



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Semioloxía, tratamento e importancia dun diagnóstico precoz da enfermidade renal ateroembólica: revisión a propósito dun caso.

Semiología, tratamiento e importancia de un diagnóstico precoz de la enfermedad renal ateroembólica: revisión a propósito de un caso.

Semiology, treatment and importance of an early diagnosis of atheroembolic renal disease: review of a clinical case.

Autora: Quintela Cambeiro, Sara

Titor: Nicolás Miguel, Ricardo

Cotitor: Alonso Hernández, Ángel

Departamento: Nefroloxía Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC)

Curso académico: 2020-2021

JUNIO 2021

AGRADECIMIENTOS

En este año tan complejo que nos ha tocado vivir, me gustaría en primer lugar, mostrar mi más sincero agradecimiento al Dr. Ángel Alonso tanto por haberme guiado en la planificación, información y organización de este trabajo, como por transmitirme su pasión por la nefrología, sin él no habría sido posible.

También le doy las gracias al Dr. Ricardo Nicolás por su generosidad al prestarse a tutorizar este trabajo y al Dr. Juan Mosquera por proporcionarme material enriquecedor para el mismo.

Por último, a mi familia y amigos, que se mantienen pese a las adversidades y sin los cuales no habría sido capaz de recorrer este largo camino.

Muchas gracias a todos.

RESUMEN:

La enfermedad renal ateroembólica es una entidad clínica sistémica que se produce por el embolismo de cristales de colesterol desde las placas ulceradas de los grandes vasos como la aorta, que acaban alojándose en los vasos renales de pequeño calibre y en otros territorios, lo que produce una enfermedad con una clínica variable y a menudo infradiagnosticada. Con motivo de la reevaluación de un caso clínico de enfermedad renal ateroembólica, se realiza una revisión sobre las posibles etiologías y mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, así como su posible evolución a fallo renal terminal. Se analizarán los aspectos clínicos más importantes, sus métodos de diagnóstico y las diferentes opciones terapéuticas.

El caso presentado es el de un varón de 75 años con múltiples factores de riesgo, que nueve meses después de la introducción de acenocumarol, a causa de un accidente cerebrovascular, desarrolla enfermedad renal ateroembólica. Presenta una clínica atípica con ausencia de la característica tríada clásica, ya que no desarrolla afectación cutánea. El diagnóstico se obtiene mediante biopsia renal y las medidas terapéuticas aplicadas son corticoterapia y hemodiálisis de mantenimiento, con la decisión excepcional de mantener el tratamiento anticoagulante, probable desencadenante del cuadro, tras una valoración del riesgo. El paciente acaba falleciendo tres años después del diagnóstico, periodo en el que no desarrolló manifestaciones de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: ateroembolia de colesterol, cristales de colesterol, fallo renal, placas ateromatosas ulceradas.

RESUMO:

A enfermidade renal ateroembólica é unha entidade clínica sistémica producida polo embolismo de cristais de colesterol dende as placas ulceradas dos grandes vasos como a aorta, que acabarán aloxándose nos vasos renais de pequeno calibre e noutros territorios, o que produce unha enfermidade cunha clínica variable e a miúdo infradiagnosticada. Con motivo da re-avaliación dun caso clínico de enfermidade renal ateroembólica, realízase unha revisión sobre as posibles etioloxías e mecanismos fisiopatolóxicos desta enfermidade, así como a súa posible evolución a fallo renal terminal. Analizaranse os aspectos clínicos máis importantes, os seus métodos de diagnóstico e as diferentes opcións terapéuticas.

O caso presentado é o dun home de 75 anos con múltiples factores de risco, que nove meses despois da introdución de acenocumarol, por mor dun accidente cerebrovascular, desenvolve enfermidade renal ateroembólica. Presenta unha clínica atípica con ausencia da característica tríada clásica, xa que non desenvolve afectación cutánea. O diagnóstico obtense mediante biopsia renal e as medidas terapéuticas aplicadas son corticoterapia e hemodiálise de mantemento, coa decisión excepcional de manter o tratamento anticoagulante, probable causante do cadro, tras unha valoración do risco. O paciente acaba falecendo tres anos despois do diagnóstico, período no que non desenvolveu manifestacións da enfermidade.

VERBAS CLAVES: ateroembolia de colesterol, cristais de colesterol, fallo renal, placas ateromatosas ulceradas.

ABSTRACT:

The atheroembolic renal disease is a systemic clinical entity which is produced by cholesterol crystal embolism from the ulcerated plaques of the great vessels such as the aorta, which end up staying in the small renal vessels and in other territories, producing an illness with a variable clinic and often underdiagnosed. With reason for reevaluation of a clinical case of atheroembolic renal disease, a revision of the possible etiologies and pathophysiological mechanisms of the illness is done, and also its possible evaluation of end-stage renal failure. The most important clinical aspects will be analyzed, its diagnostic methods and the different therapeutic options.

The case presented is about 75-year-old man with multiple risk factors, who developed atheroembolic kidney disease nine months after the introduction of acenocoumarol, due to a cerebrovascular accident. He presents an atypical clinic without the classic triad, because he does not develop skin involvement. Diagnosis is obtained by renal biopsy and the therapeutic measures applied are corticosteroid therapy and maintenance hemodialysis, with the exceptional decision of maintaining anticoagulant treatment, a probable trigger for the condition, after a risk assessment. The patient ends up dying three years after being diagnosed, a period in which he did not develop manifestations of the disease.

KEYWORDS: cholesterol atheroembolism, cholesterol crystals, renal failure, ulcerated atheromatous plaques.

ABREVIATURAS

ACM: arteria cerebral media.

ACTP: angioplastia transluminal percutánea.

ACV: accidente cerebrovascular.

AIT: accidente isquémico transitorio.

ANA: anticuerpos antinucleares.

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

ARA II: antagonistas de la angiotensina II.

AST: aspartato aminotransferasa.

CCs: Cristales de colesterol.

CCE: embolismo de cristales de colesterol.

CES: síndrome de embolia de colesterol.

CD: Coronaria derecha.

ERC: enfermedad renal crónica.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

FR: factor reumatoide.

HTA: hipertensión arterial.

hMINCLE: receptores de lecitina tipo C inducibles por macrófagos humanos.

GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IC: insuficiencia cardíaca.

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: índice de masa corporal.

IVY: ingurgitación venosa yugular.

LDH: lactato deshidrogenasa.

LR: livedo reticularis.

MIP-2: proteína inflamatoria de macrófagos.

NII: nefritis intersticial inmunoalérgica.

PMN: Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

TA: tensión arterial.

TNF: factor necrótico tumoral.

TRS: terapia renal sustitutiva.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.....	1	3.4.1 Tratamiento antihipertensivo.....	22
1.1 ENFERMEDAD RENAL ATEROÉMBOLICA.	1	3.4.2 Corticoterapia.....	22
1.1.1 Etiología.	1	3.4.3 Tratamiento hipolipemiante	23
1.1.1.1 Factores de riesgo.....	2	3.4.3.1 Evolocumab	23
1.1.2 Epidemiología.....	2	3.4.4 Terapia renal sustitutiva	23
1.1.3 Fisiopatología.	3	3.4.5 Otras opciones farmacológicas	24
1.1.3.1 Cristal de colesterol como inductor endógeno inflamatorio.	4	3.4.6 Medidas intervencionistas.	24
1.1.3.2 Activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).	4	3.5 PRONÓSTICO	24
1.1.3.3 Participación del complemento.	5	3.6 ERAE EN TRASPLANTES RENALES	25
1.1.4 Hallazgos anatomopatológicos.....	6	4. Conclusiones.....	26
1.1.5 Características clínicas.	8	5. Bibliografía.....	27
1.1.5.1 Afectación renal.	8		
1.1.5.2 Afectación extrarrenal.	9		
2. Caso clínico	13		
3. Revisión: enfermedad renal ateroembólica.....	16		
3.1 DATOS DE LABORATORIO.	19		
3.2 PROCESO DIAGNÓSTICO ...	20		
3.2.1 Diagnóstico clínico	20		
3.2.2 Biopsia	20		
3.2.3 Exploración de fondo de ojo	20		
3.2.4 Pruebas de imagen	21		
3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	21		
3.4 TRATAMIENTO.....	21		

1. Introducción

1.1 ENFERMEDAD RENAL ATEROEMBÓLICA

La enfermedad renovascular es un término que hace referencia a las complicaciones vasculares en las que se ven implicadas las arterias y venas renales, causando una alteración en la circulación sanguínea de las mismas, desembocando en un aumento de la presión arterial y por ello, en daño renal. Dentro de estas complicaciones se incluyen la estenosis de la arteria renal provocada por un estrechamiento luminal; trombosis de la arteria o vena renal debida a la formación de un coágulo en las mismas; aneurisma de la arteria renal a causa de un debilitamiento de la pared arterial, ya sea congénito o traumático, y por último la enfermedad renal ateroémbolica (ERAE) (1).

La enfermedad renal ateroémbolica o embolia renal de cristales de colesterol es una forma de daño renal, causado por oclusión de las arterias renales de pequeño tamaño secundario a una embolización de cristales de colesterol (CCs), provenientes de grandes vasos.

1.1.1 Etiología

La aterosclerosis es un término que hace referencia al engrosamiento y endurecimiento de las arterias de mediano y gran tamaño, caracterizado por el crecimiento de la capa íntima y media, perdiendo así, elasticidad. En la aterosclerosis la placa de ateroma es la lesión básica, compuesta a base de lípidos, células inflamatorias y tejido fibroso. Las complicaciones de esta enfermedad surgen a raíz de la fisura, rotura o erosión de dicha placa, dando lugar a la formación de un trombo en la superficie de la arteria (2). A raíz de este proceso puede desarrollarse la oclusión del vaso o incluso el desprendimiento de la placa en forma de émbolos.

La enfermedad renal ateroémbolica se produce cuando las placas ateroscleróticas ulceradas de la aorta, principalmente, o de otras grandes arterias son desprendidas de su lugar de origen provocando un depósito de cristales de colesterol en las arterias renales, arteriolas y capilares glomerulares. Desarrollando un fallo renal secundario a la oclusión de estos vasos de pequeño calibre, en los cuales se desencadena un proceso de isquemia local (3).

La causa más frecuente de este evento es de tipo iatrogénico, secundaria al uso de procedimientos endovasculares invasivos, como cateterismos o cirugías vasculares (4), siendo la angiografía coronaria la principal implicada (5). Otra de las causas descritas para el desarrollo de la enfermedad, es la administración de anticoagulantes y terapias trombolíticas, sin embargo, sin la coexistencia de los procedimientos anteriormente mencionados, estas representan tan solo el 7% de los casos de ERAE. (3). Cabe destacar que el componente ateroembólico también puede ser desprendido de forma espontánea, sin embargo, es una causa menos frecuente, pudiendo variar entre un 1.9% - 13% de los casos, en pacientes con aterosclerosis difusa (6).

En esta enfermedad no se encuentra únicamente comprometido el riñón, ya que forma parte de una entidad sistémica denominada “Síndrome de embolia de colesterol” (CES) (4), donde además de la afectación renal, observamos alteraciones a otros niveles, como el sistema digestivo, la piel y el sistema nervioso central, entre otros.

1.1.1.1 Factores de riesgo

La rotura y desprendimiento de las placas ulceradas de la aorta y otros grandes vasos, es la causa de la enfermedad ateroembólica, de modo que, los factores de riesgo convencionales para la aterosclerosis son los mismos que para el desarrollo de la enfermedad renal ateroembólica. Entre estos encontramos, la edad avanzada, el sexo masculino, consumo de tabaco, hipertensión, raza blanca y diabetes (7).

Otros factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la ERAE son, la presencia de comorbilidades como, enfermedad vascular periférica, alteraciones cardiacas, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, aneurisma y disección aórtica. Cabe destacar que, pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 o menor de 18.5, se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad ateroembólica, tras procedimientos vasculares (8).

