1602.
- 2) Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line haemodiafiltration and high-flux haemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 2344–50.
- 3) Guth HJ, Gruska S, Kraatz G. On-line production of ultrapure substitution fluid reduces TNF-alpha, and IL-6 release in patients on hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs*. 2003; 26: 181–7.
- 4) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS.

- Kidney Int.* 2006; 69: 2087–93.
- 5) Caplin B, Alston H, Davenport A. Does online hemodiafiltration reduce intra-dialytic patient symptoms? *Nephron Clin Pract.* 2013;124(3-4): 184-90.
 - 6) Morad AA, Bazaraa HM, Abdel Aziz REE, Halim DAA, Shoman MG, Saleh ME. Role of online hemodiafiltration in improvement of inflammatory status in pediatric patients with end-stage renal disease. *Iran J Kidney Dis.* 2014; 8: 481-5.
 - 7) Schaefer F, Warady BA. Peritoneal dialysis in children with end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(11): 659–68.
 - 8) Groothoff JW. Long-Term Outcome of Renal Insufficiency in Children. In: Geary FD, Schaefer F (eds) *Pediatric Kidney Disease*. 2nd edition. Heidelberg: Springer-Verlag; 2016:1891-924.
 - 9) Rossi GP, Seccia TM, Barton M, Jan Danser AH, de Leeuw PW, Dhaun N, et al. Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part I: General mechanisms: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and The Japanese Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(3): 451-61. doi:10.1097/HJH.0000000000001599.
 - 10) Leung JW, Wong WT, Koon HW, Mo FM, Tam S, Huang Y, et al. Transgenic mice over-expressing ET-1 in the endothelial cells develop systemic hypertension with altered vascular reactivity. *PLoS ONE.* 2011;6(11): e26994. doi: 10.1371/journal.pone.0026994. Epub 2011 Nov 11.
 - 11) Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(4): 280–93.
 - 12) Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3): e20171904.
 - 13) Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 629–37.
 - 14) Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006; 82: 603–11.
 - 15) Stockenhuber F, Gottsauner-Wolf M, Marosi L, Liebisch B, Kurz RW, Balcke P. Plasma levels of endothelin in chronic renal failure and after renal transplantation: impact on hypertension and cyclosporine A-associated nephrotoxicity. *Clin Sci.* 1992; 82: 255–8.
 - 16) Kumano K, Masui N, Soh S, Mashimo S, Endo T. Plasma endothelin level following kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1994; 26: 2114–6.
 - 17) Blazy I, Déchaux M, Charbit M, Brocart D, Souberbielle JC, Gagnadoux MF, et al. Endothelin-1 in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(1): 40-4.
 - 18) Murer L, Zacchello G, Dall'Amico R, Masiero M, Montini G, Basso G, et al. Renal immunohistochemical distribution, plasma levels and urinary excretion of endothelin after kidney transplantation. *J Nephrol.* 1997;10(6): 318-24.
 - 19) Jeong GY, Chung KY, Lee WJ, Kim YS, Sung SH. The effect of a nitric oxide donor on endogenous endothelin-1 expression in renal ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc.* 2004;36(7): 1943-5.
 - 20) Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016; 68: 357–418.
 - 21) Büchler M, Leibenguth P, Le Guellec C, Carayon A, Watier H, Odoul F, et al. Relationship between calcineurin inhibition and plasma endothelin concentrations in cyclosporine-A-treated kidney transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(10):703-8.
 - 22) Rossi GP, Seccia TM, Barton M, Danser AHJ, de Leeuw PW, Dhaun N, et al. Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part II: Role in disease conditions: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and the Japanese Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(3): 462-71. doi: 10.1097/HJH.0000000000001600.
 - 23) Kovačević P, Dragić S, Rajkovača Z, Veljković S, Tijana Kovačević T. Serum levels of nitric oxide and endothelin-1 in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2014;36(3): 437-40. doi: 10.3109/0886022X.2013.867812.
 - 24) Meenakshi SR, Agarwal R. Nitric oxide levels in patients with chronic renal disease. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(7): 1288-90. doi: 10.7860/JCDR/2013/5972.3119.
 - 25) Tomić M, Galesić K, Markota I. Endothelin-1 and nitric oxide in patients on chronic hemodialysis. *Ren Fail.* 2008;30(9):836-42. doi:10.1080/08860220802356218.
 - 26) Schmidt RJ, Yokota S, Tracy T, Sorkin MI, Baylis C. Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis patients (PDP) *Am J Physiol* 1999;276: F794–7.

- 27) Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS, Yokota S, Tracy TS, Sorkin MI, et al. Indices of Activity of the Nitric Oxide System in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(2): 228–34. doi: 10.1053/AJKD03400228.
- 28) Ghobrial EE, Mahfouz NN, Fathy GA, Elwakkad AA, Sebaili HMR. Oxidative stress in Egyptian hemodialysis children. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(6): 485-91.
- 29) Youssef DM, Shokry DM, Elbehidy RM, Khedr MKM. Pulmonary function tests and plasma nitric oxide levels in pediatric hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(3): 578-85. doi: 10.4103/1319-2442.235174.
- 30) Ocak N, Dirican M, Ersoy A, Sarandol E. Adiponectin, leptin, nitric oxide, and C-reactive protein levels in kidney transplant recipients: comparison with the hemodialysis and chronic renal failure. *Ren Fail.* 2016;38(10): 1639-46. doi:10.1080/0886022X.2016.1229965.
- 31) Calo L, Davis PA, Rigotti P, Milani M, Cantaro S, Marchini F, et al. eNOS overexpression in CsA-treated renal transplant patients: Implications for CsA-induced hypertension. *Transplant Proc.* 1998; 30: 2012–3.
- 32) Minz M, Heer M, Arora S, Sharma A, Khullar M. Oxidative status in stable renal transplantation. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2020–1.
- 33) Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EHC. Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(1): 22-96. doi:10.1111/apha.12646.
- 34) Aiello S, Noris M, Remuzzi G. Nitric oxide/L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25(4-6): 384-90.
- 35) Fujii Y, Tomić M, Stojilković SS. Effects of endothelin-1 on Ca²⁺ signaling and secretion in parathyroid cells. *J Bone Miner Res.* 1995;10(5): 716-25.
- 36) Chang JM, Kuo MC, Chen HM, Lee CH, Lai YH, Chen HC, et al. Endothelin-1 regulates parathyroid hormone expression of human parathyroid cells. *Clin Nephrol.* 2006;66(1): 25-31.
- 37) Palermo A, Mulè G, Guarneri M, Arsena R, Riccobene R, Lorito MC, et al. Parathyroid hormone is inversely related to endothelin-1 in patients on haemodialysis. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(6): 467-71. doi: 10.1111/j.1440-1797.2008.00972.x.
- 38) Zadeh JH, Ghorbanihaghjo A, Rashtchizadeh N, Argani H, Valizadeh S, Halaj N, et al. Cross-talk between endothelin-1 and mineral metabolism in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(6): e18115. doi: 10.5812/ircmj.18115.
- 39) Jara A, von Höveling A, Jara X, Burgos ME, Valdivieso A, Mezzano S, et al. Effect of endothelin receptor antagonist on parathyroid gland growth, PTH values and cell proliferation in azotemic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(4): 917-23.
- 40) Soler MJ, Riera M, Gutierrez A, Pascual J. New options and perspectives for proteinuria management after kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2012;26(1): 44-52. doi: 10.1016/j.trre.2011.07.006.
- 41) Raina A, Horn ET, Benza RL. The pathophysiology of endothelin in complications after solid organ transplantation: a potential novel therapeutic role for endothelin receptor antagonists. *Transplantation.* 2012;15;94(9): 885-93. doi: 10.1097/TP.0b013e31825f0f6e.
- 42) Vaněčková I, Hojná S, Kadlecová M, Vernerová Z, Kopkan L, Cervenka L, et al. Renoprotective effects of ET (A) receptor antagonists' therapy in experimental non-diabetic chronic kidney disease: Is there still hope for the future? *Physiol Res.* 2018;27;67 (Supplementum 1): S55-S67.
- 43) Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 487-97.
- 44) Ok E, Asci G, Toz G, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28: 192–202.
- 45) Warrens AN, Cassidy MJ, Takahashi K, Ghatei MA, Bloom SR. Endothelin in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(6): 418-22.
- 46) Ross RD, Kalidindi V, Vincent JA, Kassab J, Dabbagh S, Hsu JM, et al. Acute changes in endothelin-1 after hemodialysis for chronic renal failure. *J Pediatr.* 1993;122(6): S74-6.
- 47) Noyan A, Anarat A, Anarat R, Noyan T. Acute changes in endothelin after hemodialysis in children. *Pediatr Nephrol.* 1999;12(2): 153-6. doi:10.1007/s004670050428.
- 48) El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim MF, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is there a role for endothelin-1 in the hemodynamic changes during hemodialysis? *Clin Exp Nephrol.* 2008;12(5): 370-5. doi: 10.1007/s10157-008-0065-2.
- 49) Teng J, Tian J, Lv WL, Zhang XY, Zou JZ, Fang Y, et al. Inappropriately elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension. *Hemodialysis International.* 2015; 19: 279–86.

Bacteriemia asociada a catéter de hemodiálisis por *Staphylococcus schleiferi*, subespecie *schleiferi*: reporte de un caso

Hemodialysis catheter associated bacteremia by Staphylococcus schleiferi subspecies schleiferi: a case report.

Luis Salgado-Montiel ¹, Pedro Escobar-Bernal ², Juan David Vélez Aguirre ^{1,2}

ABSTRACT

S. Schleiferi is a Gram-positive coccus that belongs to the group of coagulase-negative staphylococci and is part of the normal microflora of human skin and mucous membranes. In recent years, it has been considered an opportunistic nosocomial microorganism, with some reports of infection in humans that mostly correspond to postoperative infections in older adult patients with comorbidities. We present the case of a 56-year-old woman who developed hemodialysis catheter associated bacteriemia by *S. Schleiferi* in a tertiary care hospital in Cartagena de Indias, Colombia.

KEYWORDS: Catheter-Related Infections; Bacteremia; Staphylococcal Infections.

RESUMEN

S. Schleiferi es un coco Gram positivo que pertenece al grupo de los estafilococos coagulasa-negativos y que es parte de la microbiota normal de la piel y mucosas humanas. En los últimos años ha sido considerado un germen nosocomial oportunista, con algunos reportes de infección en humanos que, en su mayoría, corresponden a infecciones posoperatorias en pacientes adultos mayores con comorbilidades. Presentamos el caso de una mujer de 56 años que desarrolló bacteriemia por *S. Schleiferi* relacionada a catéter de hemodiálisis en un hospital de tercer nivel de atención en Cartagena de Indias, Colombia.

PALABRAS CLAVE: Infecciones Relacionadas con Catéteres; Bacteriemia; Infecciones Estafilocócicas.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas al cuidado en salud son un problema de salud pública a nivel mundial que se relaciona directamente con aumento de la carga de morbilidad y mortalidad, aumento de los días de estancia hospitalaria, desarrollo de resistencia antibiótica y aumento de los costos en salud ⁽¹⁾.

Los estafilococos coagulasa-negativa (ECN) constituyen un componente normal de la microflora humana, siendo su principal nicho ecológico la piel y las mucosas. Sin embargo, su rol patogénico no ha sido esclarecido completa e históricamente. Se han considerado comensales o contaminantes con significado clínico incierto ⁽²⁾. Sin embargo, durante las últimas dos décadas han emergido múltiples reportes de infecciones asociadas a ECN, especialmente en pacientes hospitalizados ⁽³⁾.

Entre ellos, el *S. Schleiferi* se ha reportado como una de las especies causantes de infecciones nosocomiales, sobre todo en pacientes mayores y con alta carga de morbilidad asociada ⁽⁴⁾. A continuación, se presenta el caso de una mujer de 56 años que desarrolló bacteriemia por *S. Schleiferi* relacionada a catéter de hemodiálisis en un hospital de tercer nivel de atención en Cartagena de Indias, Colombia.

1) Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia.

2) Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario del Caribe. Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia.

Correspondencia:
Juan David Vélez Aguirre
ORCID:
0000-0001-9322-027X
jdavidze@outlook.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-08-2022
Corregido: 21-09-2022
Aceptado: 22-09-2022

Caso clínico

Mujer de 56 años, con historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética, estadio KDIGO G5, A2, en terapia de reemplazo renal en hemodiálisis a través de catéter tunelizado implantado en vena yugular interna derecha de tres meses de antigüedad.

