

SAM · MEDICINA INTERNA

10

Nefrología

12 artículos

Función renal y trastornos del equilibrio del agua y sodio

I FUNCION RENAL Y TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO DEL AGUA Y SODIO

DR. RICHARD H. STERNS

Generalidades de la homeostasis de los líquidos corporales

La vida tiene lugar en una solución acuosa. Las células, la sangre que transporta los nutrientes y el oxígeno a éstas y el líquido intersticial que las baña están formados principalmente por agua. Cada día se pierden y sustituyen agua y sal. Para mantener la estabilidad del medio interno los líquidos corporales son procesados por el riñón, guiado por sistemas de control fisiológicos intrínsecos que regulan el volumen y composición del líquido.

DISTRIBUCION Y COMPOSICION DEL AGUA CORPORAL

El agua constituye alrededor de la mitad del peso corporal del humano adulto. Debido a que la grasa contiene poco agua, las personas con más grasa corporal tienen menos agua. En promedio, el agua corporal total constituye el 60 por ciento del peso corporal magro del hombre joven, el 50 por ciento en la mujer joven y hombre mayor y el 45 por ciento en la mujer mayor. Dos terceras partes del agua corporal son intracelulares y el resto está contenido en el compartimiento de líquido extracelular, que incluye el líquido intravascular (plasma) y el intersticial. También existen cantidades pequeñas de agua en el hueso, el tejido conectivo denso, las secreciones digestivas y el líquido cefalorraquídeo.¹

Los solutos extracelulares son principalmente sales de sodio (una mezcla de NaCl y NaHCO₃). Por lo tanto, el líquido extracelular puede considerarse como agua salada. Excepto por la proteína (presente en mayor concentración [aproximadamente 1 mmol/L] en el plasma que en el líquido intersticial), la composición de las subdivisiones del líquido extracelular, intravascular e intersticial, es semejante.

La bomba de trifosfato de adenosina de sodio-potasio (ATPasa Na⁺-K⁺) en las membranas celulares mantiene el sodio intracelular en un nivel bajo. El potasio, el principal catión intracelular, está eléctricamente balanceado, en gran parte, por las cargas aniónicas de macromoléculas impermeables. La estabilidad en el número de cargas aniónicas intracelulares hace que el contenido total de solutos de las células varíe mucho menos que el del líquido extracelular.

Osmolaridad

Los líquidos extra e intracelular contienen tipos diferentes de solutos, pero su concentración es igual

dentro y fuera de las células. Las diferencias de concentración se presentan solo en forma temporal porque crean una fuerza extremadamente intensa para el movimiento de agua a través de las membranas celulares; la presión creada por una diferencia de concentración de soluto de solo 1 mmol/L equivale a 19 mm Hg de presión hidrostática. La presión osmótica mueve agua con rapidez hacia el compartimiento líquido con mayor concentración de solutos hasta que la osmolaridad se iguale de nuevo.

La presión osmótica responsable del movimiento de agua a través de las membranas celulares depende del número total de partículas de soluto (osmoles) disueltas en la solución, una propiedad conocida como osmolaridad.² La osmolaridad suele expresarse en miliosmoles de soluto por kilogramo de solvente (mOsm/kg) pero puede considerarse en forma más simple como el número de milimoles de partículas de soluto por litro de solución. La contribución de una partícula de soluto a la osmolaridad es independiente de su carga y tamaño molecular. Las sustancias iónicas como el cloruro de sodio, que se disocian en una solución, contribuyen más que una partícula osmóticamente activa. Las sales de sodio, la glucosa y la urea, medida comúnmente como nitrógeno de urea en sangre (BUN), constituyen las principales partículas de soluto presentes en el líquido extracelular. La osmolaridad plasmática puede medirse en forma directa con un osmómetro o puede calcularse con razonable exactitud a partir de la concentración de los principales solutos extracelulares con la siguiente fórmula:

P_{osm}	=	$2 \times [\text{Na}^+] \text{ en plasma}$	+	$\frac{[\text{glucosa}]}{18}$	+	$\frac{\text{BUN}}{2.8}$

El múltiplo de 2 refleja los aniones que acompañan a los iones de sodio, 18 y 2.8 son las correcciones requeridas para convertir la concentración de glucosa y de urea de mg/dl (las unidades usadas en la mayoría de los laboratorios) a mmol/L. Los solutos exógenos (v.gr., etanol, metanol, etilenglicol, glicina y manitol) se miden por los osmómetros, pero no se incluyen en la fórmula mostrada. La presencia de una discrepancia entre el valor de osmolaridad plasmática medido y el calculado (la brecha osmolar) es útil en la clínica como una manera de reconocer la presencia de un soluto exógeno.

Movimiento de líquido entre los compartimientos corporales

Las subdivisiones intravascular e intersticial del líquido extracelular están separadas por paredes capilares que son permeables a solutos extracelulares pequeños pero relativamente impermeables a proteínas del plasma. El agua salada libre de proteínas se mueve en forma continua a través de la barrera capilar endotelial por filtración, dirigida por un gradiente de presión hidrostática (generado por las contracciones del corazón), que empuja el líquido del capilar hacia el intersticio, y un gradiente de presión oncótica (consecuencia de la fuerza osmótica creada por la proteína intravascular), que dirige el líquido intersticial hacia los capilares. El balance de estas fuerzas, llamadas de Starling, determina qué tanta agua salada es contenida en el plasma intravascular y cuánta en el líquido intersticial. Las sales de sodio, la urea, la

glucosa y otros solutos extracelulares pequeños cruzan con rapidez la pared capilar, alcanzando concentraciones similares en el líquido intersticial y en el plasma. Por lo tanto, los cambios en la osmolaridad plasmática no influyen en el movimiento de agua entre los compartimientos intravascular e intersticial.

Los compartimientos intracelular e intersticial están separados por membranas celulares. El movimiento de líquido entre los compartimientos extra e intracelular no se modifica por las fuerzas de Starling. En lugar de ello, el movimiento transcelular de agua está dirigido por fuerzas osmóticas, en función de la concentración de los solutos del líquido extracelular. La reducción en los solutos extracelulares (hipotonicidad) mete agua a las células, causando edema celular; el incremento en la concentración de los solutos extracelulares (hipertonicidad) saca agua de las células, deshidratándolas.

No todos los solutos contribuyen a la tonicidad del líquido extracelular. Los solutos permeables, como la urea y el etanol, cruzan con facilidad las membranas celulares, alcanzando concentraciones iguales en los compartimientos de líquido extra e intracelular sin causar movimiento transcelular de agua o afectar el volumen celular. Estos solutos, que aumentan la osmolaridad plasmática sin alterar la tonicidad del plasma, en ocasiones se denominan osmoles ineficaces. Los solutos impermeables se extraen del agua celular por transporte activo (v.gr., iones sodio) o porque la membrana es impermeable a ellos (v.gr., manitol). Estos solutos, que causan tanto hiperosmolaridad como hipertonicidad, se conocen también como osmoles eficaces.

Tonicidad del agua corporal y concentración del sodio en plasma

En condiciones normales las sales de sodio son los osmoles más eficaces en el líquido extracelular y las sales de potasio los más eficaces en las células. Debido a que la osmolaridad eficaz es igual en todos los compartimientos de líquido, la tonicidad del líquido corporal puede describirse con la siguiente ecuación:

Tonicidad	=	2	x	[Na ⁺] en plasma	=	2 (Na ⁺ intercambiable + K ⁺ intercambiable)
						agua corporal total

por lo tanto,

[Na ⁺] en plasma	=	Na ⁺ intercambiable	+	K ⁺ intercambiable
				agua corporal total

(Solo las fracciones intercambiables de sodio y potasio se incluyen en la ecuación porque la tercera parte del sodio corporal está unido al hueso y es osmóticamente inactivo).

Por lo tanto, la concentración de sodio en el plasma es, en realidad, una medida de la concentración o tonicidad de todos los líquidos corporales.³ En ausencia de una brecha osmolar, la concentración de sodio en plasma es una medida más válida de la tonicidad de los líquidos corporales que la osmolaridad plasmática (que incluye a la urea, un osmol ineficaz). Con algunas excepciones, principalmente la hiperglucemia, la concentración en plasma baja de sodio indica hipotonicidad y edema celular, mientras que la concentración elevada indica hipertonicidad y deshidratación celular. Los laboratorios clínicos con frecuencia miden el sodio en muestras de suero en lugar de plasma. El suero es la porción líquida de una muestra de sangre que se ha permitido que coagule, mientras que la muestra de plasma se obtiene de sangre anticoagulada que se ha centrifugado para permitir la separación de los elementos líquidos y celulares. Las concentraciones de sodio en las muestras de suero y plasma son idénticas.

Irónicamente, la concentración de sodio en plasma (o suero) no proporciona información sobre el equilibrio del sodio; la concentración de sodio depende de la relación entre el soluto y el agua, y no de la cantidad absoluta de sodio en el organismo. La concentración de sodio en el plasma puede alterarse modificando cualquiera de las variables de la ecuación mostrada antes: la concentración aumentará si se retiene sodio sin agua o si se pierde agua sin el electrolito, y disminuirá si se retiene agua sin electrolitos o si se pierden electrolitos y el agua corporal se mantiene constante.³ La concentración de sodio en el plasma no cambia si se retienen sodio y agua en la misma proporción, como cuando se infunde solución salina isotónica.

PROCESAMIENTO RENAL DE LOS LIQUIDOS CORPORALES

Filtración glomerular

Alrededor de 170 L de agua extracelular que contienen más de 25,000 mmol de sodio se filtran por el glomérulo cada día. Aunque la presión hidrostática glomerular es considerablemente mayor que la presión de otros lechos capilares, las fuerzas de Starling que controlan el movimiento de líquido entre el compartimiento intravascular y el intersticial dirigen también la filtración glomerular. El filtrado glomerular contiene la misma concentración de sodio y otros solutos que el líquido intersticial y está casi libre de proteínas.

Reabsorción tubular

Con una dieta convencional, todo el líquido filtrado, excepto 2L y 175 mmol del sodio, se reabsorben en los túbulos renales. El control de la reabsorción tubular de sal y agua es la clave para la regulación renal del balance del líquido corporal.⁴

Al final del túbulo proximal el filtrado restante tiene la misma concentración de sodio que el plasma, pero al continuar a través de los diferentes segmentos de los túbulos sufre cambios importantes en su composición. En los segmentos más distales la reabsorción de sodio y agua se desacoplan, puede absorberse sal sin agua o agua sin sal. Por lo tanto, dependiendo de las condiciones, la concentración de

sodio en la orina final puede variar de menos de 1 mEq/L a casi 300 mEq/L y la osmolaridad urinaria cambia de un sexto (50 mOsm/kg) a cuatro veces (1,200 mOsm/kg) en comparación con la del plasma.

El proceso de reabsorción de sodio está mediado por transportadores o canales embebidos en las membranas de la luz y basolaterales (del lado de la sangre) de las células tubulares. En cada segmento de nefrona la reabsorción de sodio se debe a la bomba de sodio, la ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, localizada en el lado sanguíneo de la célula tubular, que saca sodio de la célula, disminuyendo así su concentración intracelular [ver figura 1]. Los segmentos tubulares de las diferentes regiones de la nefrona emplean distintos mecanismos luminales de reabsorción de sodio [ver tabla 1 y figura 2]. Los mecanismos de intercambio luminal, los cotransportadores y los canales de iones a lo largo de la nefrona están sujetos a un control fisiológico y pueden ser inhibidos farmacológicamente por diuréticos específicos.⁴ Recientemente se han identificado mutaciones en estas proteínas transportadoras que son responsables de trastornos clínicos bien definidos.^{5,6}

Figura 1 Mecanismo de reabsorción del sodio en el riñón	Figura 2 Transporte renal de sodio

Tabla 1 Transporte de sodio en los diferentes segmentos de la nefrona

Segmento de la nefrona	Filtrado glomerular reabsorbido	Mecanismo de entrada de sodio a la luz	Control fisiológico	Sitio de acción del diurético
Túbulo proximal	60 - 70%	Intercambio de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, cotransporte con glucosa y otros solutos orgánicos	Angiotensina II, nervios renales, fuerzas peritubiales de Starling.	Inhibidores de la anhidrasa carbónica (v. gr., acetazolamina)
Asa de Henle	20 - 25%	Cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$	Dependiente de flujo, fuerzas peritubulares de Starling	Diuréticos de asa (v. gr., furosemide, bumetanide, ácido etacrínico)
Túbulo distal	5%	Cotransporte $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$	Dependiente de flujo	Diuréticos tiacida
Túbulo colector	4%	Canales de Na^+	Aldosterona, factor natriurético auricular	Diuréticos ahorradores de potasio (v. gr. amiloride, triamtireno, espironolactona)

La membrana luminal del túbulo colector es impermeable al agua en ausencia de arginina vasopresina, una hormona antidiurética (HAD) secretada por la neurohipófisis. Por lo tanto, cuando los niveles de vasopresina en plasma están bajos este segmento reduce en forma progresiva la osmolaridad y la concentración de sodio al final de la orina, y permite la excreción de grandes volúmenes (hasta 20 L al día) de orina diluida. En presencia de vasopresina se insertan canales de agua (llamados acuaporinas) en la membrana luminal del túbulo distal y el colector.⁷ Cuando los niveles plasmáticos de vasopresina son altos el agua es atraída osmóticamente desde la luz tubular hacia el intersticio medular hipertónico, permitiendo la excreción de un pequeño volumen (tan poco como 500 ml por día) de orina concentrada.

EQUILIBRIO DEL AGUA SALADA Y DEL AGUA LIBRE DE ELECTROLITOS

El agua salada (salina isotónica) está confinada al espacio extracelular. El acúmulo de agua salada expande el volumen extracelular y la pérdida causa depleción de volumen.³ En cualquier caso, los cambios en el equilibrio de agua salada no alteran la concentración de sodio en plasma o el volumen de las células. Por el contrario, el agua llamada libre de electrolitos o pura se distribuye en todos los líquidos corporales, afectando los compartimientos tanto extra como intracelulares. Debido a que solo la tercera parte del agua corporal es extracelular, el agua libre de electrolitos ejerce un impacto de solo la tercera parte sobre el volumen extracelular en comparación con el agua salada. Sin embargo, a diferencia del agua salada, los

cambios en el agua libre de electrolitos tienen mayor impacto en la concentración plasmática de sodio, la tonicidad de los líquidos corporales y el volumen de las células.³

Conservación de los volúmenes de los líquidos corporales

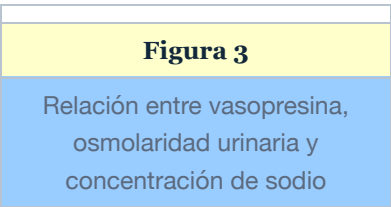
Los volúmenes de líquido extra e intracelular se mantienen por sistemas de control independientes, pero que interactúan [ver tabla 2]. El sistema extracelular regula principalmente la excreción urinaria de sodio, mientras que el intracelular controla la ingesta y excreción de agua. El volumen extracelular mantiene un grado adecuado de repleción vascular, una variable que es detectada por receptores de estiramiento de la aurícula y barorreceptores arteriales. El volumen intracelular es controlado por osmorreceptores celulares en el hipotálamo que se hinchan o encogen en respuesta a los cambios en la tonicidad plasmática.

Tabla 2 Control de los volúmenes de líquido corporal			
	Equilibrio de sal y agua	Equilibrio de agua libre de electrolitos	
		Día a día	Respaldo de urgencia
Variable que se controla	Volumen extracelular Plenitud vascular	Volumen celular	Llenado arterial
Indicador clínico	Presión arterial Edema	Concentración de sodio en plasma	Presión arterial Edema
Sensores	Barorreceptores, receptores de volumen auricular	Osmorreceptores hipotalámicos	Barorreceptores, receptores de volumen auricular
Mediadores	Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Péptido natriurético auricular Fuerzas de Starling en capilares peritubulares	Hormona antidiurética (arginina vasopresina) Sed	Hormona antidiurética (arginina vasopresina) Sed
Variable afectada	Excreción urinaria de sodio	Osmolaridad urinaria Ingesta de agua	Osmolaridad urinaria Ingesta de agua

En una persona sana la cantidad de sodio en el espacio extracelular puede variar mucho, dependiendo de la ingesta de sal en la dieta. Por otro lado, en condiciones normales la concentración extracelular de sodio se mantiene casi constante porque los sistemas de control fisiológico regulan en forma estrecha la ingesta y excreción de agua. En las personas sanas el aumento de sal en el espacio extracelular implica expansión del volumen, y la reducción de sal, contracción del mismo. En cualquier caso la concentración de sodio

extracelular no cambia.

El sistema que controla la tonicidad de los líquidos corporales y el volumen celular [ver tabla 2 y figura 3] es más simple, más sensible y de respuesta más rápida que el que controla el volumen intravascular. Un solo mediador hormonal, la arginina vasopresina (ver antes), es responsable de alterar la excreción de agua.⁸ Están ya bien definidos los trastornos en la producción o acción de la vasopresina, lo mismo que sus consecuencias clínicas.



La concentración del sodio en plasma disminuye (y las células se hinchan) cuando la ingesta de agua excede las pérdidas de agua sin electrolitos; la concentración aumenta (y las células se encogen) cuando las pérdidas de agua exceden a la ingesta. Los receptores de volumen celular en el hipotálamo responden en minutos cuando la concentración de sodio en el plasma cambia en solo 1 por ciento, enviando señales a neuronas secretoras de vasopresina cuyos cuerpos celulares se localizan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y cuyos axones terminan en la neurohipófisis.

La vasopresina liberada hacia la circulación sistémica controla la excreción de agua por los riñones. La hormona activa a los receptores de vasopresina V2 en la membrana basolateral de las células principales del túbulo colector renal, iniciando un proceso dependiente de monofosfato cíclico de adenosina que culmina en la inserción de acuaporinas en la porción luminal de las membranas celulares.⁷ La vida media tan corta de la vasopresina en la circulación y el paso rápido de las acuaporinas entre la membrana de las células del túbulo colector y el citosol asegura que la excreción de agua urinaria responda con rapidez a los cambios en la tonicidad del líquido corporal. En condiciones normales los niveles de vasopresina no son detectables cuando la concentración de sodio disminuye a menos de 135 mEq/L [ver figura 3]. Los niveles bajos de la hormona causan la excreción de grandes volúmenes de orina diluida al máximo (50 mOsm/kg). Por arriba de un nivel de sodio de aproximadamente 142 mEq/L, los niveles de vasopresina son suficientemente altos como para promover la excreción de orina concentrada al máximo (1,200 mosm/kg).

Las concentraciones de sodio altas en plasma también causan que los receptores de volumen de las células hipotalámicas liberen señales hacia los centros de la sed. Mediados por la sed y los cambios en la secreción de vasopresina, se evita que la concentración de sodio en plasma suba a más de 142 mEq/L o disminuya de 135 mEq/L. La excreción de sodio responde al estado de plétora de la circulación y no se modifica en forma significativa por la vasopresina, la tonicidad de los líquidos corporales o la concentración sérica de sodio.

El llenado intravascular, que depende tanto del volumen de líquido como de la capacidad vascular, es detectado por los receptores de estiramiento auricular y los barorreceptores arteriales en el riñón y los

grandes vasos. Estos receptores influyen en numerosos mediadores humorales y neuronales, que afectan la reabsorción del sodio filtrado por los túbulos renales. Además de la aldosterona y la angiotensina, que son los mediadores mejor conocidos de la excreción de sodio, participan también el sistema nervioso simpático, el péptido natriurético auricular y los cambios en la circulación renal [ver tabla 2].⁹

Debido a que el volumen intravascular (del plasma) es una de las subdivisiones del espacio extracelular, el balance del sodio puede considerarse como un mecanismo para controlar el volumen de líquido extracelular. Por lo tanto, quizá es mejor pensar en términos de balance de agua salada más que de sodio: la excreción de sodio responde al volumen de agua salada extracelular.

Debido a la redundancia y traslape en el sistema de control, la falla de un solo factor no causa una alteración sostenida en el volumen intravascular. La importancia relativa de los diversos mediadores que afectan la excreción urinaria de sodio no se conoce del todo y es posible que algunos factores reguladores aún no se descubran.

En condiciones habituales, la ingesta de agua, la secreción de vasopresina y la excreción de agua libre en la orina responden principalmente ante los cambios en la concentración de sodio en el plasma creados por las variaciones en el balance de agua libre de electrolitos. Bajo condiciones patológicas el control osmótico de la secreción de vasopresina y la sed puede ser superado por el estímulo hemodinámico.⁸ Las neuronas hipotalámicas que secretan vasopresina reciben una señal neural de los barorreceptores en los grandes vasos y en los receptores de volumen de la aurícula. Cuando estos receptores son estimulados por hipotensión o por una reducción importante en el volumen del plasma, se envían estímulos a través de los nervios craneales IX y X hacia el hipotálamo. Un estímulo hemodinámico importante aumenta los niveles de vasopresina en mayor grado que un estímulo osmótico. El centro de la sed en el hipotálamo responde a estímulos no osmóticos similares. La respuesta de la vasopresina y la sed ante la hipovolemia y la hipotensión pueden considerarse como sistemas de respaldo que mantienen el volumen sanguíneo en condiciones de urgencia, sacrificando la tonicidad para la perfusión tisular. Aunque se presentan niveles altos de vasopresina en respuesta a la hipovolemia, se requiere un estímulo grande, mientras que un cambio de 1 por ciento en la osmolaridad plasmática produce un aumento medible de vasopresina, se requiere un cambio de 10 por ciento en el volumen extracelular para despertar la misma respuesta.

CONTROL DEL VOLUMEN CELULAR EN LA HIPO E HIPERTONICIDAD

El volumen celular está determinado por la cantidad y concentración de solutos intracelulares. Debido a que las concentraciones intra y extracelulares de solutos deben ser iguales, la relación entre volumen celular y osmolaridad extracelular puede describirse con la siguiente ecuación:

Volumen celular	=	contenido de solutos en la célula
		osmolaridad extracelular

La hipotonicidad causa que las células se hinchen al principio al difundir agua hacia el citosol, igualando la osmolaridad de los líquidos intra y extracelulares. La hipertonicidad causa la respuesta opuesta. Sin embargo, casi inmediatamente muchas células comienzan a ajustar su volumen hacia lo normal. Estas respuestas adaptativas se explican por variaciones en el contenido de solutos de las células.¹⁰ La primera respuesta al estrés osmótico es un ajuste compensador en los electrolitos intracelulares: la pérdida de potasio en la hipotonicidad y el acúmulo de sodio y potasio en la hipertonicidad. Con el tiempo los cambios en los solutos orgánicos dominan la respuesta.

La mayoría de las células mantienen concentraciones relativamente altas de moléculas orgánicas pequeñas, osmóticamente activas, conocidas como osmolitos orgánicos. Los principales osmolitos orgánicos encontrados en la naturaleza se limitan a algunas clases de compuestos (polioles, metilaminas y aminoácidos libres) que son compartidos por varias especies.¹⁰⁻¹³ Los osmolitos orgánicos son solutos que no causan alteraciones, a diferencia del sodio y potasio, sus concentraciones intracelulares pueden variar mucho sin afectar la estructura de las proteínas terciarias. Las células acumulan osmolitos orgánicos en condiciones hipertónicas y los pierden ante un estado de hipotonicidad.

La regulación del volumen celular es muy importante en el cerebro, en donde el cráneo rígido implica un límite estricto al grado de expansión o contracción tisular que puede tolerarse. La conservación del volumen cerebral depende de la capacidad de las células cerebrales para ajustar su contenido de solutos.¹⁰⁻¹³ Las variaciones en la concentración intracelular de osmolitos orgánicos proporciona al cerebro una capacidad asombrosa para adaptarse a alteraciones osmóticas crónicas. Con el tiempo suficiente, el volumen cerebral se mantiene en niveles casi normales a pesar de la hipo o hipernatremia severas. Se han registrado pacientes que han sobrevivido a concentraciones de sodio en plasma que varían entre 85 a 272 mEq/L.¹² Sin embargo, debido a que estas respuestas requieren algunos días para desarrollarse del todo, el cerebro es amenazado cuando los cambios osmóticos son rápidos. Por lo tanto, la hiponatremia o la hipernatremia pueden ser fatales con concentraciones de sodio que son bien toleradas en forma crónica. Cuando las alteraciones osmóticas son sostenidas, las adaptaciones que protegen al cerebro de cambios graves en el volumen pueden provocar daño si la alteración se corrige con demasiada rapidez.¹⁰⁻¹³

Trastornos de exceso de agua: Hiponatremia

Hiponatremia solo significa disminución en la concentración de sodio en plasma. En la mayoría de los casos la hiponatremia se asocia con baja osmolaridad plasmática y líquidos corporales que están muy diluidos (hiponatremia hipotónica). Sin embargo, existen excepciones a esta regla [ver adelante, Hiponatremia no hipotónica].

PATOGENIA DE LA HIPONATREMIA HIPOTONICA

La hiponatremia hipotónica se debe a uno de dos mecanismos básicos: (1) ingesta masiva de agua que excede la capacidad normal para excretar agua sin electrolitos o (2) menor excreción de agua. En condiciones normales la capacidad para excretar agua es muy grande. En ausencia de vasopresina, la

osmolaridad urinaria disminuye a alrededor de 50 mOsm/kg. Una dieta norteamericana típica proporciona 600 a 900 mOsm de electrolitos y urea que deben excretarse diario. A esta tasa de excreción de solutos, el volumen de orina diluida al máximo puede ser de 12 a 18 L.

La ingesta de agua en ocasiones excede la capacidad excretora normal, principalmente en pacientes psicóticos que ingieren en forma frenética galones de agua durante algunas horas o en bebedores de cerveza que toman grandes volumen de líquido pero excretan cantidades menores de orina diluida al máximo que el resto de las personas porque ingieren muy poca sal y proteína en la dieta y excretan menos solutos en su orina.^{14,15} Lo más común es que la hiponatremia ocurra en pacientes con capacidad alterada para excretar orina diluida.

Menor excreción de agua

La excreción de agua está obviamente comprometida en la insuficiencia renal severa; los pacientes pueden volverse hiponatémicos si reciben demasiada agua. Sin embargo, la mayoría de los casos de hiponatremia ocurren en pacientes cuyos riñones normales no son capaces de excretar la orina diluida al máximo. El mecanismo de dilución depende de (1) reabsorción de sal sin agua en la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo distal y (2) niveles de vasopresina que sean suficientemente bajos para que el conducto colector sea impermeable al agua, permitiendo que la orina diluida que se formó antes sea eliminada en la orina final. Ocurre una concentración de sodio en plasma patológicamente baja cuando se ingiere agua y estos mecanismos no funcionan al máximo.

Liberación no osmótica de vasopresina

La vasopresina es una hormona que retiene agua, que es liberada cuando se requiere agua y que normalmente no debe ser detectable si existe agua excesiva.⁸ Debido a que la hiponatremia hipotónica inhibe la secreción de vasopresina, la detección de esta hormona en un paciente que tiene hiponatremia indica un estímulo no osmótico para la liberación de la misma.

Estímulos hemodinámicos para vasopresina La hipovolemia, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis son los principales estímulos no osmóticos para la secreción de vasopresina. Las alteraciones hemodinámicas que estimulan la liberación de vasopresina promueven también la reabsorción de sodio por los túbulos renales; por lo tanto, estas condiciones causan tanto reabsorción de sodio como de agua.

Secreción inapropiada de hormona antidiurética Los pacientes con el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) retienen agua por liberación no osmótica de vasopresina pero no tienen alteraciones en el balance del sodio, evidencia de depleción de volumen o tendencia a formar edema. En el estado estable la excreción de sodio equivale a la ingesta.¹² Debido a retención de agua, la SIHAD causa expansión leve y subclínica de volumen. Cualquier expansión adicional de volumen provoca un incremento brusco en la excreción de sodio urinario. La combinación de niveles altos de vasopresina (que concentra la orina) y una excreción aumentada de sodio y potasio ocasiona orina hipertrónica capaz de generar agua libre, desequilibrando el plasma.¹⁶

Cambio del osmostato La modificación del osmostato es una variante de la SIHAD que se observa con frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas y debilitantes; también es normal en el embarazo. Los pacientes con esta condición son capaces de diluir su orina normalmente, pero a un nivel umbral más bajo que el del resto de las personas. Estos pacientes tienen hiponatremia leve pero, a diferencia de otros enfermos con SIHAD, no están predispuestos a sufrir retención progresiva de agua y no requieren restricción del agua de la dieta u otras medidas usadas para tratar la hiponatremia crónica. Sin embargo, puede observarse cambio del osmostato en pacientes con cáncer y, como en otras causas de SIHAD, se requiere de una evaluación diagnóstica cuidadosa para establecer la causa del síndrome.¹²

HIPONATREMIA NO HIPOTONICA

Varias condiciones pueden disminuir la concentración de sodio en plasma sin causar hipotonicidad. El enfoque diagnóstico y terapéutico de estas condiciones difiere fundamentalmente del de la hiponatremia hipotónica. Por lo tanto, es importante que se excluya la opción de hiponatremia no hipotónica cuando se encuentre una concentración de sodio baja en plasma [*ver tabla 3*].^{12,17-19}

Tabla 3 Causas de hiponatremia no hipotónica

Condición	Osmolaridad plasmática	Patogenia	Implicaciones terapéuticas
Hiper glucemia	Alta	La glucosa extracelular extrae por acción osmótica agua hacia el LEC, diluyendo el sodio extracelular	Durante el tratamiento de la hiper glucemia se espera un incremento de 3 mEq/L en el sodio sérico por cada 200 mg/dl que se reduzca la glucemia
Tratamiento hipertónico intravenoso con manitol	Alta	Se desplaza agua del LIC al LEC como en el caso de la hiper glucemia	El manitol se excreta con rapidez cuando la función renal es normal
Tratamiento con gama-globulina intravenosa	Alta	El soluto absorbido (manitol, sorbitol o glicina, los mas comunes)	Medir la osmolaridad plasmática si se sospecha hiponatremia
Absorción irrigante (prostatectomía o cirugía intrauterina)	Normal o baja (cuando se usan irrigantes hiposmolares)	Inicialmente está confinado al LEC, causando hiponatremia severa pero poco cambio en la osmolaridad plasmática	El manitol se excreta con rapidez, el sorbitol se metaboliza, causando hiponatremia hipotónica de inicio tardío, la glicina es neurotóxica causa ceguera transitoria y se metaboliza a amoníaco, provocando encefalopatía; considere la hemodiálisis
Seudohiponatremia (hiperlipidemia severa, mieloma múltiple, macroglobulinemia)	Normal	Artefacto de laboratorio, el agua plasmática constituya una fracción menor de la muestra plasmática, causando una subestimación verdadera de sodio	Sospeche cuando el suero sea lactescente, compare la osmolaridad plasmática medida con la calculada o mida el sodio en plasma por medio de un electrodo de sodio de lectura directa

LEC - líquido extracelular

LIC - líquido intracelular

La hiper glucemia en los pacientes diabéticos es la causa más común de hiponatremia no hipotónica. En ausencia de insulina, la glucosa es un osmol eficaz que atrae agua de las células y así diluye el sodio extracelular. Por lo tanto, siempre debe examinarse el nivel de glucosa en sangre cuando se evalúe la

concentración de sodio. La concentración de sodio en plasma disminuye alrededor de 3 mEq/L por cada 200 mg/dl (10 milimoles) de aumento en la glucemia y aumentará en esta cantidad cuando la hiperglucemia se corrija con insulina. Cuando se sospechan otras causas de hiponatremia no hipotónica debe medirse la osmolaridad plasmática y compararse con el valor calculado para identificar una brecha osmolar [*ver antes*, Osmolaridad].

La absorción de irrigantes usados para procedimientos endoscópicos transuretrales o transuterinos suele causar hiponatremia isotónica.^{12,18} En ocasiones pueden absorberse varios litros de irrigante, disminuyendo el sodio sérico en minutos. Al principio los solutos de los irrigantes se confinan al espacio extracelular, causando que la concentración de sodio en suero disminuya a niveles muy bajos mientras que la osmolaridad plasmática cambia muy poco. Los irrigantes de glicina son los más usados en Estados Unidos. La molécula de glicina es un neurotransmisor inhibitorio que puede causar ceguera temporal. El metabolismo de la glicina aumenta los niveles de amoníaco en sangre, con encefalopatía severa subsecuente. No se ha establecido cuál es el mejor tratamiento, pero la hemodiálisis es una buena opción. Los irrigantes de sorbitol al inicio causan hiponatremia isotónica, seguido algunas horas después de hiponatremia hipotónica al metabolizarse el sorbitol. Por lo tanto, la hiponatremia causada por sorbitol debe tratarse como la hiponatremia aguda (*ver adelante*).

HIPONATREMIA AGUDA (INTOXICACION POR AGUA)

Etiología

El término intoxicación por agua se acuñó a principios de los años 20 para describir un síndrome neurológico que se desarrolla cuando se retienen volúmenes grandes de agua en un periodo de tiempo relativamente corto. El síndrome con frecuencia se denomina también hiponatremia aguda. Se considera que existe hiponatremia aguda cuando la concentración de sodio en plasma disminuye más de 12 mEq/L/día y se ha mantenido en niveles bajos por menos de 48 horas.^{12,16,20,21} Se desarrolla hiponatremia aguda cuando la ingesta de agua es grande y está alterada la excreción de agua libre de electrolitos. En teoría, puede desarrollarse hiponatremia con rapidez en cualquier paciente predispuesto a la retención de agua que tome un gran volumen de agua en poco tiempo. Sin embargo, en la práctica ocurre solo en algunas situaciones, que provocan la mayoría de los casos de hiponatremia sintomática severa y de muertes registradas por este motivo [*ver tabla 4*].^{12,14,16,20-24}

***Tabla 4* Causas y tratamiento de la hiponatremia aguda**

<i>Causas</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Efecto del tratamiento</i>	<i>Recomendaciones</i>
Posoperatoria *	La vasopresina se secreta en respuesta al estrés quirúrgico por 2 o mas días; el agua libre de los líquidos hipotónicos IV se retiene y el sodio y potasio se excretan en la orina en concentraciones altas	La solución salina normal es ineficaz para corregir la excreción del sodio en la orina concentrada, el líquido isotónico se "desaliniza" y se produce retención de agua	Evitar los líquidos hipotónicos (v.gr., dextrosa al 5 por ciento, salina al 0.45 por ciento) y los volúmenes excesivos de líquido isotónico (Ringer lactado o salina al 0.9 por ciento) después de la cirugía; tratar la hiponatremia sintomática con solución salina al 3 por ciento y furosemide
Oxitocina	Se usa en obstetricia para inducir la labor, el efecto antidiurético del medicamento simula SIHAD; se retiene el agua libre de los líquidos IV	La orina se vuelve diluida al suspender la oxitocina	Evitar la administración de oxitocina en o con líquidos hipotónicos; tratar la hiponatremia suspendiendo el fármaco
Ciclofosfamida	El fármaco tiene un efecto de antidiurético que persiste hasta por 12 horas, los pacientes son además alentados a beber cantidades grandes de agua para evitar la crisis inducida por el medicamento	La solución salina es ineficaz para la corrección, como en otras causas de SIHAD persistente	Tratar la hiponatremia sintomática con solución salina al 3 por ciento y furosemide
Intoxicación con agua autoinducida por psicosis	La polidipsia extrema (> 1 L/h) es común entre los pacientes con psicosis severa; el agua retenida causa hiponatremia al final de la tarde y la diuresis de agua restablece la normonatremia por la mañana	Existe capacidad normal para diluir la orina en la mayoría de los pacientes, de modo que la hiponatremia se corrige sola cuando la ingesta de agua se suspende. Algunos pacientes tienen liberación de vasopresina (con frecuencia transitoria) por estrés, tabaquismo o medicamentos (v.gr., carbamacepina)	Vigilar el peso diurno en los pacientes hospitalizados para la detección pronta, evitar medicamentos antidiuréticos, tratar la hiponatremia con restricción de agua en algunos pacientes con SIHAD usar solución salina hipertónica y furosemide

Carrera de maratón	La depleción de volumen extracelular causada por pérdidas de agua salada debidas al sudor y quizá al estrés constituye un estímulo no osmótico para la secreción de vasopresina; se retienen los grandes volúmenes de agua azucarada que se consumen durante la carrera	La solución salina isotónica restablece la capacidad para diluir la orina	Solución salina al 3 por ciento sin furosemide para las crisis convulsivas, solución salina isotónica y restricción de agua para los síntomas moderados

*Excluyendo síndromes de absorción de irrigantes [ver tabla 3]
SIHAD - secreción inapropiada de hormona antidiurética

Diagnóstico

Los síntomas de intoxicación por agua incluyen cefalea, debilidad, nerviosismo y vómito, y progresan a desorientación, delirio, temblor y al final convulsiones y coma.^{12,14,20-24} Con frecuencia las pupilas están dilatadas y puede existir signo de Babinsky bilateral. En ocasiones los pacientes pueden tener una hemiparesia que simula un evento cerebrovascular. El síndrome refleja edema cerebral, que puede ocasionar herniación del cerebro y la muerte. Los datos clínicos pueden aparecer en forma súbita. La molestia de cefalea y confusión leve pueden ir seguidas en cuestión de horas por paro respiratorio y en algunos casos edema pulmonar neurogénico. Por motivos no claros, casi todas las muertes reportadas por hiponatremia posoperatoria aguda han sido en mujeres (por lo general en edad reproductiva) y en niños pequeños.^{12,16,20,21}

Debe sospecharse hiponatremia aguda en cualquier paciente que tenga síntomas neurológicos inexplicables, en especial en pacientes psiquiátricos, corredores de maratón y enfermos que reciben líquidos hipotónicos por vía intravenosa (v.gr., después de una cirugía). De inmediato deben solicitarse niveles de electrolitos en suero. En el caso adecuado, puede hacerse un diagnóstico tentativo de intoxicación por agua cuando un paciente con una concentración de sodio por debajo de 130 mEq/L desarrolla cefalea, vómito o síntomas neurológicos (siempre y cuando se excluyan las causas de hiponatremia no hipotónica). Aunque los síntomas neurológicos no suelen aparecer sino hasta que el nivel de sodio disminuye por debajo de 120 mEq/L, algunos pacientes pueden ser especialmente susceptibles a sufrir edema cerebral cuando tienen hiponatremia aguda. Se han reportado casos raros de muerte con concentraciones de sodio en plasma entre 120 y 128 mEq/L.^{12,16}

La tomografía computada demuestra edema cerebral en los casos severos de intoxicación por agua y

descarta otras posibles explicaciones para los datos neurológicos. Sin embargo, cuando los síntomas son severos el tratamiento no debe retrasarse esperando los estudios de imagen.

Tratamiento

Debe suspenderse de inmediato la ingesta de agua libre si se sospecha intoxicación por agua. Cualquier paciente que tenga actividad convulsiva activa debe recibir tratamiento inmediato con solución salina hipertónica. En las situaciones menos urgentes el tratamiento depende de la etiología [ver tabla 4].

La solución salina hipertónica es el tratamiento de elección para los pacientes con intoxicación con agua que no pueden autorregir sus alteraciones de electrolitos. Cada mililitro de solución salina al 3 por ciento contiene 0.5 mEq/L de sodio; debido a que existen alrededor de 0.5 L de agua corporal por cada kilogramo de peso, 1 ml de solución salina al 3 por ciento por kilogramo de peso aumentará la concentración de sodio en plasma alrededor de 1 mEq/L. Para los pacientes con síntomas neurológicos severos, la infusión de solución salina al 3 por ciento a velocidad de 1 a 2 ml/kg/h aumentará la concentración de sodio en plasma alrededor de 1 a 2 mEq/L/h, una velocidad que se considera apropiada para el manejo inicial. La solución hipertónica debe administrarse en frascos de 100 ml para evitar administrar una dosis excesiva en forma inadvertida. Excepto cuando se sospecha depleción de volumen (como en los corredores de maratón), se recomienda la administración concomitante de un diurético de asa (furosemide, bumetanida o torsemide). El diurético evita la sobrecarga de volumen y, al bloquear la reabsorción de sodio en el asa de Henle, impide la formación de orina concentrada.

El objetivo del tratamiento en la hiponatremia aguda consiste en disminuir la severidad del edema cerebral y detener las convulsiones. La elevación de 4 a 6 mEq/L en la concentración de sodio suele ser suficiente para lograr esto. Por lo tanto, debe vigilarse con frecuencia la concentración de sodio durante el tratamiento, suspendiendo la solución hipertónica después de 2 a 3 horas. Una vez administrado el manejo inicial con dosis altas de solución salina hipertónica deben instituirse medidas más conservadoras para normalizar la concentración de sodio en forma gradual. Para evitar complicaciones por la corrección excesiva de la hiponatremia, la concentración de sodio no debe aumentarse en forma intencional más de 10 a 12 mEq/L durante el primer día del tratamiento o más de 6 mEq/L/día después.

HIPONATREMIA CRÓNICA

La diferencia entre hiponatremia aguda y crónica es un poco arbitraria. Se considera que la hiponatremia es crónica cuando se ha desarrollado durante 48 horas o más.^{12,20,21} Aunque no es posible conocer la duración precisa de una alteración electrolítica cuando se desarrolla en personas fuera del hospital (excepto por los bebedores psicóticos de agua y los corredores de maratón), puede suponerse que los pacientes externos tienen hiponatremia crónica.²⁴ No ocurre hiponatremia prolongada a menos que exista un defecto sostenido en la excreción de agua. Excepto por los pacientes con insuficiencia renal, virtualmente todos los pacientes con hiponatremia crónica tienen alguna alteración en la secreción de vasopresina.