Tabla 1. Población de riesgo en la enfermedad renal ateroembólica.

Población de riesgo de enfermedad renal ateroembólica.	
-	Sexo masculino
-	Edad avanzada (>60)
-	Raza blanca
-	Hipertensión
-	Consumo de tabaco
-	Diabetes mellitus
-	Enfermedad vascular aterosclerótica
-	- Cardiopatía isquémica
-	- Enfermedad cerebrovascular
-	- Aneurisma aórtico abdominal
-	- Enfermedad vascular periférica
-	- Nefropatía isquémica

Tabla copiada y traducida de Scolari F et al (3).

1.1.2 Epidemiología

La ERAE afecta principalmente a adultos mayores de 60 años, con enfermedad arterioesclerótica conocida. Este trastorno predominantemente involucra a hombres, y es raro en población negra, esto último posiblemente sea debido a un menor reconocimiento de las lesiones cutáneas producidas por la enfermedad (3).

La incidencia de la enfermedad es desconocida lo cual es debido a la gran variabilidad de formas de presentación, sin embargo, es sabido que en los últimos años tiende a aumentar, lo

cual está directamente relacionado con un aumento de la sospecha y conciencia clínica de la enfermedad, mayor longevidad de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, incremento de los procedimientos vasculares invasivos y el uso cada vez más frecuente de tratamientos trombolíticos y anticoagulantes en la práctica clínica (4,9).

En cuanto a la prevalencia de la ERAE, según las series publicadas varía en torno a un 5% y un 10% de los casos de insuficiencia renal (4). En estudios realizados sobre una selección aleatoria de biopsias renales de autopsias, la frecuencia de los hallazgos de enfermedad aterotrombótica es del 0,31 – 2,40%, frente a los resultados que revelan los estudios realizados en muestras de autopsia de pacientes ancianos que fallecieron tras cirugías aórticas o aortografías, donde se aprecia un aumento de la frecuencia del 12% al 77% (3), quedando reflejada la relación de los eventos aterotrombóticos renales con la edad y las procedimientos vasculares invasivos.

1.1.3 Fisiopatología

La placa ateromatosa está compuesta por una capa fibrosa constituida por células endoteliales, células musculares lisas y tejido conectivo, que rodea un core necrótico, en el que encontramos restos celulares, macrófagos y lípidos como el colesterol (10).

Con la desestabilización de la placa, de forma espontánea o iatrogénica, se desencadena la erosión de la cubierta fibrosa, que se encuentra rodeando y protegiendo al núcleo de esta, dando lugar a la suelta de componentes de su interior, que pasan al torrente sanguíneo en forma de émbolos de colesterol. Estos émbolos acabarán alojándose en las pequeñas arterias de diversos territorios con tamaños comprendidos entre los 100-200 μm (4).

El riñón será el órgano más frecuentemente afectado debido a su proximidad con la aorta y la gran cantidad de flujo sanguíneo que recibe (4). Por ello, los fragmentos de colesterol se depositarán en las arteriolas y capilares glomerulares, más concretamente en las arterias arcuatas e interlobulillares debido a su pequeño tamaño (3).

A nivel vascular, los émbolos de colesterol no producen una oclusión únicamente mecánica, ya que estos desencadenarán una reacción inflamatoria, cuyo resultado será la formación de un trombo, que acabará obstruyendo la luz del vaso (10).

El proceso de respuesta inflamatoria se dividirá en tres fases. Inicialmente, y poco después del alojamiento del émbolo, tiene lugar la fase inflamatoria aguda, en la que se produce una inflamación de las paredes arteriales por leucocitos polimorfonucleares (PMN) y eosinófilos. A continuación, en las siguientes 24-78 horas aparecen células mononucleares, que darán lugar a células gigantes, encargadas de fagocitar los cristales de colesterol. Durante este periodo, se formará el trombo en la luz del vaso. Por último, mediante la proliferación endotelial y la fibrosis de la capa íntima arterial, se consigue un estrechamiento luminal e incluso la oclusión del vaso (10). Esta última fase tiene lugar en un período de 2 – 4 semanas (3).

Todo este proceso, desembocará en fenómenos de isquemia e incluso infarto, siendo menos frecuente el desarrollo de necrosis, puesto que los fagocitos son incapaces de eliminar los cristales, al ser estos, insolubles. De este modo, permanecerán indefinidamente en los vasos donde se encuentren alojados (3).

1.1.3.1 Cristal de colesterol como inductor endógeno inflamatorio

Varios estudios muestran que, además de la lesión tisular inflamatoria desencadenada por la obstrucción mecánica de la luz vascular por medio de los cristales de colesterol, estos propios cristales, pueden desarrollar por sí mismos una respuesta inflamatoria endógena (6).

Esta activación endógena de la cascada inflamatoria se desarrollaría por varias vías; por un lado, nos encontramos con la capacidad que tienen los CCs de activar el inflamasoma NLRP3 (Fig.1), un complejo proteico, capaz de traducir señales de peligro, en este caso, el depósito de colesterol, en la activación de la caspasa 1 y la interleucina-1 β (IL-1 β). También se ha confirmado la capacidad que tiene el inflamasoma de desencadenar en macrófagos la síntesis de interleucinas maduras (IL- β y α), desembocando en necrosis celular (6).

Por otro lado, los CCs a través de la activación de las quinasas Syk y PI3K, inducen la síntesis de IL- α/β en macrófagos y células dendríticas (11) .

Finalmente, los cristales de colesterol, mediante su unión directa a los receptores de lecitina tipo C inducibles por macrófagos humanos (hMINCLE), en la superficie de los macrófagos y las células dendríticas, provoca la secreción de citoquinas como el factor necrótico tumoral (TNF) y la proteína inflamatoria de macrófagos 2 (MIP-2) (11) .

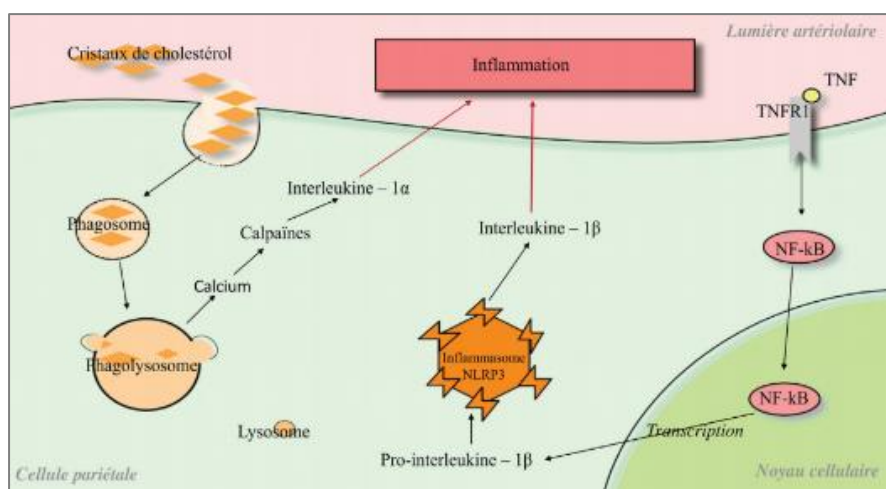


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico de la inflamación en la enfermedad embólica de colesterol. Figura y comentario copiado y traducido de Denis Le Seve J et al (12).

1.1.3.2 Activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Aproximadamente la mitad de los pacientes que sufren enfermedad renal ateroembólica o embolismo de cristales de colesterol (CCE), presentan hipertensión arterial. Este hallazgo está directamente relacionado con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuya activación es

secundaria a la isquemia yuxtaglomerular provocada por la oclusión de las arterias de pequeño calibre (12,13).

La obstrucción que reduce el flujo sanguíneo de las arterias arcuatas, interlobulillares, arteriola aferente y capilares glomerulares, desemboca en la activación de este sistema, produciéndose un estrés oxidativo, que dará lugar a fenómenos inflamatorios, fibrosis y apoptosis (14).

Cabe destacar, que el SRAA puede promover una remodelación vascular y tisular, de modo que, se perpetua el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), por ello es probable que los inhibidores del SRAA, sean beneficiosos en la evolución de la enfermedad renal ateroembólica (6).

1.1.3.3 Participación del complemento

La inflamación de la pared arterial es un elemento indispensable en la progresión de la aterosclerosis, y los cristales de colesterol que se encuentran en el interior de las placas, se relacionan con el inicio y la evolución de la enfermedad.

El sistema del complemento puede ser activado por tres vías, la vía clásica, la alternativa y la vía de la lecitina, que convergen en la activación del componente C3 del complemento. Los cristales de colesterol activan tanto la vía clásica como la alternativa, excluyéndose la de la lecitina, ya que al carecer los CCs de carbohidratos, es probable que la participación de esta vía sea mínima (15).

La activación de estas vías provoca la fagocitosis de los CCs, tras la deposición de productos de activación del complemento en superficie. A su vez, se genera la síntesis de las anafilotoxinas C3a y C5a, las cuales desencadenaran una señalización proinflamatoria mediante sus receptores acoplados a proteína G C3aR, C5aR1 y C5aR2, provocando quimiotaxis y respuesta inflamatoria (16).

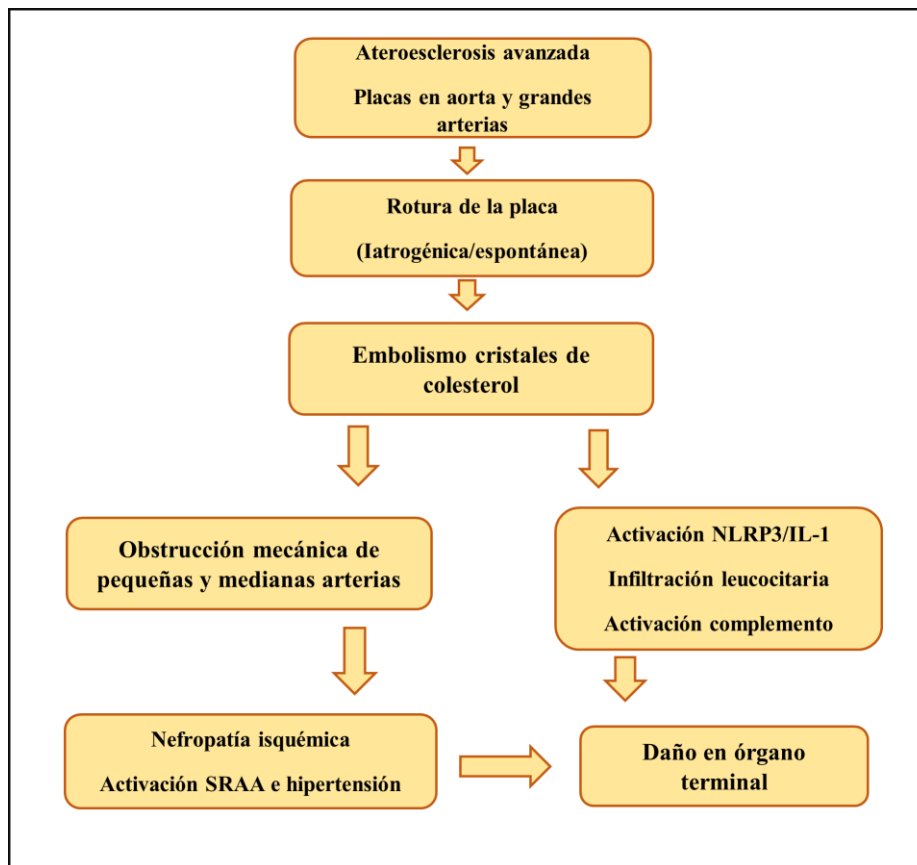


Figura 2. Mecanismos fisiológicos del síndrome de embolización del colesterol. Tabla y comentario copiado y traducido de Abdullah Ozkok (21).