Consultó al servicio de Urgencias por cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por cinco episodios de vómitos de contenido alimentario, asociado a deposiciones diarreas sin moco ni

sangre y fiebre objetiva (38.4°C). Debido a los síntomas descritos no asistió a sus últimas dos sesiones de hemodiálisis programadas.

En el examen físico, con estabilidad hemodinámica (TA:130/80 mmHg FC:89 lpm FR:21 rpm SpO₂:95% T: 37°) y signos de sobrecarga periférica. No se evidenciaron signos de infección local del sitio de inserción del catéter de hemodiálisis. No se auscultaron soplos cardiacos. La **Tabla 1** describe los paraclínicos de ingreso.

Tabla 1: Paraclínicos de ingreso a la Institución

Sodio sérico	133 mEq/L
Potasio sérico	5.5 mEq/L
Cloro sérico	102 mEq/L
Creatinina sérica	7.82 mg/dl
Nitrógeno ureico en sangre	81 mg/dl
Glucemia central	162 mg/dl
Proteína C reactiva	23.4 mg/dl
Hemoglobina	9.3 g/dl
Hematocrito	22,1%
Recuento de leucocitos	15170 10 ³ x mm ³
Recuento de neutrófilos	13197 10 ³ x mm ³
Recuento de linfocitos	1365 10 ³ x mm ³
Recuento de plaquetas	181.000 10 ³ x mm ³
Tiempo de protrombina	13,6 segundos/13.1 segundos (control)
INR	1,2
Tiempo de tromboplastina parcial activado	32.2 segundos/29 segundos (control)

Por el antecedente y el cuadro clínico de ingreso se sospechó infección del torrente sanguíneo

asociado a catéter de hemodiálisis por lo que además se solicitó cultivo de uno de los lúmenes del catéter

y hemocultivos periféricos y se inició cubrimiento antibiótico empírico de amplio espectro contra Gram positivos y Gram negativos teniendo en cuenta epidemiología local.

La tinción de Gram preliminar de los hemocultivos y del cultivo del lumen del catéter mostró la presencia de cocos Gram positivos en

racimos, por lo que se escalonó terapia antibiótica con cubrimiento para SAMS y SAMR y se suspendió la terapia contra Gram negativos. Luego de esto, sin nuevos episodios febriles, y mejoría de los episodios eméticos. Al tercer día de tratamiento antibiótico se aisló *Staphylococcus Schleiferi* subespecie *Schleiferi*, con patrón de resistencia demostrado en la **tabla 2**.

Tabla 2: Reporte de antibiograma obtenido en dos hemocultivos periféricos y un lumen del catéter.

Antibiótico	CIM	Interpretación
Ampicilina/sulbactam	<= 8/4	Sensible
Ampicilina	<= 2	No registra
Amox/clav	<= 4/2	Sensible
Clindamicina	> 4	Resistente
Test de cefoxitina	<= 4	Negativo
Cefazolina	<= 4	Sensible
Ciprofloxacina	<= 1	Sensible
Daptomicina	<= 0.5	Sensible
Eritromicina	4	Intermedio
Gentamicina	>8	Resistente
Levofloxacin	<=1	Sensible
Linezolid	<=1	Sensible
Moxifloxacin	<= 0.5	Sensible
Oxacilina	<= 0.25	Sensible
Penicilina	< = 0.03	Sensible
Rifampicina	<= 1	Sensible
Synercid	<= 1	Sensible
Trimetoprim/sulfametoxazol	<= 0.5/9.5	Sensible
Tetraciclina	>8	Resistente
Vancomicina	0.5	Sensible

Con base en este hallazgo, se continuó manejo con vancomicina y se realizó ecocardiograma transtorácico, sin evidencia de vegetaciones. El catéter de hemodiálisis se mantuvo y se realizaron nuevos cultivos de control a las 72 horas de instaurada la terapia antibiótica en los cuales no se obtuvo nuevo crecimiento. Tras diez días de tratamiento antibiótico parenteral y evolución clínica favorable se decidió alta médica con indicaciones para continuar hemodiálisis de forma ambulatoria.

DISCUSIÓN

El aislamiento de *Staphylococcus schleiferi* se remonta a su primera descripción por Freney y colaboradores en el año 1988, quienes decidieron su nombre en honor al microbiólogo alemán Karl Heinz Schleifer gracias a sus múltiples descubrimientos con microorganismos Gram positivos ⁽⁵⁾.

Se trata de cocos Gram positivos, inmóviles, no esporulados, cuyas células oscilan entre 0.8 y 1 micrómetro de diámetro. Pueden presentarse de forma única, o agruparse en parejas, racimos o cadenas compuestas por entre tres y siete células. Sus colonias en agar P alcanzan entre 3 y 5 mm de diámetro luego de 4 días de incubación y se caracterizan porque carecen de pigmentación y son brillantes, ligeramente convexas y de bordes regulares. En cuanto a su producción enzimática se caracterizan por producción de catalasa y ausencia de oxidasa y estafiloquinasa ⁽⁵⁾. Se reconocen dos subespecies más importantes: *Schleiferi* y *Coagulans*, ésta última ureasa y coagulasa positivas, aunque sin factor de aglutinación ⁽⁶⁾.

El rol de *S. schleiferi* como patógeno en humanos fue reportado por primera vez por Fleurette y colaboradores en 1989, quienes observaron tres casos de infecciones (empiema cerebral, infección de sitio operatorio y bacteriemia con infección vertebral concomitante) en adultos mayores de 50 años que tenían de base alguna comorbilidad y en quienes se confirmó colonización de la misma especie en piel y mucosas ⁽⁶⁾.

Por todo lo anterior, se ha considerado que *S. Schleiferi* se comporta como un germen nosocomial oportunista de baja virulencia que ha sido reportado como parte de infecciones posoperatorias (prótesis de cadera, implante de filtros de vena cava) ⁽⁷⁾, bacteriemia de foco no especificado ⁽⁸⁾, infecciones asociadas a marcapaso ⁽⁹⁾ y endocarditis ⁽¹⁰⁾ la

mayoría de pacientes mayores de cincuenta años con comorbilidades de base (diabetes, hipertensión arterial, tuberculosis pulmonar, tromboembolia pulmonar, cirrosis hepática).

En 2001, Hernández y colaboradores publicaron una serie de 28 casos de infecciones asociadas a *S. Schleiferi*. En este reporte, la mayoría de los casos fueron infecciones posoperatorias y únicamente se registraron dos infecciones del torrente sanguíneo asociadas a uso de catéter ⁽¹¹⁾. A nuestro conocimiento es el primer caso de infección asociada a catéter de hemodiálisis en Latinoamérica.

Se han descrito múltiples factores de virulencia implicados en el desarrollo de todas estas infecciones, entre los que se destacan la producción de DNAsa, lipasas, esterases, proteasas, β -hemolisina y factores de adherencia ⁽¹²⁾.

Con respecto a la sensibilidad antimicrobiana, como en nuestro caso, *S. Schleiferi* ha demostrado gran susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos evaluados siendo cloranfenicol, fosfomicina y tetraciclina los menos activos contra el microorganismo ⁽⁵⁾. Llama la atención que en nuestro paciente ya se presentaba resistencia a clindamicina y gentamicina como probable reflejo del aumento de la resistencia bacteriana en general.

En lo que respecta al tratamiento, se han utilizado múltiples esquemas antibióticos con altas tasas de éxito ⁽¹¹⁾. En nuestro caso, se decidió retener el catéter de hemodiálisis por lo que se utilizó monoterapia con vancomicina durante diez días con excelentes resultados.

CONCLUSIONES

S. Schleiferi es un microorganismo nosocomial oportunista, con baja frecuencia de infecciones en humanos, y que se ha descrito principalmente en pacientes con edad avanzada y comorbilidades de base.

Conforme se ha avanzado en la caracterización de los estafilococos coagulasa-negativa y se han reportado más casos de infección en humanos, la identificación de este microorganismo en cualquier muestra debería ser considerada patógena a menos que se demuestre lo contrario.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of

- hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 Jan;42 Suppl 2: S82-9. <https://doi.org/10.1086/499406>.
- 2) Couto I, Pereira S, Miragaia M, Sanches IS, de Lencastre H. Identification of clinical staphylococcal isolates from humans by internal transcribed spacer PCR. *J Clin Microbiol.* 2001 Sep;39(9): [3099-103] <https://doi.org/10.1128/JCM.39.9.3099-3103.2001>.
 - 3) Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 1994 Jan;7(1): 117-40. <https://doi.org/10.1128/CMR.7.1.117>.
 - 4) Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2009 Jan;29(1): 82-8. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01823.x>
 - 5) Freney J, Brun Y, Bes M, Meugnier H, Grimont F, Grimont PAD, et al. *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., Two Species from Human Clinical Specimens. *Int J Syst Evol Microbiol* [Internet]. 1988;38(2): 168-72. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/00207713-38-2-168> <https://doi.org/10.1099/002077W13-38-2-168>
 - 6) Fleurette J, Bès M, Brun Y, Freney J, Forey F, Coulet M, et al. Clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis* and *S. schleiferi*: bacteriological characteristics and susceptibility to antimicrobial agents. *Res Microbiol.* 1989 Feb;140(2): 107-18. [https://doi.org/10.1016/0923-2508\(89\)90044-2](https://doi.org/10.1016/0923-2508(89)90044-2).
 - 7) Jean-Pierre H, Darbas H, Jean-Roussenq A, Boyer G. Pathogenicity in two cases of *Staphylococcus schleiferi*, a recently described species. *J Clin Microbiol.* 1989 Sep;27(9): 2110-1. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.9.2110-2111.1989>.
 - 8) Latorre M, Rojo PM, Unzaga MJ, Cisterna R. *Staphylococcus schleiferi*: a new opportunistic pathogen. Vol. 16, *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* United States; 1993. p. 589-90. <https://doi.org/10.1093/clind/16.4.589>.
 - 9) Célard M, Vandenesch F, Darbas H, Grando J, Jean-Pierre H, Kirkorian G, et al. Pacemaker infection caused by *Staphylococcus schleiferi*, a member of the human preaxillary flora: four case reports. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1997 May;24(5): 1014-5. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.5.1014>.
 - 10) Leung MJ, Nuttall N, Mazur M, Taddei TL, McComish M, Pearman JW. Case of *Staphylococcus schleiferi* endocarditis and a simple scheme to identify clumping factor-positive staphylococci. *J Clin Microbiol.* 1999 Oct;37(10): 3353-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.10.3353-3356.1999>.
 - 11) Hernández JL, Calvo J, Sota R, Agüero J, García-Palomo JD, Fariñas MC. Clinical and microbiological characteristics of 28 patients with *Staphylococcus schleiferi* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2001 Mar;20(3): 153-8. <https://doi.org/10.1007/PL00011251>.
 - 12) Hébert GA. Hemolysins and other characteristics that help differentiate and biotype *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus schleiferi*. *J Clin Microbiol.* 1990 nov;28(11): 2425-31. <https://doi.org/10.1128/jcm.28.11.2425-2431.1990>.

Infección por SARS- Cov 2 en una paciente con enfermedad de Fabry tipo I embarazada

SARS Cov-2 infection in a pregnant patient with Fabry's disease type I

Jacobo José Villalobos Azuaje¹, Carmen Schwaitzer², Beatriz Tupaz³

RESUMEN

La Enfermedad de Fabry (EF) [OMIM 301500] es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima lisosomal α -galactosidasa A (α Gal), lo que genera la acumulación progresiva de globotriaosilceramida (Gb3)⁽²⁾ principalmente en el endotelio vascular, produciendo una endotelio patía con importantes manifestaciones sistémicas.⁽³⁾ Los factores para la enfermedad crítica por SARSCov-2 identificados en la población general se solapan con síntomas vistos en los pacientes adultos con EF. **Objetivo:** Reportar el caso de una paciente con EF tipo I que presentó infección por el virus SARS Cov-2 durante el tercer trimestre de gestación. **Resultados:** El embarazo evolucionó al término sin complicaciones cuya resolución fue cesárea segmentaria por distocia de dilatación, obteniendo producto único masculino en buenas condiciones generales, sin exacerbación de los síntomas de la EF; se mantuvo el esquema bimensual de TRE con agalsidasa B, en infusión domiciliaria. **Conclusión:** El embarazo puede evolucionar sin complicaciones en las pacientes con EF; que la terapia de reemplazo enzimático es segura durante el mismo, y a pesar de la vulnerabilidad de los pacientes con EF, la infección por SARS Cov-2 puede evolucionar de manera benigna.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Fabry. Embarazo. COVID 19.