Etiología

Diuréticos Con frecuencia los diuréticos tiacídicos son la única causa, o un factor contribuyente importante, de hiponatremia que requiera hospitalización.^{24,25} Por motivos desconocidos, la hiponatremia causada por tiacidas afecta a las mujeres ancianas con mucho más frecuencia que a otros grupos de pacientes. Al bloquear la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo distal, las tiacidas y la metolazona evitan la generación de orina diluida al máximo. Debido a que estos agentes no afectan la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, permiten la excreción de orina hipertónica concentrada al máximo y pueden ocasionar retención simultánea de agua y depleción de sodio y potasio. Las tiacidas pueden causar hiponatremia muy severa, con niveles de sodio en plasma tan bajos como 100 mEq/L. Los niveles de vasopresina suelen estar elevados en estos pacientes, en ocasiones por depleción de volumen inducida por los diuréticos, pero con más frecuencia por el estrés de enfermedades concomitantes no graves. Los pacientes con hiponatremia inducida por tiacidas no suelen parecer depletados de volumen por clínica, quizá porque el agua retenida mantiene en forma parcial el volumen de líquido extracelular. Los pacientes que sufren hiponatremia por tiacidas no deben recibir estos agentes de nuevo porque son comunes los episodios recurrentes de hiponatremia severa.

Hipovolemia La hiponatremia hipovolémica suele asociarse principalmente con pérdida gastrointestinal de líquido causada por vómito, diarrea o abuso de laxantes. En forma sorprendente, en especial en los alcohólicos, los pacientes que continúan bebiendo mientras vomitan en forma repetida pueden absorber suficiente del agua (o cerveza) ingerida para volverse hiponatremicos. Las pérdidas de electrolitos en el vómito, combinado con la pérdida de sodio y potasio urinarios resultado de la alcalosis metabólica disminuyen la concentración de sodio en plasma.

Condiciones edematosas Cualquier enfermedad que pueda causar edema predispone también a retención de agua e hiponatremia. Los mismos factores hemodinámicos que promueven la retención de sodio son estímulos no osmóticos para la liberación de vasopresina.²⁶ Se han reportado niveles aumentados de vasopresina en los pacientes hiponatremicos con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis y síndrome nefrótico. En la insuficiencia cardiaca la hiponatremia se asocia con bajo gasto cardiaco y mal pronóstico.

SIHAD La liberación no osmótica de vasopresina que no tiene explicación hemodinámica se denomina inapropiada [ver tabla 5]. Diversos tumores (principalmente el carcinoma de células pequeñas del pulmón) sintetizan y secretan vasopresina ectópica. Debe considerarse que la hiponatremia persistente e inexplicable puede ser un indicador de una neoplasia oculta.²⁷

Tabla 5 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

<i>Causas</i>	<i>Patogenia</i>
Tumores	• Broncogénico (células pequeñas) • Pancreático • Duodenal • Uretral • Nasofaríngeo • Leucemia • Enfermedad de Hodgkin • Timona
Trastornos neurológicos	• Psicosis • Traumatismos • Neoplasias (primarias y metastásicas) • Vascular (hemorragia, infarto y vasculitis) • Infección (meningitis, abseso cerebral y encefalitis) • Diversos (síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, hidrocefalia, síndrome de Shy-Drager)
Trastornos pulmonares	• Infecciosos (neumonía bacteriana, viral y micótica, tuberculosis) • Funcional (asma, insuficiencia respiratoria aguda y ventilación mecánica)
Enfermedades endócrinas	• Deficiencia de glucocorticoides (hipopituitarismo) • Hipotiroidismo
Fármacos	• Hormonas antidiuréticas (vasopresina, DDVAP y oxitocina) • Agentes psicotrópicos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, inhibidores de la monoamino oxidasa y carbamacepina) • Agentes antineoplásicos (ciclofosfamida, vincristina y vinblastina) • Antiinflamatorios no esteroides • Hipoglucemiantes (clorpropamida y tolbutamida) • Diversos (bromocriptina y nicotina)
Otras causas	• Posoperatorio • Supresión alcohólica • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida • Náusea

La SIHAD puede también complicar la evolución de muchos padecimientos en los que existe daño o inflamación del sistema nervioso central.²⁸⁻³⁰ En los pacientes con hemorragia subaracnoidea los péptidos natriuréticos liberados por el cerebro pueden promover en forma directa la pérdida urinaria de sodio independientemente del volumen extracelular (pérdida de sal cerebral).^{28,29} Las pérdidas urinarias de sal combinadas con retención de agua inducida por vasopresina son responsables de la hiponatremia.²⁸ La SIHAD es una complicación común de las infecciones torácicas.³¹ Se ha demostrado actividad antidiurética por bioensayos en tejido pulmonar de pacientes con tuberculosis pulmonar, y la tuberculosis causa SIHAD.³² En los casos de neumonía aumentan los niveles de vasopresina durante la fase aguda, que regresan a la basal en algunos días. La deficiencia aislada de glucocorticoides causada por disfunción de la hipófisis anterior también causa hiponatremia, los pacientes con hipopituitarismo sufren secreción inapropiada de HAD pero, a diferencia de los pacientes con enfermedad de Addison, tienen niveles normales de mineralocorticoides y no se vuelven hipovolémicos o hipercalémicos. La hiponatremia causada por deficiencia de glucocorticoides se resuelve en forma pronta al administrar cortisol. El hipotiroidismo causa también secreción inapropiada de HAD y la hiponatremia se resuelve en forma gradual cuando se sustituye la hormona tiroidea.³³ Diversos agentes terapéuticos pueden inducir SIHAD.^{12,34,35} Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) disminuyen la excreción de agua porque inhiben la formación de prostaglandina E2, que modula la acción de la vasopresina. Se han reportado casos raros de hiponatremia atribuibles solo a AINE, pero estos agentes de uso común pueden exacerbar otras causas de hiponatremia.

Hiponatremia en el SIDA La hiponatremia es un hallazgo común en el SIDA.³⁶ Muchos pacientes con SIDA tienen datos de SIHAD asociados con infecciones oportunistas que causan neumonía y meningitis. Otros tienen signos clínicos de depleción de volumen sin valores de sodio urinario bajo, un dato que puede indicar enfermedad renal coexistente o insuficiencia suprarrenal. Con frecuencia ocurre hiponatremia cuando los antibióticos se administran en soluciones intravenosas hipotónicas.

Diagnóstico

La hiponatremia crónica debe estudiarse en forma sistemática. Primero, deben excluirse varios padecimientos que pueden disminuir la concentración de sodio en plasma sin provocar hipotonicidad [*ver antes*, Hiponatremia no hipotónica]. Una vez establecido que existe hiponatremia hipotónica deberá identificarse el mecanismo de alteración en la excreción de agua (hipovolemia contra padecimientos edematosos o SIHAD) y el diagnóstico diferencial adecuado al mecanismo considerado. Lo más difícil en el proceso diagnóstico es determinar si existe SIHAD crónica y, en este caso, definir la enfermedad específica responsable del síndrome.

Manifestaciones clínicas Debido a que el edema cerebral suele no ser severo, los síntomas de hiponatremia crónica son mucho más sutiles, vagos e inespecíficos que los de la intoxicación por agua

aguda.²⁴ Las alteraciones de electrolitos suelen ser asintomáticas con niveles de sodio que podrían ser mortales para un paciente con intoxicación aguda por agua. Al disminuir la concentración de sodio por debajo de 115 a 120 mEq/L los pacientes pueden sufrir anorexia, náusea, vómito, debilidad y calambres musculares. Pueden estar irritables y mostrar cambios en la personalidad, volviéndose poco cooperadores, confusos, hostiles o simplemente hiporreactores. Cuando la concentración de sodio en plasma es menor de 110 mEq/L pueden ocurrir alteraciones en la marcha, caídas, estupor, temblor y, más raro, crisis convulsivas.

Es raro que la hiponatremia crónica sea fatal per se. Sin embargo, debido a que puede ser un indicador de una enfermedad subyacente grave, los pacientes hospitalizados con hiponatremia suelen tener una mortalidad alta, falleciendo con, pero no por, la hiponatremia crónica. Además, los enfermos con hiponatremia severa y prolongada están propensos a sufrir lesión neurológica iatrogénica si las alteraciones de los electrolitos se corrigen con demasiada rapidez.

Historia clínica y examen físico La historia clínica debe incluir información sobre la dieta, la ingesta de líquido, las pérdidas gastrointestinales, el uso de diuréticos, antidepresivos u otros fármacos con acción antiurética. Durante el examen físico los médicos deben buscar signos clínicos de depleción de volumen o un trastorno edematoso. Sin embargo, la evidencia de depleción de volumen no siempre es definitiva. Por ejemplo, el vómito puede ser un síntoma, más que la causa de la hiponatremia. La hiponatremia extrema puede en ocasiones alterar los reflejos baroceptrios, causando hipotensión postural y una impresión falsa de depleción de volumen, y el agua retenida puede enmascarar la depleción de volumen subyacente. Cuando no es obvia la distinción entre la hiponatremia causada por hipovolemia y la causada por secreción inapropiada de HAD, los datos de laboratorio pueden ser útiles.

Pruebas de laboratorio La medición de la concentración urinaria de sodio, de cloruro, o de ambos, es la prueba más útil. La retención de agua causada por hipovolemia o por una condición edematosa suele asociarse con una concentración de sodio en la orina menor de 20 mEq/L.^{37,38} La hipovolemia causada por pérdidas de líquido por el tubo digestivo alto es una excepción importante. Este tipo de pérdidas causa alcalosis metabólica, que puede aumentar la excreción urinaria de sodio a pesar de que exista depleción de volumen. El diagnóstico puede hacerse midiendo la concentración de cloruro urinario, que estará disminuida.³⁸ En la SIHAD el sodio urinario equivale a la ingesta; debido a que la orina suele estar concentrada, la concentración de sodio en orina es mayor a 40 mEq/L a menos que la ingesta de sodio en la dieta sea muy baja. La medición del BUN y del ácido úrico en suero complementan las mediciones de sodio o cloruro urinarios. Cuando una alteración hemodinámica es responsable de la hiponatremia, el riñón estará hipoperfundido, la depuración de urea y ácido úrico estarán disminuidas y los niveles de BUN y ácido úrico en suero estarán aumentados. Por el contrario, la SIHAD es un estado de expansión de volumen y el BUN y el ácido úrico suelen estar bajos. El ácido úrico es un indicador más confiable del estado de volumen que el nivel de BUN porque este último es afectado por la ingesta dietética de proteína, así como por la depuración renal.³⁹ La evaluación del equilibrio ácido-base y del potasio puede proporcionar datos clave para el diagnóstico.³⁸ Los niveles de potasio y bicarbonato séricos son normales en la SIHAD. La hipocalcemia y la alcalosis metabólica sugieren tratamiento con diurético o vómito, que pueden ser provocados. La hipercalemia y la acidosis metabólica sugieren insuficiencia suprarrenal. Se encuentran

hipocalemia y acidosis en los casos de diarrea y cuando se abusa de laxantes en forma subrepticia.

Supresión de fármacos hiponatremicos Cuando un paciente toma un medicamento que puede causar hiponatremia es importante excluir otras causas posibles antes de atribuir la alteración electrolítica al medicamento. Por ejemplo, los diuréticos tiacídicos pueden exacerbar la hiponatremia causada por SIHAD. La mejor manera de hacer el diagnóstico de hiponatremia inducida por fármacos es eliminando el agente agresor y asegurándose que la excreción de agua retorna a lo normal. La resolución completa de la hiponatremia con recuperación de la función de dilución puede tardar una o dos semanas en los pacientes con hiponatremia inducida por diuréticos. Durante la reparación de las deficiencias de sodio y potasio es común que exista un cambio temporal en el osmostato, por lo que no debe realizarse una investigación exhaustiva buscando otra causa.⁴⁰

Respuesta al tratamiento En ocasiones las evidencias respecto a la causa de la hiponatremia pueden ser confusas. En estos casos la respuesta del paciente a la administración de solución salina isotónica (o a una ingesta generosa de sal por vía oral dando tiempo suficiente) es la mejor clave para el diagnóstico. Los pacientes con condiciones edematosas subclínicas retienen el sodio administrado, desarrollando edema obvio. Los pacientes con depleción de volumen retienen el sodio en un principio, pero en cuanto se corrige la hipovolemia la orina se vuelve diluida, la velocidad de excreción de sodio urinario aumenta para equilibrar la ingesta y la hiponatremia mejora al excretarse agua en la orina. La excreción de sodio en la orina en los pacientes con SIHAD aumenta pronto, pero la orina permanece concentrada y persiste la hiponatremia. En los pacientes con concentraciones de sodio en plasma muy bajas la solución isotónica debe administrarse con gran precaución, en la SIHAD la solución salina puede exacerbar la hiponatremia, mientras que en la depleción de volumen la hiponatremia puede corregirse con demasiada rapidez.

Identificación de la causa específica de SIHAD La SIHAD es un mecanismo por el que se desarrolla hiponatremia, no un diagnóstico. En todos los pacientes con SIHAD debe buscarse una causa específica de la secreción inapropiada de vasopresina. Cuando se desarrolla hiponatremia en el hospital la causa puede ser obvia (v.gr., neumonía, meningitis o insuficiencia respiratoria aguda) y no se requieren más estudios. En los pacientes con datos clínicos de SIHAD pero sin causa obvia está indicada una evaluación extensa. La investigación debe incluir la búsqueda cuidadosa de neoplasias y enfermedad del sistema nervioso central, y una evaluación endócrina para excluir hipotiroidismo e hipercortisolismo. En ocasiones, en especial en pacientes con trastornos psiquiátricos, retraso mental, edad avanzada o alcoholismo, no se encuentra la causa de la SIHAD. Es importante la vigilancia cuidadosa porque las neoplasias pueden volverse clínicamente aparentes después de varios años de una SIHAD considerada idiopática.

Tratamiento

La hiponatremia crónica no siempre es asintomática. Los pacientes con hiponatremia crónica y niveles muy bajos de sodio en plasma suelen tener algunos síntomas neurológicos. Sin embargo, a diferencia de la intoxicación con agua, se asocia con poco riesgo de inicio súbito de crisis convulsivas o mortalidad. Por otro lado, los pacientes tienen un riesgo considerable de lesión neurológica si la corrección de la hiponatremia es agresiva. Por lo tanto, existen cuatro objetivos principales para tratar la hiponatremia crónica: (1)

prevenir la reducción progresiva en la concentración plasmática de sodio, (2) aliviar los síntomas causados por la hiponatremia, (3) evitar la corrección excesiva y (4) restablecer en forma gradual y mantener la concentración normal de sodio en plasma.

Debe indicarse restricción de agua libre en todos los pacientes hasta que comience a aumentar la concentración de sodio en plasma. Los líquidos intravenosos deben ser por lo menos isotónicos y la ingesta oral debe limitarse a 500 a 1,000 ml/día, dependiendo de la severidad de la alteración electrolítica. En los pacientes con defectos reversibles en la excreción de agua las limitaciones en la ingesta de agua libre pueden retirarse una vez que la concentración de sodio comience a aumentar.

Los intentos para calcular la dosis de cloruro de sodio necesarios para corregir la hiponatremia suelen fracasar. El aumento en la concentración de sodio depende de la cantidad de sodio y potasio administrados que se retienen y de la cantidad de agua libre de electrolitos que se elimina en la orina. De hecho, en algunos casos la concentración de sodio se normaliza al lograr solo diuresis de agua, sin administrar sodio. Las medidas requeridas para aumentar la concentración de sodio en el plasma, junto con la posibilidad de corrección inadvertida demasiado rápida, varían dependiendo de la causa de la hiponatremia. Para fines terapéuticos, las causas de alteración en la excreción de agua pueden dividirse en reversibles y persistentes.

Defectos reversibles en la excreción de agua La hiponatremia se corrige con facilidad cuando se elimina la causa de la excreción defectuosa de agua por expansión de volumen, supresión de un agente terapéutico o tratamiento de una enfermedad subyacente. En los pacientes con defectos reversibles en la excreción de agua la prevención de la corrección excesiva puede convertirse en un reto difícil. Durante el primer día de tratamiento la corrección debe mantenerse por debajo de 10 a 12 mEq/L y después no debe ser mayor de 6 mEq/L/día.

La hiponatremia hipovolémica responde con facilidad a la administración de cloruro de sodio al 0.9 por ciento porque la concentración de sodio en la solución salina isotónica es mayor que la concentración del catión en la orina excretada. Una vez que se repara la deficiencia de volumen y se elimina el estímulo hemodinámico para la secreción de vasopresina la orina se vuelve diluida y la diuresis de agua puede normalizar con rapidez la concentración de sodio en el plasma. En forma semejante, los pacientes con hiponatremia inducida por diuréticos son muy susceptibles a la corrección rápida. El restablecimiento del mecanismo de dilución renal cuando el diurético se suspende y la sustitución de las deficiencias de sodio y potasio contribuyen al aumento en la concentración plasmática de sodio.

La solución salina intravenosa debe suspenderse una vez que se haya corregido la hipovolemia clínica y la concentración de sodio comience a aumentar. En los pacientes hipocalémicos que requieren sustitución de potasio debe administrarse solución salina solo con mucha precaución (en caso indicado). Durante la reposición de potasio este ión entra a las células, desplazando al sodio, que retorna al espacio extracelular. Por lo tanto, la administración de potasio es tan eficaz como la de sodio para aumentar la concentración plasmática de sodio. La hiponatremia inducida por diuréticos no suele requerir de solución salina intravenosa, en la mayoría de los pacientes la dieta adecuada, la sustitución de la deficiencia de potasio y la suspensión de las tiacidas es suficiente. En los pacientes con hiponatremia severa la concentración de sodio

debe vigilarse cada 6 a 8 horas durante los primeros 2 a 3 días de tratamiento. Si parece que la diuresis de agua va a aumentar el sodio plasmático en más que la cantidad deseada, puede ser necesario sustituir las pérdidas de líquido con agua por vía oral o dextrosa al 5 por ciento.

Defectos persistentes en la excreción de agua: SIHAD Los pacientes con SIHAD tienden a ser resistentes a los cambios rápidos en la concentración plasmática de sodio (a menos que la causa de la SIHAD sea de reciente inicio). La restricción de agua es la base del tratamiento, aunque si se usa sola la resolución de la hiponatremia puede ser excesivamente lenta. La solución salina isotónica es ineficaz e incluso puede ser contraproducente.¹⁶ Puede ser adecuado administrar furosemide y otros diuréticos de asa porque, al bloquear la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, interfieren con el mecanismo de concentración renal, bloqueando en parte el efecto de la vasopresina. Los diuréticos de asa pueden combinarse con sal oral o con una infusión lenta (de alrededor de 15 ml/h) de solución salina al 3 por ciento. La urea oral e intravenosa se ha usado mucho para tratar la SIHAD en ciertas partes de Europa, pero la experiencia con este agente en los Estados Unidos es muy limitada.²⁰ La demeclociclina, una tetraciclina que bloquea el efecto de la vasopresina en el túbulo colector, constituye otra opción terapéutica en la SIHAD crónica. Sin embargo, su costo y la prolongada duración de su acción limita su eficacia.²⁰ Pronto se dispondrá de bloqueadores de los receptores V2 activos y de administración por vía oral.⁴¹

Defectos persistentes en la excreción de agua: condiciones edematosas e insuficiencia renal

Rara vez (si acaso) debe administrarse solución salina para corregir la hiponatremia en pacientes edematosos o con insuficiencia renal (excepto para los que tienen azoemia prerrenal). Debido a que no tiene efecto sobre la excreción de agua, 1 L de solución salina aumenta la concentración de sodio en plasma en solo 1 mEq/L. Además, este tipo de solución aumenta el edema y la ascitis en el paciente cirrótico y puede causar edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca o falla renal.

Aunque los diuréticos tiacídicos están contraindicados, los diuréticos de asa son parte importante del tratamiento para la hiponatremia de los pacientes con condiciones edematosas, aumentando la excreción de agua libre y mejorando la hiponatremia, en especial cuando se libera la ingesta dietética de sal. Sin embargo, el problema habitual es la oliguria y la resistencia al diurético, en lugar de la llamada diuresis excesiva; la respuesta apropiada será aumentar la dosis y restringir la ingesta de agua. La combinación de un diurético de asa y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es especialmente eficaz en la insuficiencia cardíaca.⁴² El efecto benéfico del inhibidor de la ECA puede explicarse al reducir la sed y la secreción de vasopresina atribuibles a la angiotensina II y por un efecto directo sobre la acción hidrosmótica de la vasopresina, mediado por prostaglandinas.

Tratamiento de las crisis convulsivas por hiponatremia Un pequeño porcentaje de pacientes con hiponatremia crónica y niveles muy bajos de sodio sufren crisis convulsivas. Independientemente de la duración o causa de la alteración electrolítica, las crisis convulsivas activas pueden ser resistentes a los anticonvulsivantes solos y deben tratarse con solución salina hipertónica. El enfoque terapéutico es semejante al usado para la intoxicación aguda por agua, excepto de que se requiere más vigilancia para evitar un aumento excesivo en la concentración de sodio plasmático una vez que se han suspendido las medidas urgentes.^{20,21,43}

Complicaciones del tratamiento: Mielinolisis y síndrome de desmielinización osmótica

La corrección excesiva de la hiponatremia crónica puede complicarse por lesión neurológica.^{24,25,44-46} Típicamente el paciente con síntomas hiponatremicos mejora al aumentar la concentración de sodio en plasma, pero después de un retraso de uno a varios días aparecen nuevos datos. El paciente puede sufrir confusión y tener comportamiento psicótico o catatónico, llanto patológico o un trastorno del movimiento. Puede desarrollarse disfunción a la deglución, falta de respuesta progresiva y cuadriparesia espástica. En los casos severos el paciente está "bloqueado", esto es, despierto pero incapaz de moverse o responder. El patrón estereotípico del deterioro neurológico tardío después de la corrección de la hiponatremia se ha denominado síndrome de desmielinización crónica⁴⁴ porque las características clínicas se asocian con lesiones cerebrales (mielinolisis) caracterizadas por interrupción de la mielina respetando neuronas y axones.⁴⁶ Las lesiones (que se identifican mejor por imagen de resonancia magnética) se localizan típicamente en el centro de la protuberancia (mielinolisis pontina basal), pero pueden ocurrir lesiones semejantes desde el punto de vista histológico en una distribución simétrica en áreas extrapontinas del cerebro, en donde existe mezcla de sustancia gris y blanca. El síndrome de desmielinización osmótica se ha reproducido en experimentos en animales,^{13,46} estos han demostrado que el trastorno es una complicación de la corrección rápida de la hiponatremia, más que de la alteración electrolítica en sí. Estudios observacionales en pacientes con hiponatremia severa sugieren que esta complicación terapéutica se evita mejor manteniendo la velocidad de corrección por debajo de 10 a 12 mEq/L/día y 18 mEq/L/48 h.^{24,45,46}

Trastornos de deficiencia de agua: Hipernatremia

PATOGENIA

La hipernatremia persistente es causada por uno de dos mecanismos básicos: se pierde agua y no se sustituye en forma adecuada o, con menos frecuencia, se toma demasiada sal sin suficiente agua⁴⁷ [ver *tabla 6*]. En cualquiera de los casos se requiere agua sin electrolitos para normalizar la concentración del sodio plasmático. Debido a que la sed es el principal mecanismo de defensa contra la hipertonicidad, la hipernatremia persistente significa que existe un defecto en la ingesta de agua.⁴⁸ La orina concentrada al máximo minimiza, pero no previene del todo, las pérdidas de agua. Las pérdidas insensibles de agua a través de la piel y los pulmones son inevitables y la excreción de urea obliga a cierta pérdida urinaria. Para mantener una concentración de sodio sérico normal (135 a 142 mEq/L) se requiere que se sustituyan las pérdidas diarias de agua.

Tabla 6 Causas de hipernatremia

Pérdidas de agua sin electrolitos	Extrarrenal • Pérdidas insensibles (piel y pulmones) Renal • Diabetes insípida neurogénica (central) • Diabetes insípida nefrogénica ◦ Congénita ▪ Ligada al X (defecto del receptor de vasopresina V2) ▪ Recesiva (defectos de acuaporina) ◦ Adquirida ▪ Alteraciones de electrolitos: hipocalemia, hipercalemia. ▪ Fármacos: litio, demeclociclina, metoxiflurano. ▪ Embarazo (vasopresinasa) ▪ ◦ Exceso en la excreción de urea. ◦
Pérdidas hipotómicas	Extrarrenal • Sudor • Tubo digestivo superior • Catárticos osmóticos Renal • Glucosuria, manitol, glicerol, diuréticos
Intoxicación por sal	Oral Parenteral • NaHCO₃, solución salina al 3 o 5 por ciento IV, aborto terapéutico (administración inadvertida de solución salina IV al 29 por ciento) • Hemodiálisis con dializado hipertónico

La mayoría de los pacientes hipernatremicos están demasiado enfermos, son demasiado jóvenes o demasiado viejos, como para tomar agua por ellos mismos o solicitarla.⁴⁷ En ocasiones la sensación de sed está alterada, de modo que el paciente no desea beber cuando la concentración de sodio en plasma está por arriba del rango normal.⁴⁸ La ingesta inadecuada de agua causará hipernatremia. Cuando la ingesta inadecuada se asocia con pérdidas excesivas de agua ocurre hipernatremia severa.³

ETIOLOGIA

El agua sin electrolitos puede perderse como agua pura, sin electrolitos acompañantes, o como líquidos hipotónicos, que tienen menor concentración de electrolitos que el plasma. Las pérdidas hipotónicas pueden considerarse como mezclas de líquido isotónico y agua libre. La pérdida de agua pura y líquidos hipotónicos, la causa más común de hipernatremia, se asocia con contracción del volumen extracelular.⁴⁷ Cuando la hipernatremia es causada por un aumento rápido en la ingesta de sal (intoxicación aguda por sal), el volumen extracelular se expande porque se saca agua del espacio intracelular.⁵⁰

Pérdidas de agua pura

Si las pérdidas de agua pura son responsables de la hipernatremia, cada compartimiento de líquido corporal pierde un porcentaje igual de su volumen.^{3,47} El plasma constituye solo un doceavo del agua corporal total (un cuarto del líquido extracelular) y el volumen del plasma se mantiene por la presión oncótica, que aumenta con la pérdida de agua. Por lo tanto, el volumen del plasma se contrae en menos de 83 ml por cada litro de agua perdido y los signos clínicos de hipovolemia son poco comunes, a menos que la deficiencia de agua sea muy grande.

Pérdidas insensibles de agua El agua se pierde en forma constante por evaporación de la piel y los pulmones y debe sustituirse para evitar la deshidratación. Las pérdidas insensibles diarias, que normalmente son de 0.5 L, pueden aumentar varias veces cuando la temperatura ambiental es muy cálida, en presencia de fiebre o de estados hipermetabólicos, como la tirotoxicosis.

Aumento en la excreción de urea Aunque la urea es un osmol ineficaz que cruza con libertad la mayoría de las membranas celulares, la excreción urinaria de urea puede tener un papel importante en el balance de agua. Las tasas altas de excreción de urea causadas por dietas ricas en proteínas, catabolismo o recuperación de la insuficiencia renal obligan a una mayor pérdida de agua. Cuando los solutos de la orina se componen casi exclusivamente de urea, la orina se vuelve una solución libre de electrolitos, independientemente de su osmolaridad.

Diabetes insípida Debido a que la excreción de sodio no se afecta en la diabetes insípida, el exceso de líquido perdido en la orina es agua pura. Mientras se tenga agua disponible y el paciente sea capaz de beber no ocurre hipernatremia. Sin embargo, sin la sustitución de agua se desarrolla hipernatremia en unas cuantas horas.

Pérdidas hipotónicas

La hipernatremia causada por pérdidas de líquido hipotónico se asocia con depleción del volumen extracelular.

Sudor El sudor es una solución hipotónica que contiene agua, sodio, potasio y cloruro. Las glándulas sudoríparas responden a la aldosterona disminuyendo la concentración de sodio y aumentando la

concentración de potasio en sus secreciones.

Pérdidas de líquido gástrico El líquido perdido por vómito o succión nasogástrica es hipotónico para el plasma. Sin la sustitución adecuada de agua las pérdidas grandes de líquidos gástricos pueden causar hipernatremia.

Catárticos osmóticos Las pérdidas fecales contienen electrolitos en una concentración comparable a la del plasma, excepto cuando se administran catárticos osmóticos como sorbitol y lactulosa.⁵¹ Estos agentes atraen en forma osmótica agua libre de electrolitos hacia la luz intestinal, causando pérdidas de líquidos hipotónicos. El sorbitol oral es una solución no absorbible de solutos que se administra con sulfonato de poliestireno para tratar la hipercalcemia o con carbón para tratar los envenenamientos; el azúcar osmótico atrae agua libre de electrolitos hacia la luz intestinal, en donde se elimina en las heces. En forma semejante, la lactulosa, usada para tratar la encefalopatía hepática, puede facilitar la pérdida de gran cantidad de agua sin electrolitos, provocando alta incidencia de hipernatremia a menos que se sustituyan las pérdidas.⁵²

Diuréticos osmóticos y glucosuria El manitol hipertónico intravenoso disminuye al inicio la concentración plasmática de sodio al atraer agua fuera de las células por acción osmótica hacia el líquido extracelular. El soluto no absorbible se excreta después en la orina, en donde actúa como un diurético osmótico, facilitando la excreción de orina isosmótica, que tiene una concentración de electrolitos menor que la del plasma. La hiperglucemia y la glucosuria causadas por la diabetes mellitus tienen consecuencias semejantes.⁵³ La glucosa en el líquido extracelular actúa como un osmol eficaz que atrae agua hacia el líquido extracelular, deshidratando las células y disminuyendo la concentración de sodio en el plasma. La excreción de glucosa en la orina actúa como un diurético osmótico que puede provocar la pérdida de varios litros de líquido hipotónico. Las pérdidas de agua sin electrolitos inducidas por la glucosuria aumentan la concentración de sodio en el plasma, superando el efecto hiponatémico de la hiperglucemia.

Intoxicación aguda por sal

Las pérdidas de agua aumentan la concentración de sodio en el suero en horas a días. La ingestión oral de grandes cantidades de sal sin agua (una cucharada sopera contiene casi 350 mEq de NaCl, suficiente para aumentar el sodio en plasma en 8 mEq/L) o la infusión intravenosa de soluciones hipertónicas puede elevar la concentración de sodio en plasma mucho más rápido (intoxicación aguda por sal).^{12,47,50}

DIAGNOSTICO

Manifestaciones clínicas

La hipernatremia causa que el agua deje las células. Las manifestaciones clínicas de la deshidratación celular son principalmente de tipo cerebral. La hipernatremia de inicio agudo (que se observa casi en forma exclusiva en la intoxicación aguda por sal) causa que el cerebro se encoja, provocando lesión vascular y hemorragia intracraneal. Los pacientes presentan crisis convulsivas, estado de coma, hiperventilación, hiperreflexia, hipertonia y fiebre alta. Los pacientes con hipernatremia aguda y niveles de sodio en plasma

por arriba de 170 mEq/L con frecuencia fallecen.^{12,47,50}

Si tienen tiempo para adaptarse, las células cerebrales protegen su volumen acumulando osmolitos orgánicos, lo que evita las hemorragias causadas por la hipernatremia aguda.¹⁰ Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de la hipernatremia crónica son menos dramáticas que las observadas en los casos agudos, variando de letargo a coma, dependiendo de la severidad de las alteraciones electrolíticas.⁵⁴

Los signos clínicos de pérdida de agua pura e intoxicación por sal aguda son principalmente neurológicos. Las pérdidas de líquido hipotónico pueden asociarse con signos y síntomas de depleción de volumen extracelular además de síntomas relacionados con la hipernatremia.

Detección de la deficiencia de agua

La concentración de sodio en plasma (o suero) puede usarse para determinar cuánta agua se requiere para restablecer la normotonicidad. En los pacientes diabéticos con deshidratación hiperglucémica la concentración de sodio en el suero debe ajustarse primero por el efecto de la hiperglucemia calculando la concentración de sodio si la glucemia fuera normal,³ agregando 3 mEq/L al valor del sodio sérico por cada 200 mg/dl de aumento en la glucemia.

El porcentaje de aumento en la concentración de sodio sérico (ajustado por el efecto de la hiperglucemia en caso necesario) se aproxima al porcentaje de disminución del agua corporal total. En forma más precisa:

Deficiencia de agua	=	Agua corporal normal	(1 - [Na] ajustado en suero/140)

El valor para el agua corporal total se basa en el peso habitual del paciente (casi siempre un cálculo), la edad y el sexo.

La deficiencia de agua calculada es la cantidad de agua que se requiere para normalizar la concentración de sodio en el suero. No revela nada sobre el estado del volumen del líquido extracelular. La deficiencia de volumen extracelular debe calcularse a partir de la historia clínica y el examen físico, y no por la concentración de sodio en suero.

TRATAMIENTO

La corrección de la hipernatremia debe posponerse en los pacientes con depleción de volumen extracelular severa concomitante. Cuando el paciente está hipotenso el tratamiento inicial debe incluir la infusión rápida de solución isotónica para lograr la estabilidad hemodinámica. Los pacientes hemodinámicamente estables que han perdido agua pura no deben recibirla como sustitución. La sustitución de agua no debe

basarse solo en fórmulas, es necesario vigilar con frecuencia la concentración de sodio en suero y la diuresis, de modo que pueda ajustarse la prescripción de líquido de modo adecuado.

Puede administrarse agua sin electrolitos en forma de dextrosa al 5 por ciento, en los pacientes que no pueden beber. Las soluciones de dextrosa no deben infundirse a más de 500 ml/h. Las infusiones más rápidas proporcionan más glucosa de la que puede metabolizarse y causan hiperglucemia, glucosuria y pérdidas urinarias de agua, que son contraproducentes para corregir la hipertonicidad.

Velocidad de la corrección

En la gran mayoría de los casos el inicio de la hipertonicidad es suficientemente lento para que las adaptaciones cerebrales minimicen la deshidratación cerebral. Los osmolitos orgánicos que se acumulan en la adaptación a la hipernatremia dejan la célula con lentitud durante la rehidratación. Si la hipernatremia se corrige con demasiada rapidez ocurre edema cerebral.^{10,47} Para que sea seguro, la concentración de sodio en suero debe disminuirse en no más de 10 a 12 mEq/L/día.⁵⁵ Para lograr la tasa de corrección deseada, la ingesta de agua libre de electrolitos debe exceder las pérdidas de agua libre en no más de 2 L al día.

La intoxicación aguda con sal causa una lesión cerebral devastante que en gran parte es irreversible. En raros casos en los que el problema se diagnostica pronto (v.gr., infusión intravenosa inadvertida de solución hipertónica durante un aborto terapéutico), pueden administrarse infusiones rápidas de agua libre de electrolitos junto con un diurético de asa, antes de conocer los resultados de los electrolitos séricos, en un intento por prevenir una catástrofe neurológica.

Deshidratación diabética

La hipertonicidad asociada con diabetes mellitus es un trastorno complejo.^{47,53} La diuresis osmótica inducida por glucosuria causa pérdidas tanto de agua salada como de agua libre de electrolitos. El acúmulo de glucosa en el líquido extracelular agrega un soluto impermeable, que contribuye a la hipertonicidad y a los síntomas neurológicos. Los pacientes hiperglucémicos y con deshidratación severa pueden no parecer hipovolémicos en un principio porque la alta concentración de glucosa en el líquido extracelular atrae agua por la fuerza osmótica de las células, enmascarando la pérdida de agua salada. Al corregir la hiperglucemia puede surgir la hipovolemia. El tratamiento inicial incluye 1 a 2 L de solución salina isotónica por la posibilidad de esta complicación, incluso en pacientes que al inicio están normotensos. Con la expansión de volumen el exceso de glucosa se excretará en la orina, creando un requerimiento continuo de agua tanto salina como libre de electrolitos. La infusión de solución salina al 0.45 por ciento a una velocidad que exceda la diuresis en alrededor de 250 ml/h sustituirá la deficiencia de agua sin electrolitos y el resto de la deficiencia de agua salada. La concentración de sodio en suero (ajustada por el efecto de la hiperglucemia) y la diuresis deben vigilarse con cuidado para que la sustitución de líquidos se adapte a las necesidades del paciente. Debe evitarse la corrección rápida de la hipertonicidad por el riesgo de edema cerebral.

Los pacientes con insuficiencia renal oligúrica no se deshidratan cuando tienen hiperglucemia severa. Estos pacientes con frecuencia sufren insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión por el desplazamiento de

líquido de las células al espacio extracelular. Incluso después de ajustar por el efecto de la hiperglucemia, la concentración de sodio en suero suele ser baja. La insulina es el único tratamiento requerido, no está indicado administrar ni solución salina isotónica ni al 0.45 por ciento.

Trastornos en la conservación del agua: Diabetes insípida

PATOGENIA Y ETIOLOGIA

La diabetes insípida neurogénica (DI) es causada por secreción deficiente de vasopresina.⁵⁶ La diabetes insípida nefrogénica se produce por falta de respuesta del riñón a la hormona, que se secreta en forma normal.⁷ Ambos trastornos se manifiestan por poliuria (definida en forma vaga como el paso de volúmenes excesivos de orina, por lo general más de 3 a 4 L al día) y polidipsia (exceso de sed). La mayoría de los pacientes con poliuria no sufren hipernatremia porque la sed mantiene el equilibrio del agua libre de electrolitos. Las causas y el tratamiento de la DI neurogénica se analizan en otra parte.

La respuesta defectuosa a la vasopresina (DI nefrogénica) puede heredarse como un rasgo ligado al X causado por una mutación en el gen que codifica al receptor de la vasopresina V2 o como un rasgo autosómico recesivo causado por una mutación en el gen que codifica para el canal de agua que responde a la vasopresina (acuaporina 2).⁷ La DI nefrogénica adquirida puede ser causada por el tratamiento con litio o demeclociclina, hipocalemia, hipercalcemia, o puede ser una secuela de enfermedades renales [ver tabla 6].^{7,57} La DI resistente a la vasopresina puede surgir también a finales del embarazo como resultado de la vasopresinasa liberada por la placenta, muchas pacientes afectadas tienen DI neurogénica o nefrogénica subyacente, subclínica, que se exacerba por el mayor catabolismo de la vasopresina circulante.

DIAGNOSTICO

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con DI se quejan de poliuria, nicturia (la necesidad de orinar durante la noche) y polidipsia. Los únicos datos físicos significativos o alteraciones de laboratorio son los de la causa subyacente.

Pruebas de laboratorio

Puede hacerse el diagnóstico de DI si la osmolaridad urinaria es menor de 250 mosm/kg a pesar de hipernatremia (nivel de sodio sérico mayor de 143 mEq/L). Cuando se sospecha la enfermedad en un paciente poliúrico cuya concentración de sodio en suero es normal, puede vigilarse la osmolaridad urinaria mientras el paciente está deprivado de agua, lo que permite que el nivel de sodio aumente a 143 mEq/L. La vasopresina exógena aumenta la osmolaridad urinaria en más de 150 mosm/kg en pacientes con DI neurogénica (pero no nefrogénica). En ocasiones se diagnostica DI en forma equívoca en pacientes que en realidad tienen un trastorno primario de la sed. La ingesta excesiva de agua suprime la secreción de vasopresina y causa poliuria con orina diluida. Debido a que los pacientes con polidipsia primaria secretan vasopresina en condiciones normales, no sufren hipernatremia durante la deprivación diagnóstica de agua.

En los casos limítrofes puede requerirse de la correlación con los niveles de vasopresina en plasma.⁵⁶ Los pacientes poliúricos cuya osmolaridad urinaria es igual o mayor a la plasmática deben distinguirse de los que tienen DI. La poliuria en estos casos suele ser causada por excreción excesiva de sal, urea o glucosa, o por un diurético osmótico (diuresis de solutos).

TRATAMIENTO

Cuando el acceso al agua está limitado los pacientes con DI tienen más riesgo de deshidratación que las personas normales. Por lo tanto, las pérdidas de agua deben sustituirse en forma cuidadosa durante las enfermedades agregadas. La DI neurogénica se trata mejor con desmopresina, que puede administrarse por vía parenteral o intranasal.⁵⁶ En pacientes con enfermedad leve pueden usarse clorpropamida o carbamacepina, que limitan la capacidad para diluir al máximo la orina.⁵⁶ También es útil limitar la ingesta de sal y proteínas en la dieta. La diabetes nefrogénica puede tratarse también con medidas dietéticas o con tiacidas e indometacina (que ayuda a concentrar la orina al inhibir la síntesis de prostaglandinas). La DI nefrogénica inducida por litio puede mejorar administrando amiloride, que bloquea la entrada de litio a la célula del túbulo colector.⁵⁷

Trastornos de exceso de agua salada: Estados edematosos

El edema, aumento de volumen de los tejidos blandos que puede ser desplazado por los dedos del examinador, es la manifestación clínica de la expansión del líquido intersticial. Para detectarse clínicamente el volumen intersticial debe aumentar en por lo menos 2.5 a 3 L, igualando casi la cantidad total del líquido en el espacio intravascular. Por lo tanto, el edema generalizado requiere que aumente la cantidad total de agua salada en el espacio extracelular e implica la retención de sodio de la dieta o infundido, con menor capacidad para excretar agua salada.

PATOGENIA

El exceso de líquido se acumula en el espacio intersticial en respuesta a las fuerzas de Starling, que gobierna el movimiento del líquido extracelular dentro y fuera de la vasculatura.⁵⁸ La ley de Starling relaciona el movimiento transcapilar neto de líquido (filtración) con los gradientes de presión hidrostáticos y oncóticos a través de la pared capilar: la filtración está determinada por la diferencia entre la presión arterial capilar y la presión hidrostática del líquido intersticial (DP) y por la diferencia entre la presión oncótica capilar e intersticial (DP) creada por la mayor concentración de proteínas de la sangre capilar.