1.1.4 Hallazgos anatomopatológicos

Las alteraciones renales producidas en la ERAE son difíciles de identificar mediante la clínica únicamente, y de relacionar con esta entidad. Por lo que se hace uso de la biopsia renal, para confirmar su diagnóstico, siendo esta la técnica más fiable para ello (6).

Histológicamente, encontraremos a nivel de las arterias arcuatas, interlobulillares y del capilar glomerular, una lesión a modo de hendiduras vacías, biconvexas y en forma de aguja, denominadas “células fantasmas”, que se corresponden con el lugar en el que se alojarían los cristales de colesterol (Fig.3). Reciben este nombre, debido a que los cristales se disuelven al llevarse a cabo el procedimiento de preparación histológica (3,6). También pueden observarse estas lesiones a otros niveles del organismo, como la piel o el aparato digestivo, entre otros (Fig.4).

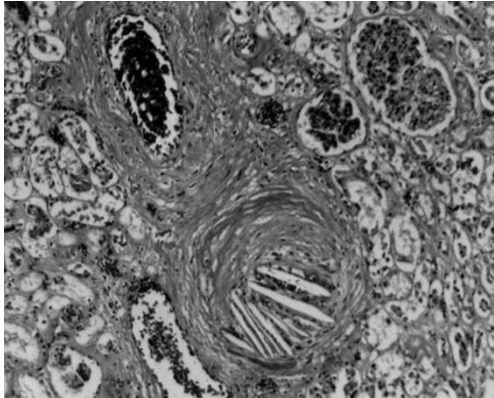


Figura 3. Émbolos ateromatosos alojados en pequeñas arterias, en pieza de autopsia renal. Figura y comentario copiado y traducido de Masami Tanaka et al (13).

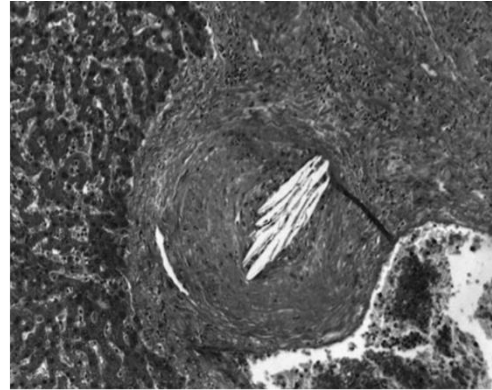


Figura 4. Cristales de colesterol ocluyendo la luz vascular en el aparato digestivo (Hígado). Figura y comentario copiado y traducido de Masami Tanaka et al (13).

Sin embargo, en muestras congeladas los cristales son birrefringentes bajo luz polarizada y dan reacciones histoquímicas positivas para lípidos (6).

A la altura de las arterias arcuatas e interlobulillares, puede apreciarse, una infiltración de polimorfonucleares y eosinófilos perivasculares (6).

En etapas iniciales los glomérulos suelen tener una morfología normal, aunque también pueden identificarse áreas de necrosis tubular aguda (3)., pero en las etapas posteriores, debido a las lesiones isquémicas, apreciaremos áreas de retracción podocitaria, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), atrofia tubular y fibrosis intersticial (Fig. 5) (6).

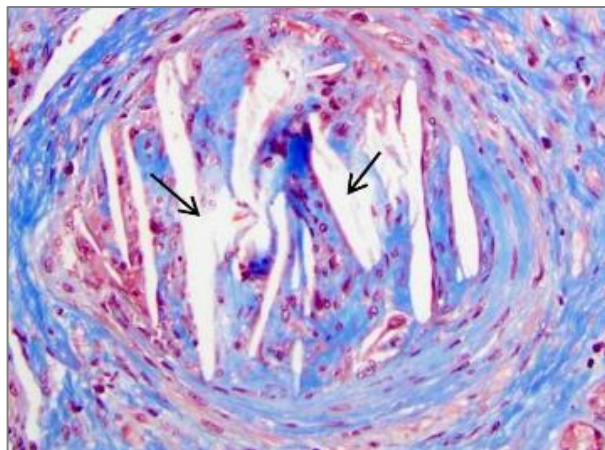


Figura 5. Cambios anatomopatológicos por embolia de cristales de colesterol, en biopsia renal en paciente de 68 años donde se muestra oclusión de la arteria arcuata por ateroembolismo, evidenciando las hendidas de colesterol (flechas), macrófagos, linfocitos y fibroblastos. Figura y comentario copiado y traducido de Xuezhu Li et al. (6)

1.1.5 Características clínicas

Las diferentes presentaciones clínicas que tendrán lugar en la enfermedad renal ateroembólica dependerán de diversos factores como, la localización y el tamaño de la placa, la ubicación final de los cristales desprendidos, la intensidad y recurrencia del proceso, además de la preexistencia de enfermedad aterosclerótica (3).

En los eventos ateroémolicos se verán afectados diversos territorios, por ello, diferenciamos la afectación renal de la extrarrenal, siendo el riñón el órgano más comúnmente alterado. Los émbolos situados cerca del arco aórtico y en la aorta ascendente, afectaran principalmente al territorio cerebral y arterias de la retina, mientras que los ubicados a nivel de la aorta descendente y abdominal, son fuente de émbolos renales y viscerales (3).

Existen tanto episodios leves o subclínicos, que pueden pasar completamente desapercibidos, como formas masivas, con clínica fulminante, capaces de provocar un fracaso multiorgánico (3).

1.1.5.1 Afectación renal

Existen tres formas de enfermedad renal ateroembólica, las cuales se clasifican según el tipo de afectación de la función renal. Esta función puede alterarse de forma aguda, subaguda o crónica (17) .

La forma aguda de ERAE, tiene lugar en la primera semana tras el evento desencadenante y afecta a un 20-30% de los pacientes. En ella se produce una embolización masiva de cristales de colesterol, causando insuficiencia renal aguda, además de acompañarse de una afectación multiorgánica asociada, principalmente a nivel gastrointestinal y cutáneo (6).

La forma más frecuente de ERAE es la subaguda, la cual se produce varias semanas e incluso meses después del evento que la desencadena. Se producirá un fallo renal progresivo a causa de una lluvia recurrente de émbolos de colesterol, sumado a la reacción de cuerpo extraño que producen estos en el organismo, generando inflamación endotelial que produce una mayor oclusión del vaso (6,17).

Por último, la tercera variedad se presenta como deterioro crónico y lentamente progresivo de la función renal. Donde la siembra de cristales se produce a lo largo del tiempo y de manera silenciosa (17). En esta variedad, a diferencia de las dos anteriores, no se producen las manifestaciones extrarrenales tan evidentes, de modo que, frecuentemente se encuentra infradiagnosticada, ya que tampoco se suelen hacer biopsias renales (3). Sin embargo, esta entidad muchas veces es pasada por alto, debido a que comparte similitudes clínicas con otras afectaciones renales como: nefropatía isquémica, nefrosclerosis hipertensiva, GEFS o vasculitis sistémica, siendo importante incluirlas en el diagnóstico diferencial (6).

1.1.5.2 Afectación extrarrenal

El síndrome de embolización por cristales de colesterol presenta múltiples manifestaciones extrarrenales, siendo la piel el territorio más afectado de estas, con una incidencia de 35% de los pacientes que lo sufren, aunque estudios más recientes sitúan su frecuencia entre 75% - 96% (3). Las lesiones cutáneas suelen ser bilaterales y simétricas, quedando limitadas principalmente a las extremidades inferiores, glúteos o el tronco, siendo las más comunes, la *livedo reticularis* y el síndrome del dedo azul, pudiendo evolucionar a ulceración y gangrena (6,18). Raramente se desarrollan nódulos eritematosos dolorosos o púrpura palpable, en cuyo caso sería necesario un diagnóstico diferencial con vasculitis leucocitoclásticas. Estas lesiones serán más evidentes explorando al paciente en bipedestación, donde se encontrarán dedos cianóticos, dolorosos y fríos al tacto, además de posibles infartos en el lecho ungueal (3). Los pulsos arteriales suelen estar conservados por el hecho de que el CES afecta a arterias de pequeño calibre, convirtiéndolo en un dato discriminatorio.



Figura 6. Paciente de 77 años que 20 días tras cateterización por enfermedad coronaria de tres vasos, sufre síndrome por embolia de colesterol. A: acrocianosis en miembros inferiores. B: evolución a lesiones necróticas. C: hendiduras biconvexas en anatomía patológica de biopsia cutánea de las lesiones. Figura y comentarios extraídos de Cernadas G et al (19).

Después de la piel, el aparato digestivo es el segundo territorio extrarrenal más afectado por la enfermedad ateroembólica, alrededor de un 18% - 48% de los pacientes presentan alteraciones a este nivel (3). Dentro del tracto digestivo, el colon es la zona más afectada (42,3%), seguida del intestino delgado (33%), el estómago (12,3%), el recto (9,2%) y el esófago (1,5%). La embolia de colesterol desencadenará en isquemia, infarto y obstrucción intestinal, que se verán reflejados en forma de dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, malabsorción o diarrea. Se tratan de manifestaciones clínicas poco específicas por lo que puede confundirse con otras patologías como tumores, infecciones o enfermedad intestinal inflamatoria (EII) (20).

También pueden verse afectados, pero con menor frecuencia, el páncreas, hígado, bazo y la vesícula biliar, dando lugar a pancreatitis necrotizante, necrosis hepática focal, infartos esplénicos y colecistitis necrotizante alitiásica respectivamente (20,21).

El diagnóstico debe realizarse por anatomía patológica puesto que los hallazgos endoscópicos generalmente, no son específicos (3).

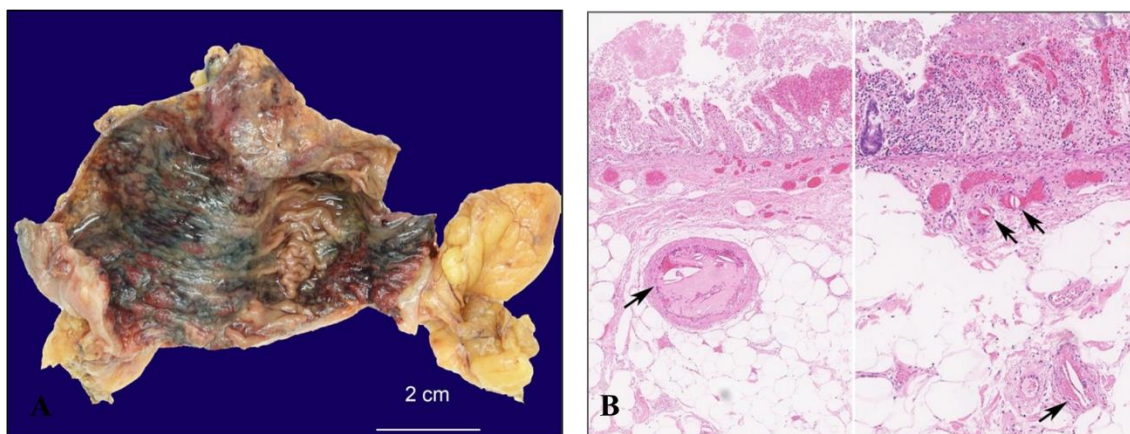


Figura 7. Paciente de 62 años con embolia de colesterol a nivel intestinal tras someterse a endarterectomía femoral común y bypass aortobifemoral a causa de claudicación grave por aterosclerosis extensa. A: pieza de colon ascendente, con mucosa oscura por necrosis y hemorragia. B: hendiduras de cristal de colesterol en submucosa de ciego. Figura y comentario copiado y traducido de Tian M et al (20).

La enfermedad ateroembólica también afecta al sistema nervioso central, sin embargo, su incidencia es difícil de estimar, ya que el diagnóstico definitivo suele alcanzarse por alteraciones en otros órganos, no obstante, en los estudios más extensos que se han realizado, la afectación neurológica se muestra en un 4% - 23% de los pacientes con ERAE (3). A este nivel las manifestaciones clínicas que se producen son, accidentes isquémicos transitorios (AIT), infartos cerebrales y espinales, cefalea, confusión, mareos, paraparesia y mononeuropatía. Generalmente se trata de cuadros neurológicos difusos, representados por confusión y mareo, en lugar de lesiones y signos focales (6,21).