ABSTRACT

Aquí va el texto que falta: ABSTRACT Fabry's disease (EF) [OMIM 301500] is a lysosomal deposit disease, linked to an X chromosome, caused by the deficiency of the α -galactosidase enzyme (α gal), which generates the progressive accumulation of globotriaosylceramide (GB3)⁽²⁾ mainly in vascular endothelium, producing endotheliopathy with important systemic manifestations⁽³⁾. The factors for critical disease by SARSCov-2, identified in the general population, overlap with symptoms seen in adult patients with EF. Objective: Report the case of a patient with EF type I who presented infection by the SARSCov-2 virus during the third pregnancy quarter. Results: Pregnancy evolved at term without complications; the resolution was segmental cesarean section due to dilatation dystocia, obtaining a single male product in good general conditions, without exacerbation of the symptoms of the EF; The bimonthly trend scheme was maintained with home infusion Agalsidase B. Conclusion: Pregnancy can evolve without complications in patients with EF; that enzymatic replacement therapy is safe during it, and despite the vulnerability of EF patients, SARS COV-2 infection can evolve in a benign way.

Keywords: Fabry disease; Pregnancy; Covid 19.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras y los errores innatos del metabolismo fueron

1) Nefrólogo. Hospital Regional de Antofagasta "Dr. Leonardo Guzmán". Chile

2) Médico jefe Consultorio Adosado a Especialidad. Hospital Regional de Antofagasta "Dr. Leonardo Guzmán". Chile

3) Ginecóloga. Hospital Regional de Antofagasta "Dr. Leonardo Guzmán". Chile

Correspondencia:

Jacobo José Villalobos Azuaje
ORCID:
0000-0002-1725-9524
villazu@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 28-11-2021

Corregido: 09-08-2022

Aceptado: 07-09-2022

incluidos en el grupo de condiciones consideradas como de extremado riesgo para presentar la COVID-19 severa. ⁽¹⁾ La Enfermedad de Fabry (EF) [OMIM 301500] es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima lisosomal α -galactosidasa A (α Gal), lo que genera la acumulación progresiva de globotriaosilceramida (Gb3) y glucoesfingolípidos relacionados (galabiosilceramida) en los lisosomas ⁽²⁾ principalmente del endotelio vascular, produciendo una endotelio patía con importantes manifestaciones sistémicas ⁽³⁾.

Al igual que los hombres, las mujeres con EF, no solamente son portadoras, dado que pueden experimentar dolor periférico, síntomas gastrointestinales, hipohidrosis, angioqueratomas y córnea verticilata, con compromiso de su calidad de vida, dependiendo en parte, del tipo de mutación, el nivel de actividad residual de α Gal, y del patrón de inactivación del cromosoma X en varios órganos (lionización). Algunas mujeres pueden ser asintomáticas, mientras que otras tienen severa progresión de la enfermedad con complicaciones en órganos vitales reduciendo su expectativa de vida, ⁽⁴⁾ como es el desarrollo de proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular que puede evolucionar a enfermedad renal crónica a partir de la cuarta década de la vida ⁽⁵⁾.

Los factores para la enfermedad crítica por SARS-Cov-2 identificados en la población general incluyen la mayor edad, sexo masculino y presencia de comorbilidades tales como: obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cerebrovascular (ECV), neumopatía crónica, cáncer, condición neurológica, condición de inmunocompromiso y tabaquismo. Algunas de estas condiciones se solapan con síntomas vistos en los pacientes adultos con EF, incluyendo complicaciones cardíacas, enfermedad renal, enfermedad pulmonar y enfermedad vascular cerebral. Los niveles plasmáticos de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), una molécula de adhesión celular que contribuye al reclutamiento de leucocitos dentro de la pared vascular, están significativamente elevados en los pacientes con EF, y el gen de VCAM-1 está sobre-expresado en los pulmones de pacientes con la COVID-19. Debido a que la COVID-19 resulta en distintas alteraciones vasculares en los pulmones, consistentes en daño endotelial severo

asociado con la presencia de virus intracelular, disrupción de las membranas celulares, trombosis con microangiopatía expandida e incremento de la angiogénesis, los pacientes afectados con EF clásicamente pueden tener riesgo particularmente elevado para el compromiso vascular por la COVID-19 ⁽⁶⁾.

El sistema inmunológico se adapta durante el embarazo para permitir el crecimiento del feto semialogénico, resultando en una respuesta inmunológica alterada contra las infecciones durante el embarazo; ⁽⁷⁾ además, el embarazo es un estado procoagulante con aumento de la producción de trombina e incremento en la inflamación intravascular. Durante el embarazo, hay altos niveles de factores procoagulantes y fibrinolíticos circulantes, tal como la plasmina, y esta puede estar implicada en la patogénesis de la infección por SARS-Cov-2. Las mujeres embarazadas tienen riesgo aumentado de eventos tromboembólicos con mortalidad asociada. Así, la mujer embarazada que presenta la COVID-19 puede tener factores de riesgo aditivos o sinérgicos para trombosis ⁽⁷⁾.

Es escasa la data sobre las complicaciones de la EF durante el embarazo. Una revisión retrospectiva reportó datos de 41 mujeres (102 embarazos) y encontraron que no hubo complicaciones potencialmente mortales, pero sí de mayor tasa de proteinuria e HTA, mientras que no se observó en las pacientes con EF mayor incidencia de preeclampsia, DM gestacional, prematuridad, aborto y muerte intrauterina que en la población general. No se observó progresión de la enfermedad o complicaciones en las embarazadas que no recibían TRE ⁽⁸⁾.

Nuestro objetivo es reportar el caso de una paciente con EF tipo I que presentó infección por el virus SARS-Cov-2 durante el tercer trimestre de gestación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos presentados se obtuvieron de la revisión de la historia clínica de la paciente, perteneciente al Hospital Regional de Antofagasta (Chile). Se obtuvo la firma del Consentimiento Informado de la paciente para la publicación de este caso clínico, en resguardo de su identidad, y con un interés estrictamente científico.

Caso clínico. Paciente JEBO, 21 años de edad, natural de la ciudad de Antofagasta (Chile) que

presenta Enfermedad de Fabry Clásica o tipo 1 (EFC), diagnosticada por pesquisa familiar, mediante estudio molecular en el 2015; portadora de la mutación patogénica P259R, ubicada en el exón 5 del gen GLA; al momento del diagnóstico la paciente refería anhidrosis, acroparestesias que la obligaron a dejar la actividad deportiva, además de presentar dolor abdominal y episodios de diarrea intermitentes de forma crónica. Además, presentaba períodos de amenorrea secundaria a ovarios poliquísticos. Con esta mutación su padre desarrolló enfermedad renal crónica grado 5, actualmente en hemodiálisis, y su tío paterno es trasplantado renal, después de haber estado varios años en hemodiálisis.

Desde hace 5 años recibe terapia de reemplazo (TRE) con Agalsidasa B a la dosis de 1 mg/kg de peso cada 15 días. Actualmente participa del programa de infusión domiciliaria, con adecuada tolerancia al tratamiento, sin que se hayan reportado efectos adversos o de hipersensibilidad a la enzima exógena.

En enero 2021 fue hospitalizada en el Hospital Regional de Antofagasta a las 33 semanas de gestación, por presentar infección por SARS Cov-2, secundaria a contacto estrecho. Presentó anosmia y agusia durante una semana con

posterior recuperación ad integrum; durante su hospitalización se mantuvo en buenas condiciones generales. Concomitantemente presentó infección del tracto urinario con urocultivo negativo, sin pérdida de líquidos amniótico y con monitoreo fetal sin alteraciones. El embarazo evolucionó al término sin complicaciones cuya resolución fue cesárea segmentaria por distocia de dilatación, obteniendo producto único masculino en buenas condiciones generales, peso al nacer de 3,2 Kg, talla al nacer de 50 cms, APGAR 8 puntos al primer minuto y 10 puntos a los 5 minutos. La **Tabla 1** muestra que la paciente presentó hiperfiltración glomerular como respuesta fisiológica a la gestación, sin proteinuria en rango patológico.

La **Tabla 2** (pág. 328) muestra los signos vitales de la madre y el feto durante la hospitalización, y que, durante la misma, la paciente no presentó hipertensión arterial, manteniendo adecuada presión de perfusión renal. La saturación de oxígeno se mantuvo en rango de normalidad, lo que indica que no hubo compromiso en la hematosi en el contexto de infección por SARS Cov-2. Las variables fetales tales como latido cardíaco, dinámica uterina y movimientos fetales se mantuvieron dentro del rango de la normalidad.

Tabla 1: Niveles de creatinina sérica de la paciente durante el embarazo.

fecha	Creatinina (mg/dl)	Dcr (ml/min)	Prot/24H (mg/24H)	Diuresis (ml)
26/07/20	0.63			
22/09/20	0.41	179.03	64.80	800
26/10/20	0.46	267.3	114	1000
18/01/21	0.56			

Dcr: Depuración de creatinina en orina de 24 horas (ml/min)
Prot/24H: Proteinuria cuantificada en 24 horas (mg/24H)

DISCUSIÓN

El caso que presentamos nos muestra una paciente con EFC en el tercer trimestre de gestación, con manifestaciones de infección por SARS Cov-2 no complicada confirmado por PCR, sin exacerbación de los síntomas de la EF; se mantuvo el esquema bimensual de TRE con agalsidasa B, ajustando la dosis de acuerdo con el peso corporal,

en programa de infusión domiciliaria, con adecuada tolerancia.

En la experiencia del Centro Nacional de Referencia para EF de Francia, 9 de 217 pacientes (4,2%) se infectaron con SARS CoV 2, incluyendo a 4 durante la primera ola (de marzo a mayo de 2020), y se recuperaron sin tratamiento específico excepto por una paciente que requirió 1 semana de

Tabla 2

fecha	EG	PAS	PAD	PAM	FC	FR	SatO ₂	T	LCF	DU	MF
18/01/21	34+2	114	56	75	95	20	99	36.3	130	1/10/25	+
19/01/21	34+3	95	50	64.9	80	21	98		150	(-)	+
21/01/21	34+4	95	48	63.6	86	16	97	36.8	150	2/10/25	+
22/01/21	34+5								133	1/10/25	+

Referencias:**EG:** Edad gestacional (semanas más días).**PAS:** Presión arterial sistólica (mmHg)**PAD:** Presión arterial diastólica (mmHg)**PAM:** Presión arterial media (mmHg)**FC:** Frecuencia cardíaca materna (latidos por minuto)**FR:** Frecuencia respiratoria materna (respiraciones por minuto)**SatO₂:** Saturación de oxígeno materna (%)**T:** Temperatura corporal materna (grados centígrados)**LCF:** Latidos cardíacos fetales (latidos por minuto)**DU:** Dinámica uterina por monitoreo fetal no estresante: número de contracciones uterinas en períodos de 10 minutos a lo largo de un período de 25 minutos.**MF:** Movimientos fetales presentes (+)

hospitalización y oxigenoterapia durante un período de deterioro transitorio de la función renal. Algunos síntomas de EF no complicada pueden exacerbarse por la COVID 19, como las acroparestesias, el dolor abdominal y/o diarrea, o la necesidad de hidratación parenteral ⁽⁶⁾.

No se ha descrito progresión de la enfermedad de Fabry durante el embarazo en pacientes que reciben TRE. Por el contrario, se ha observado aumento de las acroparestesias y fatiga después de discontinuar la TRE, y la TRE sola, no empeora la proteinuria durante la gestación ⁽⁸⁾.

Fernández P y col, señalan que Beck y col. sugirieron que la medicación puede ser segura durante el embarazo a la luz de la falta de efectos adversos para la madre y el recién nacido ⁽⁹⁾. A pesar de que existe una potencial competencia entre SARS Cov-2 y agalsidasa al compartir un paso de fusión de la membrana para la entrada celular a través del receptor de manosa-6-fosfato (M6PR), megalina y sortilina, ⁽⁶⁾ la dosis de agalsidasa alfa y de agalsidasa beta se ha mantenido sin cambios durante el embarazo. No se han presentado complicaciones relacionadas con la TRE, o efectos negativos sobre la evolución del feto; ⁽⁷⁾ la terapia domiciliar parece ser la vía más efectiva para mantener el acceso a la terapia durante la pandemia de la COVID 19, cuando es posible ⁽¹⁾.