Estas relaciones se describen en la siguiente ecuación:

Filtración	=	$K_f(DP)$	-	$s(DP)$

En donde K_f representa el coeficiente de filtración de la pared capilar al agua salada, y s es el coeficiente de reflexión de las proteínas a través de la pared capilar (con valores que varían de 0 si es totalmente permeable a 1 si es totalmente impermeable). Al comienzo del capilar la presión sanguínea capilar elevada dirige el líquido del capilar hacia el espacio intersticial. A lo largo del vaso capilar, la presión intravascular hidrostática disminuye y la presión oncótica aumenta. La reversión de las fuerzas de Starling lleva entonces parte del líquido filtrado del espacio intersticial al capilar. El exceso de líquido intersticial regresa al espacio vascular a través de los linfáticos. Por lo tanto, puede ocurrir edema cuando existe aumento de presión en los capilares, disminución en la presión oncótica del plasma, aumento en la permeabilidad capilar a proteínas u obstrucción del flujo linfático.

Cuando el líquido pasa de un espacio vascular demasiado lleno hacia el intersticio, está implicada una menor excreción de sodio. Sin embargo, cuando la formación del edema se debe a menor presión oncótica o aumento en la permeabilidad capilar, se requiere retención de sodio renal para sustituir el agua salada que se ha perdido de la vasculatura.²⁶

ETIOLOGIA

Retención primaria de sodio en el riñón: Edema causado por enfermedad renal

Edema nefrótico El síndrome nefrótico se caracteriza por pérdida intensa de proteínas en la orina (más de 3 g/día), hipoalbuminemia y edema.⁵⁸ El síndrome, que puede observarse en diversas enfermedades glomerulares, es causado por aumento en la permeabilidad del capilar glomerular a la proteína. Tradicionalmente el edema en el síndrome nefrótico se atribuye a menor presión oncótica del plasma, aunque esta no parece ser la única explicación. La corrección de la hipoalbuminemia por infusión de albúmina no siempre mejora el edema y la resolución del edema en los casos que responden a esteroides puede preceder a la mejoría en la hipoalbuminemia. Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes la retención primaria de sodio por el riñón, independientemente de la vasculatura no repletada, tiene una función importante.

Edema nefrítico Las enfermedades glomerulares caracterizadas por proliferación de células mesangiales (v.gr., glomerulonefritis proliferativa difusa y glomerulonefritis membranoproliferativa) con frecuencia provocan retención primaria de sodio que no se asocia con proteinuria severa o hipoalbuminemia (el síndrome nefrótico). Los pacientes con edema nefrítico típicamente son hipertensos y pueden sufrir insuficiencia cardíaca congestiva por un volumen vascular expandido en exceso.

Retención secundaria de sodio renal: Edema causado por enfermedad extrarrenal

En la insuficiencia cardíaca congestiva y la cirrosis hepática el organismo responde como si tuviera depleción de volumen. A pesar de un volumen intersticial expandido (un contenido de sodio corporal total elevado), el riñón retiene en forma ávida sal y agua. La respuesta normal del riñón a la ingesta de sal se

pierde y ocurre retención progresiva de sodio. En estas condiciones los mecanismos reguladores de volumen responden ante la menor repleción de la porción arterial del sistema vascular, que normalmente contiene alrededor del 15 por ciento del volumen sanguíneo total.²⁶

Insuficiencia cardíaca congestiva Los estados avanzados de muchos padecimientos que afectan el pericardio, el miocardio o las válvulas cardíacas pueden producir insuficiencia cardíaca congestiva, un trastorno caracterizado por retención renal de sodio y edema intersticial en los lechos capilares sistémicos, pulmonares o ambos.²⁶ Los receptores arteriales se activan cuando se reduce el gasto cardíaco (insuficiencia congestiva de bajo gasto) o cuando el gasto cardíaco no es lo suficientemente alto para compensar la resistencia periférica disminuida (falla de gasto alto).

Cirrosis Los pacientes con enfermedad hepática severa pueden sufrir retención importante de sal, excretando con frecuencia menos de 10 mEq de sodio en la orina cada día.^{26,29} La cicatrización del parénquima hepático aumenta la resistencia al flujo sanguíneo en las vénulas posinusoidales, causando presiones sinusoidales altas e hipertensión venosa en todo el sistema porta. La hipertensión portal y la hipoalbuminemia promueven la formación de ascitis. Además, el paciente cirrótico está vasodilatado por la presencia de endotoxinas, prostaglandinas vasodilatadoras, óxido nítrico, varias hormonas intestinales y otros mediadores. Los efectos combinados del acúmulo de sangre en la circulación esplácnica (causado por hipertensión portal) y de la vasodilatación sistémica causan menor llenado en la circulación arterial y activación subsecuente de factores que retienen sodio.

Edema idiopático El edema idiopático es un trastorno benigno de mujeres jóvenes en etapa menstrual que no tienen afección cardíaca, hepática o renal.⁶⁰ En algunas pacientes con este síndrome se ha sospechado retención de sodio por uso subrepticio de diuréticos o ayuno prolongado.

DIAGNOSTICO

Los síntomas y datos de laboratorio asociados con condiciones edematosas dependen de la causa subyacente. La disnea al ejercicio y la ortopnea provocados por edema pulmonar intersticial son datos importantes en los pacientes con falla ventricular izquierda o edema nefrítico, pero no suelen existir cuando el edema es causado por falla cardíaca derecha, síndrome nefrótico o cirrosis. El edema periférico leve se acumula en las porciones declive de la anatomía y suele ser asintomático. Aunque el edema más severo (que se extiende a muslos y glúteos) pueden no ser cómodo, no es dañino. La ascitis importante no solo causa molestia sino que eleva el diafragma, provocando disnea, facilitando el reflujo de jugo gástrico, causando hemorragia por várices esofágicas o infectándose en forma espontánea.

La presencia de edema debe estudiarse en forma sistemática, investigando evidencias de enfermedad cardíaca, renal o hepática. El diagnóstico suele hacerse por medio de la historia clínica, examen físico, examen general de orina, pruebas de función hepática y radiografía de tórax. Los casos más complicados pueden requerir ecocardiografía o, en raros casos, cateterismo derecho.

TRATAMIENTO

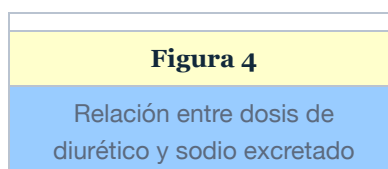
La restricción de sal en la dieta es importante para los pacientes con edema, pero esta medida aislada es poco práctica o insuficiente cuando la excreción urinaria de sodio se ha reducido a niveles muy bajos. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes edematosos cuyo padecimiento no puede revertirse requieren tratamiento con diuréticos. La restricción de sal combinada con diuréticos es adecuada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El manejo se dirigirá también a mejorar la función cardíaca y pueden administrarse digoxina y vasodilatadores para disminuir la poscarga.

El líquido de ascitis se encuentra en un compartimiento independiente del espacio extracelular que es mucho más difícil de movilizar que el edema periférico. Por lo tanto, los pacientes cirróticos que tienen ascitis pero no edema periférico pueden sufrir depleción del volumen intravascular cuando se tratan con diuréticos, la pérdida de peso debe limitarse a 0.5 kg al día. Las paracentesis repetidas de gran volumen aunadas con infusión intravenosa de albúmina constituyen una alternativa segura y eficaz a los diuréticos para evitar la depleción de volumen intravascular.⁵⁹ La administración subsecuente de diuréticos evita que vuelva a formarse el líquido de ascitis.

Uso de diuréticos

Los diuréticos aumentan la excreción de agua salada al alterar la reabsorción tubular del sodio filtrado por el glomérulo. El efecto del diurético es dependiente de la dosis y la respuesta máxima está determinada por el sitio de acción del diurético dentro de la nefrona, la carga filtrada de sodio y la cantidad de sodio reabsorbida por los segmentos de la nefrona no afectados por el diurético.

Mecanismo de acción Todos los diuréticos excepto la espironolactona son inhibidores específicos de los transportadores luminales y deben tener acceso al líquido tubular para bloquear la reabsorción de sodio.^{4,61} Debido a que los diuréticos se unen en forma estrecha a las proteínas, no se filtran con facilidad en el glomérulo, en cambio, se transportan en forma activa hacia la orina por las bombas secretoras de ácidos orgánicos (v.gr., acetazolamida, tiacidas y diuréticos de asa) o bases orgánicas (v.gr., amiloride y triamtireno), hacia el túbulo proximal. Una curva dosis respuesta asocia la cantidad de fármaco que llega a la orina con la cantidad de excreción de sodio que se logra [*ver figura 4*]. La espironolactona se une al receptor citosólico de la aldosterona y su acción diurética, a diferencia de la de otros diuréticos, no depende de su secreción hacia la luz tubular.



Los agentes más potentes son los que bloquean el transporte de sodio en el asa de Henle. En dosis altas los diuréticos de asa bloquean en forma casi total la reabsorción de sodio en este segmento de la nefrona, causando que alrededor del 20 por ciento de la carga de sodio filtrado se excrete en la orina. Con tasas de

filtración glomerular más bajas se excreta el mismo porcentaje del sodio filtrado, pero la cantidad total se reduce. Los trastornos como depleción de volumen, insuficiencia cardíaca y cirrosis, que causan reabsorción ávida de sodio en los túbulos proximal y distal, bloquean la respuesta máxima al diurético.^{61,62}

Debido a que la absorción gastrointestinal de diuréticos suele estar retrasada en las condiciones edematosas (quizá por edema intestinal), deben usarse dosis más altas por vía oral para lograr niveles adecuados en sangre. En la enfermedad renal y la cirrosis los aniones orgánicos como el hipurato y los ácidos biliares compiten con el diurético por su secreción hacia el túbulo proximal; por lo tanto, pueden requerirse niveles en plasma más altos para lograr niveles adecuados de medicamento en la orina.⁶¹ En forma semejante, la hipoalbuminemia severa puede disminuir la secreción del fármaco hacia la luz tubular porque la unión de la albúmina a la mayoría de los diuréticos maximiza la velocidad de llegada del diurético a la bomba secretora de aniones orgánicos en el túbulo proximal. El menor flujo sanguíneo renal limita también la llegada del fármaco a la luz tubular. Algunos pacientes con cirrosis avanzada que son resistentes al furosemide responden a espironolactona, un diurético generalmente débil cuya eficacia no depende de la secreción tubular.⁶¹

Los agentes que actúan en el túbulo proximal, el asa de henle o el túbulo distal causan pérdida de potasio e hipocalemia porque aumentan el aporte de líquido tubular al túbulo colector, en donde la secreción de potasio depende del flujo. Los diuréticos ahorradores de potasio, que actúan en el túbulo colector cortical causan hipercalemia porque la reabsorción de sodio en este sitio favorece la excreción de potasio. El inhibidor de anhidrasa carbónica acetazolamida produce acidosis metabólica, lo mismo que los diuréticos ahorradores de potasio. Las tiacidas y los diuréticos de asa causan alcalosis metabólica por mayor llegada distal de sodio a los sitios en los que la reabsorción de sodio estimula la secreción de iones hidrógeno.⁴

Uso clínico Las dosis de diuréticos deben ajustarse para lograr los objetivos terapéuticos. El tratamiento como externo suele diseñarse para producir una pérdida gradual de líquido hasta un peso determinado. El paciente debe mantener un registro diario del peso y de la dosis de diurético. Si después de algunos días no existe respuesta la dosis se aumenta hasta que el paciente comience a perder alrededor de 0.5 kg/día. A una determinada dosis, el efecto del diurético sobre la excreción de sodio se atenúa en forma gradual por las respuestas compensadoras iniciadas por la pérdida de agua salada del espacio extracelular. En 7 a 10 días estas respuestas alcanzan un nuevo estado estable en el que la excreción de sodio equivale a la ingesta pero a un menor peso (y volumen de líquido extracelular) que antes.⁴ Si el nuevo estado es el deseado el diurético se continúa a la misma dosis. Si aún está por encima, la dosis puede aumentarse. Los pacientes deben suspender el diurético si su peso disminuye demasiado y reanudarlo a una dosis menor cuando hayan retenido suficiente agua salada para restablecer el peso deseado.

El manejo de diuréticos dentro del hospital también debe emplear el concepto de peso deseado, pero la dosis puede ajustarse con más frecuencia y de modo más agresivo, en especial al iniciar el tratamiento. Es importante definir con rapidez la dosis que permite la llegada de suficiente fármaco a la luz tubular para alcanzar la porción más vertical de la curva dosis-respuesta. Una vez que se ha definido la dosis eficaz, administrar dosis mayores causará poco beneficio. Si se requiere una mayor respuesta la dosis eficaz debe repetirse varias veces durante el día o, en forma alternativa, en infusión continua para mantener niveles

eficaces de fármaco en la orina.⁶¹ Por lo tanto, la estrategia terapéutica consiste en dos fases: (1) una fase de dosificación, en la que se define la dosis eficaz y (2) una fase de mantenimiento, en la que se administra la dosis eficaz con la frecuencia necesaria para lograr los objetivos.^{4,61}

Resistencia a los diuréticos Además de hacer que el paciente con resistencia a diuréticos mantenga una ingesta baja en sodio y reciba sus dosis de diurético a intervalos frecuentes, la administración de diuréticos de asa combinados con tiacidas o metolazona puede superar el problema.^{4,61,62} La acetazolamida puede usarse junto o en lugar de una tiacida o metolazona. Esta estrategia bloquea la reabsorción de sodio en varios sitios a lo largo de la nefrona, evitando la resistencia causada por mayor reabsorción de sodio proximal o distal en el asa de Henle. Es importante la vigilancia cuidadosa porque estas combinaciones pueden ser muy potentes, causando pérdidas importantes de potasio y sodio. La respuesta al diurético en pacientes con falla cardíaca puede aumentar si se añan dosis bajas de dopamina o dobutamina. Cuando los pacientes no responden a esas maniobras puede requerirse de hemofiltración o hemodiálisis de urgencia.

Complicaciones de los diuréticos Todos los agentes diuréticos pueden causar depleción de volumen y azoemia, pero es más probable que estos efectos ocurran con los diuréticos de asa.⁴ La alcalosis hipocalémica, la hiperglucemia y la hiperuricemia (en ocasiones con gota clínica) son complicaciones comunes dependientes de la dosis tanto de las tiacidas como de los diuréticos de asa. Las tiacidas disminuyen la excreción de calcio y pueden causar hipercalcemia en pacientes con condiciones subyacentes que aumentan la absorción gastrointestinal de calcio (v.gr., sarcoidosis) o resorción ósea (v.gr., hiperparatiroidismo). Las tiacidas también son mucho más comunes como causa de hiponatremia que los otros agentes y deben evitarse en pacientes que habitualmente toman grandes cantidades de líquido. Los agentes ahorradores de potasio (v.gr., triamtireno, amiloride y espironolactona) pueden causar hipercalcemia, estos agentes no deben administrarse con suplementos de potasio y se usarán con precaución en enfermos con insuficiencia renal (en especial nefropatía diabética) y pacientes que reciben inhibidores de la ECA o agentes bloqueadores de la angiotensina II. Los diuréticos de asa pueden predisponer a hipocausia, en especial cuando se administran dosis altas en bolo a pacientes que reciben otros fármacos ototóxicos. La pérdida auditiva por ácido etacrínico tiende a ser permanente.

Trastornos de deficiencia de agua salada: Depleción de volumen

PATOGENIA

Ocurre depleción de volumen cuando se pierde agua salada del líquido extracelular a una velocidad que excede la ingesta. El agua salada puede perderse por el tubo digestivo, el riñón o la piel, o como resultado de secuestro extravascular (pérdidas al tercer espacio) en la cavidad abdominal o tejidos traumatizados.³

El menor llenado de la circulación arterial desencadena una cascada de respuestas fisiológicas que conservan la circulación hacia los órganos vitales. Los receptores de volumen y los barorreceptores activan el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Excepto cuando la pérdida renal de sal es la causa, estas respuestas reducen la excreción de sodio en la orina, de modo que casi toda la

sal ingerida se retiene. Los sujetos con depleción de volumen tienen sed, el agua ingerida es retenida por la vasopresina que se libera en respuesta a la depleción de volumen, concentra la orina y disminuye la excreción de agua. En las personas con depleción de volumen la concentración de sodio en plasma puede ser alta, normal o baja, dependiendo de la ingesta y excreción de agua libre de electrolitos. La vasoconstricción mantiene la presión sanguínea sistémica y reduce el flujo sanguíneo renal. Al inicio predomina la resistencia de la arteriola eferente, mediada por la angiotensina II, lo que mantiene la presión intraglomerular y la tasa de filtración. Cuando la hipovolemia es más severa el flujo sanguíneo renal se reduce y la filtración glomerular cae.

ETIOLOGIA

Debido a que la conservación del sodio renal puede disminuir la pérdida de sodio en orina a menos de 10 mmol/día, es poco probable que la depleción de volumen ocurra solo por menor ingesta.⁶³ El intestino delgado y el colon son las fuentes más comunes de pérdida de líquido isotónico. Pueden perderse cantidades espectaculares de agua salada isotónica con la diarrea. Por ejemplo, las pérdidas en heces de agua de arroz en el cólera pueden alcanzar 20 L/día, causando la muerte en algunas horas si no se sustituye el volumen. La obstrucción del intestino delgado produce acúmulo de varios litros de agua salada dentro de la luz intestinal. El líquido puede secuestrarse también en la cavidad abdominal en pacientes con pancreatitis o peritonitis. El secuestro de líquido en los tejidos blandos puede producir complicaciones en pacientes con lesiones por aplastamiento que tienen rabdomiolisis o quemaduras.

La pérdida renal de sal puede provocar depleción de volumen, aunque solo algunos padecimientos causan suficiente pérdida renal de sal para que ésta sea clínicamente aparente. Los diuréticos y la diuresis osmótica causada por glucosuria son las causas más frecuentes de pérdida de sal renal. En la fase de recuperación de la necrosis tubular aguda, en la uropatía obstructiva y en las nefropatías tóxicas puede ocurrir pérdida temporal de sal por el riñón. Esta también sucede en la insuficiencia suprarrenal.

DIAGNOSTICO

Manifestaciones clínicas

Los grados leves de depleción de volumen (menos del 10 por ciento de volumen del plasma, equivalente a la pérdida de una unidad de sangre) causan aumento en la frecuencia cardíaca y pueden asociarse con molestias como fatiga, sed o calambres musculares. Con la hipovolemia moderada la vasoconstricción arteriolar es suficiente para mantener la presión arterial cuando el paciente está en decúbito. Sin embargo, aparecen mareo e hipotensión al ponerse de pie o hacer ejercicio. Las pérdidas severas de líquido producen hipotensión en decúbito y, al final, signos de isquemia tisular y choque (v.gr., extremidades frías y húmedas, disminución de la diuresis, letargo y confusión). Puede ocurrir lesión tisular irreversible si se permite que el proceso continúe.⁶³ La pérdida de peso en un periodo corto es el signo más confiable de depleción de volumen. Los datos físicos incluyen un pulso venoso yugular disminuido y cambios ortostáticos en la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La menor turgencia de la piel y la sequedad de mucosas suelen ser datos no confiables en los adultos con depleción de volumen, estos signos pueden estar

ausentes en la hipovolemia severa y presentes (en especial en gente que respira por la boca y ancianos) en pacientes con volumen incluso aumentado. La presencia de edema hace poco probable que exista depleción real de volumen.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio se relacionan con la disminución de volumen del agua salada intravascular y la menor perfusión renal. El hematocrito aumenta en proporción con la contracción del volumen plasmático y también puede aumentar la albúmina sérica. El sodio urinario suele ser menor de 20 mEq/L excepto en la alcalosis metabólica (en la que el nivel de cloruro en la orina es bajo) o cuando la pérdida renal de sodio es la causa de la condición.^{38,63,64} El flujo sanguíneo renal se reduce pero, a menos que el paciente esté francamente hipotenso, la tasa de filtración glomerular se mantiene por vasoconstricción de la arteriola glomerular eferente. Por lo tanto, excepto en la depleción severa de volumen, la creatinina sérica cambia muy poco. A diferencia de la creatinina, la urea se reabsorbe del filtrado glomerular. Por lo tanto, en la depleción de volumen (azoemia prerrenal), el BUN aumenta en forma desproporcionada al incremento en la creatinina.^{38,63} La azoemia puede no existir en pacientes con mala ingesta proteica en la dieta y exacerbarse en enfermos con catabolismo, hemorragia o que reciben tratamiento esteroideo.

TRATAMIENTO

Los pacientes con depleción leve de volumen pueden tratarse aumentando su ingesta de sal en la dieta y confiando en los mecanismos normales de la sed para proporcionar una ingesta adecuada de agua. Para la mayoría de los pacientes la orden habitual (equivocada) de beber líquidos debe ser sustituida por la de poner sal a la comida. Incluso la depleción severa de volumen puede tratarse con soluciones orales que contengan electrolitos, azúcar y aminoácidos. La glucosa y los aminoácidos promueven la absorción intestinal de sodio a través de mecanismos de cotransporte semejantes a los encontrados en el túbulo proximal del riñón. Las soluciones orales a base de arroz han constituido un adelanto importante para el tratamiento de la diarrea en países en vías de desarrollo.⁶⁵

Se requieren líquidos intravenosos cuando éstos no pueden administrarse por vía oral. Si el paciente está hipotenso debe administrarse solución salina isotónica lo más rápido posible hasta que la perfusión tisular sea adecuada. Con frecuencia se administran soluciones que contienen albúmina a los pacientes graves. Sin embargo, no existen evidencias de que las soluciones de albúmina ofrezcan alguna ventaja terapéutica sobre los cristaloides y un meta análisis reciente sugiere que el tratamiento con coloides puede incluso aumentar la mortalidad.⁶⁶ No existe una manera exacta de calcular la deficiencia total de líquido en la hipovolemia además de la vigilancia clínica de la respuesta del paciente al tratamiento.

Reconocimientos

Figuras 3 y 4 Marcia Kammerer.

Bibliografia

1. Edelman IS, Leibman J: Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 27:256, 1959
2. Gennari FJ: Current concepts: serum osmolality: uses and limitations. *N Engl J Med* 310:102, 1984
3. Mange K, Matsuura D, Cizman B, et al: Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med* 127:848, 1997
4. Rose BD: Diuretics. *Kidney Int* 39:336, 1991
5. Simon DB, Lifton RP: The molecular basis of inherited hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol* 271:F961, 1996
6. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG: Liddle's syndrome revisited-a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 330:178, 1994
7. Martin PY, Schrier RW: Role of aquaporin-2 water channels in urinary concentration and dilution defects. *Kidney Int* 65 (suppl 6):S57, 1998
8. Baylis PH, Thompson CJ: Regulation of vasopressin secretion. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 3:313, 1989
9. Sagnella GA, Markandu ND, Buckley MG, et al: Hormonal responses to gradual changes in dietary sodium intake in humans. *Am J Physiol* 256: R1171, 1989
10. McManus ML, Churchwell KB, Strange K: Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 333:1260, 1995
11. Kurtz I: Measuring intracerebral osmolytes in hyponatremic disorders. *J Clin Invest* 95:441, 1995
12. Sterns RH, Spital A, Clark EC: Disorders of water balance. *Fluids and Electrolytes*. Kokko JP, Tannen RL, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 63
13. Lien YH: Role of organic osmolytes in myelinolysis: a topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *Clin Invest* 95:1579, 1995
14. Riggs AT, Dysken MW, Kim SW, et al: A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatics* 32:133, 1991

15. Fennes AZ, Thomas S, Knochel JP: Beer potomania: two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 45:61, 1996
16. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, et al: Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 126:20, 1997
17. Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF: Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 118:526, 1993
18. Istre O, Jellum E, Skajaa K, et al: Changes in amino acids, ammonium, and coagulation factors after transcervical resection of the endometrium with a glycine solution used for uterine irrigation. *Am J Obstet Gynecol* 172:939, 1995
19. Weinberg LS: Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 86:315, 1989
20. Soupart A, Decaux G: Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 46:149, 1996
21. Verbalis JG: Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis, and therapy. *Semin Nephrol* 18:3, 1998
22. Spital A, Ristow S: Cyclophosphamide induced water intoxication in a woman with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 24:2473, 1997
23. Zelingher J, Putterman C, Ilan Y, et al: Case series: hyponatremia associated with moderate exercise. *Am J Med Sci* 311:86, 1996
24. Sterns RH: Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome: a study of 64 cases. *Ann Intern Med* 107:656, 1987
25. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ: Diuretic-induced severe hyponatremia: review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 103:601, 1993
26. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (pts 1 and 2). *N Engl J Med* 319:1065, 1127, 1988
27. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 238:97, 1995
28. Diringer MN, Wu KC, Verbalis JG, et al: Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 31:543, 1992

29. Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 38:152, 1996
30. Sica DA, Culpepper RM: Severe hyponatremia in spinal cord injury. *Am J Med Sci* 298:331, 1989
31. Dixon BS, Anderson RJ: Pneumonia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: don't pour water on the fire. *Am Rev Respir Dis* 138:512, 1988
32. Hill AR, Uribarri J, Mann J, et al: Altered water metabolism in tuberculosis: role of vasopressin. *Am J Med* 88:357, 1990
33. Hanna FW, Scanlon MF: Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 350:755, 1997
34. Yassa R, Iskandar H, Nastase C, et al: Carbamazepine and hyponatremia in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 145:339, 1988
35. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, et al: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 155:519, 1996
36. Vitting KE, Gardenswartz MH, Zabetakis PM, et al: Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 263:973, 1990
37. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, et al: Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 83:905, 1987
38. Narins RG, Jones ER, Stom MC, et al: Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 72:496, 1982
39. Maesaka JK, Batuman V, Yudd M, et al: Hyponatremia and hypouricemia: differentiation from SIADH. *Clin Nephrol* 33:174, 1990
40. Wall BM, Williams HH, Presley DN, et al: Reversible changes in osmoregulation of vasopressin release due to impaired water excretion. *Am J Kidney Dis* 18:269, 1991
41. Saito T, Ishikawa S, Abe K, et al: Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 82:1054, 1997
42. Dzau VJ, Hollenberg NK: Renal response to captopril in severe heart failure: role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia. *Ann Intern Med* 100:777, 1984

43. Sterns RH: The management of hyponatremic emergencies. *Crit Care Clin* 7:127, 1991
44. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1535, 1986
45. Sterns RH, Cappuccino JD, Silver SM, et al: Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 4:1522, 1994
46. Laurenco R, Karp BI: Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 126:57, 1997
47. Feig PU, McCurdy DK: The hypertonic state. *N Engl J Med* 297:1444, 1977
48. Ramsay DJ: The importance of thirst in maintenance of fluid balance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 3:371, 1989
49. Perez GO, Oster J, Robertson GL: Severe hypernatremia with impaired thirst. *Am J Nephrol* 9:421, 1989
50. Moder KG, Hurley DL: Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 65:1587, 1991
51. Shiao YF, Feldman GM, Resnick MA, et al: Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 102:773, 1985
52. Nelson DC, McGrew WRG Jr, Hoyumpa AM Jr: Hypernatremia after the administration of lactulose. *JAMA* 249:1295, 1983
53. Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE: Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Am J Med Sci* 311:225, 1996
54. Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A: Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 124:197, 1996
55. Kahn A, Blum D, Casimir G, et al: Controlled fall in natremia in hypertonic dehydration: possible avoidance of rehydration seizures. *Eur J Pediatr* 135: 293, 1981
56. Robertson GL: Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24: 549, 1995
57. Battle DC, von Rott AB, Gaviria M, et al: Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 312:408, 1985
58. Humphreys MH: Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 45:266, 1994
59. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, et al: Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 92:394, 1997

60. Badr KF: Idiopathic edema. Contemporary Issues in Nephrology: Body Fluid Homeostasis, Vol 16. Brenner BM, Stein JH, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1987, p 357
61. Brater C: Diuretic therapy. N Engl J Med 339:387, 1998
62. Ellison DH: The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. Ann Intern Med 114:886, 1991
63. Klahr S, Miller SB: Acute oliguria. N Engl J Med 338:671, 1998
64. Sherman RA, Eisinger RP: The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. JAMA 247:3121, 1982
65. Gore SM, Fontaine O, Pierce NF: Impact of rice-based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhea: meta-analysis of 13 clinical trials. BMJ 304:287, 1992
66. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. BMJ 317:235, 1998

Figuras

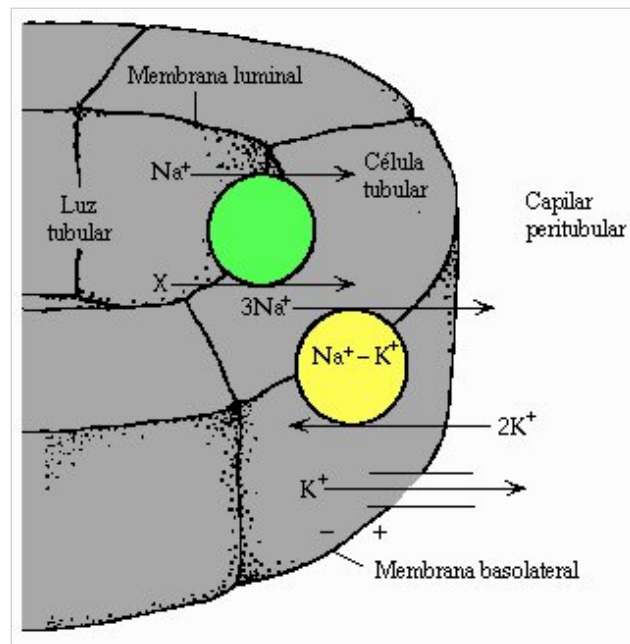


Figura 1 Mecanismo de reabsorción del sodio en el riñón La reabsorción de sodio por los túbulos renales depende de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ + \text{ATPasa}$ en el lado basolateral (sanguíneo) de la membrana, que mantiene una concentración de sodio baja dentro de la célula tubular. El sodio filtrado en la luz tubular entra a la célula a favor de su gradiente de concentración por un transportador de membrana (que pueden transportar también otro soluto, X) o a través de un canal en la membrana luminal [ver figura 2].

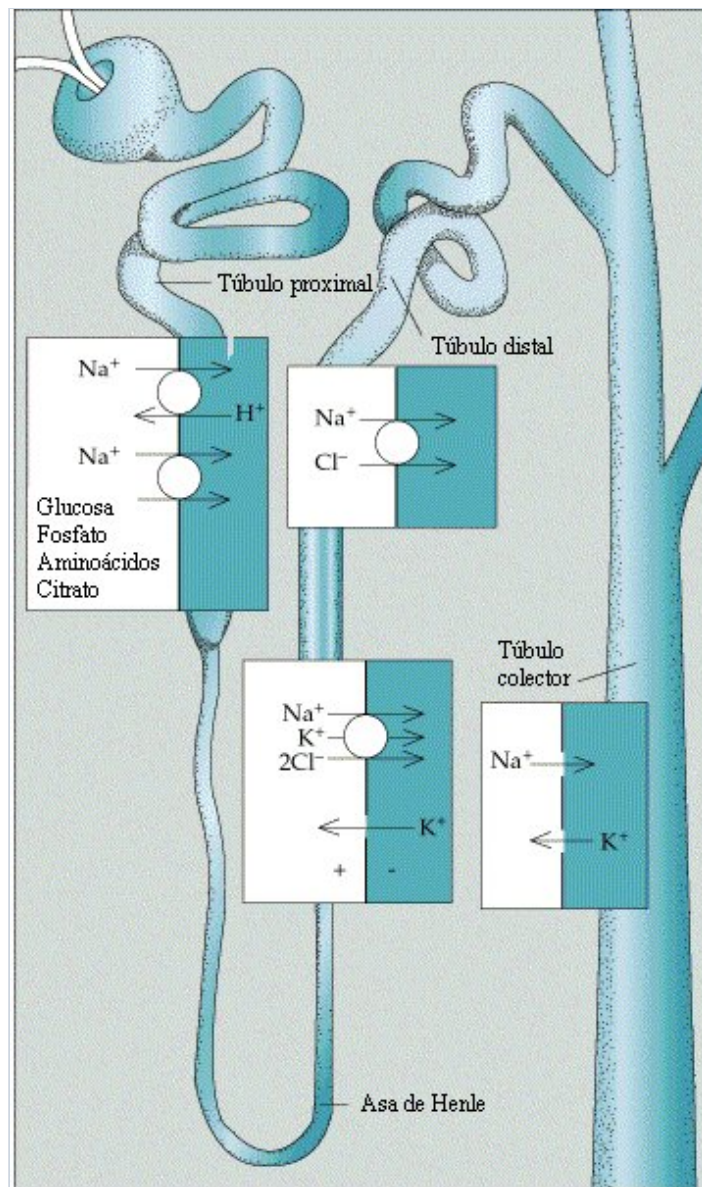


Figura 2 Transporte renal de sodio En cada segmento tubular el sodio entra a la célula tubular en forma pasiva, a favor de un gradiente electroquímico creado por la bomba Na⁺ -K⁺ ATPasa. El sodio de la luz entra por un mecanismo diferente en cada uno de los segmentos de la nefrona. El túbulo proximal reabsorbe el bicarbonato filtrado y otros solutos, como glucosa, fosfato, aminoácidos y citrato. Un transportador Na⁺ , K⁺ , 2Cl⁻ media la entrada de Na⁺ hacia la rama ascendente del asa de Henle. El túbulo distal tiene un cotransportador Na⁺ , Cl⁻ . El Na⁺ entra a las células principales del túbulo colector cortical a través de canales de Na⁺ en la membrana luminal.

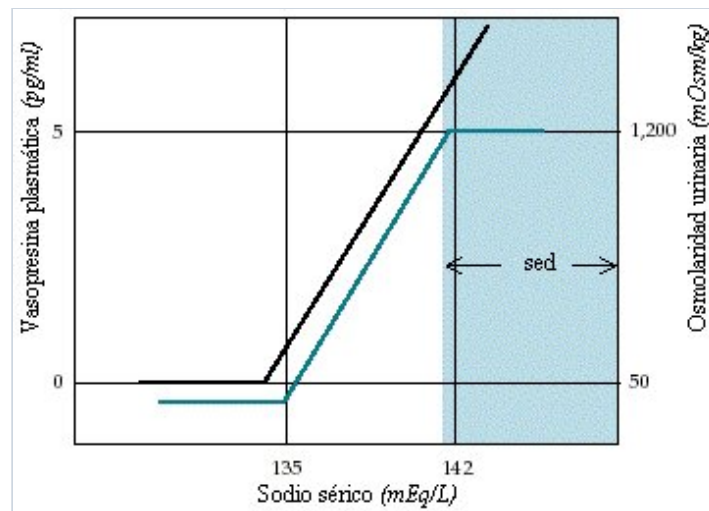


Figura 3 Relación entre vasopresina, osmolaridad urinaria y concentración de sodio. Esta gráfica muestra la relación normal entre los niveles de vasopresina en plasma, la osmolaridad urinaria (línea negra) y la concentración de sodio en plasma (línea azul). Los niveles de vasopresina en plasma cambian en minutos en respuesta a cambios en el sodio plasmático y la osmolaridad urinaria cambia en minutos en respuesta a cambios en los niveles de vasopresina. Cuando la hidratación disminuye el nivel de sodio a menos de 135 mEq/L , la vasopresina en plasma se vuelve no detectable y la orina se diluye al máximo (osmolaridad, 50 $mOsm/kg$). Con concentraciones de sodio entre 135 y 142 mEq/L , los niveles de vasopresina tienen una relación lineal con el sodio en plasma, causando un incremento cercano a 100 $mOsm/kg$ en la osmolaridad urinaria por cada 0.5 mEq/L en la concentración de sodio. Por arriba de la concentración de sodio en plasma de 142 mEq/L la orina está concentrada al máximo y la mayor ingesta de agua, mediada por la sed, se vuelve la principal defensa contra la hipernatremia progresiva.

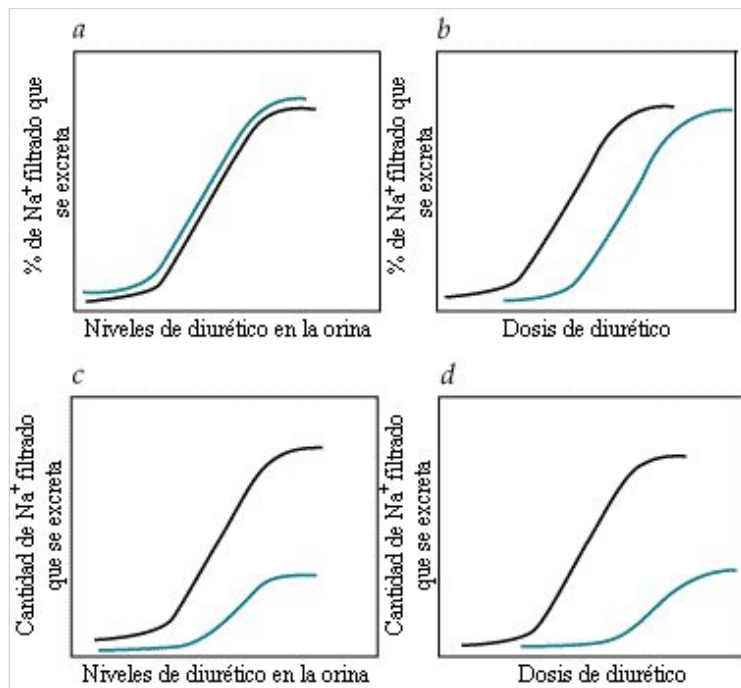


Figura 4 Relación entre dosis de diurético y sodio excretado Se muestran las curvas dosis-respuesta para un diurético de asa en pacientes con función renal normal (línea negra) y disminuida (línea azul). La excreción de sodio urinario responde a los niveles de diurético en la luz tubular (reflejados por niveles de fármaco en la orina). (a) El efecto diurético alcanza un máximo a alrededor del 20% de la carga filtrada de sodio independientemente de la función renal. (b) La secreción de diurético hacia la luz tubular disminuye en la insuficiencia renal, por que en los pacientes azoémicos se requieren dosis mayores para alcanzar el mismo nivel de medicamento en la orina encontrado en pacientes con función renal normal. (c y d) Debido a que la carga de sodio filtrado se reduce en los pacientes con insuficiencia renal, la excreción absoluta de sodio también disminuye, incluso con dosis altas.

Trastornos del equilibrio ácido-base y del potasio

II TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDO-BASE Y DEL POTASIO

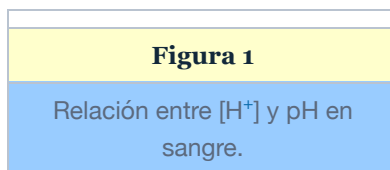
DR. ROBERT M. BLACK

Trastornos ácido-base

El pH sanguíneo se mantiene en condiciones normales entre 7.38 y 7.42. Cualquier desviación de este rango indica un cambio en la concentración de iones hidrógeno $[H^+]$ porque el pH sanguíneo es el logaritmo negativo de la $[H^+]$, como lo expresa la siguiente ecuación:

$$pH = -\log_{10}[H^+]$$

La $[H^+]$ a un pH sanguíneo fisiológico de 7.40 es de 40 nEq/L [ver figura 1]. El aumento en la $[H^+]$ (disminución del pH) se llama acidemia. La disminución en la $[H^+]$ (aumento en el pH sanguíneo) se denomina alcalemia. Los trastornos que causan estos cambios en el pH sanguíneo son la acidosis y la alcalosis, respectivamente. Debido a que las alteraciones del metabolismo ácido-base se asocian con frecuencia con desequilibrio del potasio, también se analizan en esta sección el estudio clínico de la hipocalemia y la hipercalemia.



FISIOLOGIA ACIDO-BASE NORMAL

La dieta de un adulto normal contiene un exceso de 70 a 100 mEq de ácido que deben eliminarse todos los días. Si esto no sucede se produce una caída persistente en la concentración plasmática de bicarbonato (HCO_3^-), que se expresa en la siguiente ecuación:

					anhidrasa carbónica			
H^+	+	HCO_3^-	$\rightleftharpoons$	H_2CO_3	$\rightleftharpoons$	CO_2	+	H_2O

La adición de iones hidrógeno dirige la reacción a la derecha, disminuyendo la concentración de bicarbonato en plasma $[HCO_3^-]$ y aumentando la presión arterial de bióxido de carbono ($PaCO_2$). Como se muestra en la siguiente ecuación, la reducción en la $[HCO_3^-]$ en plasma aumenta la $[H^+]$, disminuyendo el pH sanguíneo:

$[H^+]$	=	24	x	$PaCO_2$	/	$[HCO_3^-]$

También es aparente en esta ecuación que la pérdida de bicarbonato por el tubo digestivo o los riñones causa que la $[H^+]$ aumente.

Reabsorción renal de bicarbonato

La $[HCO_3^-]$ en plasma es, en condiciones normales, de alrededor de 25 mEq/L. Si la carga filtrada diario de bicarbonato (alrededor de 4,500 mEq) no se reabsorben la $[HCO_3^-]$ en plasma disminuye, lo mismo que el pH sanguíneo. Por lo tanto, la conservación de una $[HCO_3^-]$ en plasma normal requiere que virtualmente todo el bicarbonato que se filtra en el glomérulo se reabsorba.

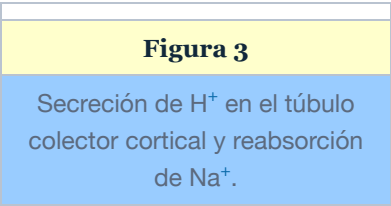
El túbulo contorneado proximal reabsorbe el 85 a 90 por ciento del bicarbonato filtrado [ver figura 2]; por el contrario, en el túbulo contorneado distal se reabsorbe muy poco. Esta diferencia se debe a la mayor cantidad de anhidrasa carbónica luminal en el túbulo proximal.