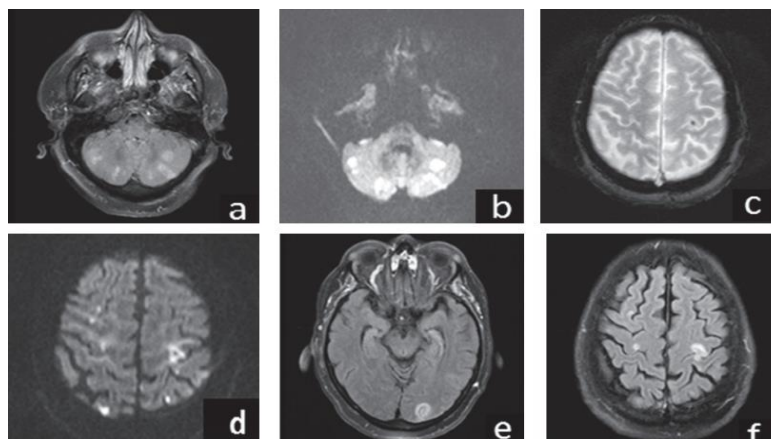


Figura 8. Paciente 68 años que, tras un procedimiento endovascular, sufre deterioro neurológico súbito, documentándose múltiples infartos cerebrales y fracaso renal agudo. Resonancia magnética cerebral simple y con contraste. A: secuencia T2; B/D: secuencias de difusión. C: eco gradiente; E/F: Secuencia FLAIR. Figura y comentario copiado de Franco Dáger et al (22).

La retina también es una localización frecuentemente afectada, cuya incidencia varía entre un 11% - 25%, y su implicación supone una gran ayuda en el diagnóstico de la enfermedad, evitando exploraciones invasivas. Embolias en las arterias retinianas pueden causar pérdida súbita de la visión, amaurosis fugax y dolor ocular acompañado de visión borrosa. Por fundoscopia pueden observarse las placas de Hollenhorst, unas lesiones algodinosas de color amarillo brillante en las pequeñas arterias de la retina, procedentes mayormente de la arteria carótida y patognomónicas de esta enfermedad. Sin embargo, es posible que estas placas no confirmen un cuadro agudo de CES, ya que se ha comprobado que pueden persistir incluso durante un año (6,21).

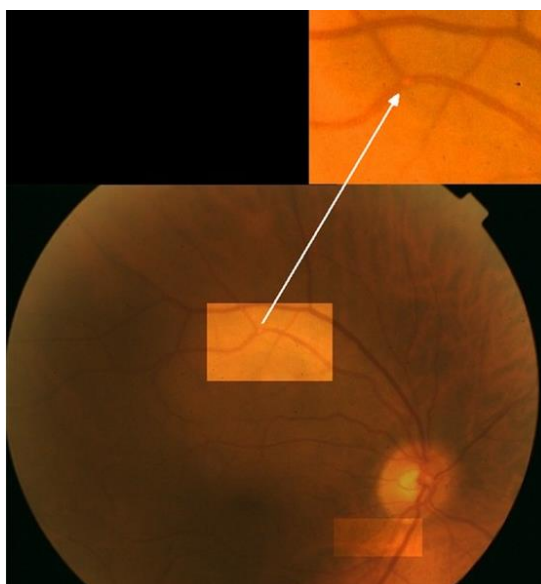


Figura 9. Paciente de 77 años que es sometida a una coronariografía y posteriormente desarrolla insuficiencia renal aguda (IRA), sospechándose un origen ateroembólico, por lo que se le deriva a oftalmología. Fondo de ojo donde se observan dos émbolos en cuadrante temporal inferior (área resaltada) y temporal superior (área resaltada y aumentada). Figura y texto copiado y traducido de Rousseau et al (23).

Entre otras manifestaciones que puede producir la enfermedad ateroembólica, hay que señalar la afectación cardíaca mediante angina e infarto de miocardio. A nivel pulmonar, se ha observado en algunos pacientes hemorragia alveolar difusa, a causa de una reacción inflamatoria desencadenada por los émbolos, pudiendo considerarse una nueva causa de síndrome pulmonar – renal, sin embargo, su patogénesis no es del todo conocida. También se ha relacionado con afectación subclínica de testículos, próstata, tiroides, glándulas suprarrenales y prácticamente cualquier órgano (3,21).

Finalmente, los signos y síntomas constitucionales que pueden tener lugar tanto en la ERAE como en el síndrome de embolia de colesterol son, fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, malestar general cefalea y mialgia (3,6).

2. Caso clínico

Se presenta un caso clínico de enfermedad renal ateroembólica en un paciente varón de 75 años de raza blanca, a estudio en el servicio de Nefrología por un deterioro agudo de la función renal en agosto de 2017, en el contexto de una probable ERC de base.

Entre sus antecedentes personales destacan: dislipemia. Hipertensión arterial. Hábito tabáquico. Ausencia de alergias medicamentosas conocidas. Hernia de hiato. Trombosis macular en ojo derecho en 1986. Ingreso en Medicina Interna en 1975 por posibles embolismos pulmonares sin evidencia en gammagrafía y flebografía. Hiperplasia benigna de próstata. Apendicectomía. Oclusión de arteria ilíaca izquierda por aneurisma de aorta abdominal de 5.1 cm de diámetro anteroposterior desestimado para cirugía. Litiasis biliar.

El paciente también presenta historia previa de cardiopatía isquémica con múltiples intervenciones vasculares invasivas: Infarto agudo de miocardio (IAM) en 1995 con bypass coronario de tres vasos en enero de 1996. IAM sin onda Q en 1997, con enfermedad de tres vasos con oclusión de injerto previo de safena a coronaria derecha (CD), tratada con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Ingreso en 2017 por IAM no Q, precisando injerto de tramo obstruido. Ingreso en agosto de 2019 por SCASEST tipo IAM sin onda Q e Insuficiencia cardíaca (IC) aguda Killip II, donde se le realiza nueva coronariografía objetivándose estenosis en injertos previos, prosiguiéndose a ACTP e implante de stents farmacoactivos sobre dichas lesiones con buen resultado.

En noviembre de 2016 ingresa en el servicio de Neurología por accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en el territorio de la arteria cerebral media (ACM) izquierda, motivo por el que se decide iniciar anticoagulación con Sintrom.

Recibe tratamiento domiciliario con tamsulosina 0.4 mg (0-0-1), pantoprazol 20 mg (1-0-0-), atorvastatina 40 mg (0-0-1), calcitriol 0.25 mg (1/28h), nifedipino de liberación retardada 60 mg (1-0-1), doxazosina neo 4 mg (1-0-0), atenolol 25 mg (1-0-0), ácido fólico 5 mg (1-0-0), isorbida mononitrato 20 mg (1/12h) y Sintrom (según pauta hematología).

Presenta una función renal previa a abril de 2017 con una creatinina plasmática (Crp) de 1.1-1.2 mg/dl. Sedimento sin alteraciones. Proteinuria (++) en noviembre de 2016. Crp en abril de 2017 de 2.07 mg/dl y evidencia de riñón izquierdo atrófico/hipoplásico en ECO/TAC abdominal.

El paciente acudió a urgencias en agosto de 2017 por edema en el labio superior de un día de evolución, que relaciona con sensación de frío previa, con ausencia de traumatismo, picadura de insecto, edema en otras localizaciones o dificultad respiratoria. Además, refiere pérdida ponderal de unos 7 kg y diarrea líquida de dos deposiciones diarias sin productos patológicos. En la analítica de urgencias se objetiva un deterioro de la función renal con una Crp de 5.7 mg/dl, sin acompañamiento de clínica miccional ni toma de AINES u otros nefrotóxicos. No antecedentes de litiasis renal, hematuria o infecciones del tracto urinario de repetición. Tras este hallazgo analítico se decide ingreso en nefrología para estudio.

En la exploración física está afebril, con buen estado general, tensión arterial (TA) 174/97 mmHg, y ligera sequedad mucocutánea. Se evidencia discreto edema en labio superior que refiere haber disminuido, sin otra alteración del área otorrinolaringológica acompañante. No presenta ingurgitación venosa yugular (IVY). La auscultación cardiopulmonar es rítmica, con

murmullo vesicular conservado y roncus aislados. El abdomen es blando, depresible, no doloroso a la palpación profunda, sin soplos abdominales ni signos de peritonismo. En miembros inferiores no se aprecia edema e impresión de insuficiencia venosa crónica.

En la analítica al ingreso presenta hemoglobina de 10.8 g/dL, plaquetas de 108.000, leucocitos 6.670. En la muestra de bioquímica sanguínea se aprecia una creatinina de 5.47 mg/dL, urea 180 mg/dL, ácido úrico de 9.3 mg/dL, potasio 5.8 mEq/L, cloro 110 mEq/L, LDH 353 UI/L, VSG 1ª hora 42.0 mm, hierro 43 mcg/dL, saturación transferrina 16.0 %, PTH intacta 301.4 pg/ml, ácido fólico 1.8 ng/mL.

En el proteinograma se observa albuminemia normal. Valores de complemento C3 disminuido 79.0 mg/dL. Porcentaje de alfa-1 globulina elevado 6.3%. ANCA's y ANA's negativos. Crioglobulinas negativas.

El análisis de orina realizado a su llegada a urgencias muestra: densidad relativa de 1015, pH 5.0, proteínas (++) y sedimento sin alteraciones. Y en el realizado durante el ingreso el cociente proteínas orina/ creatinina orina es de 0.7.

Se solicita estudio serológico donde se le detectan Ac-VHC positivos con ARN VHC no detectable.

La ecografía realizada evidencia el riñón derecho de tamaño normal, con adecuada diferenciación córtico-medular y el riñón izquierdo disminuido de tamaño (9x3.5), bilobulado y de aspecto atrófico. Sin dilatación del sistema excretor.

En la radiografía de tórax, se aprecia elongación y ateromatosis a nivel aórtico.

Se le hace una interconsulta con oftalmología para la examinación del fondo de ojo, en la que se descarta la presencia de cristales de colesterol.

Por la evidencia de daño renal en la analítica y la atrofia objetivada en la ecografía, el quinto día de ingreso se decide realizar una biopsia renal percutánea ecodirigida, cuyo resultado anatomopatológico muestra una imagen sugestiva de enfermedad ateroembólica, acompañada de leve infiltrado inflamatorio intersticial, con mínima tubulitis focalizada. Se aprecia a su vez componente de fibrosis intersticial con atrofia tubular moderada (Figura 10).

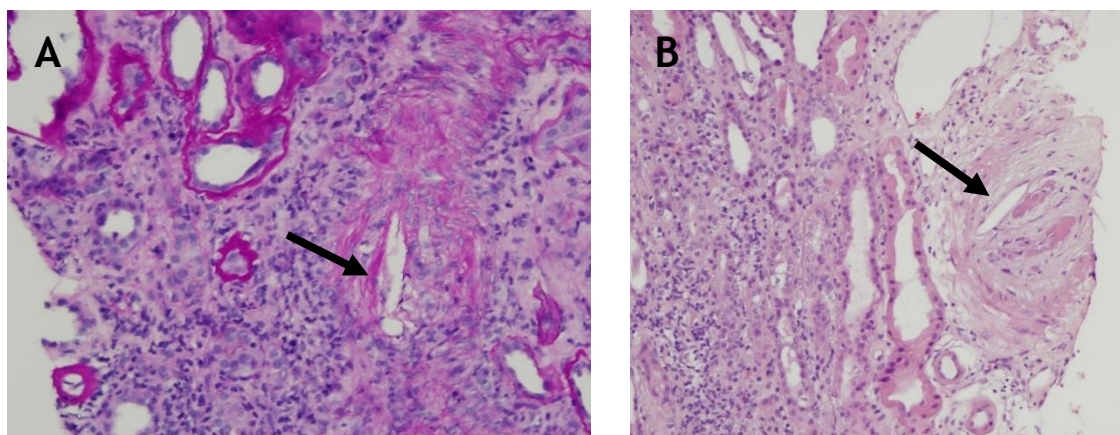


Figura 10 A-B. Biopsia renal. Tinción con H&E. Leve infiltrado inflamatorio intersticial. Tubulitis focal. Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada. Hendiduras de colesterol (flechas).