CONCLUSIÓN

Consideramos importante la presentación de este

caso, porque conforma una tríada clínica que tiene como sustrato fisiopatológico el endotelio, el cual está afectado por el embarazo, una condición enzimática congénita y una infección viral sobreañadida, en la que cada uno de los componentes de esta tríada puede afectar el desarrollo de las otras dos. Se contribuye con el concepto de que el embarazo puede evolucionar sin complicaciones en las pacientes con EF, que la terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa beta es segura durante el mismo, y que, a pesar de la vulnerabilidad de los pacientes con EF, la infección por SARS Cov-2 puede evolucionar de manera benigna. Recomendamos que el seguimiento de pacientes con esta complejidad fisiopatológica sea monitorizado constantemente con un equipo médico-asistencial multidisciplinario.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Politei J. *Fabry disease during the COVID-19 pandemic. Why and how treatment should be continued. Molecular Genetics and Metabolism.* 2020;130(4): 227-229.
- 2) Concolino D, Amicob L, Cappellinic M.D, Cassinerio E, Contie M, Donatif M.A, et al. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. *Mol Genet Metab Rep* 2017;12: 85-91.
- 3) Villalobos J, Febres C, Finol H J, Colina V, Torres S. Efecto de Agalsidasa B sobre el músculo esquelético en pacientes con enfermedad de Fabry Clásica. *AVFT* 2018; 37(4)

- 4) Martins A M, Cabrera Gustavo, Molt F, Suárez-Obando F, Valdés R, Varas C, et al. The clinical profiles of female patients with Fabry disease in Latin America: A Fabry Registry analysis of natural history data from 169 patients based on enzyme replacement therapy status. *JIMD Reports*. 2019; 49:107–117.
- 5) Villalobos J, García CC, Politei J, Frabasil J, Colina V. Genotype-Phenotype Variations of Renal Complications in Fabry Disease Q279X Mutation. *J. inborn errors metab. screen*. 2020;8: e20200007 DOI: <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0007>.
- 6) Laney D, Germain D, Oliveira J, Burlina A, Cabrera G, Hong G, et al. Fabry disease and COVID-19: international expert recommendations for management based on real-world experience. *Clin Kidney J*. 2020; 13(6): 913–925.
- 7) Wastnedge E. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021; 101(1):303–318.
- 8) Madsen Ch, Christensen E, Nieken R, Mogensen H, Rasmussen A, Feldt U. Enzyme replacement therapy during pregnancy in Fabry patients. *JIMD Reports*. DOI 10.1007/8904.2018-129.
- 9) Fernández P, Fernández S, Gonzalez J, Fernández T, Fernández C, Fernández S. Enzyme replacement Therapy in Pregnant Women with Fabry Disease: A case Series. *JIMD Reports* 2019; 45:77-81.

Enfermedad renal diabética no proteinúrica: Estado del arte

Non-proteinuric diabetic kidney disease: State of art

J. Rico Fontalvo¹, G. Aroca-Martínez¹, R. Daza-Arnedo², M. Raad-Sarabia³, J. Luis Torres⁴, N. Pajaro-Galvis³, I. Uparella-Gulfo⁵, D. Porto-Corbacho³, S. Sarabia-Cannepa⁶, E. Ramos-Clason⁵

ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) is one of the chronic complications with the highest incidence of diabetes mellitus and is a public health problem today. Classically, five stages defined by Mogensen in 1980 have been described, where the presence of albuminuria stands out as an early marker of renal compromise. However, 20-30% of patients with DKD have been documented in recent years who do not present with proteinuria despite having a compromised glomerular filtration rate. This group has been called non-albuminuric phenotype ERD. Several atypical phenotypes have been described, the non-albuminuric phenotype being one of the most frequent in this group. Next, we review the non-albuminuric phenotype of diabetic kidney disease, from its pathophysiology to therapeutic measures that impact mortality and progression to end-stage kidney disease.

KEYWORDS: Diabetic kidney disease, non-albuminuric phenotype, albuminuric phenotype

(ERD) es una de las complicaciones crónicas de mayor incidencia en la diabetes mellitus, considerándose en la actualidad un problema de salud pública. Clásicamente se han descrito 5 estadios definidos por Mogensen en 1980 donde destaca la presencia de albuminuria como marcador temprano de compromiso renal. Sin embargo, en los últimos años se ha documentado un 20-30% de pacientes con ERD que no cursan con albuminuria a pesar de tener un compromiso de la tasa de filtración glomerular. Este grupo se ha llamado como ERD fenotipo no albuminúrico. Se han descrito varios fenotipos atípicos, siendo el fenotipo no albuminúrico uno de los más frecuentes de este grupo. A continuación, realizamos una revisión del fenotipo no albuminúrico de la ERD, desde su fisiopatología hasta las medidas terapéuticas que impactan en la mortalidad y la progresión a enfermedad renal terminal

PALABRAS CLAVE: Enfermedad renal diabética, fenotipo no albuminúrico, fenotipo albuminúrico

RESUMEN

La enfermedad renal diabética

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la incidencia

Correspondencia:

Jorge Rico Fontalvo
ORCID:
0000-0002-2852-1241
jorgericof@yahoo.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 10-02-2022

Corregido: 07-11-2022

Aceptado: 14-11-2022

1) Asociación Colombiana de Nefrología, Comité de Nefrodiabetes, Bogotá Colombia.

2) Servicio de Nefrología, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

3) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

4) Servicio de Endocrinología, Clínica Las Américas Auna, Medellín Colombia

5) Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

6) Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovascular, Hospital Manuel Uribe Ángel, Medellín, Colombia.

de Diabetes Mellitus (DM) ha aumentado de forma exponencial. A nivel mundial, para el año 2021, 537 millones de personas (edad 20 a 79 años) fueron diagnosticadas con DM, con una proyección a 643 millones para el 2030 y 783 millones para el año 2045^(1,2). La historia natural de la DM abarca el compromiso endotelial con predominio de complicaciones microvasculares como retinopatía, neuropatía y enfermedad renal crónica (ERC), además de complicaciones macrovasculares como la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Estas comorbilidades conducen a un deterioro progresivo de la calidad de vida de los pacientes, junto a la disminución de la expectativa de vida⁽³⁾.

La DM es la principal causa de ERC a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en países de bajos ingresos, es así como la prevalencia de enfermedad renal diabética (ERD) ha experimentado un crecimiento progresivo en los últimos años teniendo en cuenta el reciente diagnóstico de millones de casos de DM cada año^(4,5).

La ERD define a los pacientes con DM que presentan un compromiso de la función renal evaluado por la presencia de albuminuria, descenso de la tasa de filtrado glomerular (TFG), o ambas variables⁽⁶⁾. La prevalencia de la ERD en adultos se estima en un 34.5%, observándose un compromiso de la TFG (con o sin albuminuria) en el 17.7% de los casos aproximadamente, mientras que la prevalencia de la albuminuria (con o sin descenso de la TFG) es de alrededor un 23.7%⁽⁴⁾.

La albuminuria incrementada es uno de los marcadores que sugieren la presencia de ERD, por lo que es de suma utilidad su detección para definir el diagnóstico y pronóstico en el paciente con DM. Sin embargo, en los últimos años se ha determinado que un porcentaje de pacientes, alrededor de 20-30%, presentan compromiso de la TFG previo a la aparición de albuminuria incrementada y un 5% de los pacientes con ERD nunca desarrollan proteinuria, por lo que se ha denominado a este subgrupo de individuos como pacientes diabéticos con fenotipo no albuminúrico de la enfermedad.

A continuación, realizamos una revisión del fenotipo indicado desde su fisiopatología hasta las medidas terapéuticas que impactan en la mortalidad y la progresión hacia enfermedad renal que requiera terapia de reemplazo renal.

Enfermedad Renal Diabética

Dentro de las complicaciones microvasculares de la DM, la ERD constituye una de las complicaciones más frecuentes, y sin duda grave por sus implicaciones, ocurriendo en aproximadamente el 30 a 50% de los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2. La ERD es la causa principal de ERC con requerimiento de tratamiento de reemplazo renal en esta población⁽⁷⁾.

La Clasificación propuesta por Mogensen y Colaboradores en 1980, que se planteó más para los pacientes con DM tipo 1, dividió la ERD en estadios, y fue aceptada universalmente para dicho propósito: el estadio 1 se caracteriza por la presencia de hiperfiltración glomerular con el consiguiente aumento de la TFG y del tamaño renal; el estadio 2 se desarrolla silenciosamente a lo largo de los años y se caracteriza por lesiones morfológicas dadas por engrosamiento de la membrana basal glomerular de los capilares, sin signos de enfermedad clínica; el estadio 3 se inicia con la presencia de albuminuria en niveles bajos (actualmente se denomina Albuminuria A2 previamente denominado microalbuminuria) con una tasa de excreción de albúmina en orina de 30 a 300 mg/gr asociado a una disminución progresiva de la TFG. El estadio 4 constituye la ERD manifiesta con un deterioro marcado de la TFG y progresión a albuminuria mayor a 300 mg/gr (actualmente se denomina Albuminuria A3 previamente denominado macroalbuminuria) conduciendo, finalmente, a la aparición de uremia secundaria a la enfermedad renal avanzada que constituye el estadio 5⁽⁸⁾. Los estadios 1 y 2 son preclínicos, el estadio 3 se constituye como el inicio o aparición de la enfermedad clínica y los estadios 4 y 5 son aquellos que determinan el paso a enfermedad renal con requerimiento de terapias de reemplazo renal⁽⁹⁾.

Desde entonces, la albuminuria incrementada constituye un marcador distintivo de daño renal en la ERD, y adicionalmente ha sido utilizada como un método para la tamización de su aparición, considerándose en algún momento que en ausencia de microalbuminuria no era posible atribuir a la DM la aparición de ERC. Es de anotar, que según los estadios definidos por Mogensen, durante las etapas iniciales de la enfermedad hay ausencia de albuminuria por lo que no es posible utilizarlo como un biomarcador temprano; lo anterior implicando que la detección temprana de aparición

de daño renal en estos pacientes es un reto diagnóstico con un grado de mayor dificultad en aquellos individuos que presentan niveles normales o supranormales en la TFG^(10,11).

En segundo lugar, otra dificultad para el diagnóstico temprano de ERD se ha debido a la ausencia de una progresión lineal en la aparición de los diferentes grados de albuminuria y un deterioro subsecuente de la función renal, hasta llegar a progresar a enfermedad renal en etapa avanzada. Una de las causas de estas variaciones es la regresión de la presencia de albuminuria en una gran proporción de pacientes con DM tipo 1 y tipo 2^(12,13).

Un tercer punto radica en que el origen de la albuminuria en la ERD no es exclusivamente de origen glomerular pues gran parte es reabsorbida a nivel tubular y las patologías que comprometan el glomérulo renal o el sistema tubular podrían influir en su aparición^(14,15), hecho que se evidencia en el trabajo de Nauta y Cols. donde se documentó que tanto el daño glomerular como tubular podrían estar asociados a la presencia de albuminuria aun en ausencia de alteraciones en la TFG, sugiriendo a la albúmina como un marcador de daño tubular además de glomerular⁽¹⁶⁾.

Desde hace algunos años se ha destacado de forma importante la heterogeneidad de la ERD y han surgido, además del fenotipo albuminúrico clásico, otros nuevos fenotipos que abarcan todos los tipos de daño renal que ocurren en los individuos con DM. Estos se han denominado, globalmente, fenotipos atípicos, para resaltar de estos el fenotipo no albuminúrico o no proteinúrico, que es el objeto de esta revisión^(11,17).

Datos del estudio NHANES III, mostraron que el 36% de un total de 1197 pacientes con DM y TFG <60 ml/min/1.73 m², no presentaban albuminuria⁽¹⁸⁾, resultados similares a los encontrados en una cohorte de 301 pacientes australianos con una prevalencia de fenotipo no albuminúrico de un 36%⁽¹⁹⁾. Estos datos se constituyeron como las primeras descripciones de una ERD con fenotipo no albuminúrico en pacientes con DM tipo 2, no asociada claramente con el control glucémico, con menores tasas de retinopatía, fuerte asociación con hipertensión arterial y un mayor compromiso cardiovascular aterosclerótico sugiriendo predominancia del daño macrovascular y generando la teoría de su posible contribución a la aparición de nefropatía⁽²⁰⁾.