Figura 2
Reabsorción tubular proximal de bicarbonato

Excreción renal de ácido

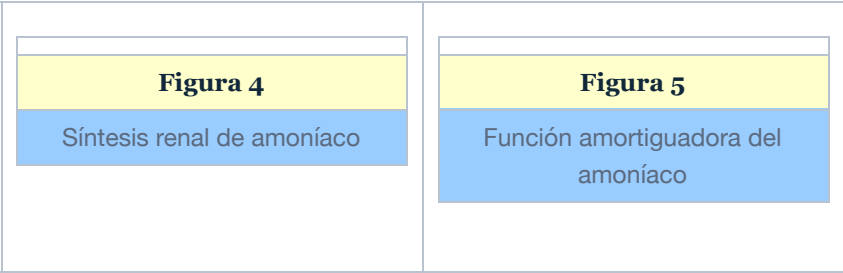
Además de reabsorber todo el bicarbonato filtrado, los riñones excretan la carga diaria de ácido, derivado principalmente de los aminoácidos que contienen azufre. Los iones hidrógeno que se excretan en la orina

final son secretados principalmente en los túbulos colectores [ver figura 3]. Este proceso secretorio es facilitado por la aldosterona.



Debido a que se requiere un pH en la orina mínimo de alrededor de 4.0 para que las bombas H⁺-ATPasa de los túbulos colectores secreten iones hidrógeno hacia la luz tubular, los iones se combinan con amortiguadores antes de su eliminación. Existen varios amortiguadores urinarios, de los que el más importante es el amoníaco porque es el único que puede aumentar en forma sustancial en presencia de una carga de ácido.¹ La limitación en la capacidad para generar una cantidad adecuada de amoníaco en la orina, como ocurre en la insuficiencia renal, suele provocar acidosis.

El principal sitio de producción de amoníaco en el riñón es el túbulo proximal¹ [ver figura 4], el amoníaco se mueve de este sitio al túbulo colector, en donde es eliminado [ver figura 5]. La cantidad de amoníaco producido depende tanto de la acidemia como de la hipocalemia. Por el contrario, la alcalemia y la hipercalemia inhiben la producción de amoníaco.



ACIDOSIS METABOLICA

Se presenta acidosis metabólica siempre que exista una disminución primaria en la [HCO₃⁻] del plasma. Esta reducción puede deberse a varios factores: administración exógena de ácido, producción endógena, menor secreción renal de hidrógeno y pérdida de bicarbonato por el aparato digestivo o el riñón. El cálculo de la brecha aniónica (anión gap) en el plasma es de gran utilidad para identificar la causa específica de la acidosis metabólica y disminuir el diagnóstico diferencial.

Brecha aniónica en la acidosis metabólica

La brecha aniónica (medida en mEq/L) se refiere a la diferencia que existe entre la concentración plasmática del principal catión medible (sodio) y los principales aniones medibles (cloruro y

bicarbonato), según lo muestra la siguiente ecuación:

Brecha aniónica	=	[Na ⁺]	-	([HCO ₃ ⁻] + [Cl ⁻])

El valor normal de la brecha aniónica varía entre 3 y 13 mEq/L, con un promedio de 7 a 10 mEq/L.² Está compuesta principalmente de proteínas del plasma (en especial albúmina) que portan una carga negativa. Por lo tanto, en los casos de hipoalbuminemia la brecha aniónica basal puede ser menor de 3 mEq/L.

El uso más importante de la brecha aniónica es para identificar la causa de la acidosis metabólica. Los trastornos que causan acidosis metabólica pertenecen a dos categorías: (1) los que producen reducción en la [HCO₃⁻] en el plasma con aumento concomitante de la brecha aniónica y (2) los que causan acidemia con brecha aniónica normal. En este último caso la concentración de cloruro en plasma aumenta para sustituir al bicarbonato depletado.

Acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada

Varios padecimientos, así como la ingesta de toxinas, pueden causar acidosis metabólica con aumento de la brecha aniónica [ver tabla 1].

Tabla 1 Causas de acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada	
Insuficiencia renal* Acidosis láctica Cetoacidosis* Rabdomiolisis	Agentes y toxinas ingeridos • Salicilatos • Etilenglicol • Metanol • Tolueno*
*Puede también asociarse con acidosis con brecha aniónica normal.	

Insuficiencia renal La insuficiencia renal grave es la causa más frecuente de acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada. En este caso, la retención de iones hidrógeno disminuye la [HCO₃⁻] en plasma. Debido a que el sulfato y el fosfato (que son los aniones acompañantes) se excretan en la orina mientras que el cloruro se conserva para mantener

la electroneutralidad, la brecha aniónica es normal durante las primeras etapas del padecimiento. Al progresar la falla renal (en forma típica cuando la creatinina plasmática llega a ser de 3.0 mg/dl), estos aniones ingeridos no pueden ya ser excretados en forma normal. En este momento aumenta la brecha aniónica. Por lo tanto, no existe una correlación lineal entre el grado de acidemia (o hiperbicarbonatemia) y el nivel de la brecha aniónica. Sin embargo, en la insuficiencia renal no complicada, la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma pocas veces disminuye a menos de 12 mEq/L y es característico que la brecha aniónica sea menor de 23 mEq/L.

Acidosis láctica La acidosis láctica es la causa más frecuente de acidosis con brecha aniónica aumentada en los pacientes hospitalizados. La producción de ácido láctico suele aumentar como resultado de hipotensión o sepsis, y ambas causan isquemia tisular verdadera o relativa. Las vías oxidativas del metabolismo del piruvato se alteran en forma importante en estados de disfunción mitocondrial, como las inducidas por hipoxemia tisular. Esto aumenta la conversión de piruvato a lactato.

El hígado, y en menor grado el riñón, son los principales órganos que eliminan lactato de la circulación. En ambos órganos el lactato es convertido de nuevo a piruvato y después a bióxido de carbono y agua a través del ciclo del ácido tricarboxílico. El metabolismo del lactato ($\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-$) en estos órganos regenera con rapidez el bicarbonato que se usa al principio para neutralizar la carga de ácido, un proceso que es independiente de la excreción renal de ácido y que se representa en la siguiente ecuación:



La velocidad normal del metabolismo del lactato puede llegar hasta 320 mEq/hr (v.gr., durante el ejercicio), y ésta suele ser mayor que la velocidad de producción de lactato en la acidosis láctica. Estos hallazgos sugieren que para que se acumule ácido láctico debe alterarse algún componente del metabolismo del lactato. Por ejemplo en el estado de choque, la reducción tan importante en la perfusión hepática podría disminuir el metabolismo del lactato.

La brecha aniónica y la concentración de lactato casi siempre son mayores que lo normal en la acidosis láctica. Debido a que el umbral de excreción de lactato es de 6 a 8 mEq/L y la concentración normal de este ácido es de 1 mEq/L, se acumula lactato en exceso en la sangre antes de que se elimine en la orina.

La acidosis láctica-D es una forma poco común de acidosis láctica que se observa

principalmente en pacientes que han sido sometidos a derivación ileal o resección del intestino delgado y que ocurre en raras ocasiones en los que reciben tratamiento antibiótico.^{3,4} En cada uno de estos casos puede ocurrir síndrome de intestino corto, causando aumento en el metabolismo bacteriano de los carbohidratos a ácido láctico-D por proliferación local. En la acidosis láctica-D la brecha aniónica aumenta al principio pero cae con el tiempo porque la reabsorción renal tubular de lactato-D es ineficaz en comparación con la reabsorción de lactato-L. Las pruebas estándar de lactato-L, que usan deshidrogenasa de lactato-L, no miden el ácido láctico-D y por lo tanto indican una concentración de lactato normal. Se requiere un ensayo enzimático específico para lactato-D para confirmar el diagnóstico [ver adelante, Diagnóstico].

Cetoacidosis La acidosis causada por sobreproducción de los cetoácidos (o cuerpos cetónicos) ácido acetoacético y ácido beta-hidroxibutírico ocurre cuando el ayuno, la deficiencia o la resistencia a la insulina alteran el uso de la glucosa.⁵ En estas circunstancias se producen cuerpos cetónicos en exceso (una condición denominada cetosis), que sirven como fuente alterna de energía en muchas células.

La cetona que se forma en un principio es el ácido acetoacético, que puede ser reducido a ácido beta-hidroxibutírico o descarboxilado en forma no enzimática a acetona. Aunque la acetona es químicamente neutra, las otras cetonas son ácidos orgánicos y su acúmulo causa acidosis metabólica. La siguiente ecuación resume las reacciones:

Ácido acetoacético	$\rightarrow \frac{3}{4} \text{H}^+$	ácido beta- hidroxibutírico	$\frac{3}{4} \text{H}^+$	acetona

En la cetoacidosis aumenta la brecha aniónica en forma característica. El acetoacetato y el beta-hidroxibutirato son los principales aniones no mesurables que se acumulan, aunque puede observarse acidosis láctica concomitante en algunos pacientes. En la cetoacidosis diabética, la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma puede estar muy disminuida. Por el contrario, la acidemia suele ser leve y el bicarbonato en plasma pocas veces es menor a 18 mEq/L en la cetosis del ayuno.

El remplazo de líquido isotónico en la cetoacidosis causa cetonuria. Aunque al principio aumenta la brecha aniónica en la cetoacidosis, esta comienza a disminuir cuando la excreción urinaria de acetoacetato y beta-hidroxibutirato es mayor a la velocidad de producción. Al final esto normaliza la brecha aniónica y el cloruro sustituye los aniones cetónicos perdidos. Debido a que las cetonas urinarias perdidas no regeneran bicarbonato, la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma permanece disminuida.

La tendencia a una acidosis metabólica con brecha aniónica normal durante la recuperación de la cetoacidosis tiene un efecto importante en la velocidad a la que puede corregirse la acidemia. Mientras las cetonas estén circulando y exista insulina, el acetoacetato y el beta-hidroxibutirato pueden ser metabolizados a bicarbonato en los tejidos no hepáticos, como el músculo. Sin embargo, una vez que estos aniones se eliminan por completo a través de la orina, la regeneración de bicarbonato requerirá de la excreción renal de iones hidrógeno. Este proceso, que depende del aumento en la producción de amoníaco, requiere por lo menos 2 a 3 días para operar al máximo. Por lo tanto, la resolución de la acidemia ocurre con más rapidez en pacientes con brecha aniónica más alta (y mayores niveles circulantes de acetoacetato y beta-hidroxibutirato) cuando se comienza tratamiento con insulina.

Cualquier dosis de insulina que reduzca la glucemia disminuirá el metabolismo de las cetonas porque la concentración de insulina que inhibe la lipólisis por el tejido adiposo es mucho menor que la concentración requerida para la utilización de la glucosa. Aunque el metabolismo de los cetoácidos circulantes restantes ocurre con rapidez, la eliminación de la acetona, que ocurre en parte por los pulmones, es un proceso más lento. Por lo tanto, pueden persistir niveles positivos de cetonas en sangre y orina por más de 24 horas, que no necesariamente indican cetogénesis persistente.

Rabdomiolisis La destrucción masiva de músculo es una causa importante de acidosis metabólica.⁶ La retención de ácidos metabólicos y de aniones inorgánicos como el fosfato parecen contribuir al aumento de la brecha aniónica. Es más probable que se desarrolle acidosis metabólica cuando existe falla renal asociada.

Agentes y toxinas ingeridos Dentro de la categoría de los agentes y toxinas ingeridos, los salicilatos y los alcoholes etilenglicol (componente de los anticongelantes y solventes) y metanol, o el alcohol de madera (componente de lacas, barnices, soluciones descongelantes y otras preparaciones comerciales), son las causas más frecuentes de acidosis metabólica. La ingestión de alcohol etílico no se asocia con acidosis con brecha aniónica aumentada a menos que se añadan acidosis láctica o cetoacidosis.

La alteración ácido-base más frecuente que se observa con la ingestión de salicilatos en los adultos es la alcalosis respiratoria causada por estimulación directa del centro respiratorio en la médula [ver adelante, Acidosis y alcalosis respiratoria]. En los adultos, la presencia de alcalosis respiratoria parece ser un prerrequisito para el desarrollo de acidosis metabólica porque es rara la acidosis metabólica aislada. Por otro lado, la intoxicación moderada a severa con salicilatos causa un trastorno mixto, alcalosis respiratoria y acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada. Otros datos clínicos que pueden observarse con la intoxicación severa por salicilatos incluyen tinnitus, hiperpirexia, vasodilatación que provoca choque y edema periférico o pulmonar.

Los alcoholes metanol y etilenglicol pueden producir intoxicación fatal. Ambos aumentan la brecha osmolar plasmática, que se requiere a la diferencia entre la osmolaridad plasmática (P_{osm}) medida por el laboratorio y la calculada por la siguiente fórmula:

P_{osm} calculada	=	(2 x $[Na^+]$ en plasma)	+	(concentración de glucosa/18)	+	(nitrógeno de urea en sangre/2.8)

Una brecha osmolar alta (con nivel medido por lo menos 10 mOsm/kg mayor que el valor calculado) puede detectarse solo cuando la P_{osm} se mide por depresión del punto de congelamiento. Por el contrario, la contribución osmótica de los alcoholes volátiles no se incluye cuando se usa un osmómetro de presión de vapor, que supone que solo el agua está en fase de vapor.⁷ Aún más, la presencia de una brecha osmolar no es específica de esta intoxicación y la confirmación del diagnóstico requerirá de pruebas en plasma para las sustancias individuales [ver adelante, Diagnóstico].

Acidosis metabólica con brecha aniónica normal

Varios trastornos pueden causar acidosis metabólica con brecha aniónica normal, incluyendo la administración de ácidos inorgánicos como ácido hidrolórico, la pérdida de bicarbonato y la menor excreción renal de iones hidrógeno [ver tabla 2]. En estos casos, el bicarbonato plasmático disminuye y es reemplazado por cloruro para mantener la electroneutralidad. En consecuencia, en ocasiones se denomina a estos padecimientos como acidosis hiperclorémicas.

Tabla 2 Causas de acidosis metabólica con brecha aniónica normal

K⁺ en plasma normal o aumentado

Infusión de HCl

- Hiperalimentación
- NH₄Cl, HCl, para el tratamiento de la alcalosis metabólica severa.

Acidosis tubular renal (ATR)

- ATR tipo 1 hipercalémica.
- ATR tipo 4 (hipoaldosteronismo)

Insuficiencia renal temprana

K⁺ en plasma normal o disminuido

Pérdida gastrointestinal de alcalinos

- Diarrea, fistulas pancreáticas-intestinales-biliares, trasplante pancreático con drenaje la vejiga.

Derivaciones ureterales*

- Ureterosigmoidostomía, vejiga ileal (si está obstruida)

ATR

- ATR tipo 2
- ATR tipo 1 clásica (hipocalémica)

Recuperación de la cetoacidosis

Poshipercapnia

Causas raras de acitosis metabólica.

Administración de ácido y cloruro La infusión de soluciones de aminoácidos durante la nutrición parenteral contiene gran cantidad de ácido clorhídrico. En ciertos casos la administración de una solución de cloruro de sodio puede disminuir también la concentración de bicarbonato en el plasma por dilución (una condición denominada acidosis de expansión), causando reducción en el pH de la sangre.⁸

Pérdida de bicarbonato El bicarbonato puede perderse del organismo por el tubo digestivo o por el riñón. Comparado con la sangre, el contenido intestinal es alcalino porque las

secreciones pancreáticas y biliares agregan bicarbonato, que después es intercambiado por cloruro en el íleon y colon para mantener un equilibrio ácido-base. La pérdida de bicarbonato por el tubo digestivo (o de sus precursores como lactato y acetato) se observa principalmente en pacientes con diarrea severa. Con menor frecuencia la acidosis metabólica es causada por pérdida de bases por fistulas pancreáticas, drenaje biliar o derivaciones urinarias al colon o intestino delgado.⁹ También ocurre después del trasplante de páncreas en pacientes que pierden bicarbonato a través de anastomosis páncreas-vejiga.¹⁰

El diagnóstico de que la diarrea es la causa de la acidosis con brecha aniónica normal suele ser evidente por la historia clínica [*ver adelante*, Diagnóstico]. La presencia de hipocalemia por las pérdidas de potasio en las evacuaciones apoya el diagnóstico.

Las pérdidas de bicarbonato por el riñón causan la acidemia que se observa en la acidosis tubular renal (ATR) proximal (o tipo 2) y en los pacientes poshipocápnicos. En la ATR proximal el umbral normal para la reabsorción de bicarbonato está disminuido. Por lo tanto, el bicarbonato no puede reabsorberse a la velocidad adecuada para mantener su concentración plasmática de alrededor de 25 mEq/L. Durante esta fase ocurre bicarbonaturia, causando un pH urinario mayor de 5.3. Sin embargo, la pérdida de bicarbonato cesa una vez que la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma se estabiliza a una concentración menor. En este momento el pH urinario puede ser menor de 5.

La hipocapnia disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo contorneado proximal. Después de 1 a 3 días la concentración plasmática de bicarbonato disminuye. Debido a que este proceso de adaptación renal requiere del mismo tiempo para dejar de funcionar, el aumento súbito en la PaCO_2 no modifica de inmediato la reabsorción renal de bicarbonato. Esta acidosis metabólica poshipocápnica se resuelve en forma espontánea en 24 a 72 horas.

Reducción en la excreción renal de iones hidrógeno Se observa menor excreción renal de iones hidrógeno en tres padecimientos: insuficiencia renal, ATR distal (tipo 1) y ATR tipo 4 (hipoaldosteronismo) [*ver tablas 3 y 4*]. La acidosis de la insuficiencia renal es causada principalmente por reducción del número de nefronas. Por el contrario, la ATR tipo 1 se caracteriza por reducción en la excreción renal de ácido por cada nefrona. Debido a que la cantidad total de amoníaco que puede sintetizarse también disminuye en la insuficiencia renal, el pH urinario es menor de 5.3 en la mayoría de los pacientes.

Tabla 3 Causas de ATR tipo 1

<i>Formas hipocalémicas</i>	<i>Formas hipercalémicas</i>
Primaria • Idiopática Genética • Familiar • Síndrome de Marfan • Síndrome de Ehlers-Danlos Nefrocalcinosis • Hipercalemia crónica • Riñon esponjoso medular Estados hipergamaglobulinémicos • Amiloidosis* • Crioglobulinemia • Cirrosis Fármacos y toxinas • Anfotericina B • Carbonato de litio • Tolueno⁺ Enfermedades autoinmunes • Síndrome de Sjögren* • Tiroiditis • Hepatitis activa crónica • Cirrosis biliar primaria.	Obstrucción de las vías urinarias Anemia de células falciformes Lupus eritematoso generalizado Rechazo de trasplante renal

* Puede causar también ATR tipo [ver tabla 5]

+ Puede causar también acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada [ver tabla 1].

Tabla 4 Causas de ATR tipo 4 y resistencia a la aldosterona

<i>Trastorno</i>	<i>Causa</i>
ATR tipo 4	Menor actividad del sistema renina-angiotensina • ATR tipo 4 hiporreninémica (diabetes es la causa más común) • Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (con posible excepción del sulindaco) • Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina • Ciclosporina • SIDA*
	Menor síntesis de aldosterona • Niveles bajos de cortisol ◦ Insuficiencia suprarrenal primaria ◦ Deficiencias enzimáticas (principalmente hiperplasia suprarrenal) Niveles de cortisol normales • Heparina • Inmediatamente después de eliminar un adenoma suprarrenal en el aldosteronismo primario. • Deficiencias enzimáticas
Resistencia a la aldosterona (niveles de aldosterona normales o aumentados)	Diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprim Seudohipoaldosteronismo (hereditario o adquirido) ATR tipo 1 hipercalémica⁺

* Puede ocurrir adrenalitis que cause ATR tipo 4 en personas seropositivas para VIH.

+ En estos casos la orina es alcalina (pH > 5.3).

La ATR tipo 1 ocurre principalmente cuando los iones hidrógeno no pueden ser bombeados hacia el exterior de las células intercaladas alfa y hacia la luz del túbulo contorneado distal [ver figura 3]. Como resultado, la orina no se acidifica al máximo y el pH urinario casi

siempre es mayor de 5.3. Aún más, es característico que se asocie hipocalcemia clásica por un mayor intercambio $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en la nefrona distal, proceso que es necesario para mantener el equilibrio del sodio debido a que no pueden secretarse iones hidrógeno en respuesta a la reabsorción de sodio. También se ha descrito una forma hipercalémica de ATR tipo 1, que ocurre principalmente en pacientes que tienen obstrucción de las vías urinarias. A diferencia de la ATR tipo 4 (ver adelante), este trastorno causa incapacidad para acidificar la orina al máximo (pH urinario > 5.3).

La complicación clínica más importante de la ATR tipo 1 hipocalémica es la formación y depósito de sales de fosfato de calcio, que pueden formar cálculos en todo el riñón (nefrocalcinosis). El principal factor que contribuye a la formación de los cristales es la hipocitraturia, que es resultado de aumento en la reabsorción de citrato en el túbulo proximal causado por la acidosis metabólica. Además, la hipocalcemia promueve la hipocitraturia.¹¹ Debido a que el citrato de calcio es mucho más soluble que el fosfato de calcio, la disminución en el citrato urinario facilita la precipitación de cristales de fosfato de calcio en la luz del túbulo colector.

La ATR tipo 4 puede ser causada por diferentes medicamentos, incluyendo antiinflamatorios no esteroides (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de la angiotensina II, ciclosporina y heparina. Sin embargo, se observa con más frecuencia en pacientes con diabetes mellitus [ver adelante, Hipercalcemia].

La alteración electrolítica más frecuente en la ATR tipo 4 es la hipercalcemia ($[\text{K}^+]$ en plasma > 5.0 mEq/L), que es causada por la menor reabsorción luminal de iones sodio, con reducción en la secreción secundaria de iones de potasio por las células principales del túbulo colector [ver figura 3]. A diferencia de la hipocalcemia, la hipercalcemia altera la producción de amoníaco.¹² La reducción del amortiguador urinario amoníaco limita la secreción de iones hidrógeno en el túbulo colector. A pesar de esta menor capacidad para excretar iones hidrógeno, la orina formada al final está acidificada al máximo ($\text{pH} < 5.3$). Este hallazgo, aparentemente paradójico, ocurre porque la cantidad limitada de amortiguador permite que la $[\text{H}^+]$ libres exceda la capacidad secretora de las células intercaladas -alfa, limitando un mayor transporte de iones hidrógeno hacia el exterior y hacia el túbulo colector. A diferencia de los pacientes con ATR tipo 1 (ver antes) los enfermos con ATR tipo 4 pueden excretar cierta cantidad de ácido, aunque en cantidades inadecuadas. En consecuencia, el pH urinario suele ser menor de 5.3 en los pacientes con esta enfermedad.

Desequilibrio del potasio en la acidosis metabólica

Es frecuente observar hipercalcemia en los pacientes con acidosis metabólica, y también se presenta en enfermos con acidosis respiratoria, aunque en este caso el desplazamiento de

potasio es menor. La reducción de la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma provoca un intercambio de iones hidrógeno extracelulares por iones potasio intracelulares. Este mecanismo de defensa permite que los iones hidrógeno sean neutralizados dentro de las células, mientras que el intercambio $\text{H}^+ - \text{K}^+$ mantiene la electroneutralidad. Por lo tanto, el paciente que tiene diarrea con acidosis metabólica con brecha aniónica normal y una $[\text{K}^+]$ en plasma baja tiene mucho mayor depleción de potasio que el paciente con la misma $[\text{K}^+]$ en plasma pero con un pH sanguíneo normal.

A diferencia de los pacientes con acidosis metabólica y brecha aniónica normal, los movimientos de potasio causados por la acidemia son menos importantes en los enfermos con acidosis orgánica endógena (v.gr., acidosis láctica y cetoacidosis).¹³ Esto no debe implicar que la hipercalemia sea poco frecuente en los pacientes con estos padecimientos. Por ejemplo, en la acidosis láctica el catabolismo celular permite la liberación de potasio de las células, y en la cetoacidosis la deficiencia de insulina limita la entrada de este ión al intracelular y la hiperglucemia promueve la salida de potasio de las células. En ambos trastornos la $[\text{K}^+]$ en plasma puede estar aumentada desde la llegada del paciente, aunque la hipercalemia no indica el grado de la acidemia.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas La respiración de Kussmaul sugiere la presencia de acidosis metabólica. Un aumento en el volumen corriente, más que en la frecuencia respiratoria, causa este cambio en la ventilación, que es resultado de la estimulación del sistema respiratorio en el tallo cerebral por el descenso en el pH sanguíneo. Al aumentar la acidemia puede existir náusea y vómito o cambios en el nivel de conciencia, incluyendo estado de coma.

También puede observarse hipotensión secundaria en los individuos con acidemia grave. En estos casos el descenso en la presión arterial se debe a depresión de la contractilidad miocárdica y a vasodilatación arterial, que son inducidos por la reducción del pH en sangre. Al inicio, el aumento en las concentraciones de catecolaminas circulantes contrarrestan los efectos cardiovasculares de la acidemia; sin embargo, con un pH en sangre menor de 7.15 a 7.20, pueden predominar los efectos de la acidemia.¹⁴ Pueden ocurrir arritmias por reentrada y reducción en el umbral para la fibrilación ventricular, mientras que el umbral de desfibrilación no se altera.

Los síntomas y signos de la acidosis láctica son característicamente los del padecimiento subyacente que causó el trastorno [*ver antes*, Acidosis láctica]. Con frecuencia los pacientes tienen evidencia de hipoperfusión, como hipotensión arterial y extremidades frías o marmóreas. Con menos frecuencia la causa es un medicamento (como el metformin).¹⁵

Los síntomas de la acidosis causados por la ingestión de metanol o etilenglicol [*ver antes, Agentes ingeridos y toxinas*] pueden desarrollarse 12 a 36 horas después de la ingestión. Además de los cambios ácido-base, los síntomas iniciales que ocurren después de la ingestión del metanol incluyen debilidad, náusea, cefalea y disminución en la visión, que pueden progresar a ceguera, coma y muerte. El examen de fondo de ojo puede revelar edema retiniano. Después de que se ingiere etilenglicol los primeros datos consisten en alteraciones neurológicas que varían desde ebriedad hasta estado de coma. Si el paciente no es tratado estos cambios pueden ser seguidos por síntomas cardiopulmonares (taquipnea y edema pulmonar) y después por dolor en el flanco e insuficiencia renal debida a depósito de cristales de oxalato de calcio, que pueden observarse en el sedimento urinario.

Varios trastornos se han asociado con la ATR tipo 2 [*ver tabla 5*]. La mayoría de los adultos con este padecimiento presentan también otras alteraciones en la reabsorción tubular proximal, como glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia, conocidas en conjunto como síndrome de Fanconi. Por el contrario, la administración de un inhibidor de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, se asocia solo con bicarbonaturia.

Tabla 5 Causas de ATR tipo 2

<i>Trastornos hereditarios</i>	<i>Trastornos adquiridos</i>
Cistinosis	Mieloma múltiple
Tirosinemia	Deficiencia de vitamina D/ hiperparatiroidismo
Enfermedad de Wilson	Amiloidosis*
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 1	Rechazo de trasplante renal*
Deficiencia de piruvato carboxilasa	Síndrome de Sjögren*
Galactosemia	Toxinas y fármacos • Inhibidores de la anhidrasa carbónica • Plomo • Cadmio • Mercurio • Uranio • Cobre • Tetraciclina caduca • Estreptozocina

*Suele asociarse con ATR tipo 1 clásica o hipercalémica [ver tabla 3]

Pruebas de laboratorio El diagnóstico de la acidosis metabólica se realiza con relativa facilidad ante la presencia de disminución del pH en sangre y de la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma. La medición de la brecha aniónica puede utilizarse para identificar la causa específica del trastorno (ver antes).

La defensa respiratoria contra la acidemia comienza de inmediato aunque puede no llegar a su máxima intensidad hasta 12 a 24 horas después. Por una fórmula matemática, la respuesta respiratoria esperada (nivel al que puede disminuir la PaCO_2) en la acidosis metabólica es igual a los dos últimos dígitos del pH sanguíneo (v.gr., 24 si el pH en sangre es de 7.24). La respuesta respiratoria es inadecuada cuando la PaCO_2 es mayor que el valor esperado y excesiva cuando es menor. Cuando ocurren estas respuestas inadecuadas o excesivas existe una acidosis o alcalosis respiratoria, respectivamente, agregada [ver adelante, Acidosis y alcalosis respiratoria].

El diagnóstico de diarrea como causa de acidosis metabólica con brecha aniónica normal suele ser aparente por la historia del paciente y la presencia de hipocalcemia (ver antes). Puede observarse un perfil de electrolitos semejante en los pacientes con ATR tipo 1. Estos trastornos suelen poder distinguirse por el pH en la orina, la orina tiende a ser ácida (pH < 5.3) en pacientes con diarrea y alcalina (pH > 5.3) en pacientes con ATR tipo 1. Sin embargo, en algunas personas con diarrea la orina puede ser alcalina, quizá porque la producción de amoníaco (inducida por la hipocalcemia) aumenta a tal grado que el amortiguador urinario se produce en mayor cantidad que los iones hidrógeno secretados. El cálculo de la brecha aniónica urinaria, como se muestra en la siguiente ecuación, puede ser muy útil en estas circunstancias:

Brecha aniónica urinaria	=	([Na ⁺] urinario + [K ⁺] urinario)	-	[Cl ⁻] urinario

Siempre que los iones hidrógeno secretados se excretan como cloruro de amoníaco ocurre excreción urinaria de cloruro. El aumento en la excreción urinaria de cloruro disminuye la brecha aniónica urinaria, causando una brecha negativa en la mayoría de los pacientes con diarrea. Por comparación, en la ATR tipo 1 la brecha aniónica urinaria es positiva.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis metabólica debe dirigirse a corregir tanto la acidemia como el padecimiento subyacente. La posibilidad de que se requiera la administración de alcalinos y de que ésta sea eficaz depende del pH sanguíneo, de los mecanismos compensadores y del padecimiento subyacente.

Hasta que el pH en sangre arterial cae por debajo de 7.15 a 7.20, los efectos adversos de la acidemia suelen ser compensados por un aumento en la concentración de catecolaminas en plasma [ver antes, Diagnóstico]. Para mantener las reservas adecuadas de amortiguadores, debe utilizarse el tratamiento con alcalinos para conservar una [HCO₃⁻] mayor de 10 a 12 mEq/L. Sin embargo, por lo general no se necesita administrar alcalinos cuando es probable que la acidosis se resuelva en forma espontánea (v.gr., acidosis láctica después de una crisis convulsiva tipo gran mal). Más adelante se analizan aspectos importantes que tratan de las causas específicas de acidosis metabólica.

Insuficiencia renal crónica Mientras la acidosis metabólica sea leve, la mayor parte de los

adultos con insuficiencia renal reciben tratamiento con álcalis, en parte por la preocupación de que el bicarbonato de sodio aumente la expansión de volumen y la hipertensión que suelen coexistir.

Sin embargo, estudios recientes han sugerido varias razones por las que este tratamiento podría ser conveniente.¹⁶ Entre ellas están la posibilidad de que la acidemia pueda aumentar la destrucción del músculo esquelético,¹⁷ disminuir la síntesis de albúmina,¹⁸ y (por activación del sistema de complemento) contribuir a la lesión tubulointersticial, además de que el amortiguamiento de los iones hidrógeno por parte del hueso aumente la resorción ósea. Estos datos han hecho que algunos médicos sugieran el uso temprano de alcalinos para mantener la $[\text{HCO}_3^-]$ por arriba de 22 mEq/L.¹⁹ Sin embargo, aún se requieren estudios definitivos para comprobar los beneficios de este tratamiento.

Acidosis láctica La corrección del padecimiento subyacente constituye el tratamiento primario de la acidosis láctica. El alivio de la falla circulatoria, de la hipoxemia o de la sepsis reduce la velocidad de producción de lactato y aumenta su eliminación.

Como en el caso de la insuficiencia renal crónica (ver antes), el uso de alcalinos en este padecimiento es motivo de controversia. El beneficio potencial de la administración de bicarbonato es principalmente mantener la homeostasis cardiovascular. Esta posible ventaja debe ser comparada con los efectos deletéreos, como sobrecarga de volumen, hipernatremia y alcalosis (cuando se administra bicarbonato en cantidad excesiva).

Los estudios clínicos sugieren también que el tratamiento con bicarbonato de sodio no mejora ni el pH sanguíneo ni la supervivencia de los pacientes con acidosis láctica. Se ha observado que la administración de bicarbonato de sodio disminuye la función cardíaca en los pacientes con cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto agudo del miocardio. Estudios experimentales sugieren que esta falta de eficacia es consecuencia de un aumento asociado en la producción neta de ácido láctico, aunque la hiperosmolaridad de la solución alcalina podría también ser importante.²⁰ El hallazgo de que el dicloroacetato puede disminuir los niveles de lactato y aumentar el pH sanguíneo en pacientes con acidosis láctica sin mejorar la supervivencia apoya el concepto de que tratar la causa subyacente de la acidosis láctica es más importante que tratar la acidemia.²¹

Debido a estas observaciones, una conducta razonable sería administrar bicarbonato sólo para mantener el pH en sangre arterial por arriba de 7.15 y el bicarbonato en plasma por arriba de 10 mEq/L. Si aparece alguna de las complicaciones del tratamiento con bicarbonato habrá de revalorarse el beneficio de continuar el tratamiento con alcalinos.

Cetoacidosis El tratamiento inicial de la cetoacidosis diabética con volúmenes muy grandes de líquidos ha sido puesto en duda. Después de que se ha restablecido el volumen intravascular, las ventajas de la administración intensiva de líquidos pueden ser limitadas

porque la expansión de volúmenes causa la excreción de acetoacetato y beta-hidroxibutirato en la orina. Al parecer es efectivo lograr una tasa máxima de 500 ml de líquido por hora.

Las velocidades mayores de administración de líquidos pueden causar reducción de la brecha aniónica sin aumentar la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma. Cuando esto sucede, la corrección de la acidosis requerirá de la regeneración de bicarbonato por el riñón, proceso que puede tardar 3 o más días. Esto contrasta con el rápido aumento en la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma que puede lograrse cuando las cetonas se metabolizan a bicarbonato en los tejidos extrahepáticos.²² Como resultado, la administración vigorosa de líquido puede retrasar la recuperación de la acidosis, y la velocidad de administración debe disminuirse después de que se ha corregido la deficiencia intravascular (que se manifiesta por hipotensión arterial o aumento en la concentración de creatinina o nitrógeno ureico en sangre).

Aunque ocurren excepciones, la administración de bicarbonato de sodio casi nunca es necesaria en la cetoacidosis, y parece que no existen diferencias en la mortalidad en los pacientes tratados con bicarbonato de sodio y los sujetos controles.²³ Sin embargo, cuando existe hipercalcemia severa la administración de bicarbonato de sodio puede ser benéfica porque el bicarbonato lleva potasio a las células, disminuyendo así la concentración del mismo en plasma. Debe administrarse una solución salina hipotónica (0.45%) sin bicarbonato a los pacientes menos enfermos.²⁴

ATR tipo 1 La acidemia en la ATR tipo 1 puede corregirse con bicarbonato o con un precursor de éste, como el citrato. Los requerimientos habituales son de 1 a 3 mEq/kg/día. La corrección de la acidemia disminuye la reabsorción tubular de citrato, lo que aumenta su excreción urinaria y reduce la tendencia hacia la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis. Por lo general se administra en forma de una sal de potasio, como citrato de potasio, porque esta también reemplaza la deficiencia de potasio. El tratamiento de la acidemia permite el crecimiento en los niños y promueve la curación del raquitismo y osteomalacia, cuando existen.²⁵

ALCALOSIS METABOLICA

La alcalosis metabólica primaria se caracteriza por aumento en la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma y un pH arterial mayor de 7.40. Sin embargo, cuando existe acidosis metabólica concomitante, el pH en sangre puede estar aumentado, disminuido o ser normal. Aún más, la hipercarbonatemia por sí sola no es diagnóstica de alcalosis metabólica primaria, porque ésta puede representar también una respuesta fisiológica adecuada ante una acidosis respiratoria crónica (ver adelante). Por lo general, estas condiciones pueden distinguirse con facilidad al medir el pH en sangre arterial, que está disminuido en la acidosis respiratoria.

Etiología

La alcalosis metabólica es un problema clínico relativamente común que suele ser inducido por tratamiento diurético o por pérdida de las secreciones gástricas como resultado de vómito o succión nasogástrica. La elevación en la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma puede ser resultado de pérdida de hidrógeno, movimiento de hidrógeno al interior de las células, administración y retención de alcalinos o contracción del volumen plasmático alrededor de una cantidad relativamente constante de bicarbonato extracelular (alcalosis por contracción [*ver tabla 6*]).

Tabla 6 Causas de alcalosis metabólica

<i>Causa</i>	<i>Ejemplo</i>
Pérdida de hidrógeno	Pérdidas gastrointestinales • Eliminación de secreciones gástricas (vómito o succión nasogástrica)* • Estados diarreicos perdedores de cloruro. Pérdidas renales • Diuréticos de asa o tiasias* • Exceso de mineralocorticoides • Después de la corrección rápida de la hipercapnia crónica • Hipercalcemia (incluyendo síndrome de lechealcalinos) • Derivados de penicilina en dosis altas por vía intravenosa • Síndrome de Bartter.
Movimiento de hidrógeno hacia las células	Hipocalemia
Retención de bicarbonato	Administración de alcalinos (como bicarbonato o un precursor con transfusiones masivas de sangre o con antiácidos absorbibles)*
Alcalosis por contracción	Diuréticos* Pérdida de secreciones gastrointestinales ricas en $[\text{Cl}^-]$ y bajas en $[\text{HCO}_3^-]$ cuando se compara con el plasma (por lo general con el vómito)

* Estas son las causas mas comunes

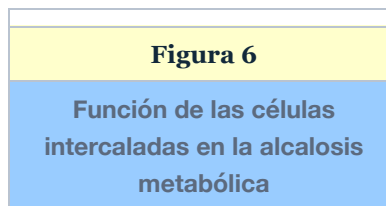
+ Para que se mantenga la alcalosis la secreción renal de bicarbonato debe estar alterada por menor filtración o mayor reabsorción en el túbulo proximal.

Pérdida gastrointestinal de hidrógeno La pérdida de iones hidrógeno puede ocurrir a través de las secreciones gastrointestinales o en la orina. Cada 1 mEq de hidrógeno perdido genera 1 mEq de bicarbonato.

El jugo gástrico contiene una alta concentración de ácido clorhídrico y menor cantidad de cloruro de potasio. En las personas normales la secreción de hidrógeno en el estómago no

causa alcalosis metabólica porque está equilibrada con la secreción pancreática de bicarbonato, que es estimulada al entrar el ácido al duodeno. Sin embargo, no existe un estímulo para la secreción de bicarbonato cuando el vómito o una sonda nasogástrica evitan que los iones hidrógeno lleguen al duodeno. El vómito puede no ser evidente en algunos casos, como con los pacientes con trastornos de la alimentación.

Pérdida renal de hidrógeno Puede ocurrir un aumento inapropiado en la pérdida renal de ácido cuando existe aumento en la secreción de iones hidrógeno en las nefronas distales. La aldosterona actúa aquí estimulando en forma directa la bomba secretora H^+ -ATPasa y haciendo la luz tubular más electronegativa por medio de la estimulación de la reabsorción del sodio [ver figura 6]. La secreción distal de potasio también aumenta en estos casos y provoca hipocalcemia concomitante.



La hipersecreción primaria de aldosterona puede causar alcalosis metabólica, generalmente acompañada por hipertensión e hipocalcemia. Por el contrario, los pacientes no tratados con aldosteronismo secundario causado por insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis suelen no presentar alcalosis metabólica o hipocalcemia. En estos casos, el efecto de la aldosterona es contrarrestado por el menor aporte distal de sodio (a menos que se administren diuréticos) y el menor volumen de orina. Estos factores limitan la cantidad de ácido y potasio secretados y excretados en la orina final. Sin embargo, si se administra un anión no reabsorbible (como la ticarcilina en dosis altas), se requiere pérdida tanto de ión potasio como de ión hidrógeno para mantener la electroneutralidad. Esto causa alcalosis metabólica hipocalémica.

Cuando se trata a los pacientes con diuréticos tiazida o de asa, ocurre tanto llegada adecuada distal de cloruro de sodio como mayor secreción de aldosterona. El aumento en la secreción distal de iones hidrógeno y la contracción de volumen, si la diuresis ha sido abundante, contribuyen al desarrollo de la alcalosis metabólica.

La acidosis respiratoria crónica causa un aumento apropiado en la secreción de hidrógeno, lo mismo que el aumento en la $[HCO_3^-]$ en plasma aumenta el pH hacia lo normal. La reducción rápida en la $PaCO_2$, por lo general por ventilación mecánica, causa alcalosis metabólica, ya que el paciente queda con una $[HCO_3^-]$ en plasma elevada. Esta alteración se denomina alcalosis metabólica poshipercápnica.

La hipercalemia aumenta la reabsorción tubular renal de bicarbonato. Sin embargo, se observa alcalosis metabólica significativa en los pacientes hipercalémicos con síndrome de leche-álcali. En este síndrome la mayor carga de alcalinos (causada por la ingestión de bicarbonato de calcio) y la insuficiencia renal inducida por la hipercalemia aumentan la producción de bicarbonato y disminuyen su excreción.^{26,27}

Desplazamiento de iones hidrógeno La hipocalemia es un dato frecuente en pacientes con alcalosis metabólica. Tanto el vómito como el tratamiento diurético inducen pérdida directa tanto de potasio como de hidrógeno. La hipocalemia produce un desplazamiento transcelular en el que el potasio deja las células para repletar las reservas extracelulares. Para mantener la electroneutralidad entra hidrógeno a las células. Este desplazamiento no solo aumenta el pH extracelular sino que también disminuye el pH intracelular, lo que promueve reabsorción tubular proximal de bicarbonato y secreción distal de iones hidrógeno.