En consecuencia, ante los resultados obtenidos en la biopsia compatibles con hendiduras por cristales de colesterol, se diagnostica al paciente de daño renal agudo sobre probable enfermedad renal crónica, en relación con enfermedad renal ateroembólica. Cuyo origen podría estar desencadenado por la introducción del tratamiento anticoagulante nueve meses antes del episodio actual, a raíz del ACV isquémico, el cual ya se considera un factor de riesgo en el desarrollo de la ERAE, acompañado de otros factores presentes como su historia previa de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, aneurisma aórtico, hipertensión y consumo de tabaco.

En función de todos los resultados obtenidos y ante este diagnóstico se decide iniciar tratamiento con prednisona vía oral y sueroterapia por un posible componente de depleción asociado, con el que se obtiene escasa mejoría. Dada la situación de ERC avanzada se le plantean al paciente las modalidades de terapia renal sustitutiva (TRS) de cara a un futuro, optándose por hemodiálisis. Durante el ingreso se suspende la administración de Sintrom, sin embargo, al alta se reintroduce, tras una valoración del riesgo/beneficio, pese a tratarse de un posible desencadenante del deterioro agudo de la función renal. También se decide suspensión de la corticoterapia en vista al escaso beneficio producido. Finalmente, por la situación de estabilidad del paciente, se decide alta domiciliaria, a seguimiento en consultas externas de nefrología.

Tres años después, en noviembre de 2020, con una evolución de su enfermedad renal crónica en estadio 5d y a tratamiento con hemodiálisis, el paciente acude a urgencias por presentar dolor abdominal y mareos de cuatro días de evolución, acompañados de deterioro del estado general, tos sin expectoración o disnea, y mala perfusión periférica.

En la exploración física presenta livideces en extremidades y abdomen. Cianosis distal. IVY a 15°. Molestias abdominales a la palpación profunda sin peritonismo. Edema en miembros inferiores, con pulsos conservados. Tensión arterias de 154/101. Frecuencia cardíaca 100 lpm. Saturación de oxígeno 93%. En la gasometría evidencia acidosis de metabólica.

Durante su estancia en observación presenta una agudización sintomática con distrés respiratorio, entrando en parada cardiorrespiratoria por la que acaba falleciendo. La hipótesis diagnóstica para el paciente es rotura de aneurisma abdominal conocido. No se concedió estudio necrópsico.

3. Revisión: enfermedad renal ateroembólica

Con el objetivo de la reevaluación del caso clínico presentado anteriormente, se realiza una revisión de los 22 casos publicados sobre ERAE entre 2011 y 2021, con el fin de valorar la importancia que supone llevar a cabo un diagnóstico precoz, así como las diferentes opciones de tratamiento posibles, el pronóstico y evolución clínica de los pacientes que sufren esta enfermedad.

Los artículos han sido seleccionados haciendo uso de las bases de datos de PubMed y Elsevier, siendo filtrados por presencia de casos clínicos, con fecha de publicación a partir de 2011 y publicados en español e inglés.

Entre estos pacientes la edad media de diagnóstico fue 70.82 años (59-81 años), donde predomina claramente el sexo masculino siendo 19 hombres frente a 4 mujeres, un dato característico de la ERAE. A su vez el 95.6% de los casos presentaban factores de riesgo como HTA, dislipemia, aneurisma aórtico o hábito tabáquico, entre otros.

Etiológicamente, 4 de los casos presentados a continuación se deben a un origen espontáneo, mientras que, de los 19 restantes (82.6%), 11 recibieron intervenciones vasculares invasivas y 8 una introducción reciente de tratamiento anticoagulante.

El diagnóstico de los casos se realizó en el primer año tras el evento desencadenante con una media de 3.65 meses (1 día – 10 meses), excluyendo los de tipo espontáneo que no presentaron dicho evento, desarrollando por tanto fallo renal agudo o subagudo. Otras características principales aparecen plasmadas en la tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las principales características de la ERAE en la revisión de casos realizada.

SEXO	EDAD	FACT. RIESGO	DESENCADENANTE (TIEMPO)	CLÍNICA	LABORATORIO	OTROS HALLAZGOS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN	
(24)	V	71	HTA, DL, TAB	ACTP + ACO (11 días)	FRA Rash, LR, Púrpura pies	Cr 4.3, Urea 181 mg/dL Eosinofilia VSG 86, PR, LC, CGH	FO: cristales colesterol, aneurisma aórtico	Biopsia cutánea	Prednisolona 30mg, Omeprazol, Pentoxifilina, Hemodiálisis	Exitus
(25)	M	62	HTA, DL, IC, AIT, ERC IIIa	Espontáneo	FRA, edema MMII, disnea	Cr 5.2, BUN 69 Eosinofilia PR, MH c-ANCA +	TC abd: Ateromatosis aórtica	Biopsia renal	Prednisona 40 mg + AAS y Estatina previo	Buena recuperación FR
(26)	V	73	DM, ERC III, TVP, AR, HTA, DL	Cambio Apixaban por Warfarina INR supratrapéutico (2 meses)	Astenia Poliuria Hematoma	Cr 2.2 - 5.9, INR >8.4, PCR 15, LGH.	Eco renal: atrofia renal izq.	Biopsia renal	Suspensión de Warfarina	Buena recuperación FR
(27)	M	76	HTA, vasculitis ANCA +, GNRP	Espontáneo	Púrpura y parestesia MMII	Cr 3.71 K 7.4, BUN 58.9, PCR 3.37, PR	RMN abd: ateroesclero- sis aórtica	Biopsia renal y cutánea	Prednisolona 40mg, Hemodiálisis, Atorvastatina	Buena recuperación FR + ANCA -

(28)	V	70	DM, HTA, TAB	Espontáneo	FRA, astenia y pérdida peso, AF	Cr 7.64, PCR 4.1, TG 201, LDL 105 mg/dL, Colesterol 211 mg/DL, PR	-TC: trombosis aórtica, ateromas carotídeos. -FO: placas Hollenhorst	Biopsia renal	Prednisolona 1mg/kg/día, Estatinas, Clopidogrel	Buena recuperación FR y parcial de visión
(29)	V	63	HTA	Angioplastia renal con stent tras estenosis renal bilateral (15 días)	Mialgia, fiebre, LR, dolor, necrosis 5º dedo dcho	Cr 2, Eosinofilia, Hb 11.6	ACV leve	Clínica	Metilprednisolona 250 mg, Alprostadil 100mg.	Buena recuperación FR y clínica
(30)	V	73	HTA, TAB	Introducción Warfarina por EVP (3 meses)	Oliguria y edema MMII, sangrado digestivo	Cr 5.7, Hb 7.4, Urea 68 mg/dL, Eosinofilia, C3 68 mg/dL, PR	Eco abd: AAA	Biopsia renal	Prednisolona 60 mg/día, hemodiálisis	Buena recuperación FR y clínica
(31)	V	79	HTA, DL, FA	Introducción Dabigatrán (7 semanas)	Deterioro FR, astenia, TA 243/109	Cr 3.3, BUN 50, TFG 22, Eosinofilia 10%, PR, MH, P. Coag alterados	Eco abd: sospechosa de estenosis renal izq.	Biopsia renal	Prednisolona IV, suspensión Dabigatrán, hemodiálisis	No recuperación total de la FR
(32)	V	72	NC	angiografía y dilat. balón AICD + doble antiagregación (1 semana)	Deterioro FR	Cr 7.4, PCR 1.7, TG 198. PR 250 mg/día VSG 82	FO: retinopatía hipertensiva SCASEST	Biopsia renal	Metilprednisolona 60 mg/día, hemodiálisis	Exitus
(32)	V	73	TAB	ACTP con stent y doble antiagregación (3 meses)	S. Dedo azul, dolor	Cr 4.5, PCR 3.9, Eosinofilia VSG 89	---	Clínica	Antihipertensivo, Hipolipemiente Antiagregante Soporte	Resolución acrocianosis, no recuperación FR
(33)	M	81	HTA	Reparación aneurisma aórtico (1 día)	LR, púrpura, mialgia y parestesia en MMII y deterioro FR	Cr 3.1, Urea 85 - 116 mg/dL, Hb 10.2 - 6.5, VSG 87, AST y ALT elevadas	---	Biopsia cutánea	Hemodiálisis y medidas de soporte	Completa recuperación
(34)	V	66	HT, DL, ERC IIIb	Espontáneo	Úlceras MMII, LR, S. dedo azul	Cr 12.39, BUN 100, Hb 10.1, Eosinofilia, LDH 609, PCR 9, TG: 196, PR, CGH	TC: pared aórtica calcificada y engrosada. Calcificación MMII	Biopsia cutánea	Hemodiálisis intermitente, Prednisolona 30 mg/día y aféresis LDL	Exitus
(35)	V	77	HTA, DL, ERC IIIb	Colocación stent por estenosis carotídea y doble antiagregación (5 semanas)	Deterioro FR y LR en ambos pies	Cr 3.55, BUN 38, Eosinofilia 8.4%, TG 169, LDL 99 mg/dL, TFG 13.9, PR	---	Biopsia cutánea	Evolocumab + previo con pitavastatina	Mejora LDL y FR
(36)	V	76	IAM, TAB	Introducción Warfarina por TEP (8 meses)	Deterioro FR, astenia, anorexia, LR pies y Acrocianosis	Cr 7.23, BUN 64, TG 203, PCR 0.49, Eosinofilia, PR, MH	-TC: aorta torácica calcificada + AAA. -RNM: placa ateroma AAA	Biopsia cutánea	Pravastatina 10 mg/día, prednisolona 20 mg/día, hemodiálisis, aféresis LDL	TRS por no recuperación de FR
(37)	V	80	HTA, ACV, TVP	Introducción Endoxaban por TVP (10 meses)	Deterioro FR, astenia, S. dedo azul	Cr 2.34, BUN 41.4, Hb: 7.7, TG 148, Eosinofilia PR, MH	TC: placas ateroma en aorta torácica	Biopsia cutánea	Suspensión Endoxaban y prednisolona 15 mg/día	Buena recuperación FR, eosinofilia y cutánea
(38)	V	59	HTA, DM, DL, TAB, EAC, EVP	angiografía coronaria y aortografía (20 días)	Deterioro FR, dolor MMII, LR, Acrocianosis	Cr 4.61 C3 91.2 m/dL C4 23.9 mg/dL Eosinofilia	---	Biopsia renal y cutánea	Prednisolona 20 mg/día, aféresis LDL 1/semana	Buena recuperación FR y cutánea