Estudios posteriores, entre ellos el UKPDS, mostraron que en el grupo de pacientes en estadio 3 de ERC había predominio del fenotipo no albuminúrico⁽²¹⁾. Inicialmente se consideró que este hallazgo obedecía a la sobrestimación del descenso de la TFG por la ecuación MDRD, lo cual fue descartado por estudios que contrastaron sus mediciones estimadas contra mediciones por medio isotópico⁽²²⁾.

En el estudio de Kramer y Cols., al excluir a los pacientes con DM que recibían tratamiento con iECAs, más de un tercio de ellos no tenían proteinuria; en este momento se planteó que la ERD no albuminúrica obedecía a mecanismos distintos a la gloméruloesclerosis diabética clásica, asumiendo el posible compromiso debido a pérdida de nefronas, envejecimiento renal prematuro, fibrosis intersticial, enfermedad vascular isquémica, nefritis túbulointersticial y émbolos de colesterol; sin embargo, esta teoría no fue comprobada de forma histológica⁽²³⁾.

Tiempo después, Caramori y Cols. estudiaron a 105 pacientes con 10 años de evolución con DM tipo 1 y ausencia de proteinuria, que fueron llevados a biopsia renal y fueron clasificados y agrupados de acuerdo a la medición de la TFG; un 22% de los pacientes tenían una TFG <90 ml/min, en estos se documentaron lesiones glomerulares más avanzadas sin describirse nódulos de Kimmelstiel-Wilson ni lesiones escleróticas; el hallazgo de una TFG reducida fue mucho más común en el grupo de pacientes en particular si también había retinopatía y/o hipertensión arterial. Este informe confirma que la TFG reducida se produce entre los pacientes con DM tipo 1 no albuminúricos de larga evolución y se asocia con lesiones glomerulares diabéticas más avanzadas y, probablemente, con un mayor riesgo de progresión a ERC⁽²²⁾.

Esto nos permite plantear una hipótesis, de que este fenotipo puede también tener algunas características diferentes entre los pacientes con DM tipo 1 y tipo 2.

Fisiopatología de enfermedad renal diabética no albuminúrica

Desde la primera descripción del fenotipo no albuminúrico de la ERD en 1994⁽²⁴⁾, se ha evidenciado una diferencia marcada en los hallazgos histológicos respecto a los pacientes con proteinuria temprana, que sugieren un fundamento fisiopatológico diferente como origen del daño

renal en comparación con aquellos que presentan albuminuria previa al descenso de la TFG. Se ha sugerido que la senescencia temprana del riñón diabético, la presencia de fibrosis intersticial, la enfermedad vascular renal, los microémbolos de colesterol, el engrosamiento de la membrana basal capilar y la expansión mesangial pueden contribuir

al desarrollo de ERD no albuminúrica a diferencia de la glomerulosclerosis diabética clásica que caracteriza la ERD con proteinuria, encontrándose una mayor prevalencia de macroangiopatía en pacientes con fenotipo no albuminúrico ⁽²⁵⁾. Ver **figura número 1**.

Figura 1. Factores fisiopatológicos que se asocian a la ERD fenotipo no albuminúrico.

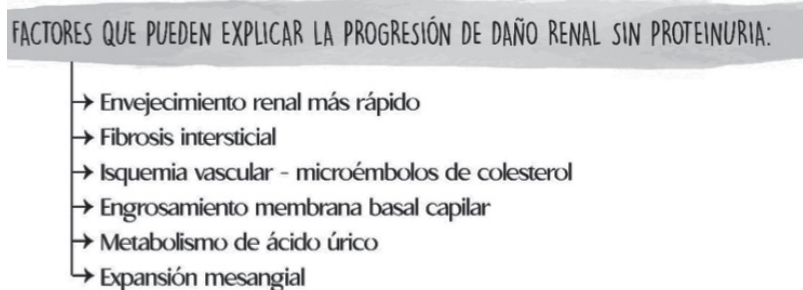


Figura de autoría propia. Tomada de referencia ⁽²⁵⁾

Estudios histopatológicos han descrito que a pesar de los cambios que se desarrollan en la estructura glomerular de los pacientes con ERD, la expresión de proteínas que mantienen la integridad del diafragma de hendidura y, por lo tanto, la estructura de filtración no se ve afectada en pacientes con insuficiencia renal no albuminúrica ⁽²⁶⁾. Sin embargo, se ha asociado la disminución de la TFG con injuria del intersticio renal a nivel tubular en lugar del daño glomerular típico de la ERD albuminúrica. La proliferación de la matriz mesangial, el aumento de la fibrosis glomerular, el engrosamiento de la membrana basal y el aumento del colágeno tipo IV en el intersticio y en los glomérulos son algunos cambios patológicos que se demostraron en ratas y pacientes con ERD no albuminúrica ^(27,28)

Otro punto a tener en cuenta a nivel fisiopatológico es la hipótesis que sugiere que aquellos pacientes con normoalbuminuria que desarrollan ERC con requerimiento de terapia de reemplazo renal podrían presentar una tasa exagerada de fragmentación de la albúmina urinaria por parte de los lisosomas en el líquido tubular lo que disminuiría la concentración de albúmina intacta en orina, que es aquella que se mide por ensayos convencionales ⁽²⁹⁾.

Los fármacos que actúan a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como los IECAs y los bloqueadores del receptor

de angiotensina (ARA II), son prescritos a pacientes con DM de forma muy común. Se ha considerado que el efecto antiproteinúrico de estos medicamentos sea responsable de enmascarar la presencia de albuminuria real en pacientes con DM fenotipo no albuminúrico, sin embargo, esta hipótesis no ha sido comprobada ⁽²⁷⁾.

La historia natural de la ERD no albuminúrica aún no es claramente definida, sin embargo, diversos estudios han demostrado que su pronóstico es ligeramente benigno en cuanto a la progresión a ERC avanzada cuando se compara con el fenotipo clásico albuminúrico; además, se asocia con una menor incidencia de mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardíaca y también menos incidencia de retinopatía diabética ⁽³⁰⁾.

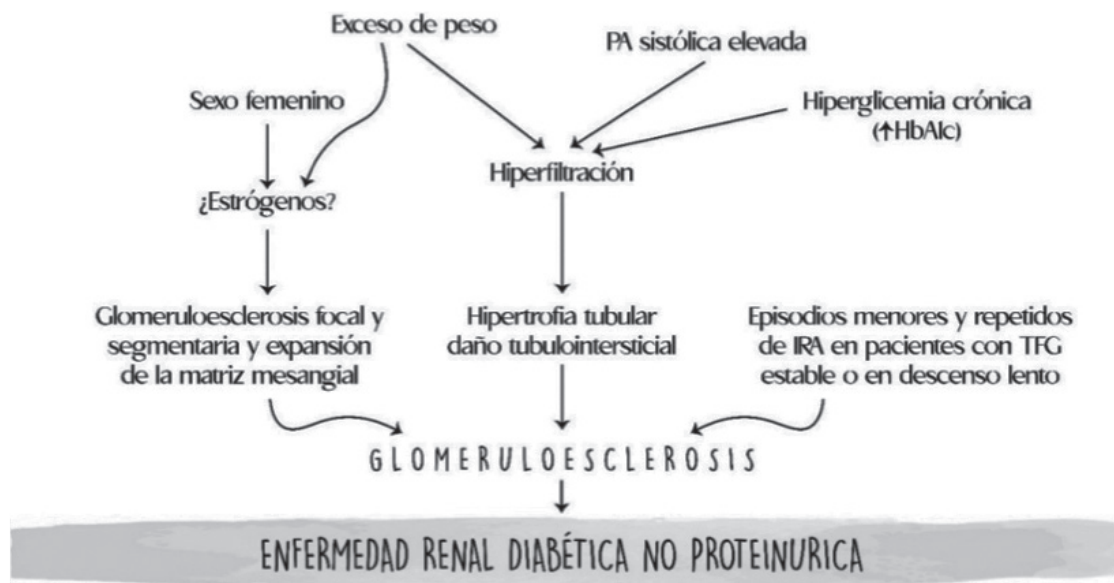
Kramer y col. realizaron el seguimiento a 38 meses de 89 pacientes con DM tipo 2 y una TFG <60 ml/min/1.73m², siendo 17% normoalbuminúricos, 40% con microalbuminuria y 43% macroalbuminuria; de los subgrupos ninguno de los pacientes normoalbuminúricos requirió diálisis, en comparación con 36 y 38 en los grupos de micro y macroalbuminuria respectivamente. Adicional a lo anterior, se evidenció que la TFG y los niveles de creatinina sérica eran estables en los individuos sin proteinuria que en los otros dos grupos ⁽³¹⁾.

Dentro de los factores de riesgo que se han

descrito para la aparición de ERD fenotipo no albuminúrico destacan el sexo femenino, debido a la variación en los niveles de estrógenos que presentan las mujeres a lo largo de la vida, la obesidad, por la alta resistencia a la insulina que tienen estos pacientes, y el índice de masa corporal. Además, incluimos en los grupos de alto riesgo para el desarrollo de este fenotipo a aquellos pacientes

con una elevación de la presión arterial sistólica, individuos de raza negra, y niveles de hemoglobina glicosilada elevados ⁽³²⁾. En los últimos años se ha incluido la hipótesis que afirma que la lesión renal aguda a repetición se constituye en un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad, sin embargo, no ha sido demostrada su asociación en estudios retrospectivos ⁽³³⁾. Ver **figura 2**

Figura 2. Factores de riesgo y progresión natural de ERD no albuminúrica. Adaptado de ⁽⁴¹⁾



Marcadores tempranos de diagnóstico en ERD no albuminúrica

El diagnóstico clínico de la ERD ha sido el pilar fundamental para establecer el compromiso renal en pacientes con DM; el deterioro de la TFG y la presencia de albúmina en orina medida en recolección de 24 horas o preferiblemente la relación de albúmina/creatinina, en muestra ocasional de orina (RAC), confirman el diagnóstico. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, las limitaciones para la detección de albuminuria, sobre todo en el fenotipo “no albuminúrico”, hacen necesaria una búsqueda de marcadores tempranos para el diagnóstico de la enfermedad, además de que permitan la detección temprana de aquellos individuos con mayor riesgo de una disminución de la TFG ⁽³⁴⁾.

Se ha sugerido que la historia familiar, los antecedentes de tabaquismo, las mediciones ambulatorias de la presión arterial, el estado de

la retinopatía y los niveles de lípidos plasmáticos pueden contribuir a la precisión predictiva para detectar personas con mayor riesgo de padecer una enfermedad con progresiva disminución de la TFG ^(35,36). Al mismo tiempo, es importante considerar el comportamiento de la TFG dentro del seguimiento y evolución del comportamiento de la función renal. Se considera rápida progresión de la enfermedad renal cuando hay una caída en la TFGe > 5 cc/min/año.

En los últimos años, se han publicado varios estudios en pacientes con DM identificado un gran número de biomarcadores en suero y orina que se correlacionan con la disminución de la TFGe más allá de la albuminuria (e incluso de forma más temprana), lo que permite mejorar la predicción de la ERD, y por lo tanto la aparición de enfermedad renal avanzada.

En primer lugar, se ha identificado una asociación lineal entre los niveles de ácido úrico en

rango elevado y la disminución de la TFG tanto en individuos con DM como en individuos sanos⁽³⁷⁾, se cree que esta relación se debe a la acción del ácido úrico como agente proinflamatorio a nivel renal, por lo que además de proponerse como un biomarcador inicial se ha identificado también como un objetivo terapéutico⁽³⁸⁾. Por otra parte, se han asociado diversos mediadores inflamatorios a un descenso en la TFG sobre todo en la DM tipo 1; los niveles circulantes de los receptores 1 y 2 de factor de necrosis tumoral (TFN) se han evaluado como un factor independiente, relacionado con el descenso de la TFG; valores elevados de estos receptores se han documentado en pacientes con DM⁽³⁹⁾. Otros biomarcadores que se han considerado como potencialmente detectables, tanto en orina como en plasma de individuos con ERD temprana, son la interleucina-6 circulante, la proteína C reactiva y la proteína quimiotáctica de monocitos urinarios-1 (MCP-1)⁽⁴⁰⁾.