Administración de alcalinos La administración de bicarbonato de sodio en dosis tan altas como 1,000 mEq/día no induce alcalosis metabólica en las personas normales porque el exceso de bicarbonato es excretado con rapidez en la orina. Sin embargo, si se altera la capacidad para excretar bicarbonato, ocurre alcalosis metabólica cuando se administra en forma aguda una gran cantidad de bicarbonato o de sus precursores (v.gr., lactato, citrato o acetato), como ocurre con el citrato en las transfusiones de sangre en gran cantidad.

Alcalosis por contracción La alcalosis por contracción se desarrolla cuando ocurre pérdida de volúmenes relativamente grandes de líquido sin bicarbonato. En este caso aumenta la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma porque el volumen extracelular se contrae alrededor de una cantidad relativamente constante de bicarbonato.

La causa más común de alcalosis por contracción es la administración de un diurético de asa para inducir eliminación rápida de líquido en un paciente con edema importante. En forma similar, la alcalosis por contracción ocurre en otras condiciones en las que se pierde líquido con alta concentración de cloruro y baja de $[\text{HCO}_3^-]$. Entre estos casos se encuentra el uso de diuréticos tiacídicos, la pérdida de secreciones gástricas (incluso en pacientes con aclorhidria), la pérdida por sudor en pacientes con fibrosis quística y la diarrea en algunos pacientes con adenomas vellosos o cloridorrrea congénita, un padecimiento raro caracterizado por un defecto específico en la reabsorción intestinal de cloruro y la secreción de bicarbonato.^{28,29}

Patogenia

Deben existir dos alteraciones para que se desarrolle y mantenga la alcalosis metabólica.

Primero, debe ocurrir un aumento inicial en la $[\text{HCO}_3^-]$ en plasma causada por pérdida de hidrógeno en las secreciones gastrointestinales o la orina, movimiento de hidrógeno hacia las células, administración de alcalinos o alcalosis por contracción. Segundo, debe existir uno de tres factores (en ausencia de insuficiencia renal avanzada) para mantener la $[\text{HCO}_3^-]$ alta una vez que ha terminado el evento inicial: depleción real del volumen circulante, depleción de cloruro e hipocloremia o hipocalemia.

Depleción real del volumen Tanto la reducción en la velocidad de filtración glomerular (VFG) como la avidez por sodio asociada con la hipovolemia limitan la excreción de bicarbonato de sodio. La mayoría del bicarbonato se reabsorbe en el túbulo proximal [*ver figura 2*]. Un estímulo importante para la mayor reabsorción en este segmento de la nefrona es la mayor actividad de la compuerta Na^+-H^+ en las membranas de las células tubulares. La contracción del volumen promueve el intercambio de Na^+-H^+ en este segmento de la nefrona, en parte por liberación de angiotensina II. Los iones hidrógeno secretados hacia la luz se combinan con el bicarbonato filtrado, causando una mayor tasa de transporte inverso hacia las células tubulares. Una cantidad aún mayor de bicarbonato regresa a la sangre venosa a nivel de los túbulos colectores, en parte por la influencia del aldosteronismo secundario.

Depleción de cloruro El vómito y el tratamiento con diuréticos se asocian con pérdida tanto de hidrógeno como de cloruro. La depleción de cloruro puede promover la regeneración de bicarbonato y disminuir su secreción distal.³⁰ La generación de bicarbonato en las células intercaladas alfa en el túbulo colector cortical está mediada por secreción de iones hidrógeno a través de bombas H^+-ATPasa en la membrana luminal [*ver figura 6*]. Se requiere de cosecreción pasiva de cloruro para mantener la electroneutralidad cuando el bicarbonato intracelular regresa a la circulación sistémica.

Por el contrario, las células intercaladas beta en el túbulo colector cortical (que aumentan en número cuando se desarrolla alcalosis metabólica) son capaces de secretar bicarbonato en forma directa al revertir la localización de los transportadores [*ver figura 6*]. Por lo tanto los sistemas de intercambio $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$ se localizan en la membrana luminal, causando secreción de bicarbonato hacia la luz tubular. Las bombas de H^+-ATPasa se localizan en la membrana basolateral. Aunque la actividad de estas células aumenta en forma apropiada por la alcalemia en un intento por excretar el exceso de bicarbonato, la caída asociada en la concentración tubular de cloruro disminuye el gradiente favorable para el ingreso de cloruro, disminuyendo así la secreción de bicarbonato.

Hipocalemia La hipocalemia aumenta en forma directa la reabsorción de bicarbonato por lo menos por dos mecanismos diferentes. Primero, la caída en la $[\text{K}^+]$ en plasma desplaza potasio de las células e hidrógeno hacia su interior. La acidosis intracelular resultante estimula la secreción de hidrógeno y la reabsorción de bicarbonato en los túbulos

proximales y colectores.

Segundo, la secreción distal de hidrógeno y potasio está mediada por un intercambio por sodio en la luz [ver figura 6]. En estado de depleción de potasio la velocidad de secreción de hidrógeno que se intercambia por sodio aumenta. Como resultado, la hipocalcemia y el hiperaldosteronismo, que estimulan la secreción de iones hidrógeno, pueden tener un efecto potenciador en el desarrollo y mantenimiento de la alcalosis metabólica.³¹

Diagnóstico

El diagnóstico de la alcalosis metabólica suele ser evidente por la historia de vómito del paciente o administración de diuréticos. Sin embargo, en algunos casos la causa no es aparente. En estas circunstancias el diagnóstico más probable es vómito subrepticio causado por un trastorno de la alimentación, uso de diuréticos o una de las causas del exceso de mineralocorticoides (como aldosteronismo primario). Los primeros dos factores inducen depleción eficaz de volumen, mientras que el aldosteronismo suele asociarse con expansión leve de volumen como resultado del efecto estimulador de la aldosterona sobre la reabsorción renal de sodio.

Concentraciones urinarias de sodio y cloruro La medición de la concentración de sodio en una muestra de orina aleatoria (U_{Na}) se usa en muchas condiciones para distinguir entre la depleción de volumen ($U_{Na} < 20$ mEq/L) y la euvolemia ($U_{Na} > 40$ mEq/L). Sin embargo, la alcalosis metabólica es una de las condiciones en las que la depleción de volumen puede no causar una U_{Na} baja. La capacidad para retener sodio en estos casos puede ser antagonizada por la necesidad de excretar bicarbonato (como sal de sodio) en un intento por corregir la alcalosis.

Es más probable que ocurra pérdida de sodio durante los primeros días del vómito, cuando la $[HCO_3^-]$ en plasma y, por lo tanto, el bicarbonato filtrado están aumentados. En las fases iniciales la capacidad para aumentar la reabsorción de bicarbonato no se ha establecido. Los efectos netos son una U_{Na} alta, alta concentración de potasio en orina y un pH urinario mayor de 7.0 causado por la bicarbonaturia.

Como resultado, la U_{Na} no es necesariamente un reflejo exacto del estado volumétrico del paciente en la alcalosis metabólica. La presencia de hipovolemia subyacente puede detectarse en forma más exacta al encontrar una concentración urinaria de cloruro de menos de 25 mEq/L. La conservación adecuada de cloruro es causada tanto por depleción de volumen como por hipocloremia inducida por pérdidas de cloruro en las secreciones gástricas. Sin embargo, la concentración de cloruro en la orina puede estar inapropiadamente elevada si existe un defecto en la reabsorción de cloruro. Este tipo de defectos ocurre con más frecuencia en pacientes que reciben tratamiento diurético y es

temporal, ya que el cloruro se conserva en forma apropiada una vez que cesa el efecto del fármaco. Por lo tanto, en los pacientes con alcalosis metabólica causada por vómito la concentración de cloruro en la orina es típicamente baja y es mayor cuando se administran diuréticos. En ambas circunstancias la U_{Na} puede estar elevada.

Síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman El síndrome de Bartter es un trastorno raro que causa alcalosis metabólica hipocalémica. Debido a que la U_{Na} y la concentración de cloruro en orina suelen ser mayores de 25 mEq/L, el uso subrepticio de diuréticos es el principal trastorno a considerar en el diagnóstico diferencial. El síndrome de Bartter clásico suele presentarse a inicios de la vida y puede asociarse con retraso mental y del crecimiento. El espectro de datos, incluyendo hipercalciuria, es compatible con un defecto primario en la reabsorción de cloruro de sodio en la porción gruesa medular de la rama ascendente del asa de Henle.³²

El síndrome de Gitelman es una condición más benigna que puede heredarse pero puede no diagnosticarse hasta finales de la niñez o incluso la edad adulta. A diferencia de los pacientes con síndrome de Bartter, que tienen un defecto en la capacidad de concentración urinaria (se requiere de la función normal del asa de Henle para generar un gradiente intersticial osmótico alto), los pacientes con síndrome de Gitelman pueden tener capacidad de concentración urinaria normal e hipocalciuria. Este dato sugiere que el defecto puede residir en el túbulo distal.³³ El síndrome de Bartter y el síndrome de Gitelman se diagnostican solo después de haber excluido una causa mucho más común, el uso de diuréticos.

Tratamiento

En los pacientes con depleción real de volumen causada por vómito, succión nasogástrica, adenomas vellosos o tratamiento diurético, la alcalosis metabólica puede corregirse por la administración de cloruro de sodio.³⁴ El aumento resultante en la excreción de bicarbonato de sodio es causado por dos eventos principales que ocurren en los túbulos colectores³⁵ (menor generación de bicarbonato y aumento en su secreción), así como por una reducción en la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal. La administración de cloruro de potasio a los pacientes con hipocalemia concomitante contribuye también a la corrección de la alcalemia.

Estados edematosos El tratamiento es diferente para los pacientes que tienen edema causado por insuficiencia cardíaca, cor pulmonale o enfermedad hepática avanzada. En estos trastornos el cloruro de sodio está contraindicado porque aumenta el grado de edema. La administración del inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida, puede ser especialmente eficaz. Este fármaco inhibe en forma preferencial la reabsorción tubular proximal de bicarbonato de sodio, corrigiendo así tanto la alcalosis como la sobrecarga de

líquido.

Un efecto adverso potencial del tratamiento con un inhibidor de la anhidrasa carbónica es el desarrollo o empeoramiento de la hipocalemia. Aunque la hipocalemia puede tratarse con suplementos de potasio, un enfoque alternativo consiste en administrar un diurético ahorrador de potasio (v.gr., espironolactona) en lugar de un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Los diuréticos ahorradores de potasio alteran la reabsorción de sodio en los túbulos colectores y, como resultado, limitan aún más la secreción de potasio e hidrógeno [ver figura 6]. En los pacientes con hepatopatía avanzada la espironolactona puede ser el diurético más eficaz. En raras ocasiones la alcalosis metabólica puede ser tan severa que se requiere de la administración de ácido clorhídrico por una vena central o de diálisis³⁶ para corregir el problema.

Síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman El defecto tubular en los pacientes con síndrome de Bartter o síndrome de Gitelman no puede corregirse. Como resultado, el tratamiento está dirigido a minimizar las alteraciones de electrolitos y metabólicas. La combinación de un AINE (porque los niveles de prostaglandinas están aumentados en forma secundaria) y un diurético ahorrador de potasio puede mejorar la concentración plasmática de potasio y revertir en gran parte la alcalosis metabólica.³⁷ Sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren de suplementos continuos de potasio y magnesio por vía oral porque el tratamiento farmacológico rara vez es totalmente eficaz.

ACIDOSIS Y ALCALOSIS RESPIRATORIA

La ventilación alveolar proporciona el oxígeno necesario para el metabolismo oxidativo y elimina el bióxido de carbono producido por estos procesos metabólicos. Por lo tanto es adecuado que el principal estímulo fisiológico de la respiración sea la reducción en la PaO_2 (denominada hipoxemia) y el aumento en la $PaCO_2$. El bióxido de carbono estimula la ventilación principalmente en las áreas quimiosensibles del centro respiratorio localizado en la médula que responden a los cambios en el pH del intersticio cerebral causados por el bióxido de carbono. Por el contrario, el aumento de la ventilación mediado por la hipoxia depende principalmente de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos, que están localizados cerca de la bifurcación de las arterias carótidas. Diversos padecimientos pueden ser responsables de la acidosis y alcalosis respiratorias aguda y crónica [ver tablas 7 y 8].

Tabla 7 Causas de acidosis respiratoria

<i>Causas</i>	<i>Ejemplo</i>
Supresión del centro respiratorio de la médula	Medicamentos sedantes. Administración de oxígeno en la enfermedad pulmonar crónica. Apnea del sueño(también causada por obesidad extrema) Lesiones del sistema nervioso central (poco frecuentes). Paro cardiopulmonar
Disminución de la función de hipocalcemia	Aguda • Debilidad muscular o parálisis (miastenia gravis, parálisis periodica, aminoglucósidos de intraperitoneales, síndrome Guillain Barré, botulismo, grave, hipofosfatemia los músculos respiratorios grave). Crónica • Debilidad muscular: poliomielitis, esclerosis lateral amiotrófica mixedema • Xifoescoliosis
Obstrucción de las vías respiratorias superiores	Aspiración de un cuerpo extraño o vómito Obstrucción en la apnea del sueño Laringoespasmo
Alteraciones que afectan el intercambio de gases en el pulmón	Agudas • Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto • Edema cardiopulmonar agudo • Asma o neumonía graves • Neumotórax o hemotórax Crónicas • Enfermedades pulmonares obstructivas
Ventilación mecánica inadecuada	

Tabla 8 Causas de alcalosis respiratoria

<i>Causa</i>	<i>Ejemplo</i>
Hipoxemia	Enfermedad pulmonar: neumonía, embolia, edema, fibrosis intersticial Insuficiencia cardíaca congestiva Anemia grave Exposición a altitud elevada
Estímulo directo del centro respiratorio de la médula	Síndrome de hiperventilación Encefalopatía hepática Sepsis por gram negativos Intoxicación por salicilatos* Poscorrección de acidosis metabólica Embarazo (i.e., aumento de progesterona) Padecimientos neurológicos (enfermedad cerebrovascular, tumores pontinos).
Ventilación mecánica excesiva	

* La alcalosis respiratoria es el trastorno inicial, aunque después se desarrolla acidosis metabólica si la intoxicación es grave.

Manifestaciones clínicas

La acidosis respiratoria grave puede causar diversas alteraciones neurológicas. Los síntomas iniciales incluyen cefalea, visión borrosa, inquietud y ansiedad, que pueden progresar a temblor, asterixis, delirio y un estado de somnolencia, llamado narcosis por bióxido de carbono. Algunas de estas manifestaciones, incluyendo el papiledema, son causadas por el aumento en la circulación sanguínea cerebral inducido por la acidemia. En general, estos signos parecen resultar de la reducción en el pH del líquido cefalorraquídeo y no de cambios en el pH arterial o de la PaCO_2 .

Los síntomas producidos por la alcalosis respiratoria se relacionan con mayor irritabilidad de los sistemas nerviosos central y periférico e incluyen sensación de cabeza ligera, alteración de la conciencia, parestesias de las extremidades y del área peribucal, calambres, espasmo carpopedal (indistinguible del causado por hipocalcemia) y síncope. En los pacientes graves pueden ocurrir diversas arritmias. Se piensa que estas alteraciones se relacionan con la capacidad de la alcalosis para reducir la circulación sanguínea cerebral y

aumentar la excitabilidad de la membrana. La disminución en el calcio o magnesio ionizados también contribuye a la excitabilidad de la membrana.

Tratamiento

Por lo general, la acidosis respiratoria aguda es consecuencia de una falla respiratoria, por lo que está indicado el tratamiento, pudiendo requerir el paciente ventilación mecánica. Por el contrario, el tratamiento de la alcalemia respiratoria suele no ser necesario, y la evaluación del paciente debe dirigirse a establecer el diagnóstico y corregir la causa subyacente.

Trastornos del potasio plasmático

El potasio es el principal catión intracelular. Solo alrededor del 2 por ciento del potasio corporal se localiza en el espacio extracelular, en donde su concentración (3.5 a 5.0 mEq/L) es mucho menor que en el interior de las células (123 a 140 mEq/L). Esta diferencia de concentración es mantenida por la bomba ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, que transporta en forma activa iones sodio hacia el exterior y iones potasio hacia el interior en la mayor parte de las células. A pesar de la relativamente pequeña cantidad de potasio extracelular, los cambios discretos en su concentración pueden tener efectos importantes sobre la contracción muscular y la conducción nerviosa porque la diferencia en la concentración de potasio intra y extracelular es el principal determinante de la excitabilidad de la membrana.

HOMEOSTASIS DEL POTASIO

La ingesta dietética de potasio varía entre 40 y 120 mEq/día en los Estados Unidos. En condiciones normales, alrededor del 90 por ciento del potasio ingerido se excreta por la orina y el resto se elimina en las heces. Aunque las pérdidas de potasio gastrointestinales aumentan en los pacientes con insuficiencia renal, el significado de esta adaptación no es clara aún.³⁸

Después de la administración de una carga de potasio oral o intravenosa, sólo alrededor del 50 por ciento del potasio aparece en la orina durante las primeras 4 horas. Podría ocurrir hipercalemia potencialmente grave si el resto del potasio se localiza en el líquido extracelular, porque este volumen es sólo de 14 L en el varón de 70 kg. El transporte de la mayor parte de este potasio hacia el interior de las células antes de su excreción en la orina disminuye el riesgo de aumento en la concentración plasmática de este ión.

Los dos factores principales que intervienen en el transporte de potasio hacia el interior de las células son la insulina y la estimulación adrenérgica β_2 . La insulina estimula a la bomba ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, aumentando la velocidad de entrada de potasio. En forma

semejante, la activación de los receptores adrenérgicos β_2 promueve el movimiento de potasio del plasma hacia las células. La aldosterona es la hormona que influye más en la secreción de potasio por las superficies epiteliales, incluyendo la secreción por las células epiteliales del túbulo renal. Al parecer la aldosterona es menos importante en el transporte de potasio en otro tipo de células.

Regulación renal de la secreción de potasio

El potasio se filtra en forma libre por el glomérulo, por lo que la concentración de iones que entran al túbulo proximal es de alrededor de 4 mEq/L, idéntica a la $[K^+]$ en plasma. Para el momento en que el filtrado glomerular alcanza el túbulo distal, el 90 por ciento del potasio filtrado se ha reabsorbido. Por lo tanto, la excreción renal de potasio ocurre casi en forma exclusiva por secreción en el túbulo colector.³⁹

La secreción de potasio en el túbulo colector se lleva a cabo en las células principales [ver figura 3]. El movimiento de los iones potasio de la célula tubular hacia la luz es controlada por (1) la ingesta de potasio en la dieta, (2) la reabsorción de sodio inducida por aldosterona, que genera un gradiente eléctrico negativo, permitiendo que el potasio pase hacia la luz, y (3) el flujo urinario distal, que mantiene un mayor gradiente de concentración entre la célula tubular y la luz al eliminar el potasio secretado.

La aldosterona producida en las glándulas suprarrenales entra a la célula principal a través de la superficie antiluminal o capilar. Una vez dentro, la hormona se fija a receptores que aumentan el número de canales abiertos de sodio en la membrana luminal de la célula. También aumenta el número y actividad de la bomba ATPasa de Na^+-K^+ en la membrana celular. El aumento subsecuente en el potasio celular ocasiona su secreción hacia la luz del túbulo colector a favor de un gradiente de concentración y electroquímico.

En casos de disminución de potasio, la secreción por las células principales se reduce (siempre y cuando el riñón no sea el sitio de pérdida del ión), y se estimula su reabsorción. Este último proceso ocurre en las células intercaladas adyacentes [ver figura 3].

HIPOCALEMIA

Etiología

La hipocalemia, que puede definirse como una $[K^+]$ en plasma menor de 3.5 mEq/L, puede ser causada por baja ingesta, desplazamiento de potasio hacia las células o pérdida de potasio del organismo. En la mayor parte de los individuos las pérdidas de potasio a través del tubo digestivo, piel o riñones son las responsables de la reducción en la $[K^+]$ en plasma.

Baja ingesta de potasio La depleción de potasio causada por ingesta inadecuada es rara

porque el potasio es abundante en la mayoría de los alimentos. Aún más, si la ingesta disminuye, las pérdidas urinarias e intestinales pueden reducirse a menos de 15 mEq/día.

Sin embargo, en algunas zonas rurales dos factores dietéticos pueden combinarse para producir depleción de potasio. Primero, la ingesta de potasio puede ser sólo de 25 mEq/día en esta población, en parte porque los alimentos que contienen potasio son relativamente caros. Segundo, la ingesta crónica de arcilla, que no es rara en zonas rurales del sureste de los Estados Unidos, fija el potasio en el intestino, limitando su absorción.

Distribución alterada de potasio Incluso en presencia de reservas normales de potasio en el organismo, varios padecimientos pueden causar transporte de potasio hacia el interior de las células y así disminuir la $[K^+]$ en plasma.

Tabla 9 Alteraciones asociadas con hipocalemia

<i>Mecanismo</i>	<i>Trastorno</i>
Ingesta inadecuada de potasio	Bajo contenido en la dieta Ingestión de arcilla
Traslocación celular de potasio	Alcalosis metabólica y, en menor grado, respiratoria aguda Estimulación adrenérgica beta₂, (infarto del miocardio, delirium tremens) Administración de insulina (o de glucosa en pacientes no diabéticos) Aumento en la proliferación celular durante el tratamiento de la anemia megaloblástica Parálisis periódica hipocalémica Hipotermia Intoxicación con bario Toxicidad por teofilina (puede ser causada por movimientos inducidos por insulina o catecolaminas)
Pérdida de potasio del organismo	Pérdidas extrarrenales • Gastrointestinales (i.e., diarrea) Piel • Suduración profusa • Quemaduras extensas Pérdidas renales • Presión arterial normal ◦ Diuréticos ◦ Vómito o succión nasogástrica* ◦ Hipomagnesemia ◦ Aniones no reabsorbibles (penicilinas en dosis altas) ◦ Levodopa ◦ Padecimientos tubulares: ATR tipo 1 clásica, síndrome de Bartter, medicamentos (cisplatino, aminoglucósidos, anfotericina B) y lisozimuria (en leucemias). Hipertensión con aumento en la actividad de mineral ocorticoides • Actividad de renina plasmática baja: hiperaldosteronismo primario e ingestión de orozus • Actividad de renina plasmática normal o alta: estenosis de la arteria renal, hipertensión maligna y síndrome de Cushing

* Las pérdidas gástricas también contribuyen, pero son menores

La alcalosis metabólica, y en mucho menor grado la alcalosis respiratoria aguda, pueden asociarse con hipocalemia. El principal mecanismo en este caso es la transferencia de iones hidrógeno hacia el exterior de las células como parte de una respuesta de neutralización que minimiza el aumento en el pH extracelular, y la neutralidad eléctrica se mantiene en parte por la entrada de potasio a las células. La relación entre el grado de hipocalemia y el aumento en el pH sanguíneo varía mucho. La pérdida de potasio del organismo participa también en la hipocalemia observada en la alcalosis metabólica causada por vómito o uso de diuréticos.

Un exceso de catecolaminas, como el que ocurre durante un infarto al miocardio o el delirium tremens, puede causar desplazamiento agudo de potasio hacia el intracelular, que es causado por el estímulo de los receptores adrenérgicos β_2 . Este fenómeno, por el que la epinefrina puede convertir a la hipocalemia leve en grave, puede contribuir a la aparente mayor mortalidad coronaria observada en estudios de pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo e hipertensión leve que han sido tratados con diuréticos tiacídicos. La estimulación beta adrenérgica con terbutalina usada en la labor pretérmino también puede reducir la $[K^+]$ en plasma a menos de lo normal.⁴⁰

Es típico que la $[K^+]$ disminuye durante la administración de insulina en pacientes con cetoacidosis diabética, a pesar de que su concentración sea normal o aumentada cuando se ve al paciente por vez primera. Este cambio es causado en parte por la transferencia (inducida por insulina) de potasio al interior de la célula. Puede ocurrir un problema parecido cuando se administra dextrosa por vía intravenosa. Por ejemplo, en un paciente hipocalémico, la administración de 20 mEq de potasio en 1 L de dextrosa y agua puede empeorar la hipocalemia en forma temporal y quizá causar arritmias cardíacas.

Entre las causas poco frecuentes de hipocalemia inducida por redistribución se incluyen la administración de ácido fólico o vitamina B_{12} en el tratamiento de las anemias megaloblásticas (en las que la rápida producción de células nuevas causa captación del potasio del líquido extracelular) y el envenenamiento con sales de bario (que bloquean los canales de la membrana celular que en condiciones normales permiten la salida de potasio de las células). Los pacientes sometidos a procedimientos radiográficos no tienen riesgo de esta última complicación porque el sulfato de bario que se utiliza en los estudios gastrointestinales no se absorbe hacia la circulación sistémica. La sobredosis grave de teofilina puede también causar hipocalemia por desplazamiento de potasio inducido por catecolaminas o por liberación de insulina inducida por glucosa. Se ha reportado un dato similar después de la intoxicación con cloroquina.⁴¹

La parálisis periódica hipocalémica es un padecimiento raro de causa desconocida que se caracteriza por episodios potencialmente fatales de debilidad o parálisis muscular causados por el movimiento súbito de potasio hacia el interior de las células.⁴² Los episodios agudos suelen ser precipitados por reposo después del ejercicio, estrés o una comida abundante en carbohidratos, eventos que suelen asociarse con mayor liberación de epinefrina o insulina.

El trastorno puede ser familiar y el gen anormal en la mayoría de los pacientes parece codificar la parte del canal del calcio en el músculo esquelético que es bloqueada por bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridina (v.gr., nifedipina).⁴³ Por el contrario, algunos pacientes con hipertiroidismo, en especial varones asiáticos, adquieren la enfermedad.⁴⁴ En estos pacientes el exceso de hormona tiroidea puede predisponer a episodios paralíticos al aumentar la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ en las células [ver adelante, Tratamiento].

Pérdida de potasio del organismo Lo más frecuente es que la hipocalemia sea causada por pérdida de potasio a través del tubo digestivo, piel o riñones.

El tubo digestivo puede ser un sitio importante de pérdida de potasio, sobre todo si existe vómito o diarrea. Sin embargo, la $[\text{K}^+]$ en las secreciones gástricas (5 a 10 mEq/L) es mucho menor que la de las secreciones intestinales, que puede ser hasta de 75 mEq/L. Como resultado, se requiere la pérdida de grandes volúmenes de secreciones gástricas para producir disminución importante en el potasio. La menor $[\text{K}^+]$ que se observa con el vómito es resultado principalmente de la mayor pérdida urinaria, más que de la pérdida gástrica (ver adelante).

En dos circunstancias puede observarse pérdida cutánea de potasio que cause hipocalemia: el ejercicio en un ambiente cálido y húmedo, y las quemaduras graves. Los individuos que realizan ejercicio físico intenso pueden perder hasta 10 L de sudor por día. Esto puede significar una pérdida importante de potasio a pesar de que la $[\text{K}^+]$ en el sudor es de sólo 5 mEq/L. Por el contrario, la $[\text{K}^+]$ del líquido que se pierde a través de la piel que sufre una quemadura extensa puede exceder con mucho la concentración plasmática, porque se destruyen los tejidos locales, lo que libera gran cantidad de potasio de las células.

La pérdida de potasio en la orina es más frecuente en los pacientes que o están vomitando o reciben tratamiento con diuréticos. La depleción de volumen extracelular aumenta la liberación de aldosterona, causando un mayor intercambio de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en el túbulo colector [ver figura 3]. El hiperaldosteronismo por sí solo es insuficiente para aumentar la excreción de potasio, y debe conservarse la diuresis distal para que el potasio secretado se elimine. Se conserva el flujo urinario distal cuando existe vómito o acción de un diurético porque parte del sodio y agua escapan a la reabsorción en el túbulo proximal; los diuréticos inhiben la reabsorción de agua y sodio en el asa de Henle o el túbulo distal, mientras que la

mayor carga de bicarbonato que existe durante el vómito persistente permite que el sodio y agua escapen a la reabsorción en el túbulo proximal. Este último mecanismo explica también la hipocalcemia que se observa con las dosis altas de penicilina porque ésta, al igual que el bicarbonato, es un anión no reabsorbible. La inhibición directa de la reabsorción de potasio contribuye también a la hipocalcemia que se observa con los diuréticos de asa.

Hasta el 40 por ciento de los pacientes hipocalémicos tienen hipomagnesemia. En ocasiones la alteración que causó la pérdida de potasio, como el tratamiento diurético o con cisplatino, es responsable de la menor reabsorción de magnesio. Sin embargo, los estudios han demostrado que la depleción de potasio casi nunca puede corregirse sin restablecer el equilibrio del magnesio.⁴⁵ Esto parece ser porque el magnesio puede actuar como un bloqueador de los canales de potasio; por ejemplo, en el asa de Henle el potasio puede escapar a través de las membranas celulares hacia la luz tubular cuando los niveles de magnesio están bajos, contribuyendo así a las pérdidas urinarias.

Varias causas menos frecuentes de disfunción tubular pueden también causar pérdidas urinarias de potasio. Entre estas se incluyen la ATR tipo 1 (ver antes), medicamentos (v.gr., cisplatino, anfotericina B y aminoglucósidos), leucemia aguda y con menos frecuencia crónica, y la administración de levodopa. La menor reabsorción de sodio, que causa depleción de volumen, estimula la secreción de aldosterona y participa en muchos de estos padecimientos. Sin embargo, debe también pensarse en hiperaldosteronismo primario cuando se detecte pérdida no provocada de potasio en un paciente hipertenso.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas En la mayor parte de los casos, la hipocalcemia leve (con $[K^+]$ en plasma entre 3.0 a 3.5 mEq/L) no causa síntomas. Las principales alteraciones que acompañan a la deficiencia de potasio importante son consecuencia de cambios en las funciones cardiovascular, neuromuscular y renal. La toxicidad cardíaca se manifiesta por arritmias graves, que ocurren porque la hiperpolarización de la membrana de la célula miocárdica prolonga el periodo refractario y aumenta la propensión a arritmias por reentrada. Otros cambios electrocardiográficos de la hipocalcemia incluyen depresión de la onda T y ondas U prominentes [ver *figura 7*].

Figura 7
Cambios en el ECG por hipo o hipercalemia

La hiperpolarización también retrasa la conducción nerviosa y la contracción muscular, lo que puede contribuir a la debilidad muscular, calambres y parestesias, aunque estos

síntomas suelen no presentarse hasta que la $[K^+]$ en plasma es menor de 2.5 mEq/L. Cuando es grave, la hipocalcemia puede deteriorar la función de los músculos respiratorios, provocando hipoventilación. Debido a que el potasio ocasiona, en condiciones normales, vasodilatación en respuesta a la contracción muscular, la hipocalcemia grave puede también causar rabdomiolisis.

Las principales manifestaciones renales de la hipocalcemia son la poliuria, resultado del aumento en la sed, y la resistencia a la acción de la hormona antidiurética, a la que se le denomina diabetes insípida nefrogénica. El aumento en la sed es una respuesta apropiada a la poliuria, pero también es causada por estímulo directo del centro hipotalámico de la sed. La resistencia a la hormona antidiurética es causada por una reducción inducida por la hipocalcemia en el número de canales de agua en el túbulo colector.⁴⁶ La hipocalcemia crónica puede ocasionar nefritis intersticial crónica y deterioro de la filtración glomerular.

Cuando la hipocalcemia es grave ($[K^+]$ en plasma < 2 mEq/L), la capacidad de los túbulos renales de reabsorber sodio y cloruro puede alterarse. Esto puede causar depleción de volumen y pérdida de sodio y cloruro en la orina incluso en estados de menor perfusión renal. El mecanismo puede consistir en menor actividad de los transportadores tubulares de cloruro, muchos de los cuáles facilitan también la reabsorción de sodio.

Examen físico y pruebas de laboratorio La historia clínica y el examen físico suelen casi siempre sugerir el diagnóstico en el paciente con hipocalcemia. La excreción de más de 30 mEq de potasio al día indica cierta pérdida renal de potasio. Los enfermos con pérdidas extrarrenales excretan menos potasio al día, lo mismo que los pacientes que han suspendido el tratamiento con diuréticos.

Una vez que se ha medido la excreción de potasio en orina, deben considerarse las siguientes probabilidades diagnósticas en el paciente con hipocalcemia de origen incierto:

1. En un paciente asintomático, la acidosis metabólica con una baja excreción urinaria de potasio sugieren pérdidas gastrointestinales bajas por diarrea, abuso de laxantes o adenomas vellosos.
2. La acidosis metabólica con pérdida renal de potasio suele ser causada por cetoacidosis diabética o ATR tipo 1 (ver antes).
3. La alcalosis metabólica con baja excreción urinaria de potasio se debe a vómito subrepticio (fase tardía) o uso de diuréticos (en el que la muestra de orina se obtuvo después de que se eliminó el efecto del diurético).
4. La alcalosis metabólica con pérdida de potasio y una presión arterial normal suele ser causada por vómito subrepticio (fase inicial), uso de diuréticos o síndrome de Bartter. En

estos casos la medición de la concentración de cloruro en la orina es útil porque en los pacientes que han vomitado es baja, mientras que la U_{Na} y la excreción urinaria de potasio es relativamente alta. Este diagnóstico puede determinarse al lado de la cama del paciente a partir del pH de la orina, que debe ser de 7.0 o mayor si existe bicarbonaturia significativa.

5. La alcalosis metabólica con pérdida de potasio e hipertensión sugiere uso subrepticio de diuréticos en un paciente con hipertensión subyacente, hipertensión renovascular, hipertensión maligna o aldosteronismo primario.

Tratamiento

En la mayoría de los pacientes está indicado normalizar la $[K^+]$ en plasma, aunque los métodos y la cantidad y vía de la administración del potasio varían mucho. En ausencia de factores que causen desplazamientos transcelulares de potasio, existe una relación más o menos predecible entre el grado de hipocalcemia y la magnitud de depleción de potasio en el organismo. Por cada 1 mEq/L de disminución en la $[K^+]$ en plasma, las reservas de potasio disminuyen en 200 a 400 mEq, hasta que la $[K^+]$ plasmática cae por debajo de 2.0 mEq/L. En este momento el déficit corporal total puede ser mayor de 1,000 mEq.

Con el reemplazo oral y parenteral, el potasio entra al plasma antes de ser transferido a las células. En consecuencia, los suplementos de potasio, sobre todo cuando se administran por vía intravenosa, se asocian con riesgo de hipercalemia si la dosis es demasiado grande o la velocidad de administración excesiva. Por lo tanto, si es posible, es mejor administrar el potasio por vía oral.

El reemplazo oral de potasio por medio de alimentos ricos en este elemento puede ser eficaz cuando existen acidosis metabólica o insuficiencia renal. Por el contrario, el potasio de la dieta no corrige la deficiencia que ocurre en la alcalosis metabólica porque en la mayor parte de los alimentos el potasio está unido en forma débil a aniones poco reabsorbibles, como el fosfato.⁴⁷ Por ejemplo, en el caso de la alcalosis metabólica causada por diuréticos, se requieren sales de cloruro, como cloruro de potasio, para restablecer el déficit.

El potasio puede también administrarse por vía intravenosa a través de una vena periférica en concentraciones hasta de 40 mEq/L. Las concentraciones más altas pueden causar flebitis, y deben infundirse sólo en venas de gran calibre, como la subclavia o la femoral. Excepto en algunos casos, como en el de hipocalcemia grave con arritmias intratables, la velocidad de administración no debe ser mayor de 20 a 40 mEq/hr, aunque se han usado dosis tan altas como 100 mEq/h en pacientes seleccionados con parálisis o arritmias graves.⁴⁸ Deben evitarse las soluciones que contienen glucosa porque la estimulación de la insulina puede introducir potasio a las células, aumentando la hipocalcemia.

Para pacientes que reciben diuréticos por hipertensión arterial existen varias alternativas

para corregir la hipocalcemia sin utilizar suplementos de cloruro de potasio. Debido a que el cumplimiento del paciente disminuye cuando se aumentan los medicamentos prescritos (incluyendo los suplementos de potasio), debe intentarse primero la disminución de la dosis de diurético (a 12.5 mg de hidroclorotiacida, por ejemplo) o la sustitución con un agente alternativo.

Los individuos edematosos o con hiperaldosteronismo primario que también desarrollan hipocalcemia pueden ser tratados con diuréticos ahorradores de potasio (amiloride o espironolactona) hasta que pueda establecerse un tratamiento definitivo (v.gr., la extirpación quirúrgica del adenoma suprarrenal en el hiperaldosteronismo).

En los pacientes con parálisis periódica hipocalémica [*ver antes*, Alteración en la distribución del potasio], la administración de cloruro de potasio puede abortar los ataques agudos en minutos. Cuando existe, debe tratarse el hipertiroidismo, y la administración de un bloqueador beta adrenérgico no selectivo (como propranolol) puede prevenir los episodios en pacientes con la forma familiar del padecimiento.

HIPERCALEMIA

La hipercalcemia es un trastorno electrolítico frecuente. Debido a que gran cantidad de medicamentos de uso común pueden interferir con la homeostasis del potasio, es frecuente que la hipercalcemia sea iatrogénica y, por tanto, previsible. La hipercalcemia severa se asocia con alteración en la función neuromuscular o cardíaca.

Etiología

La hipercalcemia puede ser causada por ingesta excesiva, mayor liberación de las células o disminución de la excreción renal [*ver tabla 10*].

Tabla 10 Causas de hipercalemia

<i>Causa</i>	<i>Ejemplo</i>
Seudohipercalemia	Hemólisis traumática durante la toma de la muestra Trombocitosis Leucocitosis importante
Aumento en la ingesta de potasio*	Aumento en el potasio de la dieta Aumento en la ingesta de medicamentos que contengan potasio Mayor liberación de potasio endógeno(como en la rabdomiolisis)
Mayor liberación celular	Deficiencias de insulina Bloqueo adrenérgico beta Acidosis metabólica aguda Destrucción celular • Rabdomiolisis • Traumatismos o infección con formación de abscesos • Síndrome de lisis tumoral despues de la quimioterapia Ejercicio intenso (temporal, desaparece con el reposo) Intoxicación masiva con glucósidos cardiacos (i.e.digoxina) Succinilcolina Infusión de arginina Parálisis periódica hipercalemica
Menor excreción renal de potasio	Insuficiencia renal oligúrica Depleción importante de volumen (enfermedades prerrenales) ATR tipo 4 ATR tipo 1 hipercalemica (<i>ver tabla 3</i>)

* La hipercalemia persistente que se asocia con aumento de la indigesta casi siempre se acompaña de una menor excreción renal.

Aumento en la ingesta El aumento en la $[K^+]$ en plasma que ocurre después de una carga oral o intravenosa de potasio depende de cuatro factores: la cantidad de potasio administrado, la posibilidad de que parte del exceso de potasio entre a las células, la

excreción urinaria y la concentración previa de potasio ingerido (un proceso denominado adaptación). El aumento en la $[K^+]$ es mínima si la ingesta es lenta, porque en este caso la excreción renal, y quizá la entrada a las células, es más eficaz. El aumento en la aldosterona y en la actividad de la ATPasa de Na^+-K^+ en el túbulo colector cortical tienen una función importante en este proceso. Incluso si no ha existido adaptación, el riñón excreta al final el exceso de potasio, aunque en forma más lenta. Por lo tanto, la hipercalemia causada por una carga súbita es transitoria, a menos que la excreción urinaria de potasio esté reducida en forma concomitante.

Mayor liberación de las células Tanto la deficiencia de insulina como el bloqueo adrenérgico β_2 pueden aumentar la $[K^+]$ en plasma. Por ejemplo, en pacientes con nefropatía terminal que están en hemodiálisis, el propranolol o el labetalol, pero no el bloqueador adrenérgico selectivo β_1 atenolol, pueden aumentar el potasio plasmático alrededor de 1 mEq/L.⁴⁹ Sin embargo, en dosis más altas el atenolol puede perder su efecto selectivo.

La elevación en la osmolaridad plasmática causa un movimiento osmótico de agua de las células hacia el líquido extracelular. Este evento se acompaña de movimiento de potasio desde las células, que ocurre por dos mecanismos. Primero, la pérdida de agua eleva la concentración celular de potasio, creando un gradiente favorable para la salida pasiva de potasio a través de los canales de potasio en la membrana celular. Segundo, las fuerzas de fricción entre el solvente (agua) y el soluto pueden provocar que el potasio sea transportado junto con el agua a través de los poros de agua de la membrana celular.

También se sabe que la acidemia aguda aumenta la $[K^+]$ en plasma al desplazar potasio de las células hacia el plasma. Es posible que este movimiento ocurra cuando se pierde bicarbonato en casos de diarrea y durante la infusión de ácidos. Por ejemplo, cuando se infunde HCl arginina, se intercambia potasio por arginina catiónica que penetra a las células. Sin embargo, este desplazamiento parece ser importante sólo en el caso de ácidos inorgánicos (ver antes). En comparación, la hipercalemia en la acidosis láctica es causada principalmente por destrucción celular, mientras que la hipercalemia en la cetoacidosis es ocasionada por deficiencia de insulina e hiperglucemia.