(38)	V	70	HTA, DL, TAB, EAC	Angiografía coronaria (7 meses)	Deterioro FR, IC, Acrocianosis, LR y dolor en MMII	Cr 7.12, BUN 83, PCR 5.6, C3 91.2 mg/dL, C4 23.9 mg/dL, Eosinofilia	---	Biopsia renal	Prednisolona 20 mg/día, hemodiálisis	Buena recuperación cutánea y creatinina ligeramente elevada
(38)	V	71	HTA, DM, TAB, EAC, EVP, ACV	ACTP con introducción de Warfarina (22 días)	Deterioro FR, dolor y LR en MMII	Cr 2.38, BUN 39, Eosinofilia	---	Biopsia cutánea	Prednisolona 20 mg/día, aféresis LDL y suspensión Warfarina	Buena recuperación FR y resolución cutánea
(38)	V	68	HTA, DL, AAA	ACTP y aortografía (6 semanas)	Deterioro FR, anorexia, acrocianosis, LR en MMII	Cr 3.79, BUN 22, Eosinofilia, C4 33.5 mg/dL, C3 114.2 mg/dL	TC: placas de ateroma ulceradas en aorta y AAA	Biopsia renal, cutánea e intestinal	Prednisolona 20 mg/día y hemodiálisis	Exitus
(39)	V	59	HTA, DL, TAB, Sintrom, CI	Introducción acenocumarol (6 meses) + arteriografía (3 meses)	Deterioro FR, astenia, dolor MMII púrpura MMII, acrocianosis	Cr 4.4, TG 163, Eosinofilia 15.8%, Urea 143 mg/dL, INR 2.8, PR	FO: émbolos de colesterol en vasos retinianos	Fondo de ojo y clínica	Prednisona 1/mg/kg/día + sustitución de Sintrom habitual por doble antiagregación	Buena recuperación FR y cutánea
(40)	M	64	DM, TAB, ACV	SCA con introducción de anticoagulante (10 meses)	IR avanzada	Cr 6 mg/dL, TG 134 mg/dL, FGe 9	-FO: émbolos de colesterol. -Eco: placas carotídeas. -Angio-TC: ateromatosis aorto-ilíaco-femoral.	Biopsia renal	Hemodiálisis con heparina a baja dosis y estatinas previas	TRS
(41)	V	71	HTA, TAB	Introducción acenocumarol por FA + ACVT (4 meses)	IRA, anorexia, LR en MMII, miastenia	Cr 4.48 mg/dL, Eosinofilia, C3 71.4 mg/dL	TC: ateromatosis aórtica	Biopsia cutánea	Metilprednisolona 0.3 mg/kg/día, Atorvastatina y suspensión acenocumarol	Buena recuperación FR y cutánea
CP	V	75	HTA, TAB, DL, EAC, ACV, ERC	Introducción acenocumarol por ACV (9 meses)	Deterioro FR, pérdida peso, IV	Cr 5.47, Hb 10.8, Urea 180 mg/dL, Potasio 5.8, VSG 43, PR, C3 79 mg/dL	-Eco: atrofia renal izq. -Rx tórax: ateromatosis aórtica -FO: cristales de colesterol	Biopsia renal	Prednisona oral y hemodiálisis	Hemodiálisis y exitus 3 años después AAA

Abreviaturas: AAA: Aneurisma aórtico abdominal; AAS: ácido acetil salicílico; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ACV: accidente cerebrovascular; AF: Amaurosis Fugax; AIDC: arteria iliaca común derecha; AIT: Accidente isquémico transitorio; AR: artritis reumatoide; ACO: anticoagulante oral; BUN: Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL); CGH: cilindros granulo-hialinos; CI: claudicación intermitente Cr: Creatinina (mg/dL); CP: caso clínico presentado DL: dislipemia; Dcho: derecho; DM: diabetes mellitus; Eco abd: ecografía abdominal; ERC: enfermedad renal crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; EAC: enfermedad arterias coronarias; FA: fibrilación auricular; Fact. Riesgo: factores de riesgo; FR: función renal; FRA: Fracaso renal agudo; FO: fondo de ojo; FGe: filtrado glomerular estimado; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; Hb: Hemoglobina (g/dL); HTA: Hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IV: insuficiencia venosa; Izq.: izquierdo; LDH: lactato deshidrogenasa (UI/L); LR: livedo reticularis; M: Mujer; MH: microhematuria; MMII: miembros inferiores; NC: no conocidos; PCR: proteína c reactiva (mg/dL); P. Coag: patrones de coagulación; PR: proteinuria; Rx: Radiografía SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial; TAB: consumo de tabaco; TC: tomografía computarizada; TEP: tromboembolismo pulmonar; TFG: tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73m²); TG: triglicéridos (mg/dL); TRS: terapia renal sustitutiva; V: Varón; VSG: velocidad de sedimentación globular (mm/h), K: potasio (mg/dL).

3.1 DATOS DE LABORATORIO

En lo referido a las pruebas de laboratorio, no existe ninguna específica para la ERAE, no obstante, se producen una serie de cambios analíticos que, a pesar de no ser patognomónicos, nos orientan hacia esta enfermedad. En el momento del diagnóstico aproximadamente el 25% de los pacientes presentan unos niveles de creatinina sérica superiores a 5 mg/dL, y alrededor del 80% por encima de 2 mg/dL, sin embargo, este incremento únicamente nos indica la presencia daño renal agudo o crónico, pero no la causa concreta del mismo (6,39). Entre los casos mostrados anteriormente 10 de ellos presentaron niveles de creatinina superiores a 5 mg/dL (43.5%), y los 13 restantes superiores a 2 mg/dL (56.5%).

En la analítica de sangre de estos pacientes podemos observar generalmente eosinofilia transitoria, ya que se eleva a causa de la liberación de interleucina-5 por los linfocitos T activados, sucediendo principalmente en fase aguda de la enfermedad y cuya incidencia varía entre un 14% a 71% (6,42). Este dato estuvo presente en 61.5% de los casos revisados.

A nivel sanguíneo también pueden encontrarse, de manera inespecífica, anemia, leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular, hipercolesterolemia, elevación de la proteína C reactiva y trombocitopenia, siendo estos valores un claro reflejo de la inflamación a nivel sistémico que tiene lugar en la enfermedad por cristales de colesterol (4,6,42).

Otro signo característico que puede darse es la hipocomplementemia a expensas de C3 y C4, que también reflejaría la presencia de inflamación sistémica (4), lo cual pudo observarse en tres casos de esta revisión.

Por otra parte, el análisis de orina no suele ser útil en el diagnóstico, no obstante, en algunos casos puede aparecer ligera proteinuria (1 g/día) a consecuencia del daño isquémico que tiene lugar, aunque en alguna ocasión se han descrito casos proteinuria en rango nefrótico (> 3 g/día). Además puede darse microhematuria, leucocituria o cilindros gránulo-hialinos y en los primeros días puede observarse en el sedimento, eosinofilia con tinción de Hansel (3,6,39). La eosinofilia es un dato importante, ya que solo se presenta en la ERAE, la pielonefritis bacteriana y en la nefritis intersticial inmunoalérgica (12). En la revisión realizada presentaron proteinuria, microhematuria, leucocituria y cilindros 13, 4, 1 y 3 casos respectivamente.

Entre otros hallazgos, el estudio inmunológico puede manifestar positividad para factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) e incluso anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) transitorios. Así mismo, podrán observarse unos valores de PCR normales o moderadamente elevados (12).

Finalmente, cabe destacar que pueden verse implicados otros órganos y quedar esto reflejado analíticamente mediante una elevación de la amilasa y lipasa en caso de daño pancreático, alteración de las enzimas hepáticas, aumento de creatinquinasa sugiriendo afectación muscular o incremento de aspartato aminotransferasa (AST) y lactato deshidrogenasa (LDH) en caso de infarto renal.

3.2 PROCESO DIAGNÓSTICO

Realizar el diagnóstico de la ERAE es una misión compleja, ya que esta enfermedad no presenta una clínica específica, es por ello por lo que, un buen conocimiento de los factores de riesgo y las posibles manifestaciones de la enfermedad, son claves para obtener un diagnóstico premortem.

3.2.1 Diagnóstico clínico

Es de gran importancia el reconocimiento de la triada clásica, un concepto que está presente en la mayor parte de los casos de esta enfermedad, cuyos componentes son, la presencia de un factor precipitante acompañado de afectación cutánea, junto con el desarrollo de insuficiencia renal aguda o subaguda. Esta clínica englobada en un paciente con factores de riesgo como una edad superior a sesenta años, varón, fumador, con presencia de HTA, y datos de laboratorio acompañantes, es altamente sugestiva de enfermedad renal ateroembólica, siendo por tanto el principal diagnóstico la sospecha clínica (42). De los 23 casos revisados, 14 presentaron la triada clásica (60.8%).

3.2.2 Biopsia

Para llegar a obtener un diagnóstico de certeza será necesario realizar un examen histopatológico de tejido afecto, con el fin de demostrar la presencia de cristales de colesterol por birrefringencia, rodeados de células mononucleadas, células gigantes y proliferación endotelial de la íntima (39). La biopsia renal es considerada el método definitivo, y en ocasiones el único, como cuando no se produce otra sintomatología más allá del fallo renal. Esta es diagnóstica en un 75% de los casos, sin embargo, la afectación renal sigue un patrón parcheado por lo que puede biopsiarse parte de tejido inalterado.

No obstante, debido a la elevada frecuencia de afectación cutánea, la biopsia de estas áreas también es un buen método, siendo a su vez más sencillo, menos invasivo y con una rentabilidad diagnóstica del 92%. Ocasionalmente también puede obtenerse de otros territorios como el intestinal, siendo mucho menos frecuente (3,4).

3.2.3 Exploración de fondo de ojo

Otro de los hallazgos clínicos de estos pacientes son las placas de Hollenhorst en los vasos de la retina, y cuando estas están presentes, no es necesaria la obtención de la biopsia, ya que se trata de un signo patognomónico de la enfermedad ateroembólica, de modo que será imprescindible la realización de un examen de fondo de ojo en todo paciente que presente una clínica compatible con ERAE. Pueden identificarse en un 10-25% de los casos (3,12). En la revisión realizada estuvieron presentes en 6 pacientes (26%).

3.2.4 Pruebas de imagen

Finalmente, las pruebas de imagen son poco específicas, sirviendo de poca ayuda a la hora de realizar el diagnóstico, si bien es cierto que son útiles para filiar el origen de los émbolos e identificar la localización de la placa ateromatosa, siendo las pruebas de imagen más empleadas el TC y la RNM y el lugar más frecuente la aorta torácica y abdominal, aunque también se hace uso de pruebas ecográficas y pueden encontrarse en otros territorios (12).

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El hecho de que la ERAE presente una gran variedad de síntomas y signos inespecíficos, hace inevitable que estos sean motivo de confusión con otras patologías, por este motivo a la hora de establecer un diagnóstico diferencial debemos pensar en otras posibles causas.

El principal diagnóstico diferencial de daño renal debe realizarse con la nefropatía inducida por contrastes yodados, en la cual a diferencia de la ERAE los niveles de creatinina alcanzan su pico máximo de concentración en plasma inmediatamente después de la exposición y se reestablecen aproximadamente 10-14 días después (3). A su vez la mejoría que aporta el uso de corticoides en la ERAE no apoya el diagnóstico de nefropatía por contraste ya que el tratamiento de la misma se basa en la suspensión de fármacos nefrotóxicos, hemodiálisis y hemofiltración, expansión de volumen o N-acetilcisteína entre otras medidas (39,43).

Entre otras posibles causas que deben ser tenidas en cuenta están, la vasculitis sistémica o renal, en cuyo caso se presentarían alteraciones inmunológicas; el fracaso prerrenal y necrosis tubular aguda; nefritis intersticial inmunoalérgica (NII), que puede ser difícil de diferenciar ya que ambas presentan eosinofilia, fracaso renal agudo y lesiones cutáneas, de modo que en estos casos es necesario recurrir a la historia clínica, descartando como posible desencadenante una infección o toma reciente de algún nuevo fármaco y presencia de fiebre, lo cual apoyaría más al diagnóstico de la NII, además de que una buena respuesta a la corticoterapia ayudaría a descartarla. También es necesario valorar una posible microangiopatía trombótica, apoyada por trombopenia y datos de hemólisis (3,39,41).

Por último, la endocarditis bacteriana puede producir oclusión embólica y trombosis de arteria renal, pudiendo desembocar en isquemia, por lo que estaría indicado una comprobación del flujo renal, además de un ecocardiograma para descartarla (39).

3.4 TRATAMIENTO

Desde el punto de vista terapéutico, no existe un tratamiento definitivo, por este motivo, es fundamental hacer uso de medidas preventivas con el fin de evitar todos sus posibles desencadenantes.