En cuanto al compromiso tubular que caracteriza la ERD fenotipo no albuminúrico, se ha demostrado una asociación con diversos marcadores que se asocian al compromiso en el sistema tubular renal. Como marcadores independientes del deterioro de la TFG se han descrito los siguientes: molécula de lesión renal 1 (KIM-1), tanto en suero como en orina, los niveles de $\beta 2$ -microglobulina, la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (FABP) y la proteína 4 de unión al retinol sérico (este último en DM2)^(41,42,43). Otros biomarcadores que se han asociado con la pérdida de TFG incluyen: adiponectina urinaria de alto peso molecular, colágeno tipo IV, vasopresina circulante, medida como copeptina y, factor de crecimiento de fibroblastos 21, todos en pacientes con DM tipo 2 (excepto colágeno IV urinario que se ha documentado su asociación tanto en individuos con DM tipo 1 y 2⁽⁴⁴⁾). Además, en los últimos años, se ha destacado el estudio del proteoma urinario como marcador temprano multidimensional para la ERD en fases tempranas y con fenotipo no albuminúrico; el método proteómico de análisis de proteínas permite una evaluación rápida del proteoma, que es el inventario completo de proteínas expresadas en una muestra biológica. Con este método, las muestras biológicas como la orina, el plasma o el suero, se pueden analizar sistemáticamente con el objetivo de identificar, cuantificar y discernir la función de todas las

proteínas observables y estudios han demostrado que los paneles de múltiples marcadores, que representan diferentes vías de la enfermedad y que incluyen biomarcadores inflamatorios, tubulares y proteicos mejoran la predicción de la disminución de la TFG en pacientes con DM2 más allá de los factores de riesgo tradicionales⁽⁴⁵⁾.

Medidas terapéuticas en enfermedad renal diabética no proteinúrica

Los cambios en la historia natural de la ERD no albuminúrica y su progresión a lo largo del tiempo están relacionados con el tipo y la intensidad de intervenciones preventivas y terapéuticas destinadas tanto al control de los factores de riesgo como al control de la glucemia, la presión arterial y los lípidos en individuos con DM confirmada. El control de los factores de riesgo, en pacientes con declinación en la TFG con normoalbuminuria puede ayudar a enlentecer el descenso de la TFG tanto como la trayectoria de la albuminuria en personas con fenotipo albuminúrico de ERD. Si bien se ha demostrado un impacto de los IECAs y de los ARA II en la progresión de la proteinuria de los individuos con ERD, no existe aún un tratamiento específico para la ERD fenotipo no albuminúrico.

En los últimos años, diversos estudios se han desarrollado para el control de la ERD teniendo como objetivo terapéutico medidas que van más allá del abordaje anteriormente mencionado. Sin embargo, cabe resaltar que ningún ensayo clínico ha evaluado como subgrupo inicial a los individuos con ERD no albuminúrica.

Los fármacos inhibidores de la proteína quinasa C, fármacos que interfieren con los productos finales de glicosilación avanzada, la pentoxifilina, antagonistas de la endotelina (atrasentán), antagonistas selectivos del receptor mineralocorticoide (finerenona), y el alopurinol, son algunos de los fármacos que recientemente se han iniciado para el tratamiento de la ERD⁽⁴⁶⁾, pero aún faltan estudios que comprueben su eficacia en esta enfermedad y evidencia, sobre todo en pacientes con ERD fenotipo no albuminúrico, porque los estudios han incluido más pacientes con presencia de albuminuria.

Con respecto a los fármacos utilizados en el tratamiento de DM2, en primer lugar, se ha evidenciado la eficacia de los arGLP-1 en la progresión de ERD; en general, los estudios con

arGLP-1 demostraron reducción del objetivo compuesto renal, vehiculizado por reducción de albuminuria, sin claros efectos sobre los desenlaces duros renales. El estudio AWARD-7 mostró disminución de declinación de TFG en forma significativa de Dulaglutida vs iGlar, no así con albuminuria. El estudio SUSTAIN-6⁽⁴⁷⁾ que evaluó los desenlaces cardiovasculares en individuos con DM tipo 2 demostró superioridad de Semaglutida, con reducción del 26% del MACE con respecto al placebo. Adicionalmente, dentro de los objetivos secundarios, demostró que las tasas de nefropatía nueva o de empeoramiento de una previa fueron menores en el grupo que recibió Semaglutida, incluyéndose población con fenotipo no albuminúrico, sin embargo, no se han realizado estudios post hoc de esta población.

Por otra parte, el estudio LEADER⁽⁴⁸⁾, con Liraglutida frente a placebo demostró en cuanto al desenlace renal compuesto secundario (nueva aparición de macroalbuminuria, duplicación de niveles de creatinina y TFGe ≤ 45 ml/min/1.73 m², terapia de reemplazo renal o muerte por causa renal) una disminución de estos eventos en los pacientes pertenecientes al grupo de Liraglutida (268 de 4668) frente a aquellos en el grupo placebo (337 de 4672), incluyéndose individuos con ausencia de albuminuria al inicio del estudio. Hay que considerar que la reducción de riesgo de desenlace renal fue dirigida por efecto sobre albuminuria⁽⁴⁸⁾. Finalmente, el estudio REWIND que evaluó el uso de Dulaglutida frente a placebo, tanto en prevención primaria como secundaria, el resultado compuesto renal (nueva macroproteinuria, descenso sostenido de TFGe $\geq 30\%$ o reemplazo renal) se desarrolló con menor frecuencia en dulaglutida vs placebo (HR 0.85 (95% CI: 0.77–0.93), $p=0.0004$], efecto generado por la reducción de albuminuria [HR 0.77 (95% CI: 0.68–0.87), $p < 0.001$]. El descenso sostenido de la TFGe $\geq 30\%$ [HR 0.89 (95% CI: 0.78–1.01), $p=0.066$] y el reemplazo renal [HR 0.75 (95% CI: 0.39–1.44), $p=0.39$] no fueron significativos. Sin embargo, en los análisis de sensibilidad, cuando se evaluó el deterioro sostenido de la TFGe $\geq 40\%$, 50% y 57% , si se lograron beneficios en enlentecer la progresión de la enfermedad renal en los pacientes intervenidos con Dulaglutida, efecto que se dio de manera global tanto en pacientes con ERD albuminúrica como no albuminúrica. Es importante anotar, que

hasta el momento los ArGLP-1 no tienen estudios en pacientes con ERD y con objetivo primario renal. Todos estos resultados son en sus estudios pivótales cardiovasculares y los desenlaces renales evaluados son objetivos secundarios.

De los inhibidores del transportador sodio-glucosa 2 (iSGLT-2), los estudios pivótales fueron EMPAREG- OUTCOME, DECLARE-TIMI y PROGRAMA CANVAS, con Empagliflozina, Dapagliflozina y Canagliflozina respectivamente; se evaluaron objetivos primarios y desenlaces cardiovasculares y renales. Los efectos de Empagliflozina sobre la hemodinámica renal se han estudiado a profundidad, y es importante resaltar que el estudio que evaluó los desenlaces cardiovasculares en individuos con DM tipo 2, usando este medicamento, incluía pacientes con fenotipo albuminúrico como no albuminúrico; la Empagliflozina previno casi por completo la caída de la TFG durante un seguimiento de tres años en todos los niveles de albuminuria, sin embargo, es válido resaltar que el efecto fue máximo en aquellos pacientes con albuminuria severamente incrementada (A3), mucho menor en aquellos pacientes con normoalbuminuria. Este hallazgo se confirmó recientemente en un análisis retrospectivo de pacientes en tratamiento con iSGLT-2 frente a placebo en ERD no albuminúrica que demostró que la disminución de la TFGe en el grupo tratado con iSGLT-2 fue significativamente menor que en el grupo placebo⁽⁵⁰⁾. El estudio DECLARE-TIMI con Dapagliflozina, fue un estudio con más de 17.000 pacientes, en donde la gran mayoría no tenía albuminuria y solo un 7% de los pacientes en el estudio tenía TFGe menor de 60 cc/min. En los objetivos secundarios, se evaluó desenlace renal compuesto específico (disminución sostenida confirmada de la TFGe $\geq 40\%$, ERT, TFGe sostenida confirmada < 15 ml/min/1.73 m² y/o muerte renal) encontrando datos muy importantes, dados por una reducción bastante significativa del 47% en los pacientes intervenidos con Dapagliflozina vs placebo. Este estudio nos permite plantear la hipótesis de que podría existir un efecto nefroprotector en pacientes sin albuminuria⁽⁵¹⁾. Sin embargo, cabe resaltar que en los estudios donde se evaluaron específicamente los desenlaces renales, DAPA-CKD (Dapagliflozina) y CREDENCE (Canagliflozina) no incluyeron pacientes con fenotipo no albuminúrico.

¿Qué nueva evidencia hay en pacientes con DM y ERD no albuminúrica?

Recientemente, se publicaron los resultados del estudio EMPA-KIDNEY, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de Empagliflozina (10 mgs/día) cuyo objetivo fue evaluar los resultados cardio-renales en pacientes con ERC diabética y no diabética, estudio que incluyó más de 6000 individuos. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad renal (definida como requerimiento de reemplazo renal, disminución sostenida de la TFGe <10 ml/min/1,73m², muerte renal o una disminución sostenida de $\geq 40\%$ en la TFGe a partir de la aleatorización) o la aparición de muerte cardiovascular. Los resultados mostraron que los pacientes con ERC diabética y no diabética intervenidos con empagliflozina presentaron una reducción de la progresión de la enfermedad renal y muerte cardiovascular en un 28%. El enlentecimiento de la TFGe se vio reflejada de manera estadísticamente significativa en todos los subgrupos de pacientes intervenidos con empagliflozina. Sin embargo, cuando se revisan los subgrupos de pacientes con albuminuria, los que tenían albuminuria > 300 mgs/gr, si lograron el objetivo primario mientras que en los pacientes con albuminuria <300 mgs/gr los resultados no fueron significativos. La gran reflexión que nos enseña este importante estudio es que nos demuestra y consolida la evidencia de que el fenotipo no albuminúrico, si existe, con factores de riesgo, trayectoria, pronóstico y evolución diferente al fenotipo clásico y que probablemente al ser poblaciones diferentes o heterogéneas necesitaremos en un futuro estudios específicos de intervención con este subgrupo (ERD fenotipo no albuminúrico). Falta esperar los resultados de los sub-análisis de este estudio para aclarar muchos interrogantes, en especial con este fenotipo de ERD ⁽⁵²⁾.

CONCLUSIONES

La ERD fenotipo no albuminúrico ha sido descrita en los últimos años como una de las manifestaciones de la ERD. El enfoque diagnóstico de esta patología se convierte en un reto diagnóstico para el médico clínico debido a la ausencia de la albuminuria como marcador urinario temprano y un decremento de la TFG que no se manifiesta hasta fase tardía.

Los biomarcadores tempranos tanto en orina como en suero deben considerarse para un diagnóstico oportuno de la ERD no albuminúrica y permitir el inicio de intervenciones adecuadas que limiten su progresión a ERD.