La destrucción tisular masiva que ocurre durante la rabdomiolisis, la formación de un absceso, la necrosis tisular (v.gr., infarto intestinal) o la quimioterapia en casos de leucemias o linfomas, libera potasio hacia el plasma. Causas menos frecuentes de aumento en la $[K^+]$ en plasma incluyen la intoxicación por glucósidos cardíacos (como resultado de la inhibición parcial de la ATPasa de Na^+-K^+), la succinilcolina (que despolariza la membrana celular y permite que el potasio abandone las células) y una forma rara de parálisis periódica hipercalémica.⁵⁰

Deterioro de la excreción renal El riñón, el principal sitio excretor del potasio, tiene una

gran capacidad para aumentar la velocidad de excreción cuando aumenta la $[K^+]$ en plasma. Por lo tanto, la hipercalcemia persistente casi siempre se asocia con cierto deterioro en la eliminación renal de este ión. Es frecuente que también esté alterada la secreción distal de iones hidrógeno, lo que causa una acidosis metabólica con brecha aniónica normal, debido a que el túbulo colector es el sitio en que se secretan tanto el potasio como los iones hidrógeno. La excreción renal de potasio puede alterarse en la insuficiencia renal oligoanúrica, la reducción de volumen arterial efectivo, el hipoaldosteronismo y la ATR tipo 1 hipercalémica.

La falla renal oligoanúrica disminuye, pero no suspende del todo, la excreción de potasio. Aunque la insuficiencia renal predispone a la retención de potasio, la excreción del potasio de la dieta suele conservarse en la insuficiencia renal crónica hasta que la VFG es menor de 5 a 10 ml/min. Aunque menos eficaz en la insuficiencia renal oligoanúrica, la excreción renal se mantiene porque la mayoría del potasio urinario deriva de secreción tubular y no de filtración glomerular.

Cuando disminuye el volumen arterial efectivo también se reduce el aporte de sodio y agua hacia el túbulo colector. La conservación de un aporte distal adecuado de sodio y agua es indispensable para que la excreción de potasio sea normal. Por ejemplo, el aporte distal está disminuido en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o con cirrosis. Tanto la disminución en la filtración glomerular como el aumento en la reabsorción proximal de sodio y agua, mediada en parte por angiotensina II, pueden contribuir en estas circunstancias. Aunque la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en estas condiciones, el aumento es limitado porque existe menos sodio disponible para su reabsorción. Aún más, el potasio secretado no se eliminará en forma total si la diuresis está muy disminuida.

La deficiencia o resistencia de aldosterona (i.e., ATR tipo 4) es responsable de la hipercalcemia en más del 75 a 85 por ciento de los casos en los que los pacientes tienen hipercalcemia persistente en ausencia de cualquier causa aparente, como insuficiencia renal avanzada, un medicamento agresor o administración de potasio.

El hipoaldosteronismo también se asocia con menor secreción de iones hidrógeno, que es causada en parte por alteración de la amoniogénesis en el túbulo proximal (causada a su vez por alcalosis intracelular inducida por la hipercalcemia). El resultado es menor aporte de amoníaco en los segmentos más distales de la nefrona.⁵¹ En consecuencia, la falta de amortiguadores suficientes en la orina influye en forma importante en la menor secreción de iones hidrógeno y explica porqué el pH urinario es característicamente ácido (< 5.3) en este padecimiento.

Varios trastornos causan ATR tipo 4 [ver *tabla 4*]. La ATR tipo 4 hiporreninémica es la forma más frecuente de esta alteración y ocurre principalmente en pacientes con

insuficiencia renal leve. Con frecuencia se asocia a nefropatía diabética o nefritis intersticial crónica. Los medicamentos como los AINE pueden también contribuir a este padecimiento.

La fisiopatología de la ATR tipo 4 en los pacientes hiporreninémicos no se conoce del todo. Es obvio que la menor producción de angiotensina II es importante porque el potasio y la angiotensina II son los principales estímulos fisiológicos para la liberación de aldosterona. Sin embargo, las evidencias sugieren que por lo menos algunos pacientes deben tener un defecto suprarrenal concomitante porque hay observaciones que indican que la glándula suprarrenal normal puede liberar angiotensina II.⁵² Se ha sugerido también que en algunos pacientes la reducción en la producción de aldosterona está causada por disminución en la prostaciclina, que en condiciones normales estimula la liberación de renina, o por aumento en el factor natriurético auricular, un péptido que inhibe en forma intensa tanto la liberación de renina como de aldosterona.

En otros casos de ATR tipo 4 el defecto en la síntesis y liberación de aldosterona parece confinarse a las glándulas suprarrenales. La heparina (o quizá su preservativo, el clorbutol) es un inhibidor potente de la producción de aldosterona, incluso cuando se administra por vía subcutánea en dosis bajas.⁵³ Por lo general, el uso de heparina no se asocia con hipercalemia porque la deficiencia moderada de aldosterona no es suficiente para causar retención importante de potasio en la mayoría de los pacientes que tienen una función renal normal. Sin embargo, puede ocurrir hipercalemia si existe nefropatía subyacente o si se administran al mismo tiempo otros agentes que alteren el sistema renina-angiotensina-aldosterona, como AINE o inhibidores de la ECA.

Debe analizarse la posibilidad de insuficiencia suprarrenal crónica (i.e., deficiencia tanto de aldosterona como de cortisol, también llamada enfermedad de Addison) antes de realizar el diagnóstico de deficiencia selectiva de aldosterona. Cuando existe insuficiencia suprarrenal crónica, el hipocorticismismo altera la excreción de agua, causando hiponatremia además de la hipercalemia causada por la deficiencia de aldosterona.

Aunque la ATR tipo 1 se asocia con hipocalemia (ver antes), algunos pacientes con deterioro de la secreción de iones hidrógeno por el túbulo colector no pueden secretar el potasio en forma normal, y sufren la llamada ATR tipo 1 hipercalémica. Este padecimiento se observa con más frecuencia asociado a obstrucción de las vías urinarias, pero puede ser causado también por daño túbulointersticial como el de la nefropatía de células falciformes, la nefritis lúpica o el rechazo de trasplante. Estos datos son causados por daño tanto a las células principales que secretan potasio como a las células intercaladas que secretan ácido. La ATR tipo 1 hipercalémica puede distinguirse de la tipo 4 por la orina persistentemente alcalina (pH >5.3) y por un nivel de aldosterona en plasma normal o aumentado [ver tabla 11].

Tabla 11 Evaluación del defecto renal en la hipercalemia

<i>Padecimiento</i>	<i>ph urinario</i>	<i>U_{Na} (mEq/L)</i>	<i>Aldosterona en plasma</i>
Insuficiencia renal	<5.3	>20	Normal o aumentada
Depleción importante de volumen	Variable	<20	Aumentada
ATR tipo 4	<5.3	>20	Baja*
ATR tipo 1 hipercalémica	>5.3	>20	Normal o aumentada

U_{Na} - concentración urinaria de sodio

*La concentración de aldosterona puede ser normal o alta en los estados de resistencia a la misma.

Por último, es importante recordar que los efectos de los medicamentos pueden limitar la secreción de potasio en forma directa. Es obvia la acción de los diuréticos ahorradores de potasio como el amiloride, triamtireno y espironolactona. Otro agente menos común es el trimetoprim-sulfametoxazol. El trimetoprim, combinado o solo, puede disminuir la secreción de potasio al bloquear el transporte de sodio de la luz tubular hacia la células del túbulo colector, en un mecanismo semejante al del amiloride.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas causados por la hipercalemia se relacionan con alteración en la transmisión neuromuscular. La facilidad de generar un potencial de acción (llamada excitabilidad de membrana) se relaciona tanto con la magnitud del potencial de reposo de membrana como con el estado de activación de los canales de sodio de la membrana; la apertura de estos canales causa difusión pasiva del sodio extracelular hacia las células, y es el primer paso en este proceso.

De acuerdo con la ecuación de Nernst, el potencial de reposo de membrana se relaciona con la concentración extracelular de potasio. La elevación en la $[K^+]$ en plasma (extracelular) disminuye esta relación y, por lo tanto, despolariza la membrana celular (i.e., hace al potencial de reposo de membrana menos electronegativo). Este cambio al inicio aumenta la excitabilidad de la membrana porque se requiere un estímulo despolarizante menor para

generar un potencial de acción. Sin embargo, la despolarización persistente inactiva los canales de sodio en la membrana, causando una reducción neta en la excitabilidad que puede manifestarse clínicamente por menor conducción cardíaca, debilidad muscular o parálisis.

En general, los síntomas severos de hipercalemia no ocurren hasta que la $[K^+]$ en plasma es mayor de 7.5 mEq/L. Sin embargo, existe gran variabilidad individual porque factores como la hipocalcemia y la acidosis metabólica pueden aumentar la toxicidad del exceso de potasio. Por lo tanto, está indicada la vigilancia cuidadosa del ECG y de la fuerza muscular para evaluar las consecuencias funcionales de la hipercalemia. Con una $[K^+]$ en plasma mayor de 7.5 a 8.0 mEq/L ocurre debilidad muscular severa o cambios en el ECG potencialmente fatales, que requieren tratamiento inmediato con prácticamente todas las modalidades disponibles [*ver adelante*, Tratamiento].

El aumento simétrico en el tamaño de la onda T es el primer cambio electrocardiográfico causado por la hipercalemia. Esta alteración es seguida por disminución del voltaje de la onda P y ensanchamiento de los complejos QRS [*ver figura 7*]. Si no se trata, la hipercalemia grave puede causar un patrón ECG sinusoidal, con una oscilación representada por un complejo QRS ancho y la onda complementaria, una onda T anormal. Los cambios ECG no suelen aparecer sino hasta que la $[K^+]$ en plasma es mayor a 6.5 mEq/L, y es más posible que se desarrollen cuando el potasio aumenta con rapidez. Sin embargo, no existe una relación predictiva entre la severidad de la alteración electrolítica y el patrón del ECG. En raros casos se han observado ECG sin cambio en pacientes con $[K^+]$ en plasma mayor a 9 mEq/L.

Las manifestaciones neuromusculares de la hipercalemia son inespecíficas. Los signos más tempranos consisten en parestesias y debilidad, que pueden progresar a parálisis que afecte los músculos respiratorios. Estos síntomas son semejantes a los observados en la hipocalcemia. Sin embargo, es típico que la función de los nervios craneanos permanezca normal.

Cuando la hipercalemia es constante la menor eliminación renal suele ser la causa [*ver tabla 10*]. Cuando se demuestra ATR tipo 4 debe medirse la concentración plasmática de cortisol para determinar si existe insuficiencia suprarrenal completa.

Seudohipercalemia

Debe pensarse en pseudohipercalemia cuando exista evidencia de hemólisis en la muestra de sangre o cuando la cuenta de plaquetas o leucocitos esté muy aumentada. A diferencia de la hipercalemia verdadera, que se asocia con alteración en la función neuromuscular o cardíaca (ver antes), la pseudohipercalemia no constituye un riesgo para el paciente.

En este trastorno la medición de $[K^+]$ en suero en el laboratorio clínico está aumentada por liberación de K durante la coagulación que ocurre después de obtenida la muestra de sangre. Se debe principalmente a hemólisis por obtención traumática, pero también ocurre cuando existe trombocitosis importante (cuenta de plaquetas $> 1,000\ 000/\mu l$) o leucocitosis (cuenta $> 100,000/\mu l$).

El diagnóstico de pseudohipercalemia se realiza demostrando que la $[K^+]$ es normal es una muestra de plasma no hemolizada; esta muestra se obtiene colocando la sangre en un tubo heparinizado, lo que evita que se coagule. No está indicado tratar la hipercalemia porque la $[K^+]$ in vivo (i.e., del plasma) es normal.

Tratamiento

En la hipercalemia verdadera, en especial cuando es severa ($[K^+]$ en plasma > 6.0 mEq/L) es obligatorio suspender todos los medicamentos que afecten en forma adversa el equilibrio del potasio. Estos incluyen los betabloqueadores no selectivos, los inhibidores de la ECA, los diuréticos ahorradores de potasio, los AINE y el trimetoprim. También deben evitarse los sustitutos de la sal, que contienen cloruro de potasio. Las personas con hipercalemia leve (potasio < 6.0 mEq/L) casi siempre pueden ser tratados en forma conservadora disminuyendo la ingesta de potasio a menos de 2 g/día y, si está indicado, añadiendo un diurético de asa.

El tratamiento activo para disminuir la $[K^+]$ en plasma o antagonizar los efectos del ión sobre la membrana celular debe comenzar cuando la $[K^+]$ en plasma aumente en forma súbita a 6.0 mEq/L o más, sobre todo si existen cambios ECG de hipercalemia. Existen varias opciones terapéuticas [*ver tabla 12*].

Tabla 12 Tratamiento de la hipercalemia	
Agente	Resultado
Calcio	Antagonismo de los efectos de la hipercalemia en la membrana
Infusión de glucosa (con insulina en los diabéticos) Bicarbonato de sodio hacia las células Agonista adrenérgicos β_2	Movimiento de potasio
Diuréticos de asa o tiazidas Resinas de intercambio catiónico Hemodiálisis o diálisis peritoneal del organismo	Eliminación de potasio

La infusión de calcio normaliza el ECG con gran rapidez. El aumento en la $[Ca^{2+}]$ eleva el umbral del potencial, normalizando así la excitabilidad de la membrana. Sin embargo, sólo debe administrarse calcio si existen manifestaciones en el ECG que puedan preceder a la fibrilación ventricular. Debido a que el calcio puede exacerbar o precipitar las arritmias inducidas por glucósidos cardíacos, sólo se empleará cuando sea realmente necesario y con gran cuidado en los pacientes que reciban digoxina u otros derivados de digital.

El calcio se administra por vía intravenosa como gluconato o sal cloruro (10 ml de gluconato de calcio al 10 por ciento durante 2 o 3 minutos, bajo vigilancia ECG). La normalización del ECG puede durar menos de 60 minutos, y este tratamiento no altera a la $[K^+]$ o las reservas corporales del mismo. En consecuencia, en forma simultánea deberán iniciarse medidas para disminuir la concentración plasmática y eliminar potasio del organismo.

El bicarbonato de sodio, la glucosa (con o sin insulina) y la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 , disminuyen la $[K^+]$ en plasma al favorecer la entrada de potasio del líquido extracelular a las células.⁵⁴ Al parecer el bicarbonato y los agonistas adrenérgicos β_2 son menos eficaces que la glucosa e insulina, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal avanzada.⁵⁵ Aún más, el bicarbonato no parece potencializar la acción hipocalémica de los agonistas adrenérgicos β_2 o de la glucosa e insulina, que son eficaces en este caso.⁵⁶

El efecto hipocalémico de la insulina se observa en 30 a 60 minutos y puede lograrse por la

administración simple de 25 g de glucosa por vía intravenosa, porque la infusión de glucosa estimula una rápida liberación de insulina. En forma alterna, pueden administrarse 6 a 8 unidades de insulina con esta carga de glucosa a los pacientes con diabetes, aunque este esquema puede causar hipoglucemia en los individuos normales. Independientemente del método que se emplee, debe tenerse cuidado para no producir una hiperglucemia grave con la infusión de glucosa, porque las glucemias altas pueden exacerbar la hipercalemia al desplazar agua, que contiene potasio, fuera del compartimiento intracelular y hacia el plasma.

Al igual que la administración de calcio, la administración de glucosa e insulina, bicarbonato y agonistas adrenérgicos β_2 , son medidas temporales porque las reservas corporales totales de potasio no disminuyen. Por lo tanto, se requieren medidas adicionales para asegurarse de que la $[K^+]$ en plasma no regresa a los niveles previos al tratamiento. En algunos pacientes, la reducción de la concentración de potasio en plasma con estos agentes poco antes de la diálisis puede causar menor eliminación dialítica de potasio, lo que podría asociarse con hipercalemia de rebote después de terminado el tratamiento dialítico.⁵⁷ El aumento de la diuresis con diuréticos puede ser útil, pero la insuficiencia renal suele limitar su eficacia. Puede administrarse poliestireno sulfonato sódico (Kayexalate), una resina de intercambio catiónico de Na^+-K^+ , en sorbitol (para causar diarrea) por vía oral o como un enema de retención, y este medicamento casi siempre es eficaz. En los casos de hipercalemia asintomática el poliestireno sulfonato sódico puede utilizarse como único tratamiento, aunque requiere de por lo menos 2 a 4 horas antes de que la $[K^+]$ en plasma comience a disminuir. En casos raros la resina se ha asociado con necrosis intestinal. Esta complicación seria tiende a ocurrir en el periodo posoperatorio temprano en pacientes quirúrgicos, aunque el mecanismo causal no se conoce del todo. Es posible que la naturaleza hipertónica de la solución dañe la mucosa intestinal.⁵⁸

Debe pensarse en realizar diálisis para los casos graves o rebeldes a tratamiento, sobre todo si existe insuficiencia renal terminal. Cuando está disponible, la hemodiálisis es preferible a la diálisis peritoneal en los casos agudos porque elimina el potasio con mucha mayor rapidez que la diálisis peritoneal.

Cuando la hipercalemia es crónica y no se controla en forma adecuada por dieta o diuréticos, puede ser útil el remplazo de aldosterona si se ha demostrado deficiencia. Sin embargo, debido a que su efecto puede tardar varios días en comenzar, no se emplea como único medicamento en el tratamiento de la hipercalemia aguda grave.

Reconocimientos

Figuras 2 a 6 Tom Moore.

Figuras 7 Los electrocardiogramas fueron proporcionados por el Dr. David Spodick, Profesor de Medicina en la University of Massachusetts Medical School, Worcester.

Bibliografía

1. Schoolwerth AC: Regulation of renal ammoniagenesis in metabolic acidosis. *Kidney Int* 40:961, 1991
2. Winter SD, Pearson R, Gabow PA, et al: The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 150:311, 1990 [PMID 2302006]
3. Vella A, Farrugia G: D-lactic acidosis: pathologic consequence of saprophytism. *Mayo Clin Proc* 73:451, 1998 [PMID 9581587]
4. Coronado BE, Opal SM, Yoburn DC: Antibiotic-induced lactic acidosis. *Ann Intern Med* 122:839, 1995
5. Kamel SK, Lin SH, Cheema-Dhadli S, et al: Prolonged total fasting: a feast for the integrative physiologist. *Kidney Int* 53:531, 1998 [PMID 9507196]
6. Venuto RC: Pigment-associated acute renal failure: is the water clearer 50 years later? *J Lab Clin Med* 119:452, 1992
7. Sweeney T, Beuchat C: Limitation of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids (editorial). *Am J Physiol* 264:R469, 1993 [PMID 8456999]
8. Jaber BL, Madias NE: Marked dilutional acidosis complicating management of right ventricular myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 30:561, 1997 [PMID 9328373]
9. Cruz DN, Huot SJ: Metabolic complications of urinary diversions: an overview. *Am J Med* 102:477, 1997 [PMID 9217645]

10. Newell KA, Bruce DS, Cronin DC, et al: Comparison of pancreas transplantation with portal venous and enteric exocrine drainage to the standard technique utilizing bladder drainage of exocrine secretions. *Transplantation* 62:1353, 1996 [PMID 8932284]
11. Levi M, McDonald LA, Preisig PA, et al: Chronic K depletion stimulates rat renal brush-border membrane Na-citrate cotransporter. *Am J Physiol* 261:F767, 1991 [PMID 1683169]
12. Dubose TD Jr, Good DW: Effects of chronic hyperkalemia on renal production and proximal tubular transport of ammonium in rats. *Am J Physiol* 260:F680, 1991 [PMID 2035655]
13. Graber M: A model of hyperkalemia produced by metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 22:436, 1993
14. Orchard CH, Cingolani HE: Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res* 28:1312, 1994 [PMID 7954638]
15. Cohen RD: Lactic acidosis: new perspectives on origins and treatment. *Diabetes Rev* 2:86, 1994
16. Alpern RJ, Sakhaee K: The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis* 29:291, 1997 [PMID 9016905]
17. Garibotto G, Russo R, Sofia A, et al: Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 45:1432, 1994 [PMID 8072256]
18. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, et al: Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 95:39, 1995
19. Graham KA, Reaich D, Channon SM, et al: Correction of acidosis in CAPD decreases whole-body protein degradation. *Kidney Int* 49:1396, 1996; erratum 51:1662, 1997

- 20.** Kette F, Weil MH, Gazmuri RJ: Buffer solutions may compromise cardiac resuscitation by reducing coronary perfusion pressure. *JAMA* 266:2121, 1991 [PMID 1920701]
- 21.** Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al: A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 327:1564, 1992 [PMID 1435883]
- 22.** Lebovitz HE: Diabetic ketoacidosis. *Lancet* 345:767, 1995
- 23.** Okuda Y, Adroge HJ, Field JB, et al: Counterproductive effects of sodium bicarbonate in ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:314, 1996 [PMID 8550770]
- 24.** Rother KI, Schwenk WF: Effect of rehydration fluid with 75 mmol/L of sodium on serum sodium concentration and serum osmolality in young patients with diabetic ketoacidosis. *Mayo Clin Proc* 69:1149, 1994 [PMID 7967775]
- 25.** Ori Y, Lee SG, Krieger NS, et al: Osteoblastic intracellular pH and calcium in metabolic and respiratory acidosis. *Kidney Int* 47:1790, 1995 [PMID 7643550]
- 26.** Abreo K, Adlakha A, Kilpatrick S, et al: The milk-alkali syndrome: a reversible form of acute renal failure. *Arch Intern Med* 153:1005, 1993 [PMID 8481062]
- 27.** Beall DP, Scofield RH: Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. *Medicine (Baltimore)* 74:89, 1995 [PMID 7891547]
- 28.** Hoglund P, Haila S, Socha J, et al: Mutations of the down-regulated adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 14:316, 1996 [PMID 8896562]
- 29.** Aichbichler BW, Zerr CH, Santa Ana CA, et al: Proton-pump inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhea. *N Engl J Med* 336:106, 1997 [PMID 8988888]
- 30.** Galla JH, Gifford JD, Luke RG, et al: Adaptations to chloride-depletion alkalosis. *Am J Physiol* 261:R771, 1991 [PMID 1928424]

31. Elam-Ong S, Kurtzman N, Sabatini S: Regulation of collecting tubule adenosine triphosphatases by aldosterone and potassium. *J Clin Invest* 91:2385, 1993
32. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, et al: Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13:183, 1996 [PMID 8640224]
33. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12:24, 1996 [PMID 8528245]
34. Adroque HJ, Madias NE: Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 338:107, 1998
35. Wesson D, Dolson G: Enhanced HCO_3 secretion by distal tubule contributes to Na Cl-induced correction of chronic alkalosis. *Am J Physiol* 264:F899, 1993 [PMID 8498543]
36. Gerhardt RE, Keothe JD, Glickman JD, et al: Acid dialysate correction of metabolic alkalosis in renal failure. *Am J Kidney Dis* 25:343, 1995 [PMID 7847364]
37. Colussi G, Rombola G, De Ferrari M, et al: Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 14:127, 1994 [PMID 8080005]
38. Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS: Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 107:548, 1994 [PMID 8039632]
39. Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Phillip LE: Potassium excretion: a story that is easy to digest. *J Am Soc Nephrol* 5:523, 1994
40. Braden GL, von Oeyen PT, Germain MJ, et al: Ritodrine- and terbutaline-induced hypokalemia in preterm labor: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 51:1867, 1997

41. Clemessy JL, Favier C, Borron SW, et al: Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet* 346:877, 1995 [PMID 7564673]
42. Fontaine B, Lapie P, Plassart E, et al: Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int* 49:9, 1996 [PMID 8770943]
43. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, et al: Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 77:863, 1994 [PMID 8004673]
44. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, et al: Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM* 89:463, 1996 [PMID 8758050]
45. Whang R, Whang D, Ryan M: Refractory potassium depletion: a consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 152:40, 1992 [PMID 1728927]
46. Marples D, Frokiaer J, Dorup J, et al: Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest* 97:1960, 1996
47. Gennari FJ: Hypokalemia. *N Engl J Med* 339:451, 1998
48. Kruse J, Carlson R: Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med* 150:613, 1990 [PMID 2310280]
49. Allon M: Hyperkalemia in end-stage renal disease: Mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 6:1134, 1995
50. Griggs R, Ptacek L: The periodic paralysis. *Hosp Pract (Off Ed)* 27:123, 1992 [PMID 1331137]
51. Dubose T Jr, Good D: Chronic hyperkalemia impairs ammonium transport and accumulation in the inner medulla of the rat. *J Clin Invest* 90:1443, 1992

- 52.** Gupta P, Franco-Saenz R, Mulrow PJ: Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin-, and potassium-stimulated aldosterone secretion. *Hypertension* 25:443, 1995 [PMID 7875770]
- 53.** Oster JR, Singer I, Fishman LM: Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 98:575, 1995 [PMID 7778574]
- 54.** Liou HH, Chiang SS, Wu SC: Hypokalemic effects of intravenous infusion or nebulization of salbutamol in patients with chronic renal failure: comparative study. *Am J Kidney Dis* 23:266, 1994
- 55.** Blumberg A, Weidmann P, Ferrari P: Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int* 41:369, 1992 [PMID 1552710]
- 56.** Allon MA, Shanklin N: Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 28:508, 1996
- 57.** Allon M, Shanklin N: Effect of albuterol treatment on subsequent dialytic potassium removal. *Am J Kidney Dis* 26:607, 1995 [PMID 7573015]
- 58.** Emmett D, Emmett M, Borejdo J, et al: Na polystyrene sulfonate resin/hypertonic sorbitol enema toxicity (abstr). *J Am Soc Nephrol* 6:439, 1995

Figuras

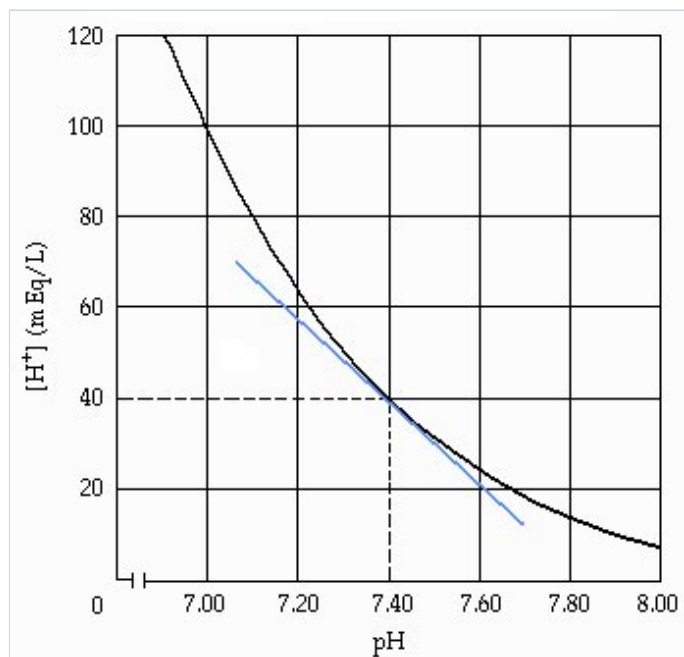


Figura 1 Relación entre $[H^+]$ y pH en sangre. Esta gráfica muestra la relación entre la $[H^+]$ en el plasma y el pH sanguíneo ($pH = -\log_{10} [H^+]$).

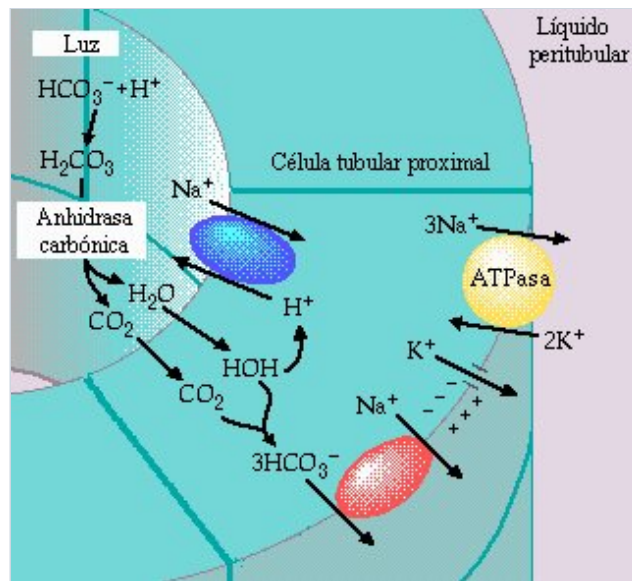


Figura 2 Reabsorción tubular proximal de bicarbonato La reabsorción tubular proximal de bicarbonato es activada por la bomba de ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en la membrana celular peritubular. El intercambio de K^+ peritubular por Na^+ intracelular mantiene una $[\text{Na}^+]$ intracelular baja, lo que le permite moverse a favor de un gradiente de concentración desde la luz tubular a través de la anticompuerta de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ y hacia el interior de la célula. El HCO_3^- filtrado a través de los capilares glomerulares se combina con H^+ secretado para formar ácido carbónico (H_2CO_3). La rápida disociación del H_2CO_3 en CO_2 y H_2O en presencia de la anhidrasa carbónica permite su movimiento al interior de la célula, en donde vuelven a unirse. Al final, el H^+ reabsorbido es secretado de nuevo en intercambio por Na^+ , y el HCO_3^- se mueve a favor de un gradiente eléctrico del interior de la célula hacia el espacio peritubular, en donde es reabsorbido hacia la circulación sistémica.

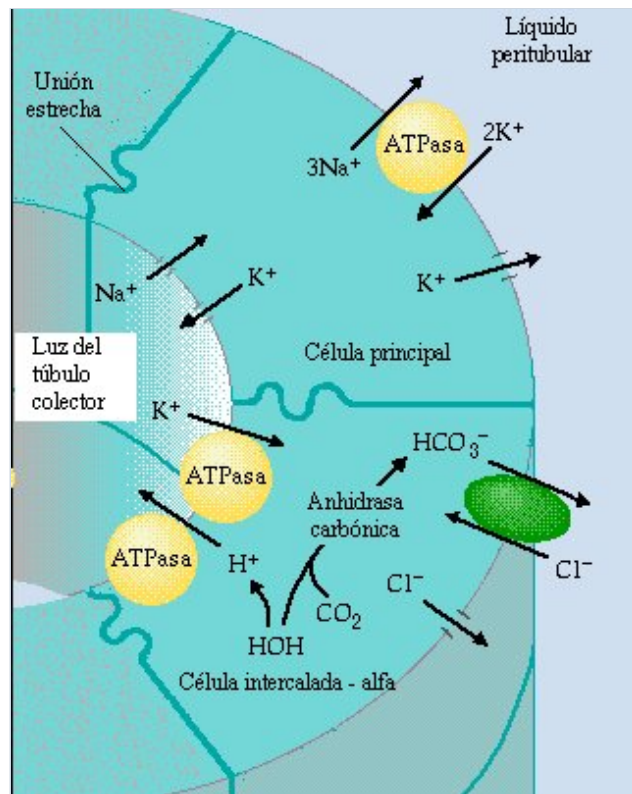


Figura 3 Secreción de H^+ en el túbulo colector cortical y reabsorción de Na^+ . La secreción de H^+ del túbulo colector cortical está unida en forma indirecta a la reabsorción de Na^+ . El potasio intracelular se intercambia por sodio en las células principales, mientras que el H^+ es transportado en forma activa por una bomba $ATPasa$ desde las células intercaladas-alfa. La aldosterona estimula la secreción de H^+ al entrar a la célula principal, en donde abre los canales de Na^+ en la membrana luminal y aumenta la actividad de la $ATPasa$ de Na^+-K^+ . El movimiento del Na^+ catiónico al interior de las células principales crea una carga negativa dentro de la luz tubular. El K^+ se mueve desde las células principales y el H^+ desde las células intercaladas-alfa a favor de este gradiente electroquímico y hacia la luz. (Cuando existe depleción de K^+ , la secreción de éste por las células principales se reduce y se estimula la reabsorción de K^+ en la célula intercalada-alfa por medio de una bomba $ATPasa$). Al parecer, la aldosterona también estimula la $ATPasa$ de H^+ . El HCO_3^- que se forma en la célula intercalada por la disociación del H_2CO_3 es regresado a la sangre a través de la membrana peritubular en intercambio por Cl^- , manteniéndose así la neutralidad eléctrica.

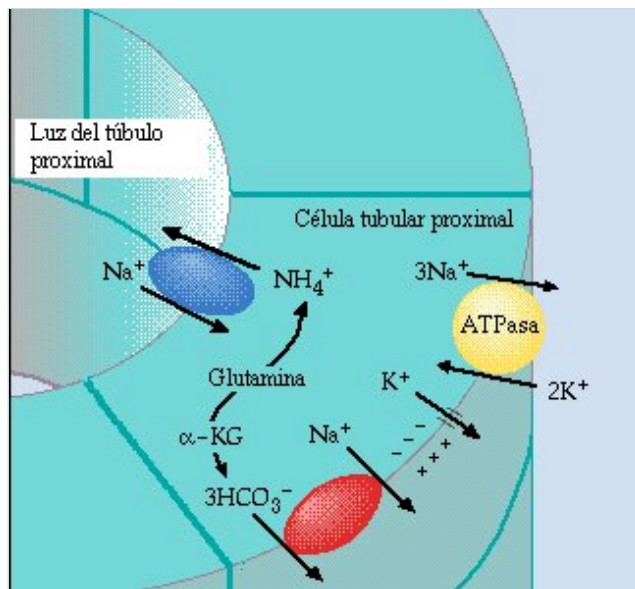


Figura 4 Síntesis renal de amoníaco Todo el amoníaco utilizado para amortiguar el H⁺ en la orina a nivel del túbulo colector se sintetiza en el túbulo contorneado proximal, y se supone que la glutamina es la principal fuente de este amoníaco. Al metabolizarse la glutamina, se forma alfa-cetoglutarato (alfa-CG), que al final metaboliza a bicarbonato, que es secretado al líquido peritubular por un Na⁺ - HCO₃⁻ cotransportador.

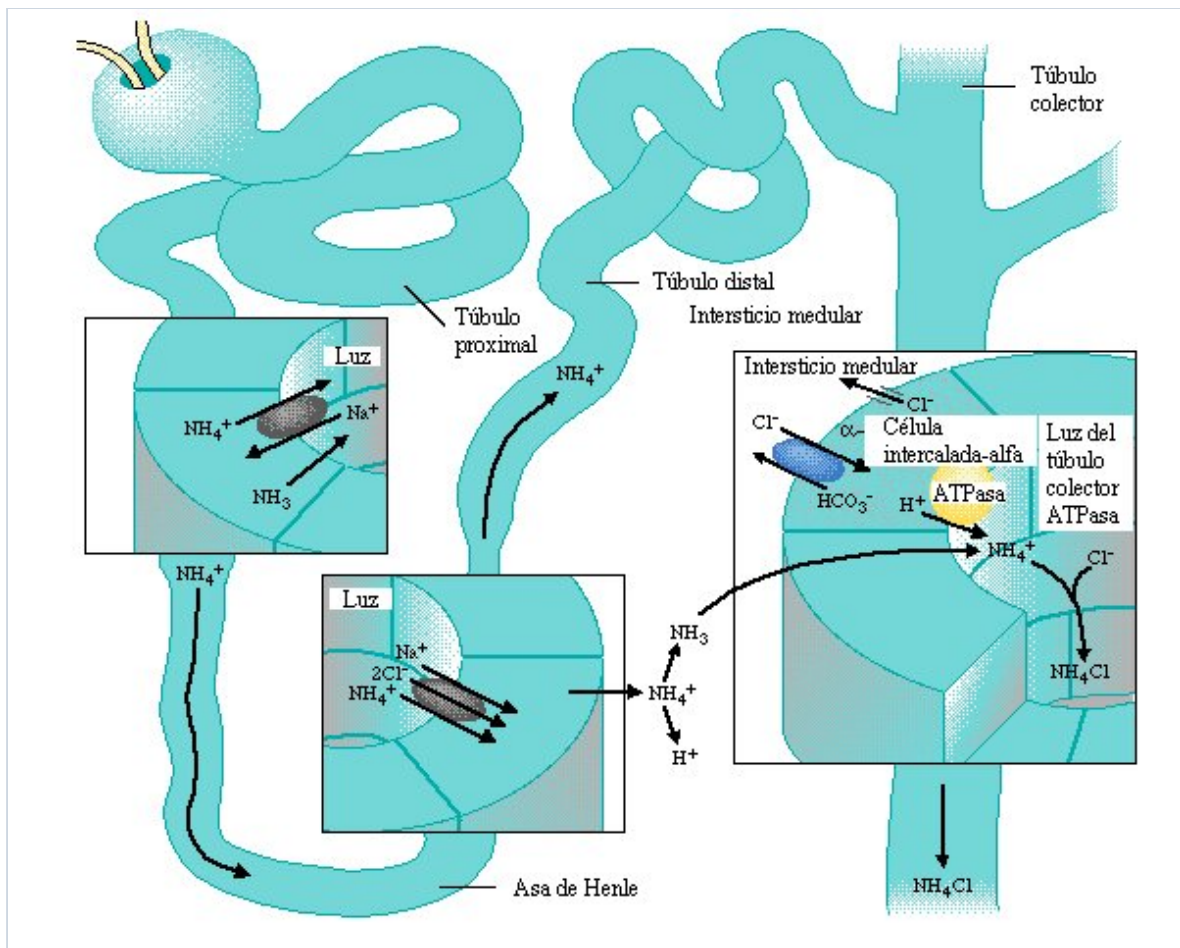


Figura 5 Función amortiguadora del amoníaco El amoníaco utilizado para amortiguar los iones de hidrógeno urinarios se sintetiza en el túbulo contorneado proximal. De ahí difunde a la luz del túbulo proximal o puede acidificarse dentro de la célula, formando amonio, que puede entrar a la luz tubular al ser sustituido por iones hidrógeno en la anticompuesta $\text{Na}^+ - \text{H}^+$. El amonio fluye a través de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, en donde es transportado del túbulo hacia el intersticio medular al reemplazar al potasio en un transportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. En el intersticio el amonio se disocia a amoníaco, que difunde a favor de un gradiente de concentración hacia la luz del túbulo colector. Aquí, el amoníaco se combina con H^+ secretado para formar amonio. El NH_4^+ es después excretado como NH_4Cl para mantener la neutralidad eléctrica. Se forma una molécula de bicarbonato por cada H^+ que es eliminado en la orina.

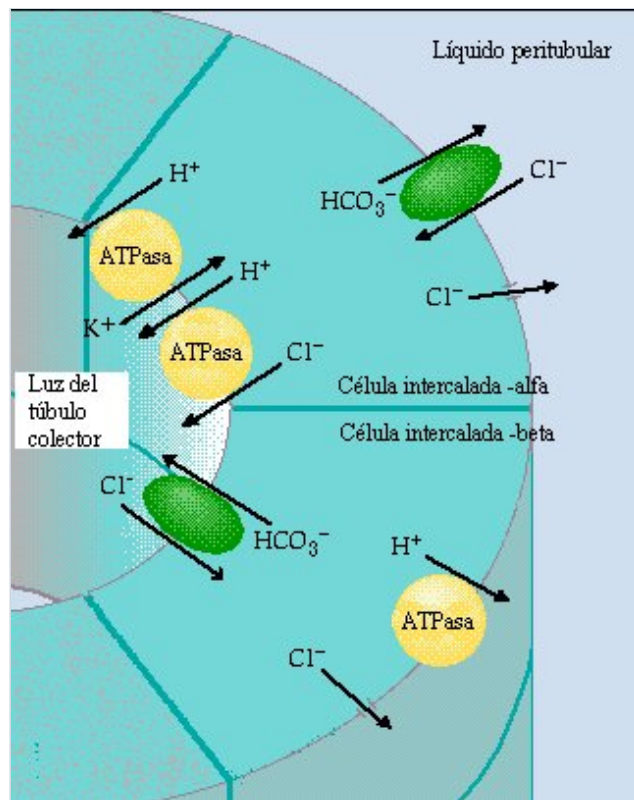


Figura 6 Función de las células intercaladas en la alcalosis metabólica En las alcalosis metabólica disminuye la relación que existe entre las células intercaladas-alfa (que predominan) y las células intercaladas-beta. A diferencia de las células intercaladas-alfa, que regeneran bicarbonato y aumentan su concentración en sangre venosa, las células intercaladas-beta favorecen la excreción urinaria de HCO_3^- al intercambiarse por Cl^- del filtrado glomerular. Como resultado, la administración de cloruro tiene una función importante en el tratamiento de la mayoría de los enfermos con alcalosis metabólica.

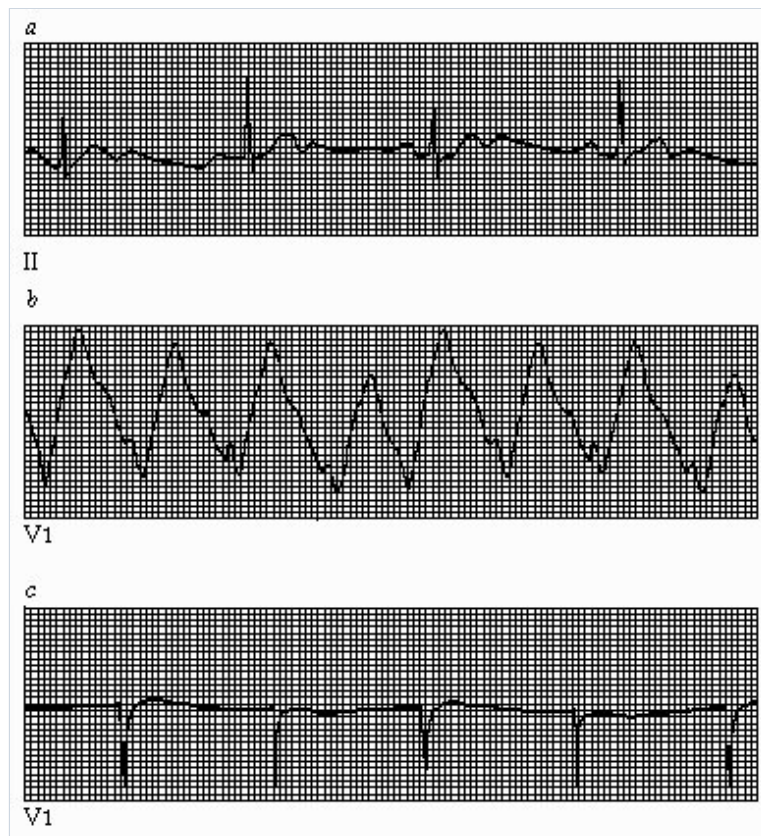


Figura 7 Cambios en el ECG por hipo o hipercalcemia Tanto la hipocalcemia como la hipercalcemia pueden causar cambios en el electrocardiograma. (a) El ECG de un paciente con hipocalcemia moderada muestra ondas U prominentes. (b) En este ECG, la hipercalcemia grave causó ondas T acuminadas y complejos QRS ensanchados. Sin embargo, diez minutos después de que el paciente recibió calcio por vía intravenosa, todas las manifestaciones ECG de la hipercalcemia habían desaparecido (c).