Será necesario llevar un adecuado control de todos los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, como el control de la HTA, dislipemia, diabetes mellitus y el cese del hábito tabáquico. Además de reducir en la medida de lo posible, los diversos factores precipitantes, como el uso

de tratamientos anticoagulantes por su efecto negativo sobre la estabilidad de las placas de ateroma ulceradas, o las técnicas endovasculares invasivas, basando su aplicación en una valoración del riesgo/beneficio para el paciente (4,39).

Tras establecerse la ERAE, será necesaria la aplicación de medidas terapéuticas más agresivas e invasivas, así como la retirada de fármacos anticoagulantes que pudieran haberla generado tras un análisis de riesgo/beneficio anteriormente mencionado. En nuestro caso presentado en la revisión, se decidió mantener el tratamiento anticoagulante, ya que se consideró mayor el riesgo de su suspensión.

3.4.1 Tratamiento antihipertensivo

Una vez se ha establecido la enfermedad, las medidas terapéuticas estarán basadas en reducir la extensión de la zona isquémica, así como evitar nuevos embolismos. Entre los pilares fundamentales del abordaje terapéutico se encuentran la reducción drástica de la hipertensión arterial mediante el uso de antagonistas de la angiotensina II (ARA II) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) como primera elección, debido a su mecanismo fisiopatológico (4,12).

3.4.2 Corticoterapia

El embolismo de colesterol se caracteriza no solo por el alojamiento de cristales en la microvasculatura, sino también por la intensa reacción inflamatoria sistémica que ocasiona daños en diferentes tejidos. Desde este punto de vista, el uso de la corticoterapia aporta un efecto positivo por su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora, jugando un papel importante en la prevención de la infiltración de células inflamatorias, la proliferación celular y fibrosis. Los estudios realizados sobre el empleo de corticoides en el tratamiento del síndrome por embolia de colesterol han sido variables, ya que los primeros informes sobre su uso no mostraban beneficios significativos, sin embargo, en las últimas publicaciones, si se ha observado una mejoría evidente. Esta variedad en el efecto de la corticoterapia puede venir dada por el momento de administración de la misma, o la gravedad del caso (44).

Se han descrito dos modalidades de tratamiento con corticoesteroides, una terapia de dosis bajas o bien administrar pulsos de altas dosis, quedando demostrada una clara eficacia de la aplicación en dosis altas para recuperar la función renal, sobre todo en fase aguda. No obstante, el uso de estos fármacos debe realizarse con precaución, por los efectos adversos que pueden producirse, como alteraciones endocrinas o infecciones debido a la disminución de la inmunidad. De tal modo, puede considerarse un buen método de actuación, la administración de corticoides en dosis elevadas, durante la fase aguda, seguida de una pauta de mantenimiento con dosis reducidas (44).

También se ha evidenciado el beneficio de aplicar una terapia combinada de corticoides con otros antiinflamatorios como las prostaglandinas E1 (Alprostadil), un fármaco que puede utilizarse con seguridad en la ERAE, y es eficaz gracias a su efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria y la proliferación celular (44).

Entre los casos revisados anteriormente, 18 recibieron corticoterapia, de los cuales 11 presentaron una buena evolución clínica. Sin embargo, en el caso presentado, también se pautó tratamiento con corticoides decidiéndose su posterior suspensión tras no observar beneficios, pese a ello tampoco se observó deterioro de su clínica y función renal tras su administración.

3.4.3 Tratamiento hipolipemiente

Entre las terapias para reducir la hiperlipidemia, encontramos las estatinas cuyo mecanismo terapéutico se basa en el efecto antiinflamatorio y la estabilización de la placa. Según los datos aportados por Scolari et al. (3), las estatinas a dosis altas pueden ser beneficiosas, incluso iniciándolas una vez se haya establecido el diagnóstico, asociándose a una reducción de hasta el 50% en el riesgo de desarrollar fallo renal terminal (3,12).

También pueden emplearse otras técnicas como la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL), según un estudio reciente publicado por Ishiyama K et al. (45), disminuye significativamente los niveles de estas en la sangre y reduce el riesgo de diálisis de mantenimiento en pacientes con embolismo renal grave, además de complementar el efecto de los corticoesteroides por favorecer la disminución de sustancias proinflamatorias, aportando un claro efecto beneficioso sobre esta enfermedad. De los casos revisados, 4 recibieron aféresis de LDL, de los cuales la mitad tuvieron una buena recuperación.

3.4.3.1 Evolocumab

En el artículo publicado por Morino J et al. (35), donde se expone uno de los casos revisados, se describe el uso de Evolocumab para reducir la hiperlipidemia. Se trata de un anticuerpo monoclonal contra la proteína PCSK9, que se administra una vez cada dos semanas, y no se asocia a eventos adversos graves significativos según un estudio publicado por Sabatine MS et al. (46). Reduce significativamente los niveles de LDL, mediante la degradación del receptor de colesterol- LDL, favoreciendo la captación de LDL hepática. A su vez, se ha demostrado que posee efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de la síntesis de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos, promoviendo también la regresión de la placa aterosclerótica.

3.4.4 Terapia renal sustitutiva

Aproximadamente en el 50% de los casos las medidas anteriormente mencionadas no son suficientes, y debe introducirse al paciente en terapia renal sustitutiva (4). La diálisis aporta beneficio cuando se produce lesión renal aguda, siendo preferible el uso de diálisis peritoneal frente a hemodiálisis, ya que en esta no es necesario el uso de anticoagulación, previniendo así un mayor riesgo de embolización (6), sin embargo, no siempre es posible puesto que este tipo de paciente suele estar desnutrido y deteriorado. En caso de elegir hemodiálisis será preferible evitar el uso de heparina, de cualquier modo, su realización con mínima anticoagulación no estaría contraindicada (4,12). De los 23 casos analizados en nuestra revisión, 12 precisaron TRS

con hemodiálisis, suponiendo más del 50% de los casos, de los cuales tan solo 4 consiguieron una buena recuperación de la función renal sin necesidad de terapia de mantenimiento.

3.4.5 **Otras opciones farmacológicas**

Existen datos aislados de otras opciones terapéuticas, que podrían resultar útiles en determinadas circunstancias, como son la Pentoxifilina con capacidad de reducir la viscosidad sanguínea y aumentar la flexibilidad del eritrocito, el Iloprost que es un análogo de la prostaciclina y posee propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa capaz de inhibir la síntesis de colesterol, no obstante, ninguna de estas terapias está evaluada de forma crítica (47).

3.4.6 **Medidas intervencionistas**

Finalmente, la cirugía de eliminación de la fuente embolígena mediante angioplastias y colocación de stents supondría una opción de tratamiento definitivo, sin embargo, debe ser una decisión individualizada, ya que implica una gran morbimortalidad, por lo que frecuentemente es poco factible, siendo de elección fundamentalmente si el origen de los émbolos es una placa situada en la aorta infrarrenal, ya que la cirugía en la aorta suprarrenal puede implicar una morbimortalidad mayor, por ateroembolización renal y visceral (4). De modo que el tratamiento quirúrgico debe ser considerada una terapia de rescate, por el riesgo que implicaría una complicación como la lesión del vaso o la rotura de la placa durante la dilatación con balón o la colocación del stent (3).

3.5 PRONÓSTICO

Para hablar del pronóstico de la ERAE, debemos hacer distinción entre el renal y el vital del paciente. Por un lado, el pronóstico renal es verdaderamente sombrío, donde aproximadamente el 50% de los casos van a necesitar terapia renal sustitutiva. Desde este punto de vista, entre los factores que influyen negativamente sobre este desenlace se recogen, la presencia de enfermedad renal crónica previa y un largo tiempo de evolución de hipertensión arterial (4). Por el contrario, los pacientes a tratamiento con estatinas presentan un menor riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal (3).

Por otro lado, al igual que el renal, el pronóstico vital por lo general es muy pobre, con una mortalidad del 64-81%. La causa de la muerte es debida generalmente a fallo multiorgánico secundario a la isquemia producida a nivel vascular (1). En este pronóstico entran en juego diversos factores, como pueden ser la extensión de la embolia o la presencia de factores de riesgo como la edad, diabetes, insuficiencia cardiaca, baja función renal basal con una TFG inferior 30 ml/min, el tipo de fallo renal siendo agudo o subagudo o manifestaciones extrarrenales como alteración digestiva concomitante. A su vez, el pronóstico de la ERAE iatrogénica es peor que el ERAE espontánea (4,12,42). Entre los 4 casos espontáneos mencionados en la revisión, 3 evolucionan favorablemente.

El uso de estatinas previas también se asocia a una mayor supervivencia del paciente, de modo que se expone un mecanismo subyacente común al fracaso renal y la presencia de eventos cardiovasculares (3).

Por último, de los 23 pacientes revisados 13 tienen una buena recuperación, de los cuales 9 se diagnostican en un periodo inferior a 3 meses suponiendo un 39.13% del total, mientras que en los 10 que evolucionaron desfavorablemente fueron diagnosticados en menos de 3 meses 4, siendo un 17.39%. Pudiendo reflejarse una posible relación entre el momento diagnóstico y la evolución de la enfermedad, a mayor antelación en el diagnóstico, mejores resultados.

3.6 ERAE EN TRASPLANTES RENALES

El desarrollo de enfermedad renal ateroembólica en riñones trasplantados es poco común, con una frecuencia de 0.39 – 0.47% según publica Scolari et al (3)., sin embargo, puede tratarse de un dato subestimado debido al uso de agujas de pequeño tamaño para obtener la biopsia, produciéndose un posible error de muestreo.

Existen dos modalidades de embolia de colesterol en estos casos, una forma temprana y otra tardía. En el primer caso, el desarrollo agudo de la enfermedad en pacientes trasplantados suele tener su origen embolígeno en el donante, donde los cristales son liberados a las arterias del órgano trasplantado antes o durante la intervención, más raramente los fracasos agudos se producen por ateroembolismo desde el receptor (48).

Por otro lado, la forma crónica, podría producirse incluso años después del trasplante renal, y en ella el origen de los émbolos tendrá lugar en los vasos del receptor, presentando los mismos mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo que en la población general, pudiendo englobarse dentro de una alteración a nivel sistémico donde otros órganos se verían también afectados (48).

El pronóstico de la ERAE en pacientes trasplantados dependerá de lo anteriormente mencionado. Generalmente, tienen una evolución favorable aquellos en los que la embolia ocurre en el receptor, frente a los que tienen su origen en el donante, donde la tasa de disfunción y pérdida precoz del injerto es mayor. La causa de esta diferencia es que la siembra de cristales es más intensa en el segundo caso (3,48).

El hecho de que actualmente se acepten donantes y receptores con una edad más avanzada, implicará un incremento en la prevalencia de esta patología. Para reducir el riesgo de desarrollarla será necesaria una evaluación exhaustiva de los donantes y en el momento de la intervención evitar en la medida de lo posible la manipulación aórtica, ya que es la fuente principal de émbolos de colesterol (3,48).

Existen pocos estudios y datos sobre la ERAE en trasplantes, por lo que no hay indicaciones definitivas para su tratamiento, más allá del habitual para la población general y el protocolo de inmunosupresión en caso de rechazo del injerto con inhibidores de la calcineurina (48).

4. Conclusiones

La enfermedad renal ateroembólica es una entidad clínica de carácter sistémico, frecuentemente infradiagnosticada, que conlleva una elevada morbimortalidad. Se trata de una patología históricamente poco común que en los últimos años se ha visto incrementada, por motivo de una mayor esperanza de vida y su consecuente incremento de factores de riesgo cardiovasculares, así como el mayor número de procedimientos vasculares invasivos o el uso de tratamientos fibrinolíticos y anticoagulantes que la desencadenan. Suele presentarse en varones mayores de 60 años, de raza blanca y con enfermedad vascular ateromatosa.