Al día de hoy no existe un tratamiento específico que muestre evidencia sólida para el tratamiento de este fenotipo de ERD, sin embargo, los iSGLT2 y los arGLP1 podrían producir efectos favorables en pacientes con ERD establecida y futuros estudios específicos con este grupo de pacientes podrían dirigirse para poder consolidar estrategias específicas de intervención.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* Published online 2011. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.029.
- 2) Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med (United Kingdom).* Published online 2019. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.10.004.
- 3) Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* Published online 2016. doi:10.4103/2230-8210.183480.
- 4) De Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA - J Am Med Assoc.* Published online 2011. doi:10.1001/jama.2011.861.
- 5) Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: The twin epidemics. *Nat Med.* Published online 2006. doi:10.1038/nm0106-75.
- 6) Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* Published online 2018. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
- 7) Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care.* Published online 2014. doi:10.2337/dc14-1296.
- 8) Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* Published online 1983. doi:10.2337/diab.32.2. s64.
- 9) Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis.* Published online 2020. doi:10.1159/000506634.
- 10) A/L B Vasanth Rao VR, Tan SH, Candasamy M,

- Bhattamisra SK. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. Published online 2019. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.054.
- 11) Chawla V, Roshan B. Non-Proteinuric Diabetic Nephropathy. *Curr Diab Rep*. Published online 2014. doi:10.1007/s11892-014-0529-6.
 - 12) Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. Published online 2003. doi:10.1056/nejmoa021835.
 - 13) Araki SI, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. Published online 2005. doi:10.2337/diabetes.54.10.2983.
 - 14) Dwyer JP, Parving H-H, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med*. Published online 2011. doi:10.1159/000333249.
 - 15) Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: Retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int*. Published online 2007. doi:10.1038/sj.ki.5002041.
 - 16) Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJL, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*. Published online 2011. doi:10.2337/dc10-1545.
 - 17) Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology*. Published online 2021. doi:10.1111/nep.13860.
 - 18) Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: Results from the NHANES III. *Kidney Int*. Published online 2002. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00356.x.
 - 19) Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. Published online 2011. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283495cd6.
 - 20) Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. Published online 2009. doi:10.2337/dc08-2186.
 - 21) Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. Published online 2006. doi:10.2337/db05-1620.
 - 22) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: An indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. Published online 2003. doi:10.2337/diabetes.52.4.1036.
 - 23) Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Med Assoc*. Published online 2003. doi:10.1001/jama.289.24.3273
 - 24) Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes*. Published online 1994. doi:10.2337/diab.43.5.649.
 - 25) MacIsaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Published online 2011. doi:10.1097/MNH.0b013e3283456546.
 - 26) Li XZ, He JC. An update: the role of Nephtrin inside and outside the kidney. *Sci China Life Sci*. Published online 2015. doi:10.1007/s11427-015-4844-1.
 - 27) Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. Published online 2013. doi:10.2337/dc12-2572.
 - 28) Yagil C, Barak A, Ben-Dor D, et al. Nonproteinuric diabetes-associated nephropathy in the cohen rat model of type 2 diabetes. *Diabetes*. Published online 2005. doi:10.2337/diabetes.54.5.1487.
 - 29) Osicka TM, Houlihan CA, Chan JG, Jerums G, Comper WD. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes*. Published online 2000. doi:10.2337/diabetes.49.9.1579.
 - 30) Pugliese G, Solini A, Zoppini G, et al. High prevalence of advanced retinopathy in patients with type 2 diabetes from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Res Clin Pract*. Published online 2012. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.006.
 - 31) Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care*. Published online 2007. doi:10.2337/dc07-0387.
 - 32) Rico JE. *Enfermedad Renal Diabética. Nefrol básica 2 Soc Nefrol*. Published online 2018.
 - 33) Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B. Rethinking progression of CKD as a process of punctuated

- equilibrium. *Nat Rev Nephrol*. Published online 2018. doi:10.1038/s41581-018-0016-4.
- 34) Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with. *J Nephrol*. Published online 2020. doi:10.1007/s40620-019-00650-x.
- 35) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2006. doi:10.1681/ASN.2005101075.
- 36) Rico Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol*. 2021;8(2). doi:10.22265/acnef.8.2.561.
- 37) Pilemann-Lyberg S, Hansen TW, Tofte N, et al. Uric acid is an independent risk factor for decline in kidney function, cardiovascular events, and mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Published online 2019. doi:10.2337/dc18-2173.
- 38) Afkarian M, Polsky S, Parsa A, et al. Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) study: A randomized double-blinded trial of allopurinoldrationale, design, and baseline data. *Diabetes Care*. Published online 2019. doi:10.2337/dc19-0342.
- 39) Coca SG, Nadkarni GN, Huang Y, et al. Plasma biomarkers and kidney function decline in early and established diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2017. doi:10.1681/ASN.2016101101.
- 40) Nadkarni GN, Rao V, Ismail-Beigi F, et al. Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: The ACCORD trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. Published online 2016. doi:10.2215/CJN.12051115.
- 41) Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2014. doi:10.1681/ASN.2013070758.
- 42) Araki SI, Haneda M, Koya D, et al. Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care*. Published online 2013. doi:10.2337/dc12-1298.
- 43) Klisic A, Kavarić N, Ninic A. Retinol-binding protein 4 versus albuminuria as predictors of estimated glomerular filtration rate decline in patients with type 2 diabetes. *J Res Med Sci*. Published online 2018. doi:10.4103/jrms.JRMS_893_17.
- 44) Araki SI, Haneda M, Koya D, et al. Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care*. Published online 2010. doi:10.2337/dc10-0199.
- 45) Rico Fontalvo JE, Daza Anedo R, Raad Sarabia M, et al. Proteoma urinario en la enfermedad renal diabética. Estado del arte. *Rev Colomb Nefrol*. Published online 2021. doi:10.22265/acnef.8.3.546.
- 46) Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. Published online 2017. doi:10.2215/CJN.11491116.
- 47) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Published online 2016. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
- 48) Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Published online 2017. doi:10.1056/nejmc1713042.
- 49) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Published online 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- 50) Takahashi K, Nakamura A, Furusawa S, et al. Initial dip predicts renal protective effects after the administration of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *J Clin Transl Endocrinol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jcte.2020.100244.
- 51) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15): 1436-1446. Doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
- 52) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4): 323-34. Doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299675.

RECONOCIMIENTO A LOS REVISORES 2022

ACKNOWLEDGMENT TO 2022 REVIEWERS

El Comité Editor expresa su gratitud a los árbitros que revisaron los manuscritos de la *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* desde enero a diciembre del año 2022.

The Editorial Committee expresses their gratitude to the referees who reviewed the manuscripts of the *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* from January to December of the year 2022.

Dra. Liliana Andrade
Dr. Roberto Barone
Dra. Liliana Bisigniano
Dr. Carlos Blanco
Dra. Sonia Butto
Dra. Ana María Cusumano
Dra. Marcela Fortunato
Dra. Lidia Ghezzi
Dra. Luciana González Paganti
Dra. Mercedes Grizzo
Dra. Nora Imperiali
Dr. Felipe Inserra
Dr. Cristian Krämer
Dr. Gustavo Laham
Dr. Sebastián Lapman
Dr. Jorge Ares
Dr. Fernando Ibarra
Dra. Telma Rodríguez
Dra. Ma. Eugenia Nicolini
Dr. Sergio Liderman
Dr. Juan José Guglielmone
Dra. Andrea Sammartino

Dr. Carlos Callegari
Dra. Laila Rodríguez Rilo
Dr. Miguel Liern
Dr. Jorge Lobo
Dra. Alicia Marini
Dr. Sergio Marinovich
Dr. Ricardo Martínez
Dra. Andrea Martinoia
Dr. Anibal Mele
Dr. Gerardo Moggi
Dr. Péter Nagy
Dr. Rodolfo Piscitelli
Dr. Pedro Quieto
Dr. Javier Robaina
Dr. Ariel Sánchez
Dr. Rubén Schiavelli
Dra. Rosa Scuteri
Dr. Leonardo Sivak
Dra. Jihan Sleiman
Dr. Gervasio Soler Pujol
Dra. Cristina Vallve
Dr. Sebastián Boubee

Las siguientes Instituciones reciben **“Revista de Nefrología Diálisis y Trasplante”**

Bibliotecas de las siguientes entidades Nacionales

Asociación Nefrológica Buenos Aires	Hospital de Clínicas – CABA
Asociación Médica de Olavarría – Buenos Aires	Hospital Dr. César Milstein- CABA
CAICYT - CABA.	Hospital Ramos Mejía CABA
CEMIC – CABA	Hospital de Niños Pedro Elizalde – CABA
Centro Médico Mar del Plata - Buenos Aires	Hospital Pirovano - CABA
CUCAIBA La Plata – Buenos Aires	Hospital Muñiz - CABA
Fundación Favalaro – CABA	Hospital Udaondo - CABA
Fundación Biblioteca Central de Medicina	Hospital Garrahan - CABA
Vicente López – Buenos Aires	Hospital de Haedo – Buenos Aires
Fundación Médica Mar del Plata - Buenos Aires	Hospital Ricardo Gutiérrez – CABA
Hospital Alemán - CABA	Hospital Argerich – CABA.
Hospital Italiano - CABA	Instituto de Inv. Médicas Dr. A. Lanari – CABA
Hospital Británico – CABA	INCUCAI – CABA
Hospital Universitario Austral – Pilar - Buenos Aires	Sociedad Argentina de Nefrología - CABA
Hospital Posadas - El Palomar – Buenos Aires	Sociedad Argentina de Transplante – CABA
Hospital Italiano de la Plata – Buenos Aires	UBA – Facultad de Farmacia y Bioquímica – CABA
Hospital Español de la Plata – Buenos Aires	Universidad de Buenos Aires Facultad de Medicina - CABA
Hospital Militar de Bolívar – Buenos Aires	Universidad Nacional de la Plata – Facultad de Medicina – Buenos Aires
Hospital San Andrés de Giles - Buenos Aires	
Hospital Regional de Ushuaia - Ushuaia	
Hospital Durand – CABA	

Instituciones Internacionales

Colegio Médico de Bolivia	Bolivia	Sociedad Hondureña de Nefrología	Honduras
Sociedad Boliviana de Nefrología	Bolivia	Hospital Rambam	Israel
Sociedade Brasileira de Nefrología	Brasil	Universidad Panamericana	México
Jornal Brasileiro de Nefrología	Brasil	Universidad San Luis Potosí	México
Biblioteca – Facultad de Med. de Findadao Bireme	Brasil	Sociedad Mexicana de Nefrología	México
Universidad Do Sagrado Corazón	Brasil	Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán	México
Biblioteca Central Irmao J. Otao	Brasil	Facultad de Medicina de la UANI	México
Sociedad Chilena de Nefrología	Chile	Academia Nacional de Medicina de México	México
Universidad de Valparaíso	Chile	Biblioteca Dr José González	México
Asoc. de Dializados de Chile	Chile	Instituto Nacional de la Nutrición	México
Sociedad Colombiana de Nefrología	Colombia	Sociedad Nicaragüense de Nefrología	Nicaragua
Hospital Infantil Universitario	Colombia	Sociedad Panameña de Nefrología	Panamá
Academia de Ciencias de Cuba	Cuba	Círculo Paraguayo de Médicos	Paraguay
Sociedad Cubana de Nefrología	Cuba	Sociedad Paraguaya de Nefrología	Paraguay
Sociedad Ecuatoriana de Nefrología	Ecuador	Hospital de Clínicas	Paraguay
Biblioteca Gral. “Juan B. Vázquez”	Ecuador	Programa Nacional de Trasplante	Perú
Sociedad Salvadoreña de Nefrología e Hipertensión	El Salvador	Sociedad Peruana de Nefrología	Perú
Sociedad Española de Nefrología	España	Centro de Documentación e Información de Essalud	Perú
Hospital de Cruces	España	Sociedad Portorriqueña de Nefrología e Hipertensión	Puerto Rico
Revista Española de Nefrología	España	Centro de Documentación en Salud	Rep. Dominicana
Hospital Ramón y Cajal	España	Hospital Italiano	Uruguay
Hospital 12 de octubre	España	Hospital de Clínicas	Uruguay
Hospital Clínico Provincial	España	Sociedad Uruguaya de Nefrología	Uruguay
Hospital Marqués de Valdecilla	España	Hospital Británico	Uruguay
Hospital General Yague	España	Thompson Scientific	USA
Fundación Jiménez Díaz	España	Countway Library of Medicine	USA
Hospital de Oviedo	España	National Library of Medicine	USA
Asociación Guatemalteca de Nefrología	Guatemala	Bioscience Information Service	USA
Fac. Ciencias Médicas San Carlos	Guatemala	Univ.Ctrl. Del Este- Uce	USA
LE 17-19 Centre Medical	Haití	Sociedad Venezolana de Nefrología	Venezuela
Elsevier Bibliographic Database	Holanda	Policlínica Santiago de León	Venezuela
Hospital Médico Quirúrgico	Honduras		

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

LA REVISTA DE NEFROLOGÍA DIÁLISIS Y TRASPLANTE es propiedad intelectual de la Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de Capital Federal y Provincia de Buenos Aires, y órgano científico de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires (ANBA). Es una publicación trimestral que recibe trabajos de nefrología, diálisis y trasplante clínicos o experimentales. Los artículos a publicarse deberán ser originales e inéditos, aunque también podrán ser aceptados aquellos que hubieran sido comunicados en sociedades científicas o publicados en forma de resúmenes. En sus indicaciones para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a los requerimientos establecidos por el International Committee of Medical Journal Editor (ICMJE) en su más reciente publicación (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47) y su actualización de mayo 2000, disponible en www.icmje.org

Presentación de manuscritos: Los manuscritos serán enviados por email a la Secretaría de la revista (ban@renal.org.ar). En la primera página debe figurar: (a) el título, informativo aunque conciso; (b) los nombres completos de los autores (primero el nombre y luego el apellido) y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el nombre y dirección completa, con teléfono y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.