Estudio del paciente con enfermedad renal

III ESTUDIO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

DRA. SUZANNE K. SWAN

La presentación clínica de la enfermedad renal incluye síndromes como insuficiencia renal aguda, nefritis, nefrosis, urolitiasis, hipertensión renovascular, infección de las vías urinarias, defectos tubulointersticiales e insuficiencia renal crónica, pero las revisiones completas de estas entidades se incluyen en otros capítulos. Esta sección se enfoca a la evaluación clínica de la función renal y sus alteraciones.

Evaluación clínica de la función renal

VELOCIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR

El riñón realiza muchas funciones, incluyendo filtrar la sangre, eliminar desechos nitrogenados de la sangre conservando diversos solutos, proteínas y eritrocitos, mantener el equilibrio de sal y agua, regular el equilibrio ácido-base, mantener homeostasis de electrolitos, participar en el metabolismo óseo y en el control de la presión arterial. La velocidad de filtración glomerular (VFG) suele considerarse como la mejor medida de la función renal. Este concepto se basa en la observación de que la capacidad de filtración correlaciona con las diversas funciones de la nefrona. Las alteraciones en la VFG se asocian con un cambio predecible en el metabolismo del calcio y fósforo y en la actividad eritropoyética. De igual modo, las manifestaciones clínicas suelen aparecer cuando la VFG disminuye a menos de 10 ml/min. Las evaluaciones seriadas de la VFG pueden reflejar la severidad de la enfermedad renal al demostrar velocidades rápidas o lentas (curvas pronunciadas o planas, respectivamente) de deterioro en la función renal. Por último, debido a que muchos agentes farmacológicos y sus metabolitos se excretan por filtración, puede requerirse del ajuste de las dosis para evitar acúmulo de medicamentos y toxicidad cuando se reduce la VFG.

DEPURACION DE INULINA

La inulina, un polímero de fructosa encontrado en la achicoria y en la alcachofa de Jerusalén se filtra en forma libre en el glomérulo y no se reabsorbe ni secreta en los túbulos. Debido a estas propiedades, la depuración de inulina (D^{In}) es uno de los métodos más exactos para cuantificar la función renal y puede expresarse matemáticamente por la siguiente ecuación:

$D_{In}(\text{ml/min})$	=	inulina en orina (mg/dl) x volumen urinario (ml/min)
		inulina plasmática (mg/dl)

Sin embargo, la inulina es un compuesto exógeno y debe administrarse en infusión continua para alcanzar concentraciones estables en sangre. La necesidad de infusión continua, junto con el costo y el aporte limitado de inulina, impiden su uso de rutina en la clínica.

DEPURACION DE CREATININA

La creatinina es un marcador endógeno de filtración que se produce a una velocidad relativamente constante por conversión hepática de la creatina del músculo esquelético. La depuración de creatinina (D_{Cr}) puede determinarse usando la siguiente ecuación:

$D_{Cr}(\text{ml/min})$	=	creatinina en orina (mg/dl) x volumen urinario (ml/min)
		creatinina en plasma (mg/dl)

La D_{Cr} normal es de alrededor de 95 ± 20 ml/min en mujeres y 125 ± 25 ml/min en hombres. La creatinina se filtra en forma libre, no se reabsorbe, por lo que se excreta principalmente por filtración, pero el 15 a 20 por ciento de la creatinina urinaria deriva de secreción tubular a través de una bomba de ácidos orgánicos localizada en el túbulo proximal.¹ Por lo tanto, podría esperarse que el uso de la D_{Cr} , determinada por la ecuación mostrada antes, sobrestime la VFG. Sin embargo, la creatinina plasmática (P_{Cr}), cuando se mide por los métodos de ciertos ácidos pícricos (i.e., reacción de Jaffé), típicamente está incrementada por la presencia de cromógenos no derivados de creatinina como glucosa, acetoacetato, piruvato, bilirrubina, ácido úrico y proteínas presentes en el plasma. Por lo tanto, el 15 a 20 por ciento de aumento en los niveles de creatinina urinaria causado por la secreción tubular puede contrarrestarse con el nivel inflado de creatinina en plasma, provocando una relación bastante estrecha entre la D_{Cr} y la VFG.

La confiabilidad de la D_{Cr} disminuye por la variabilidad en la secreción tubular de creatinina y por la incapacidad de la mayoría de los pacientes para recolectar las muestras

de orina con exactitud.^{2,3} Puede calcularse que existió una recolección total con base en la excreción diaria de creatinina normal: 15 a 20 mg/kg de peso corporal magro en mujeres y 20 a 25 mg/kg de peso corporal magro en hombres. Una excreción de creatinina significativamente menor que la normal diaria suele indicar una recolección de orina incompleta. Además, la secreción tubular de creatinina suele aumentar en forma proporcional con la reducción en la función renal, ampliando potencialmente la sobrestimación de la VFG.⁴ El almacenamiento prolongado de la orina también puede invalidar la medición de depuración de creatinina porque las altas temperaturas y el pH bajo promueven la conversión de creatina a creatinina en la orina.⁵

CREATININA PLASMÁTICA

La creatinina plasmática (P_{Cr}) puede usarse también para calcular la VFG porque varía en forma inversa con el nivel de función renal. Las concentraciones normales de creatinina varían de 0.6 a 1.0 mg/dl en mujeres y de 0.8 a 1.3 mg/dl en hombres. Como se demostró en la ecuación de D_{Cr} , al disminuir la VFG puede esperarse que aumente la P_{Cr} . Sin embargo, varios factores pueden aumentar las concentraciones de creatinina en sangre sin una disminución concomitante en la VFG [*ver tabla 1*], incluyendo producción acelerada de creatinina, disminución en la secreción tubular de creatinina o la presencia de cromógenos en la sangre. Además, las concentraciones de creatinina no son sensibles para reducciones leves a moderadas en la VFG. Esto se debe a que la relación entre P_{Cr} y VFG no es lineal. Un cambio en la P_{Cr} de 0.6 mg/dl a 1.2 mg/dl refleja una reducción de alrededor de un 50 por ciento en la VFG. Si no existe una P_{Cr} previa para comparación basal, un valor de P_{Cr} de 1.2 no atraerá la atención del clínico hacia una posible reducción de la VFG. Por lo general se consulta a los nefrólogos cuando la P_{Cr} aumenta de 5 mg/dl a 8 mg/dl, lo que es menos crítico, ya que la VFG disminuye de aproximadamente 20 ml/min a 15 ml/min. Por lo tanto, es importante detectar los cambios en la VFG con valores de P_{Cr} relativamente bajos, cuando la lesión renal aún puede ser reversible. En forma semejante, los valores de P_{Cr} son lentos para reflejar los cambios agudos en la función renal. Por ejemplo, si ocurre insuficiencia renal aguda y la VFG disminuye de 100 ml/min a 10 ml/min, la P_{Cr} no aumenta en forma correspondiente sino hasta 7 días después, mientras la creatinina se acumula en el agua plasmática, alcanzando una nueva concentración estable.

Tabla 1 Condiciones clínicas que causan errores en la medición de D_{Cr} o P_{Cr}

<i>Condición</i>	<i>Efecto en</i>		<i>Comentario</i>
	D_{Cr}	P_{Cr}	
Cetosis del plasma	Ninguno	Aumentada	Interferencia con el ensayo de ácido pícrico para creatina.
Ingestión de flucitosina, cefalosporinas, levodopa, metildopa.	Ninguno	Aumentada	Interferencia con el ensayo de ácido pícrico y de iminohidrolasa para creatinina.
Ingestión de cimetidina, trimetoprim, aspirina	Disminuida	Aumentada	Inhibición de la secreción tubular de creatinina
Ingestión de carne cocinada	Aumentada	Aumentada	Aumento temporal en la VFG y en la generación de creatinina
Restricción de la proteína de la dieta	Disminuida	Disminuida	Disminución sostenida en la VFG y en la generación de creatinina
Ejercicio intenso y constante	Ninguno	Aumentada	Aumento en la generación muscular de creatinina
Consumo muscular	Ninguno	Disminuida	Disminución en la generación muscular de creatinina
Crecimiento muscular	Ninguno	Aumentada	Aumentada en la generación muscular de creatinina
Esteroides anabólicos androgénicos	Ninguno	Aumentada	Aumentada en la generación muscular de creatinina

D_{Cr} - depuración de creatinina P_{Cr} -creatinina en plasma VFG- velocidad de filtración glomerular

Puede calcularse una depuración de creatinina aproximada al lado de la cama del paciente

con base sólo en la edad y la P_{Cr} , que correlacionan en forma inversa con la VFG, y el peso ideal del paciente (PIP), que se relaciona en forma directa con la VFG:

D_{Cr} calculada	=	$(140 - \text{edad}) \times (\text{PIP en kg})$
		$72 \times P_{Cr}$

Cuando se usa esta ecuación para calcular la D_{Cr} en mujeres, el resultado debe multiplicarse por 0.85. Esta ecuación proporciona una manera rápida y bastante exacta para calcular la VFG al lado de la cama del paciente y es especialmente útil para realizar ajustes de dosis para agentes farmacológicos excretados por el riñón.

DEPURACION DE IOHEXOL

Para evitar todos los problemas ya mencionados con la evaluación de la VFG, los investigadores han analizado técnicas de depuración del plasma. Hasta hace poco estas mediciones empleaban elementos radiomarcados como el Tc^{99m} -ácido dietilenetriameno pentacético, el Cr^{51} -ácido etilenediaminotetracético, y el I^{125} -talamato, que eran exactos pero aumentaban el costo y exposición a material radioactivo. La depuración plasmática de iohexol, un medio de contraste no iónico y no radiomarcado, proporciona una medición exacta de la VFG.^{6,7} Pueden medirse concentraciones bajas de yodo con técnicas de fluorescencia con rayos X en una sola muestra de sangre después de una inyección en bolo de iohexol. Debido a que el iohexol se excreta por filtración glomerular, la reducción en los niveles de yodo en plasma pueden convertirse a un valor de depuración plasmática. Al parecer, las determinaciones de VFG derivadas del iohexol son exactas en un gran rango de valores y el iohexol no parece ser nefrotóxico, incluso con niveles extremadamente bajos de VFG (<10 ml/min).⁹

Examen general de orina

El examen general de orina es la mejor herramienta para diagnosticar enfermedad de las vías urinarias. Incluye los siguientes aspectos: evaluación cualitativa empleando tiras reactivas estándar para detectar la presencia de proteínas, glucosa, acetoacetato, sangre y esterasa de leucocitos, determinación del pH urinario y de la concentración de solutos (densidad específica) y examen microscópico del sedimento en busca de células, cilindros, microorganismos y cristales. Las muestras de orina pueden obtenerse por uno de tres métodos: micción espontánea (obtención limpia del chorro medio) cateterismo uretral y punción suprapúbica percutánea de la vejiga. El tercer método, aunque seguro, no se usa de

rutina en adultos y no se analizará. Las muestras obtenidas por cateterismo, que se requieren cuando el paciente es incapaz de orinar o de limpiar los genitales en forma adecuada, pueden ser difíciles de interpretar. Específicamente, cuando se obtiene orina de una sonda con frecuencia existe piuria, hematuria o ambas como resultado de infección y traumatismo de la vejiga y uretra. La presencia de otros elementos formes, como cilindros de leucocitos, cilindros eritrocitarios o eritrocitos dismórficos, pueden ser la única evidencia confiable de padecimientos como pielonefritis o glomerulonefritis.

Las muestras de orina obtenidas de chorro medio espontáneo y frescas deben recolectarse usando técnicas asépticas para evitar su contaminación y analizarse antes de 30 minutos. Se centrifuga una alícuota de 10 ml de orina por 3 a 5 minutos, analizando con el sobrenadante el color, la densidad específica y las determinaciones de las tiras reactivas. Después se descarta el sobrenadante y se resuspende el sedimento, buscando en el microscopio elementos formes.

COLOR

En condiciones normales la orina tiene apariencia clara y amarilla. Las alteraciones en el color pueden deberse a medicamentos, alimentos o enfermedades [ver *tabla 2*]. Debe mencionarse que la orina de color rojo no siempre indica hematuria. Cuando la prueba de tira reactiva es positiva (para hem) pero el estudio microscópico no demuestra eritrocitos, debe considerarse la posibilidad de mioglobulinuria o hemoglobinuria [ver *adelante, Hematuria*].

Tabla 2 Causas de alteración en el color de la orina

<i>Color</i>	<i>Agente/Condición</i>
Verde	Propofol
Azul-verde	Azul de metileno Amitriptilina Triamtireno
Negro-café	Ocronosis Melanina Metronidazol Metildopa Nitrofurantoína
Café obscuro/espumoso	Bilirrubina
Rojo	Porfiria Hemoglobinuria Mioglobinuria Rifampicina Fenotiacina Sulfasalazina Fenazopiridina Betabel
Blanco	Cristaluria Piuria

EXAMEN MICROSCOPICO

El sedimento urinario contiene normalmente un pequeño número de células y otros elementos formes que se desprenden de las vías urinarias. En los estados patológicos pueden observarse las siguientes categorías de elementos formes [ver figura 1]: células sanguíneas (leucocitos y eritrocitos), células epiteliales (de túbulos renales, de transición y epidermoides), espermatozoides, células neoplásicas, microorganismos (bacterias, hongos y parásitos) y cilindros (amorfos y celulares). El incremento significativo en el número de estos elementos formes indica un proceso patológico en la vía urinaria. Puede hacerse un cálculo semicuantitativo del número de células o elementos formes por campo seco fuerte

(magnificación x 400).

Figura 1
Componentes del sedimento urinario.

Los cilindros son cuerpos cilíndricos microscópicos de mucoproteína (proteína de Tamm-Horsfall) o proteínas plasmáticas moldeados en la luz de un túbulo renal. Pueden atraparse elementos celulares, proteínas o gotas de grasa en la matriz de un cilindro, proporcionando información diagnóstica [ver tabla 3]. Por ejemplo, los cilindros eritrocitarios son patognomónicos de glomerulonefritis aguda, aunque en ocasiones pueden observarse en necrosis cortical aguda o hipertensión maligna. Los cilindros de leucocitos se asocian con más frecuencia con pielonefritis, pero también pueden aparecer en la inflamación intersticial intensa o la nefritis. También pueden observarse en la orina cilindros no celulares, incluyendo hialinos, granulares (cilindros celulares degenerados), céreos y grasos. Los cilindros pueden sufrir transformación y disolución debido al amplio rango de osmolaridad, carga iónica y cambios en el pH que se presentan a lo largo del túbulo.

Tabla 3 Cilindros urinarios	
Tipo	Situación clínica
Hialino	Inespecífico, presentes en la orina normal pero aumentados cuando la diuresis disminuye o se concentra la orina.
Céreo y ancho	Presentes en enfermedad renal avanzada
Graso	Gotas libres de grasa o células tubulares con gotas de grasa en una matriz proteica, observados en enfermedades glomerulares, en especial con proteinuria nefrótica y enfermedad de Fabry.
Celular Eritrocitario Leucocitario De célula epitelial	Virtualmente diagnóstica de glomerulonefritis o vasculitis (puede observarse en necrosis tubular aguda, necrosis cortical e hipertensión maligna) Sugiere pielonefritis, quizá nefritis intersticial y en ocasiones glomerulonefritis. Necrosis tubular aguda, ocasional en nefritis tubulointersticial o glomerulonefritis exudativa
Granular	Representan cilindros celulares de generados, se observan en cualquier lesión tubular así como glomerulonefritis.

Técnicas de imagen para el sistema genitourinario

Los estudios radiológicos de las vías urinarias pueden proporcionar un diagnóstico exacto en varias entidades [ver tabla 4]. La urografía excretora (UE) ha sido remplazada, hasta cierto grado, por la placa simple de abdomen (PSA) y el ultrasonido renal, en especial como métodos iniciales de evaluación para el tamaño renal, su estructura, simetría, grosor cortical y la presencia de hidronefrosis y nefrolitiasis.¹⁰ En forma semejante, debido a la nefrotoxicidad conocida de los procedimientos que usan medio de contraste en dosis altas, las técnicas no contrastadas, como la PSA y el ultrasonido ofrecen ventajas obvias. Un estudio reciente evaluó la eficacia de la telerradiografía para identificar cálculos renales.¹¹ Se obtuvieron PSA en 26 pacientes con cálculos renales. Las imágenes fueron digitalizadas y transmitidas 25 millas por líneas de teléfono estándar a una terminal de computadora. Tanto las imágenes por computadora como las PSA fueron evaluadas por clínicos que sabían solo lo mínimo de la historia clínica del paciente. Cuando se compararon las interpretaciones de las PSA no existió diferencia clínica en el número de diagnósticos correctos entre los dos grupos de imágenes.

Tabla 4 Principales usos de los estudios radiológicos en la enfermedad renal

<i>Prueba</i>	<i>Usos</i>
Radiografía simple de abdomen	Determinación del tamaño y forma del riñón Diagnóstico y vigilancia de los cálculos radiopacos
Ultrasonido y TC	Evaluación para posible obstrucción de las vías urinarias Evaluación de masas renales (quiste contra tumor) Diagnóstico temprano de enfermedad renal poliquística Detección de cálculos renales radiolúcidos Detección de cicatrización en la pielonefritis crónica
Urografía intravenosa	Determinación del tamaño, forma y anatomía de los cálices Detección del sitio y causa de la obstrucción (el ultrasonido o la tomografía computada son preferibles para el escrutinio) Diagnóstico de trastornos asociados con cambios anatómicos, como pielonefritis crónica, riñón esponjoso medular y necrosis papilar. Escrutinio para hipertensión renovascular
Estudios de radionúclidos	Escrutinio para hipertensión renovascular Escrutinio para tromboembolia renal Detección de reflujo vesicoureteral
Arteriografía renal	Visualización directa del sistema arterial renal para hipertensión renovascular, poliarteritis nodosa, tromboembolia o diagnóstico de una masa renal que parezca no quística en otros estudios.
Cistouretrograma de micción	Detección de reflujo vesicoureteral, principal causa de pielonefritis crónica.
Urografía retrógrada o anterógrada	Determinación del sitio de obstrucción Alivio de la obstrucción (inserción de catéteres)

Datos asociados con enfermedad renal

PROTEINURIA

La proteinuria es relativamente común, y 5 al 10 por ciento de las tiras reactivas muestran resultado positivo en los adultos durante los estudios de escrutinio.¹² Debido a que muchos estados patológicos y mecanismos pueden causar proteinuria, es importante conocer el manejo de las proteínas por el riñón normal para realizar un diagnóstico diferencial con

base en las alteraciones de estructura y función.

Proteinuria transitoria y ortostática

Dos tipos de proteinuria aislada y asintomática merecen comentario: la transitoria y la ortostática. El mecanismo subyacente de la proteinuria transitoria no se conoce, y con frecuencia se ha resuelto al repetir el examen de orina. Trastornos frecuentes como fiebre, insuficiencia cardíaca congestiva, actividad convulsiva, pancreatitis y ejercicio pueden asociarse con frecuencia con proteinuria transitoria. Se ha sugerido que la estimulación del sistema renina-angiotensina es una causa posible.¹³ La proteinuria se resuelve con el tratamiento de la enfermedad subyacente. Ocurre proteinuria ortostática en hasta el 5 por ciento de los adolescentes, pero no es común en grupos de mayor edad.¹⁴ Típicamente estos pacientes tienen proteinuria mientras están en posición de pie, y la proteinuria se resuelve al adoptar la posición de decúbito. Los estudios de seguimiento a largo plazo no muestran deterioro de la función renal con el tiempo, y la regla es la resolución espontánea con el tiempo.¹⁴

Proteinuria persistente

La proteinuria persistente suele indicar patología renal significativa. La excreción renal de proteína está determinada principalmente por tres factores: el tamaño y carga de la proteína así como su concentración en la sangre, la permeabilidad de la pared capilar glomerular y la reabsorción tubular de la proteína filtrada. Las proteínas más pequeñas y con más carga positiva (v.gr., la globulina) tienen tasas más altas de filtración al espacio urinario. Por el contrario, mientras más grande y con más carga negativa (v.gr., la albúmina), sufren menos filtración. En condiciones normales se filtran al día de 1 a 3 g de proteína (alrededor de dos terceras partes de globulina y una de albúmina). Alrededor del 90 por ciento de esta carga filtrada se reabsorbe por el túbulo, de modo que se excreta un máximo de 150 mg al día. (Algunos investigadores consideran como normal la excreción de hasta 300 mg/24 h en los individuos que realizan ejercicio vigoroso.)

Existen tres categorías de proteinuria persistente: flujo excesivo, glomerular y tubulointersticial [ver *tabla 5*]. En la proteína por flujo excesivo las proteínas que normalmente se filtran lo hacen en forma excesiva, superando la capacidad de reabsorción del túbulo. Esto causa la llamada proteína de flujo excesivo en la orina. La barrera de filtración glomerular está intacta y funciona de modo normal. Los trastornos de paraproteína como el mieloma múltiple, en el que se produce un exceso de cadenas de inmunoglobulina ligera, ocasionan la aparición de proteínas de Bence-Jones en la orina. La lisozimuria, que ocurre en pacientes con leucemia mielógena, y la mioglobulinuria causada por rhabdomiólisis, son otros dos ejemplos de proteinuria por flujo excesivo. Es importante recordar que las cintas reactivas reaccionan en forma positiva solo con la albúmina (y otras proteínas con carga negativa) por lo que dan resultados negativos en los estados

disproteinémicos cuando aparecen paraproteínas (con carga positiva) en la orina. Cuando se sospechan estos trastornos deben usarse métodos de precipitación con ácido acético o sulfosalicílico (ASS) para detectar las especies no albúminas de proteína.

Tabla 5 Categorías de la proteinuria persistente			
<i>Categoría</i>	<i>Tipo de proteínas</i>	<i>Proteína en orina /24h</i>	<i>Causa</i>
Flujo excesivo	Paraproteínas (cadena ligeras de Bence-Jones) Lisozima Mioglobina Hemoglobina	Variable	Mieloma múltiple Linfoma, leucemia Rabdomiolisis Hemólisis intravascular
Glomerular	Albúmina	>3.5g	Nefrótica/nefrítica Membranosa Cambios mínimos Diabetes Enfermedades proliferativas (v.gr., GEF, LEG, GNPE)
Tubulointerstitial	Globulinas (de bajo peso molecular)	0.3 a 2.0 g	Nefritis intersticial Nefrotoxicidad por aminoglucósidos

GEF- glomeruloesclerosis focal
LEG- lupus eritematoso generalizado
GNPE glomerulonefritis posestreptocócica

En la proteinuria glomerular la barrera de filtración glomerular está estructuralmente anormal (como en la nefropatía diabética, la amiloidosis y las lesiones membranosas) o pierde su carga negativa fija. En la proteinuria glomerular tanto la barrera de filtración de la membrana basal glomerular como la capacidad de reabsorción del túbulo están excedidos. Como resultado, la proteinuria suele ser intensa (> 3.5 g/24 h) y la albúmina es la proteína predominante. Cuando coexiste proteinuria en rango nefrótico (> 3.5 g/día) con hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia, se define un síndrome nefrótico. Las causas primarias y secundarias del síndrome nefrótico se enumeran y analizan en detalle en otro capítulo. La proteinuria glomerular también se asocia en forma típica con otras

alteraciones, incluyendo eritrocitos dismórficos, cilindros eritrocitarios, hipertensión y reducción en la VFG.

Ocurre proteinuria tubulointersticial cuando la disfunción y la lesión tubulares impiden la reabsorción normal de las proteínas filtradas, principalmente de globulinas de bajo peso molecular. Además, los túbulos dañados pueden secretar material proteináceo al espacio urinario (mucoproteína de Tamm-Horsfall). Típicamente, la excreción de proteínas es de 1 a 2 g/día, pero puede ser mayor a 3 g/día al progresar la enfermedad túbulointersticial, causando daño glomerular secundario. La nefritis intersticial alérgica, las toxinas tubulares como los aminoglucósidos y el síndrome de Fanconi son ejemplos de este tipo de proteinuria.

Varias enfermedades renales pueden asociarse con los llamados tipos indeterminados de proteinuria (0.3 a 3.0 g/24 h, sobre todo albúmina), incluyendo nefroesclerosis hipertensiva, uropatía obstructiva, nefritis intersticial crónica y nefrolitiasis.

Diagnóstico de la proteinuria

La cuantificación de la cantidad de proteína excretada por un individuo se realiza en forma convencional por medio de la recolección de orina en 24 horas. Una alternativa eficaz y exacta es determinar la relación proteína: creatinina en orina. El valor numérico de esta relación representa la cantidad de proteína urinaria excretada en gramos por día. Por ejemplo, si un paciente tiene 150 mg/dl de proteína y 50 mg/dl de creatinina en una muestra de orina, puede esperarse una tasa de excreción proteica de 3 g/24 h. Este procedimiento simple es exacto e independiente de la cantidad de proteinuria, grado de insuficiencia renal o estado de la enfermedad subyacente.

Por último, la cinta reactiva para proteína puede dar resultados falsos positivos cuando existen varios agentes farmacológicos y hematuria severa o cuando el pH urinario es alto (>7.0). Los resultados falsos negativos se explican principalmente porque las tiras reactivas detectan principalmente albúmina, pero no especies con carga positiva como paraproteínas (cadenas ligeras de inmunoglobulina de Bence-Jones).

HEMATURIA

Consideraciones generales

La hematuria se define como más de un eritrocito por campo seco fuerte en los varones y más de tres eritrocitos por campo seco fuerte para mujeres. En forma alternativa, la pérdida de sangre en las vías urinarias se considera anormal por arriba de 8,000 a 15,000 eritrocitos/ml de orina. Puede existir hematuria microscópica o macroscópica, pero el grado de hematuria suele tener poco valor diagnóstico o pronóstico. Hasta 1 ml de sangre/L

de orina puede causar un cambio visible en el color. No toda la orina rojiza o café es hematúrica, la hemoglobinuria y la mioglobinuria pueden causar decoloración semejante, pero en estos casos sólo el sobrenadante de la muestra de orina muestra color alterado y no existen eritrocitos en el estudio bajo el microscopio. Medicamentos como la rifampicina, la sulfasalazina y las fenotiacinas también pueden causar coloración rojiza de la orina.

La hematuria es un dato clínico muy frecuente. Froom y colaboradores reportaron una incidencia del 40 por ciento en el examen de orina de rutina en 1,000 hombres entre 18 y 33 años de edad.¹⁵ El 13 por ciento de las mujeres posmenopáusicas tuvieron hematuria en el escrutinio de rutina.¹⁶ La cristaluria causada por hipercalciuria o hiperuricosuria puede con frecuencia explicar la llamada hematuria idiopática en personas asintomáticas. Se piensa que los agregados de cristales o microcálculos pueden lesionar el epitelio tubular, provocando hematuria. Andres y colaboradores encontraron que más del 30 por ciento de los niños con hematuria aislada tuvieron hipercalciuria e historia familiar positiva de nefrolitiasis.¹⁷ Si no se tratan, estos niños tienen mayor riesgo de litiasis renal en etapas tardías. Se han observado patrones semejantes en adultos, y la corrección de la hipercalciuria o la hiperuricosuria causa resolución de la hematuria en la mayoría de los casos.

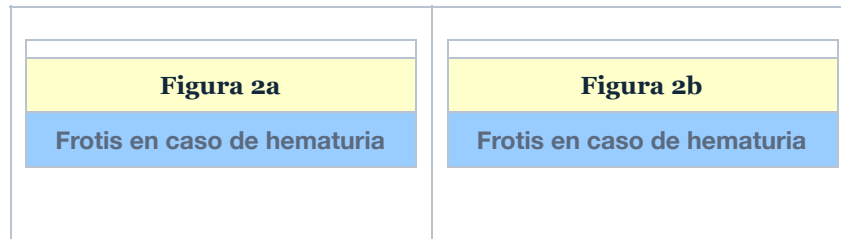
Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la hematuria es extenso, pero puede dividirse en dos categorías amplias, de origen renal (vías urinarias superiores) o no renal (vías urinarias inferiores) [ver tabla 6]. En la mayoría de los casos la hematuria tiene origen urológico, y no renal. Mariani y colaboradores determinaron la etiología para adultos asintomáticos con hematuria aislada en 1,000 casos consecutivos.¹⁸ De 833 causas identificadas, solo 13 (1.5 por ciento) tuvieron origen glomerular, mientras que la uretritis, la enfermedad prostática, el carcinoma vesical y la cistitis provocaron más del 75 por ciento de los casos.

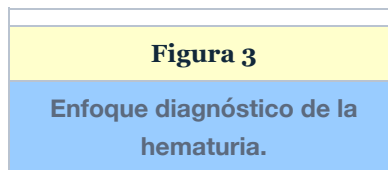
Tabla 6 Causas comunes de hematuria

<i>De origen renal o de vías superiores</i>	<i>Origen no renal o de vías inferiores</i>
Glomerular • Aislada, asintomática (benigna) • Enfermedad de membrana basal delgada (hematuria familiar) • Nefropatía por IgA (Berger) • Síndrome nefrótico • Síndrome nefrótico Glomerulonefritis rápidamente progresiva • Glomerulonefritis crónica No glomerular • Nefritis intersticial • Necrosis papilar • Quistes renales • Neoplasias • Traumatismos • Enfermedad vascular (embolia, hipertensión maligna, malformación arteriovenosa)	Uréter • Nefrolitiasis • Tuberculosis • Neoplasia (células transicionales) Vejiga • Cistitis (bacteriana, intersticial) • Neoplasia (células transicionales) • Cistolitiasis Traumatismo/inflamación (trígono) Próstata • Prostatitis (aguda, crónica) • Carcinoma • Hipertrofia Uretra • Uretritis aguda • Divertículos • Traumatismo • Cambio en la pareja sexual • Lesiones asociadas con disuria (v.gr., carbunco)

Se ha reportado que los eritrocitos que se originan del glomérulo tienen una apariencia dismórfica característica cuando se observan bajo el microscopio de contraste de fases, mientras que la hematuria que se origina de las vías inferiores (no glomerular) se caracteriza por eritrocitos uniformes e intactos semejantes a los observados en el frotis periférico [ver figura 2]. La aplicación clínica del dismorfismo de los eritrocitos con fin diagnóstico está limitada por la necesidad de microscopía de contraste de fases y de un técnico entrenado.



Cuando la glomerulonefritis es un diagnóstico poco probable según los datos clínicos, deben hacerse intentos para determinar si la hematuria es temporal o persistente por medio de exámenes seriados. La hematuria temporal, en especial en personas jóvenes, es muy común y rara vez indicativa de patología importante.¹⁹ Sin embargo, cuando se presenta en pacientes mayores de 50 años se justifica realizar una evaluación completa para descartar neoplasias. En forma semejante, debe realizarse un estudio diagnóstico integral cuando se identifique hematuria persistente en pacientes de cualquier edad [ver figura 3].



Los antecedentes pueden proporcionar información clave en la evaluación de los pacientes con hematuria. Por ejemplo, si un paciente tiene historia familiar de enfermedad renal poliquística autosómica dominante, sordera (enfermedad de Alport) o rasgo o anemia de células falciformes, es posible que exista una forma hereditaria de enfermedad renal. El dolor en el flanco que irradiaba a la ingle puede indicar la presencia de obstrucción de las vías urinarias causada por litiasis o coágulos. La disuria, la frecuencia urinaria y la urgencia son compatibles con un origen infeccioso. Una infección reciente de vías respiratorias altas puede desencadenar episodios de hematuria cuando existe nefropatía por IgA o posinfecciosa. La hematuria puede desarrollarse en forma espontánea en pacientes que reciben anticoagulantes. Por último, el ejercicio intenso, como el de los corredores de fondo, puede precipitar hematuria, lo mismo que el crecimiento prostático.

Bibliografía

1. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28:830, 1985 [PMID 2418254]

2. Morgan DB, Dillon S, Payne RB: The assessment of glomerular function: creatinine clearance or plasma creatinine? *Postgrad Med J* 54:302, 1978
3. Payne RB: Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem* 23:243, 1986
4. Levey AS, Berg RL, Gasman JJ, et al: Creatinine filtration, secretion, and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 36(suppl 27):S73, 1989
5. Fuller NJ, Elia M: Factors influencing the production of creatinine: implications for the determination and interpretation of urinary creatinine and creatinine in man. *Clin Chim Acta* 175:199, 1988 [PMID 3416481]
6. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, et al: Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 6:257, 1995 [PMID 7579093]
7. Brandstrom E, Grzegorzczak A, Jacobsson L, et al: GFR measurement with iohexol and ⁵¹Cr-EDTA: a comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 13:1176, 1998 [PMID 9623550]
8. Lundqvist S, Holmberg G, Jakobsson G, et al: Assessment of possible nephrotoxicity from iohexol in patients with normal and impaired renal function. *Acta Radiol* 39:362, 1998
9. Swan SK, Halstenson CE, Kasiske BL, et al: Determination of residual renal function with iohexol clearance in hemodialysis patients. *Kidney Int* 49:232, 1996 [PMID 8770973]
10. Henderson SO, Hoffner RJ, Aragona JL, et al: Bedside emergency department ultrasonography plus radiography of the kidneys, ureters and bladder vs intravenous pyelography in the evaluation of suspected ureteral colic. *Acad Emerg Med* 5:666, 1998 [PMID 9678389]
11. Digital radiographic imaging transfer: comparison with plain radiographs. *J Endourol* 11:99, 1997
12. Robinson RR: Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 18: 395, 1980
13. Carrie BJ, Hilberman M, Schroeder JS, et al: Albuminuria and the permselective properties of the glomerulus in cardiac failure. *Kidney Int* 17:507, 1980 [PMID 7392424]
14. Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, et al: Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 97:516, 1982 [PMID 7125410]
15. Froom P, Ribak J, Benbassat J: Significance of microhaematuria in young adults. *Br Med J* 288:20, 1984
16. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, et al: Asymptomatic microhematuria and urologic disease: a population-based study. *JAMA* 256:224, 1986 [PMID 3723707]

- 17. Andres A, Praga M, Bello I, et al: Hematuria due to hypercalciuria and hyperuricosuria in adult patients. Kidney Int 36:96, 1989 [PMID 2811059]**
- 18. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al: The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. J Urol 141:350, 1989 [PMID 2492350]**
- 19. Murakami S,Igarashi T, Hara S, et al: Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. J Urol 144:99, 1990 [PMID 2193173]**

Figuras

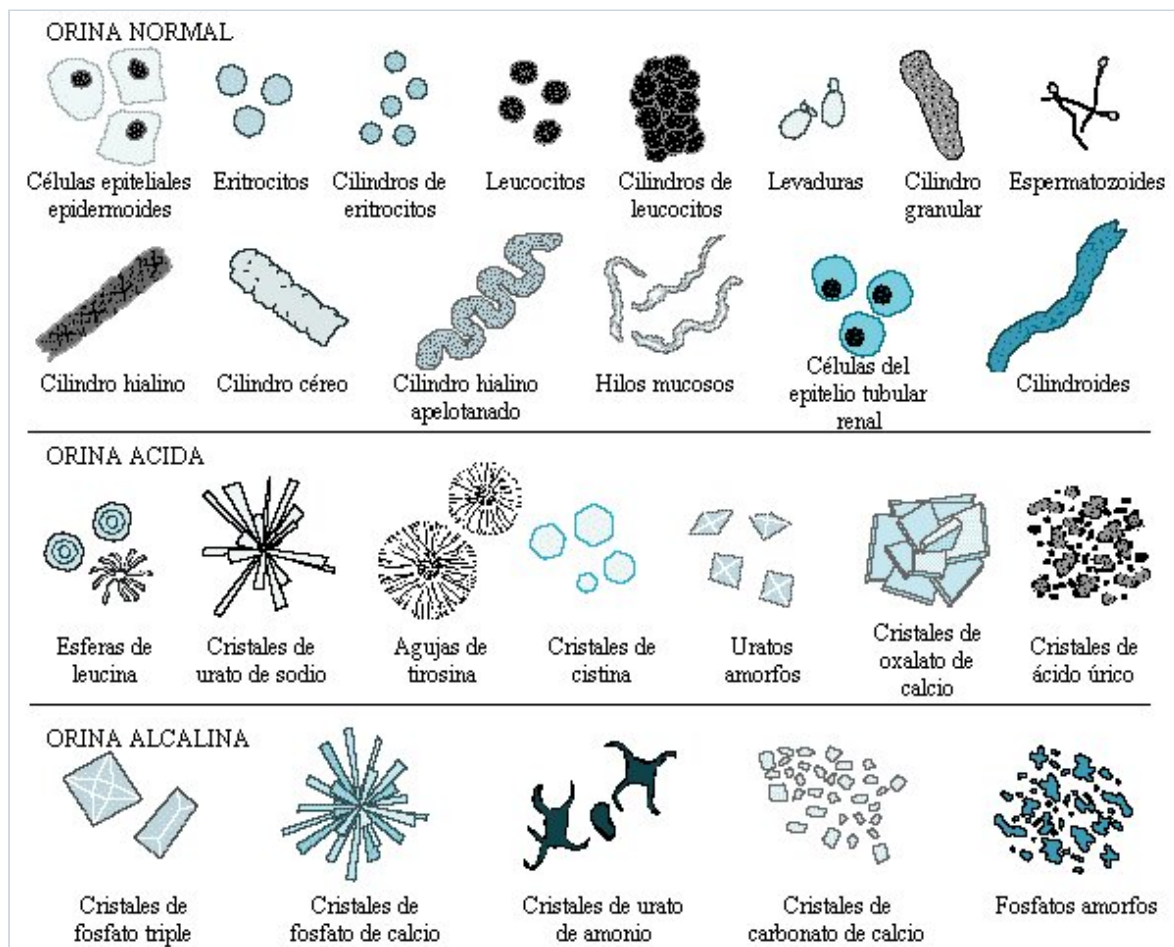


Figura 1 Componentes del sedimento urinario.

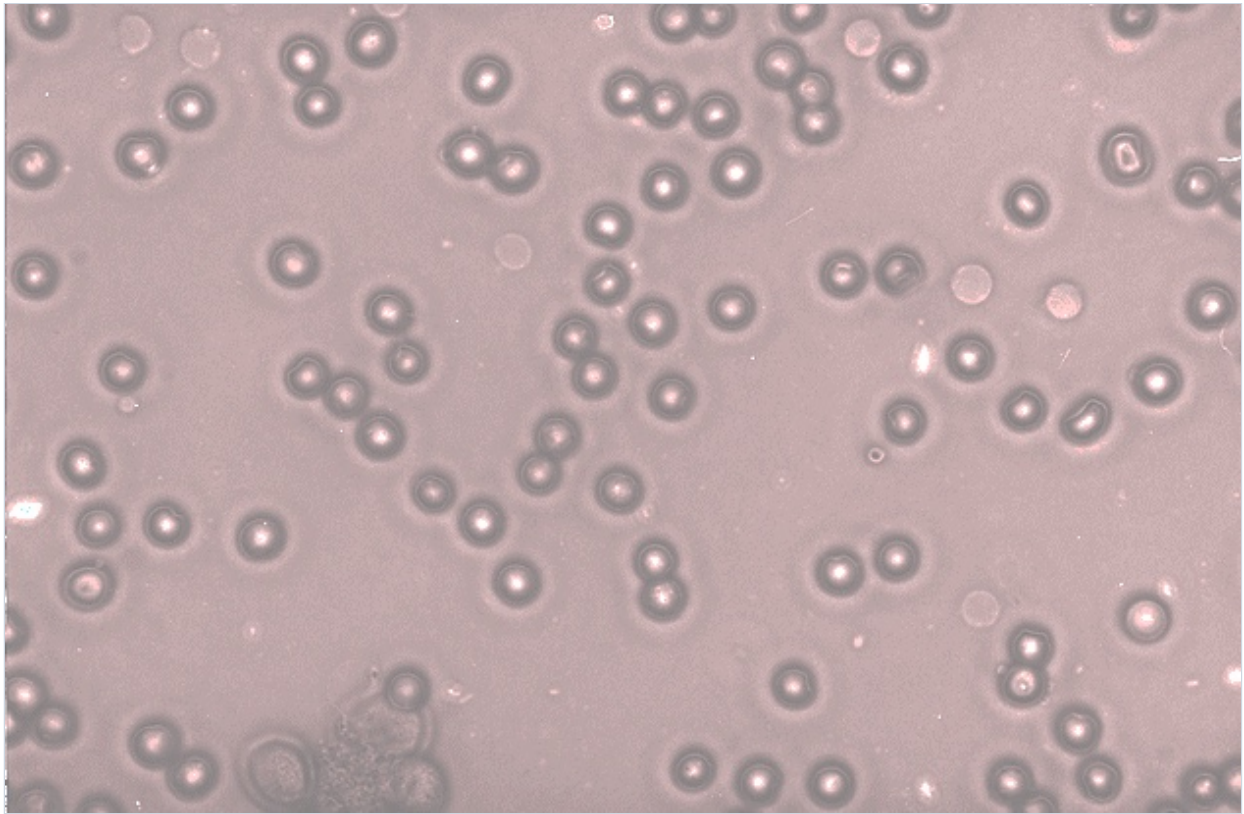


Figura 2a Frotis en caso de hematuria (a) Eritrocitos en orina de forma homogénea, típicos de hematuria de causas urológicas. (b) Alteraciones dismórficas de superficie características de hematuria glomerular.