A pesar del aumento en la incidencia, su diagnóstico sigue siendo complejo por la gran variabilidad clínica en la que comparte características con otras enfermedades. Por ello será fundamental para conseguir un diagnóstico precoz y por tanto un mejor pronóstico, atender a la clínica, en la que destaca la presencia de la tríada clásica en gran parte de los pacientes, y se compone de un fracaso renal acompañado de afectación cutánea y un evento desencadenante previo. También será imprescindible realizar un buen diagnóstico diferencial, siendo definitiva para filiar la enfermedad, la biopsia o la presencia de cristales en la fundoscopia.

Por último, la ERAE presenta un pronóstico fatal, debido al infradiagnóstico y a la ausencia de un tratamiento definitivo. El uso de corticoterapia y estatinas u otros métodos hipolipemiantes han mejorado su evolución, sin embargo, más del 50% de los casos van a precisar terapia renal sustitutiva de forma crónica.

De este modo, una buena dirección para investigaciones futuras sería profundizar en los métodos terapéuticos, con el fin de establecer unas pautas específicas. Así como valorar una mayor relación entre la administración de tratamientos anticoagulantes y la ERAE, que fue visto en 8 de los casos revisados, incluido el presentado, frente a los 11 en los que hubo procedimientos intravasculares.

5. Bibliografía

- (1) Singh NP, Gupta AK, Kaur G. Atheroembolic Renal Disease. *Indian J Nephrol.* 2020; 30(1):1-2. doi: 10.4103/ijn.IJN_382_18
- (2) Lahoz C, Mostaza JM. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Española de Cardiología.* 2007; 60(2):184-195. doi: 10.1157/13099465
- (3) Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet.* 2010; 375(9726):1650-1660. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62073-0
- (4) Hernando Avendaño L. *Nefrología clínica.* 1st ed.: Madrid : Médica Panamericana, 1997; 1997.
- (5) Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation.* 2007;116(3):298-304. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680991
- (6) Li X, Bayliss G, Zhuang S. Cholesterol Crystal Embolism and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(6):1120. doi: 10.3390/ijms18061120.
- (7) Gutiérrez Solís E, Morales E, Rodríguez Jornet A, Andreu FJ, Rivera F, Vozmediano C, et al. Enfermedad renal ateroembólica: un análisis de los factores clínicos y terapéuticos que influyen en su evolución. *Nefrología (Madrid).* 2010; 30(3):317-323.
- (8) Tanaka H, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Proportion and risk factors of cholesterol crystal embolization after cardiovascular procedures: a retrospective national database study. *Heart Vessels.* 2020; 35(9):1250-1255. doi: 10.1007/s00380-020-01593-1
- (9) Modi KS, Rao VK. Atheroembolic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(8):1781-1787. doi: 10.1681/ASN.V1281781
- (10) Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation.* 2010; 122(6):631-641. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886465
- (11) Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel).* 2018; 4(2):49-57. doi: 10.1159/000487671
- (12) Denis Le Seve J, Gourraud Vercel C, Connault J, Artifoni M. Update on cholesterol crystal embolism. *Rev Med Interne.* 2020; 41(4):250-257. doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.002
- (13) Tanaka M, Matsuo K, Shoda H, Takami S, Naruse M, Matsuyama K. Severe hyperreninemic hypertension associated with spontaneous renal cholesterol crystal embolization. *Clin Exp Nephrol.* 2004; 8(2):150-154. doi: 10.1007/s10157-003-0269-4

- (14) Calò LA, Schiavo S, Davis PA, Pagnin E, Mormino P, D'Angelo A, et al. Angiotensin II signaling via type 2 receptors in a human model of vascular hyporeactivity: implications for hypertension. *J Hypertens*. 2010; 28(1):111-118. doi: 10.1097/HJH.0b013e328332b738
- (15) Samstad EO, Niyonzima N, Nymo S, Aune MH, Ryan L, Bakke SS, et al. Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release. *J Immunol*. 2014; 192(6):2837-2845. doi: 10.4049/jimmunol.1302484
- (16) Niyonzima N, Samstad EO, Aune MH, Ryan L, Bakke SS, Rokstad AM, et al. Reconstituted High-Density Lipoprotein Attenuates Cholesterol Crystal-Induced Inflammatory Responses by Reducing Complement Activation. *J Immunol* 2015; 195(1):257-264. doi: 10.4049/jimmunol.1403044
- (17) Vaidya PN, Finnigan NA. *Atheroembolic Kidney Disease*. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- (18) Viglioglia PA. Manifestaciones clínico-patológicas del Síndrome de Embolización por cristales de colesterol (ECC). Actualizaciones terapéuticas dermatológicas y estéticas [Internet]. 2007;30(2):96–100.
- (19) Cernadas G, Perosi F, Capria L, et al. Embolismo por cristales de colesterol con síndrome de disfunción multiorgánica. *Med Int Mex*. 2019; 35(3):441-447.
- (20) Tian M, Matsukuma KE. Cholesterol crystal embolism to the gastrointestinal tract: a catastrophic case. *Autops Case Rep*. 2019; 9(2):e2018082. doi: 10.4322/acr.2018.082
- (21) Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019; 15:209-220. doi: 10.2147/VHRM.S175150
- (22) Franco Dáger E, Perilla Suárez Ó. Síndrome del dedo azul secundario a ateroembolia por colesterol: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Iatreia*. 2016; 29(2):237-245. doi: 10.17533/udea.iatreia.v29n2a12
- (23) Rousseau A, de Monchy I, Barreau E, Yahiaoui Y, M'garrech M, Kaswin G, et al. Retinal emboli in cholesterol crystal embolism. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2013; 2013:421352. doi: 10.1155/2013/421352
- (24) Faria B, Vidinha J, Pêgo C, Garrido J, Lemos S, Lima C, et al. Atheroembolic renal disease with rapid progression and fatal outcome. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(1):159-163. doi: 10.1007/s10157-010-0363-3
- (25) Piranavan P, Rajan A, Jindal V, Verma A. A rare presentation of spontaneous atheroembolic renal disease: A case report. *World J Nephrol*. 2019; 8(3):67-74. doi: 10.5527/wjn.v8.i3.67
- (26) Munawar T, Ibe U, Jiwa N, Raissi S. Renal cholesterol crystal embolism in the setting of warfarin use. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(8):e230314. doi: 10.1136/bcr-230314.

- (27) Kojima R, Harada M, Yamaguchi A, Hashimoto K, Kamijo Y. Cholesterol Emboli Co-Existing with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in a 76-Year-Old Woman. *Tohoku J Exp Med.* 2020; 251(1):61-68. doi: 10.1620/tjem.251.61
- (28) Falcão LP, Fernandes S, Costa AC, Teixeira C, Raimundo M, Silva S, et al. An atypical presentation of a severe and massive atheroembolic disease. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(1):142-144. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0013
- (29) Jung SM. Treatment of Cholesterol Embolism With Corticosteroids and Alprostadil. *Ann Geriatr Med Res.* 2019; 23(1):31-34. doi: 10.4235/agmr.18.0045
- (30) Sharma A, Hada R, Agrawal RK, Baral A. Favorable outcome in atheroembolic renal disease with pulse steroid therapy. *Indian J Nephrol.* 2012; 22(6):473-476. doi: 10.4103/0971-4065.106056
- (31) Shafi ST, Negrete H, Roy P, Julius CJ, Sarac E. A case of dabigatran-associated acute renal failure. *WMJ.* 2013; 112(4):173-5; quiz 176.
- (32) Dizman N, Aydın Bahat K, Özkanlı Ş, Özkök A. Cholesterol embolization syndrome: A report of two cases. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016; 44(3):251-255. doi 10.5543/tkda.2015.94587
- (33) Patro N, George R, Singh P, Joseph G. Cutaneous cholesterol embolization syndrome: A case report. *Dermatol Online J.* 2012; 18(7):10.
- (34) Kumakura S, Nakamichi T, Suzuki N, Yamakage S, Ishikawa A, Fujikura E, et al. A Catastrophic Case of Idiopathic Cholesterol Crystal Embolism with Multiple Lethal Complications: A Labyrinth Underneath the Diagnosis of Skin Ulcers in Chronic Kidney Disease Patients. *Intern Med.* 2019; 58(12):1753-1758. doi: 10.2169/internalmedicine.2378-18
- (35) Morino J, Hirai K, Kaneko S, Minato S, Yanai K, Mutsuyoshi Y, et al. Successful treatment of cholesterol crystal embolism with anti-proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) antibody: a case report. *Ren Fail.* 2020; 42(1):173-178. doi: 10.1080/0886022X.2020.1726383
- (36) Igarashi Y, Akimoto T, Kobayashi T, Iwazu Y, Miki T, Otani-Takei N, et al. Performing Anticoagulation: A Puzzling Case of Cholesterol Embolization Syndrome. *Clin Med Insights Case Rep.* 2017; 10:1179547616684649. doi: 10.1177/1179547616684649
- (37) Oka H, Kamimura T, Hiramatsu Y, Fukumitsu K, Iwata R, Kondo M, et al. Cholesterol Crystal Embolism Induced by Direct Factor Xa Inhibitor: A First Case Report. *Intern Med.* 2018; 57(1):71-74. doi: 10.2169/internalmedicine.8660-16
- (38) Masuda J, Tanigawa T, Nakamori S, Sawai T, Murata T, Ishikawa E, et al. Use of corticosteroids in the treatment of cholesterol crystal embolism after cardiac catheterization: a report of four Japanese cases. *Intern Med.* 2013; 52(9):993-998. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9255

- (39) Gutiérrez Rivas CP, Borrego Hinojosa J, Viñolo López M, del Carmen, Pérez del Barrio P, Gil Cunqueiro JM, Merino García E, et al. Enfermedad ateroembólica sistémica con fracaso renal agudo secundaria a ateroembolismo de colesterol con evolución favorable. *Nefroplus*. 2011; 4(1):50-55. doi: 10.3265/NefroPlus.pre2010.Oct.10673
- (40) Suárez-Laurés A, Torres-Lacalle A, Menéndez CL, Quiñones-Ortiz L, de la Torre-Fernández M. Enfermedad renal ateroembólica: manifestación tardía de aterosclerosis. *Nefroplus*. 2013; 5(1):25-30. doi: 10.3265/NefroPlus.pre2013.Apr.11862
- (41) Bencosme EI, Romera-Segorbe AM, Moreno-Reig Á, Ramos-Rodríguez C, Caparrós G, Rivera F. Ateroembolia de colesterol por sintrom. Una entidad peligrosa de difícil manejo. *Nefroplus*. 2014; 6(1):61-65. doi: 10.3265/NefroPlus.pre2014.Jun.12450
- (42) Jansi Prema KS, Kurien AA. Atheroembolic Renal Disease: A Case Series. *Indian J Nephrol*. 2019; 29(6):427-430. doi: 10.4103/ijn.IJN_265_18
- (43) Ferreira Morales JL. Actualidad en nefropatía por medio de contraste. *Nefrología Latinoamericana*. 2017; 14(2):69-78.
- (44) Jung SM. Treatment of Cholesterol Embolism With Corticosteroids and Alprostadil. *Ann Geriatr Med Res*. 2019; 23(1):31-34. doi: 10.1016/j.nefrol.2017.03.001
- (45) Ishiyama K, Sato T, Taguma Y. Low-Density Lipoprotein Apheresis Ameliorates Renal Prognosis of Cholesterol Crystal Embolism. *Ther Apher Dial*. 2015; 19(4):355-360. doi: 10.1111/1744-9987.12345
- (46) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
- (47) de la Fuente, Enrique Gómez, Vicente Martín FJ, Álvarez Fernández JG, Sols Candela M, Rodríguez Vázquez M, Pinedo Moraleda F, et al. Embolismo por cristales de colesterol, con fracaso renal agudo o subagudo, diagnosticado por las lesiones cutáneas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2002; 93(6):379-383.
- (48) Viana H, Ferreira C, Carvalho F, Santos AR, Galvão MJ, Remédio F, et al. Atheroembolic renal disease as a cause of allograft primary non-function. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*. 2013; 613-667.