Tablas, figuras e imágenes: Las tablas, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título claramente explicativo de su contenido. Las imágenes (fotografías, gráficos, etc.) para ilustrar el artículo deben enviarse en archivos separados, numerados correlativamente, en formato JPG y con una calidad de 300 dpi (tamaño 13x18). Al igual que las tablas, se solicita que los autores proporcionen los epígrafes explicativos.

La solicitud de aceptación de trabajos deberá estar firmada por todos los autores, con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito y la aseveración de que los contenidos no han sido anteriormente publicados.

Secciones: las secciones incluyen **Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Artículos de Revisión, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor, Comentarios Bibliográficos, Artículos especiales, Imágenes en Nefrología, Notas Técnicas, Educación Médica Continua, Noticias de la Especialidad.**

Para los distintos tipos de artículos se usará de preferencia el idioma castellano; en su defecto se podrá usar el inglés con un resumen en castellano más extenso que el habitual. Los trabajos se prepararán en un procesador de textos (preferiblemente en una versión reciente de Microsoft Word), en papel blanco de medidas 216 x 279 mm (carta) o 210 x 297 mm (A4), con márgenes de al menos 25 mm, escritos de un solo lado, a doble espacio, en letra de tipo Times New Roman 12, Arial 10 u otra de tamaño similar. Las páginas deben numerarse comenzando con la del título.

Unidades de medida: se emplea el sistema métrico decimal. Las medidas hematológicas y de química clínica se harán en los términos del Sistema Internacional de Unidades (SI), empleando puntos para los decimales.

Abreviaturas, siglas y símbolos: solo se emplearán abreviaturas estandarizadas. Se evitará su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura o sigla irá precedida del término completo, salvo que se trate de una unidad de medida estándar.

Trabajos Originales: son trabajos de investigación empírica con una extensión máxima de 4000 palabras, excluyendo el título, palabras claves, referencias bibliográficas, tablas y pies de figuras. Estarán divididos en **Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión**, además de un resumen en castellano, precedido por el correspondiente título. Cada nueva sección se iniciará en una nueva página.

Resumen: se ubicará a continuación de la primera página y no deberá exceder las 250 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. El resumen es independiente del texto del artículo. El desarrollo del resumen es estructurado; consiste en cuatro párrafos, titulados: "Introducción", "Métodos", "Resultados", "Conclusiones". Al final del mismo se precisarán 3 a 6 palabras claves en castellano, recurriendo para su elección a los términos incluidos en la lista del tesoro DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud (<http://decs.bvs.br/E/homepage>)

Introducción: se presentan los objetivos del trabajo y se resumen las bases para el estudio o la observación. No deben incluirse resultados o conclusiones del trabajo.

Materiales y métodos: incluyen una descripción de (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características; (b) los métodos, aparatos y procedimientos. En estudios clínicos se informaran detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas); (c) guías o normas éticas seguidas (ver detalle más adelante); (d) descripción de métodos estadísticos con suficiente detalle, para permitir verificarlos.

Resultados: deben presentarse en una secuencia lógica. No deben repetirse en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.

Discusión: se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas y su relación con los objetivos que figuran en su Introducción. No deben repetirse informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo. Deben evitarse declaraciones de prioridad y referencias a trabajos aún no completados. Cuando corresponda, se agregarán agradecimientos, precediendo a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. En estos casos, los autores serán responsables de contar con el consentimiento escrito de las personas nombradas.

Bibliografía: La bibliografía debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas, solo aceptables en la sección Artículos de Revisión. Las citas deberán seguir los requisitos de uniformidad para escritos del ICMJE disponibles en http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencionan en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean

seis o menos; si fueran más, el sexto será seguido de la abreviatura latina et al (y otros). Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus (la lista puede obtenerse en www.nlm.nih.gov). Los nombres de las revistas deben ir en bastardillas. En el texto de las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, los artículos, las revistas, los libros y los capítulos de libros, actas de reuniones científicas e información disponible en Word Wide Web deben presentarse de acuerdo a los siguientes ejemplos:

1. Artículos estándar hasta seis autores (se mencionan todos los autores):

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

2. Más de seis autores (se mencionan los seis primeros, seguidos de "et al."):

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935:40-6.

3. Libros:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

4. Capítulos de libros:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

5. Actas de conferencias:

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002

6. Páginas web:

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Las referencias de artículos a ser publicados mencionarán el nombre de la revista, y solo podrán citarse si ya han sido aceptados para publicación (en prensa). Las comunicaciones personales se citan en el texto.

Todas las referencias deben ser verificadas por los autores sobre la base de los documentos originales, evitando en lo posible las citas representadas por comunicaciones o resúmenes.

Las tablas, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título claramente explicativo de su contenido.

Las notas aclaratorias deben ir al pie y no en el título. No deben emplearse líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo en general, tres: las que separan el título de la tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla. Todas las figuras (dibujos o fotografías en blanco y negro) han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que permita identificarlas y una leyenda explicativa en hoja aparte. En las microfotografías se debe indicar la escala (marcador).

Además, las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo.

Comunicaciones Breves: trabajos empíricos con una extensión máxima de 1500 palabras, corresponden a resultados que, si bien preliminares, por su interés justifiquen una temprana difusión. Como el manuscrito no podrá exceder las ocho páginas, se prescindirá de la división en secciones, aunque manteniendo la secuencia habitual, con hasta 15 referencias y no más de dos Tablas o Figuras. La publicación de Comunicaciones Breves se concretará en un lapso menor a tres meses de su aceptación.

Artículos de Revisión: deben poseer una extensión máxima de 6000 palabras, un máximo de 6 tablas o figuras y un número máximo de 150 referencias bibliográficas. Se incluirá un resumen de 250 palabras. Deben tratar tópicos cuya actualización resulte pertinente y deben fundamentarse en una buena revisión bibliográfica.

Casuísticas: corresponden a casos singulares con nueva información y observaciones. Se consideraran por su interés clínico, no solo por su rareza. En un manuscrito que no exceda las 1500 palabras (ocho páginas) y que incluya hasta dos Tablas y Figuras y no más de 15 de referencias. Comunicaciones Breves, los Artículos de Revisión, y las Casuísticas incluirán resúmenes en castellano y en inglés (no más de 150 palabras) y lista de palabras clave.

Editoriales: pueden ser solicitados por los editores o propuesta sin invitación por los autores y constar de una extensión máxima de 1500 palabras, sin resumen, con una Tabla o Figura posible y un máximo de 30 referencias bibliográficas.

La oportunidad y las eventuales características de los Editoriales quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.

Artículos Especiales: Monografías, Artículos o Traducciones que por decisión exclusiva del Comité Editorial, sean de gran trascendencia o avance científico relevante que justifique su difusión a los nefrólogos.

Las Cartas al Comité de Redacción: estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente con relación a artículos publicados en la Revista. No deben exceder las 3 páginas, pudiendo incluir hasta 6 referencias y una Tabla o Figura.

Imágenes en Nefrología: en todos los casos, cada autor de un artículo debe haber participado suficientemente en el trabajo como para asumir responsabilidad por su contenido. Cuando se trate de estudios multicéntricos, los participantes deberán figurar como autores debajo del título o bien en pie de página. Cuando no corresponda ese criterio, serán mencionados en Agradecimientos.

Cada manuscrito recibido es examinado por el Comité de Redacción y habitualmente también por uno o dos revisores externos (que no forman parte de ese Comité). Después de esa revisión, se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito. El comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación. Se puede hacer, en el mismo o en otro idioma, una Publicación secundaria siempre que se respeten las siguientes condiciones: (1) Los editores de la segunda publicación

deben recibir copia de la primera. (2) Se respetará la prioridad de la primera publicación en un período de menos de una semana (salvo que otras condiciones hayan sido aceptadas por ambos editores). (3) En general, la publicación secundaria es una versión resumida o simplificada de la primera. En ella figura como nota al pie en la primera página la referencia de la publicación original. La versión secundaria refleja la información dada en la primera.

La Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante sigue los lineamientos expuestos por el International Committee of Medical Journal Editors (CMJE), www.icmje.org sobre otros aspectos no mencionados aquí y también en lo referente a conflictos de intereses de revisores, autores y editores, a las relaciones con la industria, al apoyo financiero de ella recibida, a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre revistas y los medios populares de difusión. **Aspectos éticos:** Deben indicarse en el artículo, cuando corresponda, que se ha cumplido con el requisito de consentimiento informado y con la revisión y aprobación del protocolo del estudio, por parte del Comité de Ética de la Institución donde éste se realizó.

Para todos los **experimentos clínicos** se debe informar que se respetó y adhirió a la “Declaración de Helsinki”. Ello además constará en “Métodos” y también constará la existencia de consentimiento informado. Para el texto completo consultar: <http://www.wma.net/en/30publicaciones/10policies/b3/>.

Para los **artículos de trasplante**, se debe informar que se respetó y adhirió a la “Declaración de Estambul”. Debe figurar en “Métodos”.

Para mayor información, consulte: <http://www.declarationofistanbul.org/>

Para todos los **experimentos con animales** descriptos en el manuscrito, se requiere que los autores expresen su adhesión a la guía del NIH para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio o equivalente. Debe figurar en “Métodos”. Para el texto completo de las direcciones, consultar: <http://grants.nih.gov/olaw/references/phsol.htm>.

Política de intercambio de datos abiertos: Como parte del proceso de envío de manuscritos, los autores podrán remitir los datos respaldatorios de sus investigaciones, y realizar el depósito de los mismos de acuerdo a la Ley N° 26.899 (2013 y modif.) “Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. Repositorios digitales institucionales de acceso abierto”.

Inconducta Científica de autores: como plagio, duplicación de publicaciones, acceso a datos ajenos, ocultamiento de hallazgos, datos falsos, falso informe de conflictos de intereses, etc., pueden significar rechazo del manuscrito, prohibición de futuras remisiones, envío a Comité de Ética, informe a instituciones donde los autores se desempeñen a entidades que soportaron el trabajo económicamente, informe a instituciones de soporte a la investigación, y la publicación de la situación en la revista.

Autoría: Debe basarse en: 1) una sustancial contribución a la concepción y diseño, o la adquisición de datos, o análisis e interpretación de los mismos, 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual, 3) la aprobación final de la versión a ser publicada. Los autores deberían satisfacer estas condiciones: <http://www.icmje.org/>

www.icmje.org/

Declaración de Conflicto de Intereses:

-Todos los participantes en el proceso de revisión y publicación deben revelar todas las relaciones que podrían ser vistas como potenciales conflictos de interés.

- Los autores deben declarar los posibles conflictos de interés al presentar un manuscrito, ya sea un artículo o una carta, son responsables de revelar todas las relaciones financieras que pudieran sesgar su trabajo.

- Se debe informar las relaciones con empresas farmacéuticas u otras entidades (empleos, contratos, consultoría, comités consultivos, voceros, miembro del comité directivo, accionistas) que pudieran ser percibidas como conflictos de interés o bien declarar que no existe algún conflicto de interés financiero. Ello figurará al final del texto del artículo.

- Se deberá acompañar al envío de los artículos el formulario completo que se obtiene en: [www.renal.org.ar/revista / información para autores](http://www.renal.org.ar/revista/información%20para%20autores).

Autorización para **Cartas de “reprint”**, Carta de concesión de permiso para reimpresión de todo material impreso o adaptación.

Ensayos Clínicos: (“Trials”) se requiere estén registrados en algún registro público de ensayos clínicos. La fecha de registro será previa al reclutamiento de pacientes. Ensayo clínico (“trial”) es cualquier proyecto de investigación que prospectivamente asigna sujetos humanos a intervenciones o grupos de comparación para estudio entre una intervención médica y un resultado de salud.

Ejemplos:

www.clinicaltrials.gov - www.controlled-trials.com - [www.cochrane-renal.org/ trialsubmissionform.php](http://www.cochrane-renal.org/trialsubmissionform.php). - www.update-software.com/national/ - <http://eudract.emea.eu.int/>

Se recomienda que los autores de Ensayos Clínicos Controlados Randomizados (RCT) consideren las disposiciones de las guías “CONSORT” –www.consort-statement.org/.

CORREO ARGENTINO SUC. 12 (B)	CONCESIÓN N° 5379 FRANQUEO PAGADO
	CONCESIÓN N° 4519 FRANQUEO PAGADO

DISEÑO, DIAGRAMACIÓN Y WEB

BEATRIZ SOTO

(+54) 11 5573-8354

BEAMENSAJE@GMAIL.COM

IMPRENTA

MARIANO MAS S.A.

PERÚ 555 (CABA - Bs. As.)