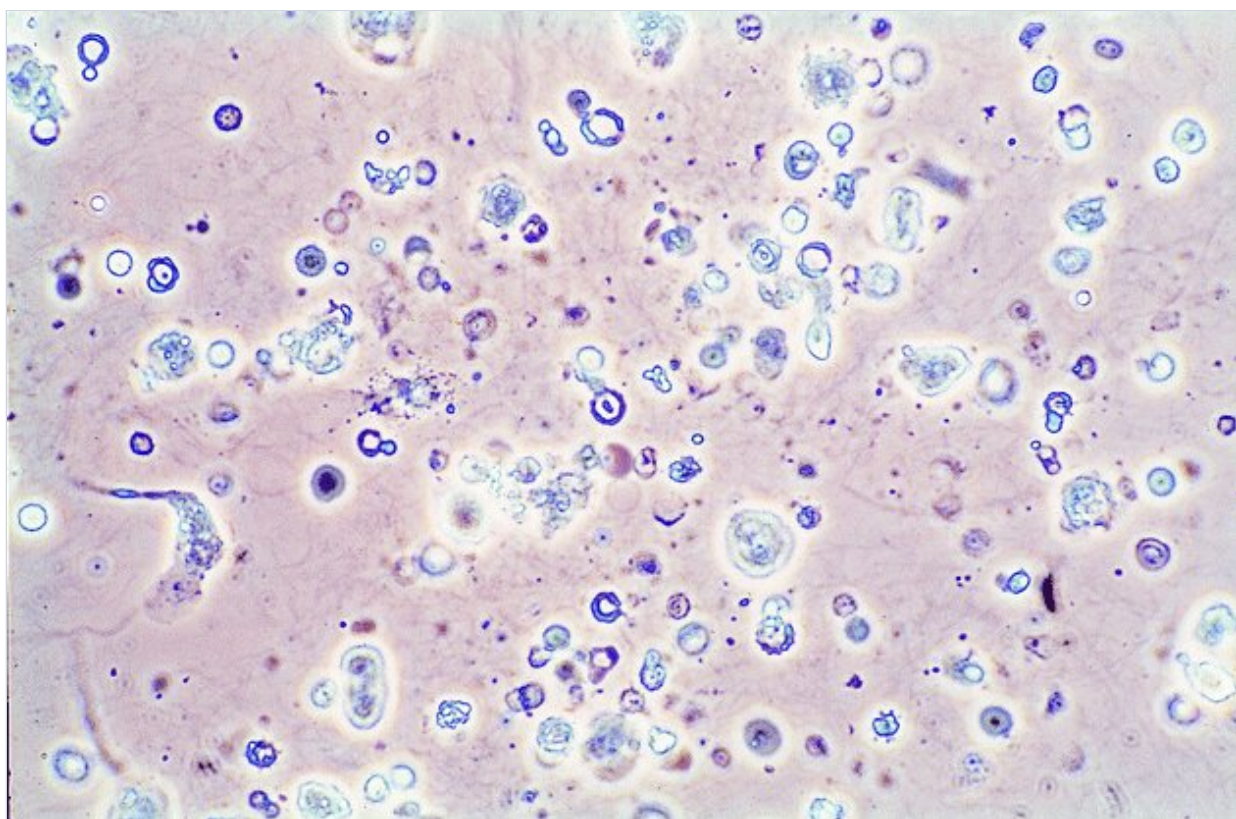


Figura 2b Frotis en caso de hematuria (a) Eritrocitos en orina de forma homogénea, típicos de hematuria de causas urológicas. (b) Alteraciones dismórficas de superficie características de hematuria glomerular.

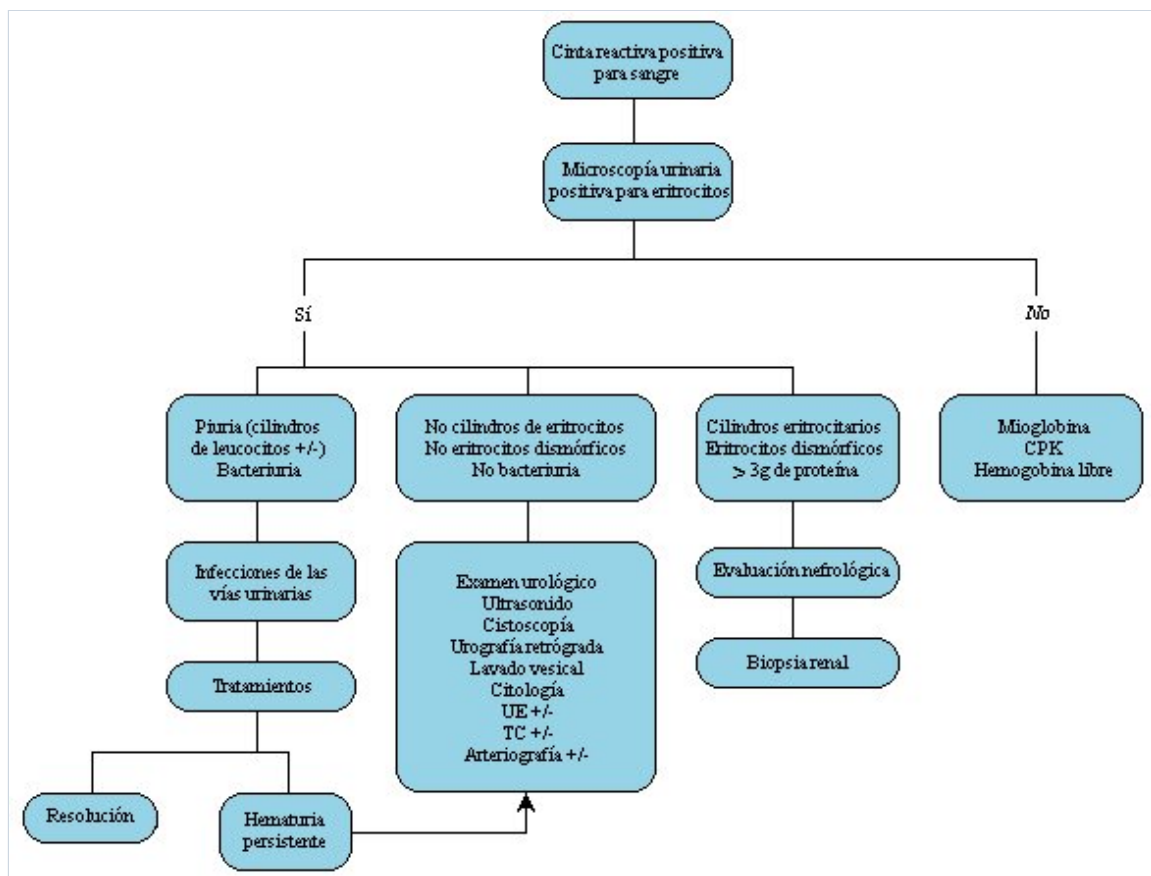


Figura 3 Enfoque diagnóstico de la hematuria.

IV EVALUACION CLINICA DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

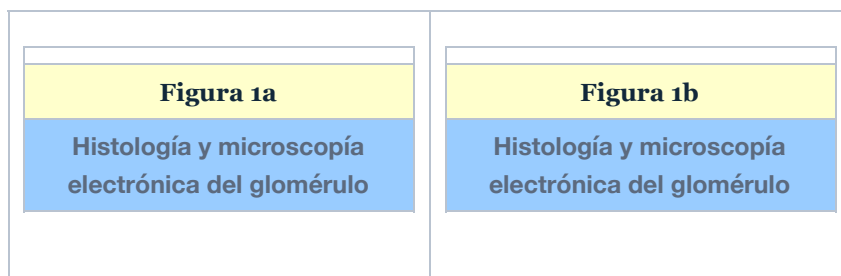
DR. BURTON D. ROSE

Patología y patogenia

El daño glomerular puede ser ocasionado por una gran variedad de procesos, que se discuten en otra parte de la obra. Sin embargo, es útil revisar algunas consideraciones importantes en relación con la patología, patogenia y características clínicas de las glomerulopatías, así como con su diagnóstico diferencial.

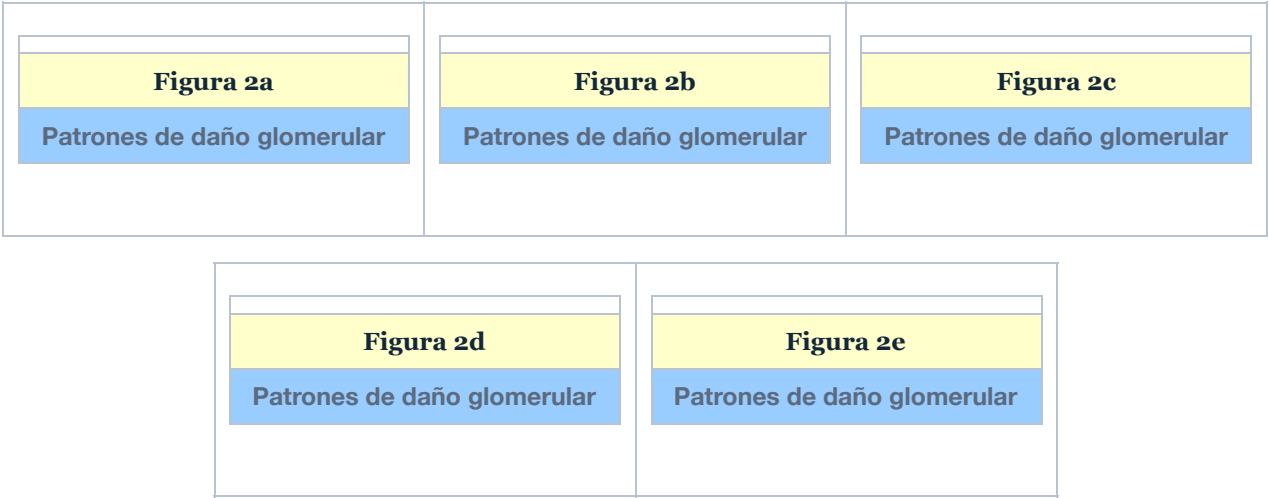
Muchas de las enfermedades glomerulares se definen por los cambios patológicos (más o menos específicos) que se observan bajo el microscopio de luz, de inmunofluorescencia o electrónico. Por ejemplo, bajo microscopio de luz, la enfermedad de cambios mínimos se asocia con muy pocas o ninguna alteración, mientras que la glomerulonefritis membranoproliferativa se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG) y proliferación celular dentro del glomérulo.

Para comprender lo que significa un cambio membranoso o proliferativo es importante recordar la histología del glomérulo normal [ver figura 1]. La microscopía de luz muestra asas capilares permeables, paredes capilares delgadas y una o dos células por glomérulo; la porción central del ovillo glomerular contiene tanto células mesangiales como matriz extracelular, que está constituida por material similar a la membrana basal. La anatomía de la pared del capilar glomerular puede definirse mejor por medio de microscopía electrónica, que demuestra tres capas: la célula endotelial fenestrada, la MBG (que permite el paso de agua y solutos pequeños, pero evita la filtración de macromoléculas), y las células epiteliales, con sus podocitos característicos [ver figura 1]



Las enfermedades glomerulares suelen ser causadas por factores *inmunológicos*. Se han descrito dos mecanismos básicos: el depósito de anticuerpos circulantes dirigidos contra la

MBG (como en el síndrome de Goodpasture) y, en más del 90 porciento de los casos, el depósito de complejos antígeno-anticuerpo, que produce la formación subsecuente de una red inmune de gran tamaño. La microscopía inmunofluorescente y la electrónica suelen ser de gran utilidad para distinguir entre estos dos mecanismos [ver *figura 2*]. Bajo microscopía inmunofluorescente, la enfermedad por anticuerpos anti-MBG se asocia con depósito linear de inmunoglobulinas y complemento. Por el contrario, el depósito granular es típico de los complejos antígeno-anticuerpo. La microscopía inmunofluorescente puede también identificar el tipo de inmunoglobulina que está presente; por ejemplo, el depósito predominante de IgA es un dato diagnóstico característico en la nefropatía por IgA.



Por otro lado, la microscopía electrónica puede proporcionar información importante en relación con el sitio del depósito inmune dentro del glomérulo [ver *figura 2*]. Por ejemplo, pueden observarse depósitos dentro del mesangio, como en la nefropatía por IgA; entre la célula endotelial y la MBG (depósitos subendoteliales), como en la nefritis lúpica; o entre la MBG y la célula epitelial (depósitos subepiteliales) como en la nefropatía membranosa o glomerulonefritis posestreptocócica.

Parecen ser varios los factores que determinan el sitio más probable para el deposito inmune¹. Se piensa, por ejemplo, que los complejos inmunes circulantes de gran tamaño se atrapan dentro del mesangio y después en el espacio subendotelial, regiones que se encuentran separadas del plasma sólo por la célula endotelial fenestrada [ver *porción inferior de figura 1*]. La formación de depósitos subepiteliales es más difícil porque las macromoléculas reponsables deben cruzar la MBG. Existen dos factores que influyen en forma importante en la formación de estos depósitos: (1) la formación in situ de complejos antígeno-anticuerpo, en donde el antígeno y el anticuerpo libres (cada uno de los cuales es menor al complejo intacto) se depositan en forma independiente, y (2) la presencia y tipo de la carga antigénica (los antígenos catiónicos pueden unirse a la MBG aniónica y atravesarla con más facilidad que los antígenos con carga negativa o neutra).¹

La velocidad con la que se eliminan los complejos inmunes puede también contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad glomerular. El C3b, que se forma por la activación de la vía clásica del complemento mediada por complejos inmunes, tiene un papel central para prevenir la enfermedad al limitar el crecimiento de la red de antígeno-anticuerpo y al facilitar la llegada de complejos inmunes al sitio de su depuración en el sistema retículoendotelial. Este último proceso es mediado en parte por la fijación de los complejos a los receptores de C3b en los eritrocitos². La menor actividad de este sistema se asocia con eliminación deficiente de los complejos inmunológicos y mayor propensión al desarrollo de enfermedad por los mismos. Por ejemplo, se presenta lupus eritematoso generalizado (LEC) en hasta la mitad de los pacientes con deficiencia hereditaria de C2, un componente temprano de la vía clásica del complemento.² Por lo tanto, el sistema del complemento parece tener una función dual en los padecimientos glomerulares mediados por complejos inmunes; primero, protege al glomérulo al aumentar la velocidad de eliminación de los complejos y, segundo, si los complejos se depositan en el glomérulo, facilita el daño tisular, en parte por la formación local del complejo de ataque a la membrana (C5b-C9).¹

El sitio de depósito de los complejos inmunes y las fracciones del sistema del complemento influyen en forma importante en el tipo de lesión glomerular que se produce y en sus manifestaciones clínicas consecuentes.³ La activación del sistema del complemento provoca la formación de C3a y C5a, que pueden atraer a los neutrófilos y células mononucleares circulantes, ocasionando una respuesta inflamatoria local. Esta se manifiesta clínicamente por sedimento urinario activo (ver adelante) y una reducción brusca en la velocidad de filtración glomerular(VFG).

Esta secuencia de eventos se observa con frecuencia en depósitos mesangiales o subendoteliales, que están separados de la circulación sistémica sólo por la célula endotelial fenestrada. Por el contrario, los depósitos subepiteliales (como los que existen en la nefropatía membranosa) están separados de la circulación por la MBG. Cuando estos existen puede formarse C3a y C5a, pero no tener acceso a las células inflamatorias.³ Por lo tanto, no existirá ni sedimento activo ni insuficiencia renal aguda, siendo la principal manifestación clínica la proteinuria, con frecuencia en rangos nefróticos. El daño local del complejo de ataque de membrana a las células epiteliales del glomérulo y quizá a la MBG parece ser el responsable de este aumento en la excreción de proteínas.

El sitio en que se depositan los complejos inmunes también tiene implicaciones importantes para la duración de la lesión glomerular. Las células inflamatorias infiltrantes asociadas con los depósitos mesangiales o subendoteliales tienen función fagocítica, removiendo los depósitos inmunológicos. Como resultado de ello, puede presentarse una resolución relativamente rápida del proceso si el estímulo antigénico desencadenante se controla. Por el contrario, la ausencia de células inflamatorias cuando los depósitos son subepiteliales provoca que la eliminación de los mismos sea muy lenta. Por ejemplo, el oro y la penicilamina pueden inducir nefropatía membranosa, y la suspensión del tratamiento

permite la desaparición de la proteinuria en todos los pacientes. Sin embargo, el tiempo promedio de recuperación es casi de un año, y algunos pacientes requieren de más de dos años para recuperarse.⁴

Datos clínicos y de laboratorio

Existen muchas alteraciones clínicas que pueden observarse en las enfermedades glomerulares (*ver tabla 1*).⁵ La patogenia de la hematuria y la proteinuria se analiza en otra subsección y se mencionará sólo en forma breve. Es posible que la hemorragia glomerular sea resultado del paso de eritrocitos a través a dos factores: la selección por tamaño (los poros funcionales impiden la filtración de moléculas más grandes) y por carga eléctrica (los proteoglicanos con carga negativa, como el heparán sulfato, de la MBG retrasan el paso de la albúmina aniónica por repulsión electrostática). Ocurre proteinuria glomerular cuando existe un defecto en alguna de las dos barreras. Por ejemplo, en la enfermedad por cambios mínimos, la proteinuria es causada principalmente por pérdida de la barrera de cargas. En comparación, en la mayoría de las otras enfermedades glomerulares se daña la MBG en forma directa, lo que causa pérdida tanto de la selección por tamaño, como por carga.⁶⁻⁷

Tabla 1 Características clínicas principales de las enfermedades glomerulares

- Hematuria, con frecuencia con cilindros eritrocitarios
- Proteinuria
- Insuficiencia renal
- Hipertensión
- Síndrome nefrótico
 - Proteinuria masiva
 - Hipoalbuminemia
 - Edema
 - Hiperlipidemia
 - Estado de hipercoagulabilidad

Los factores de volumen y de vasoconstricción contribuyen a la hipertensión que se asocia con frecuencia a las glomerulopatías.⁵ En el proceso agudo, el aumento en la presión arterial es causado principalmente por expansión de volumen, coexistiendo una supresión adecuada de los agentes vasoconstrictores (v.gr., angiotensina II).^{8,9} En estos casos, la eliminación de líquidos por medio de diuréticos o diálisis suele normalizar la presión. En los procesos más crónicos, el sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa, quizá

como resultado de la isquemia regional causada por la cicatrización glomerular.

SINDROME NEFROTICO

El síndrome nefrótico se caracteriza por un aumento marcado en la permeabilidad del glomérulo a macromoléculas, causando proteinuria importante y diversas alteraciones secundarias (*ver tabla I*). Por ejemplo, la hipoalbuminemia parece ser causada por pérdida de albúmina en la orina y, quizá en parte, por la reabsorción y catabolismo subsecuente de parte de la albúmina filtrada en las células tubulares proximales. Además, el aumento compensatorio esperado de la síntesis hepática de albúmina suele estar ausente o disminuido, tal vez debido a desnutrición secundaria a las pérdidas proteicas a través de la orina.¹⁰

Edema Se ha propuesto que el edema nefrótico está ocasionado principalmente por la disminución en la presión oncótica del plasma. Esto disminuye el gradiente de presión oncótica transcapilar, facilitando el paso de líquido del espacio vascular hacia el intersticio. La depleción consecuente de volumen ocasiona mayor retención renal de sodio y, por tanto, más edema. Sin embargo, algunos estudios realizados en animales y en humanos sugieren que la hipoalbuminemia no causa edema en forma directa a menos de que la concentración plasmática de albúmina sea menor de 2 g/dl. En la mayor parte de los casos, la retención de líquidos está causada por un aumento primario de la reabsorción distal de sodio (inducido por un mecanismo desconocido)¹¹ y el volumen plasmático es normal o está aumentado, y no reducido.¹² Como resultado de ello, los pacientes con síndrome nefrótico no tienen en forma típica concentraciones altas de renina o disminuidas de péptido auricular natriurético, como se esperaría si estuvieran hipovolémicos.⁹

La poca influencia aparente de la hipoalbuminemia leve o moderada en la distribución de líquidos es resultado de un cambio relativamente pequeño en el gradiente transcapilar de presión oncótica. Aunque la presión oncótica del plasma disminuye, existe una reducción paralela en la presión oncótica intersticial, que es ocasionada por reducción en la cantidad de la proteína que cruza la pared capilar y por aumento del flujo linfático [*ver figura 2a*].¹³

En vista de que el volumen plasmático tiende a conservarse, el tratamiento diurético para el edema suele ser bien tolerado.¹² Sin embargo, puede ocurrir depleción del volumen intravascular y empeoramiento de la azoemia en los pacientes sometidos a diuresis excesiva o que tienen hipoalbuminemia importante.

Hiperlipidemia El síndrome nefrótico se caracteriza por elevación moderada a severa en las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos.^{14,15} Por ejemplo, no es raro encontrar en estos casos cifras de colesterol plasmático mayores a 400 a 500 mg/dl.

Existen dos factores que contribuyen a la hiperlipidemia nefrótica, el aumento en la

producción hepática de lipoproteínas que contienen apoproteína B y colesterol, y la disminución en el metabolismo periférico de las lipoproteínas. No se conoce por qué aumenta la síntesis hepática de lipoproteínas, pero es claro que la reducción en la presión oncótica del plasma influye en forma importante. La gravedad de la hiperlipidemia es inversa, y está muy relacionada al grado de hipoalbuminemia.¹⁶ Es más, la infusión de albúmina o dextrán para elevar en forma brusca la presión oncótica del plasma provoca una disminución rápida en la concentración de lípidos.¹⁴

Por el contrario, el deterioro en el metabolismo, más que el aumento en la síntesis, es el factor responsable de la hipertrigliceridemia.¹⁵⁻¹⁷ El defecto en la depuración de lípidos está muy relacionado con la eliminación renal de albúmina, y no así con la presión oncótica del plasma. Este hallazgo sugiere que la pérdida urinaria de un regulador del metabolismo de lípidos, aún no identificado y que en condiciones normales no se filtra, influye en forma primordial en la hipertrigliceridemia del síndrome nefrótico.¹⁵

Los pacientes con síndrome nefrótico persistente e hipercolesterolemia marcada tienen quizá mayor propensión a la enfermedad vascular aterosclerótica, sobre todo si también son hipertensos.^{14,18} Existen observaciones experimentales que sugieren que la hiperlipidemia puede también acelerar la progresión del daño glomerular, quizá al promover dentro del glomérulo un equivalente a la aterosclerosis.¹⁹

En el pasado, el tratamiento médico de este problema estaba limitado por la falta aparente de eficacia de la dieta, y por los efectos colaterales asociados a muchos de los fármacos usados para reducir las concentraciones séricas de lípidos.^{14,20} Sin embargo, los inhibidores de la reductasa de 3-hidroxi-3 metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA), como el lovastatin o el simvastatin, pueden disminuir en forma significativa las concentraciones séricas de lípidos y suelen ser bien tolerados.^{14,10,21}

Una preocupación con el uso de los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA ha sido el desarrollo de rabdiomiolisis, que puede asociarse con insuficiencia renal aguda por mioglobinuria. La rabdiomiolisis es poco frecuente con la monoterapia, pero ocurre hasta en el cinco por ciento de los enfermos que toman también gemfibrozil y en el 30 por ciento de los que reciben ciclosporina.²² En consecuencia, puede ser conveniente evitar la combinación de los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA con estos fármacos. Las complicaciones asociadas al uso de inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y ciclosporina son especialmente importantes en pacientes hiperlipidémicos con trasplante renal.

Estado de hipercoagulabilidad Los pacientes con síndrome nefrótico tienen también mayor incidencia de tromboembolias arteriales y venosas, en especial de trombosis de las venas profundas y de las venas renales.^{23,24} Entre el 10 y el 40 por ciento de los enfermos pueden sufrir esta complicación, y el mecanismo de la trombosis no es bien conocido. Las menores

concentraciones de antitrombina III (causadas por pérdidas urinarias), el aumento en el fibrinógeno y la mayor activación plaquetaria han sido descritos como factores desencadenantes, pero su importancia relativa no se conoce, aunque las alteraciones plaquetarias parecen ser el factor patogénico primario.^{23,25}

La trombosis de la vena renal puede ser uni o bilateral. Puede ocurrir infarto renal, que causa dolor en el flanco, hematuria y concentraciones elevadas de deshidrogenasa láctica en plasma. Sin embargo, la trombosis de la vena renal es con frecuencia un proceso insidioso, que no provoca síntomas ni cambios en la función renal.²⁴ En estos casos, el diagnóstico, que se establece por venografía renal o ultrasonido Doppler,²⁶ sólo se hace si el paciente sufre una embolia pulmonar o si es evaluado en forma prospectiva. Por motivos desconocidos, la trombosis de la vena renal parece ser más frecuente en la nefropatía membranosa.²³ Algunos estudios han encontrado que del 25 al 50 por ciento de los pacientes con este tipo de nefropatía sufren trombosis de la vena renal, aunque otras investigaciones han notificado una incidencia mucho menor.

El tratamiento óptimo de la trombosis de la vena renal es aún tema de controversia. Algunos investigadores han propuesto realizar venografías renales prospectivas a pacientes con nefropatía membranosa y proteinuria importante, incluso en ausencia de signos o síntomas sugestivos de trombosis, como una embolia pulmonar. Sin embargo, esta actitud no es recomendable porque ningún estudio ha comparado el riesgo de la trombosis de la vena renal no diagnosticada ni tratada con el de la anticoagulación a largo plazo, y porque pueden desarrollarse lesiones trombóticas subsecuentes en pacientes con un estudio radiográfico inicial normal.

Por otro lado, el tratamiento de la trombosis de la vena renal o de otros episodios tromboembólicos consiste en la anticoagulación con heparina y después con warfarina. Es posible que la warfarina deba continuarse mientras el paciente presente proteinuria en rangos nefróticos, porque el estado hipercoagulable persistirá.

Diagnostico diferencial

La mayor parte de las enfermedades glomerulares se diagnostican por biopsia renal porque la historia clínica del paciente no es de utilidad a menos de que exista un padecimiento sistémico, como LEG, o una infección estreptocócica reciente. Sin embargo, el examen general de orina, los hallazgos clínicos (v.gr., hipertensión o edema) y la edad del paciente suelen ser útiles para limitar el diagnóstico diferencial a algunos padecimientos.⁶

EXAMEN GENERAL DE ORINA

Las enfermedades glomerulares pueden producir tres patrones diferentes de alteraciones urinarias: nefróticas, nefríticas y crónicas (*ver tabla 2*). Debido a que estos patrones, en

especial los dos primeros, son causados típicamente por padecimientos distintos, identificarlos tiene gran importancia clínica (*ver tabla 3*).

Tabla 2 Patrones de cambios urinarios en las enfermedades glomerulares		
Sedimento nefrótico	Sedimento nefrítico	Sedimento crónico
Proteinuria masiva	Eritrocitos y leucocitos	Menos proteinuria y hematuria que en el sedimento nefrítico o nefrótico
Gotas libres de grasa	Cilindros eritrocitarios	Cilindros anchos céreos
Cuerpos ovals grasos	Proteinuria variable, puede alcanzar rangos nefróticos	Cilindros granulares
Cilindros grasos	Cilindros leucocitarios y granulares frecuentes	
Hematuria variable		

Tabla 3 Principales causas de enfermedad glomerular de acuerdo a los hallazgos urinarios y a la edad

<i>Examen general de orina</i>	<i>Edad</i>		
	<i><15 años</i>	<i>15 - 40 años</i>	<i>>40 años</i>
Patron nefrotico	Enfermedad de cambios mínimos Glomeruloesclerosis focal	Glomeruloesclerosis focal Enfermedad de cambios mínimos Nefropatía membranosa, incluyendo el lupus eritematoso generalizado Diabetes mellitus Preeclampsia Glomerulonefritis posinfecciosa (etapa tardía)*	Nefropatía membranosa Diabetes mellitus Enfermedad de cambios mínimos Amiloidosis primaria Nefroesclerosis benigna⁺ Glomerulonefritis posinfecciosa (etapa tardía)*
Patron nefritico Enfermedad focal	Hematuria benigna Nefropatía por IgA Púrpura de Henoch-Schönlein Glomerulonefritis posinfecciosa leve Nefritis hereditaria	Nefropatía por IgA Enfermedad de la membrana basal delgada Nefritis hereditaria Lupus eritematoso generalizado	Nefropatía por IgA Enfermedad de la membrana basal delgada Glomerulonefritis rápidamente progresiva Vasculitis
Enfermedad difusa	Glomerulonefritis posinfecciosa Glomerulonefritis membranoproliferativa	Lupus eritematoso generalizado Glomerulonefritis rápidamente progresiva Glomerulonefritis progresiva Glomerulonefritis membranoproliferativa Glomerulonefritis fibrilar	Glomerulonefritis fibrilar Glomerulonefritis posinfecciosa

* Aunque la glomerulonefritis posinfecciosa se asocia en forma típica con un sedimento activo durante la fase aguda, a inflamación desaparece antes que el daño a la pared capilar, causando en ocasiones un sedimento benigno con proteinuria que suele normalizarse en forma espontánea en seis a 12 meses.

+ La nefroesclerosis benigna es básicamente vascular; sin embargo, el daño glomerular secundario a la isquemia y a alteraciones hemodinámicas puede causar en ocasiones proteinuria en rangos nefróticos.

Sedimento nefrótico

El sedimento nefrótico se caracteriza principalmente por proteinuria severa (por lo general mayor de 2.5 g/día) y lipiduria (gotas libres de grasa, cuerpos grasos ovales y cilindros grasos). El grado de proteinuria suele medirse en la orina de 24 horas. Sin embargo, la excreción de proteínas (medida en gramos por 1.73 m^2 de superficie corporal) puede medirse en forma más simple a partir de la relación entre la proteína total y la creatinina (mg/mg) en una muestra aleatoria de orina.²⁷ Por lo tanto, si la concentración total de proteínas es de 350 mg/dlmg/dl, y la concentración de creatinina es de 100 mg/dl, la relación será de 3.5, lo que representa alrededor de 3.5 g de proteína excretada al día por 1.73 m^2 de superficie corporal. También puede observarse hematuria microscópica leve, pero no existen hematuria importante ni cilindros granulares.

Este grupo de manifestaciones son causadas por enfermedades que aumentan la permeabilidad glomerular al dañar la MBG, como la enfermedad de cambios mínimos y la nefropatía diabética, o por nefropatías membranosas, que se caracterizan por depósitos inmunes subepiteliales. Sin embargo, no se encuentra proliferación celular, infiltración leucocitaria ni necrosis en estos padecimientos porque se requiere la presencia de depósitos mesangiales o subendoteliales para que se atraigan células inflamatorias (ver antes).³ Es esta falta de inflamación la responsable del sedimento urinario benigno.

Sedimento nefrítico

El sedimento nefrítico, a diferencia del nefrótico, se caracteriza por hematuria, piuria y cilindros celulares (incluyendo eritrocitarios) y granulares. El grado de proteinuria es variable, puede estar dentro de límites nefróticos, pero es el sedimento activo lo que distingue a las glomerulopatías nefríticas de los padecimientos con sedimento nefrótico. Suele existir una buena relación clinicopatológica entre los hallazgos del examen de orina y los histológicos porque los padecimientos nefríticos se asocian con cambios inflamatorios marcados en la biopsia renal, como proliferación celular y áreas de necrosis.

La glomerulonefritis postestreptocócica representa una de las enfermedades en que puede existir componente nefrítico y nefrótico. El sedimento urinario activo y la insuficiencia renal aguda son causadas por depósitos inmunes subendoteliales, mientras que la proteinuria es secundaria a las gibas subepiteliales características de este padecimiento [ver figura 2d]. La proteinuria tiende a persistir durante un periodo mayor que el sedimento activo por una depuración más lenta de los depósitos subepiteliales.^{3,28} Los pacientes que se encuentren en esta etapa tardía parecerán tener un padecimiento puramente nefrótico.²⁸

Los padecimientos nefríticos pueden ser divididos en focales y difusos. Bajo microscopía de luz, las glomerulonefritis focales se caracterizan por afección de menos del 50 por ciento de los glomérulos, mientras que las difusas presentan lesión en más del 50 por ciento de los mismos. La enfermedad foca] suele asociarse con manifestaciones clínicas relativamente leves. Estos pacientes sufren, en forma típica, hematuria y proteinuria tomáticas, o episodios recurrentes de hematuria. Las manifestaciones más graves de la enfermedad glomerular (v.gr., insuficiencia renal, hipertensión, edema y síndrome nefrótico) ocurren principalmente glomerulonefritis difusas o en las vasculitis (ver tabla 3).

Sedimento crónico

La enfermedad glomerular crónica se caracteriza por remplazo de las áreas de inflamación aguda por fibrosis. Como resultado de ello, las alteraciones urinarias disminuyen, aunque puede existir insuficiencia renal progresiva. Por lo tanto, la proteinuria tiende a disminuir por una reducción en la VFG, y la hematuria, piuria y cilindros celulares son sustituidos por cilindros a céreos. En algunos pacientes los hallazgos urinarios pueden ser tan inespecíficos que será difícil asegurar que existe un padecimiento glomerular.

EDAD DEL PACIENTE

Aunque las diferentes enfermedades glomerulares pueden ocurrir a cualquier edad, muchos de estos procesos son más frecuentes en algunos grupos específicos de edad. Por ejemplo, el LEG y la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática afectan principalmente a pacientes entre los 15 y 40 años de edad, mientras que la amiloidosis primaria se observa, de manera típica, en enfermos mayores de 50 años.

A consecuencia de ello, el diagnóstico diferencial se facilita si se considera la edad del paciente en combinación con el patrón de cambios urinarios (ver tabla 3). Por ejemplo, en pacientes mayores de 40 años, la glomerulonefritis focal es causada, con más frecuencia, por nefropatía por IgA o por enferme membrana basal delgada, mientras que la glomerulonefritis difusa suele ser secundaria a una glomerulonefritis rápidamente progresiva (con medias lunas), va o glomerulonefritis fibrilar. Sin embargo, el diagnóstico diferencial clínico debe ser confirmado por 1 renal en la mayoría de los pacientes.

La identificación del diagnóstico más probable permitirá también elegir las pruebas de laboratorio más adecuadas. Por ejemplo, deberán realizarse determinaciones de anticuerpos antinucleares y anti-ADN si se sospecha LEG; cultivo faríngeo y títulos de anti-ADNasa E so de probable glomerulonefritis posestreptocócica; hemocultivos para la endocarditis bacteriana; glucemia en diabetes mellitus e inmunolectroforesis sérica urinaria para detectar paraproteínas si se sospecha amiloidosis primaria. La medición de las concentraciones plasmáticas del complemento también son útiles, aunque menos específicas, porque ocurre hipocomplementaria en muchos de los padecimientos nefríticos difusos, como la nefritis lúpica, la glomerulonefritis posinfecciosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la vasculitis asociada con crioglobulinemia mixta.

Reconocimientos

Tabla 2 Adaptada de "Identification and Clinical Significance of

Urinary Casts," por G. E. Schreiner, en *Archives of Internal Medicine*

99:356, 1957. @ 1957 American Medical Association. Usado con autorización.

Tabla 3 De *Pathophysiology of Renal Disease*, 2o ed., por B. D. Rose. Mc Graw-Hill Book Co., New York, 1987, p. 139.

Bibliografía

1. Couser WG: Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 28:569, 1985
2. Schifferli JA, Ng YC, Peters DK: The role of complement and its receptors in the elimination of immune complexes. *N Engl J Med* 315:488, 1986 [PMID 2942776]
3. Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG: Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 34:333, 1988 [PMID 2971836]
4. Hall CL, Fothergill NJ, Blackwell NM, et al: The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. *Br Med J* 295:745, 1987

5. Rose BD: Pathophysiology of Renal Disease, 2nd ed. McGraw-Hill Book Co, New York, 1987, p 139
6. Myers BD, Okarma TB, Friedman S, et al: Mechanisms of proteinuria in human glomerulonephritis. *J Clin Invest* 70:732, 1982 [PMID 6181095]
7. Guasch A, Hashimoto H, Sibley RK, et al: Glomerular dysfunction in nephrotic humans with minimal changes or focal glomerulosclerosis. *Am J Physiol* 260:F728, 1991 [PMID 1709791]
8. Rodriguez-Iturbe B, Baggio B, Colina-Chourio J, et al: Studies on the renin-aldosterone system in the acute nephritic syndrome. *Kidney Int* 19:445, 1981 [PMID 7017245]
9. Rodriguez-Iturbe B, Colic D, Parra G, et al: Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int* 38:512, 1990 [PMID 2146429]
10. Kaysen GA: Albumin metabolism in the nephrotic syndrome: the effect of dietary protein intake. *Am J Kidney Dis* 12:461, 1988
11. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, et al: Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 71:91, 1983 [PMID 6848563]
12. Geers AB, Koomans HA, Roos JC, et al: Preservation of blood volume during edema removal in nephrotic subjects. *Kidney Int* 28:652, 1985 [PMID 4087686]
13. Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, et al: Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron* 40:391, 1985 [PMID 4022206]
14. Appel G: Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 39:169, 1991
15. Kaysen GA: Hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 39(suppl 31):S8, 1991
16. Joven J, Villabona C, Vilella E, et al: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 323:579, 1990 [PMID 2381443]

- 17.** Warwick GL, Packard CJ, Demant T: Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria. *Kidney Int* 40:129, 1991 [PMID 1921148]
- 18.** Mallick NP, Short CD: The nephrotic syndrome and ischemic heart disease. *Nephron* 27:54, 1981 [PMID 7266702]
- 19.** Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, et al: Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 39(suppl 31):S41, 1991
- 20.** D'Amico G, Gentile MG: Pharmacological and dietary treatment of lipid abnormalities in nephrotic patients. *Kidney Int* 39(suppl 31):S65, 1991
- 21.** Rabelink AJ, Hene RJ, Erkelens DW, et al: Effects of simvastatin and cholestyramine on lipoprotein profile in hyperlipidaemia of nephrotic syndrome. *Lancet* 2:1335, 1988
- 22.** Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP: Myopathy and rhabdomyolysis with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 264:71, 1990 [PMID 2355431]
- 23.** Bernard DB: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 33:1884, 1988
- 24.** Llach F: Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 28:429, 1985
- 25.** Robert A, Olmer M, Sampol J, et al: Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int* 31:830, 1987 [PMID 2437353]
- 26.** Avasthi PS, Greene ER, Scholler C, et al: Noninvasive diagnosis of renal vein thrombosis by ultrasonic echo-Doppler flowmetry. *Kidney Int* 23:882, 1983 [PMID 6224961]
- 27.** Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 309:1543, 1983 [PMID 6656849]
- 28.** Sorger K, Gessler U, Hubner FK, et al: Follow-up studies of three subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis ascertained by renal biopsy. *Clin Nephrol* 27:111, 1987 [PMID 3552342]

Figuras

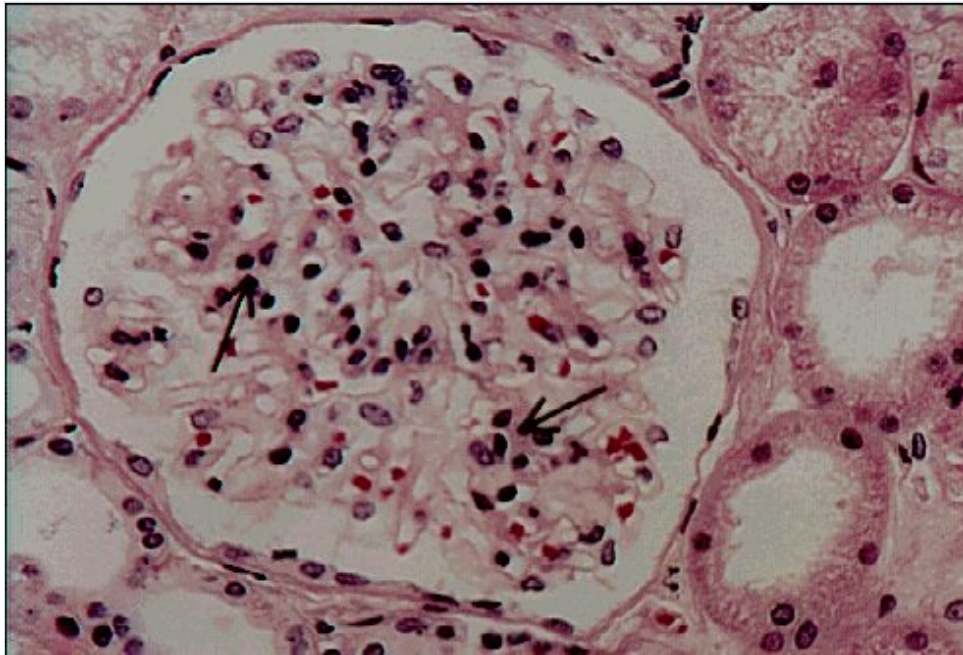


Figura 1a Histología y microscopía electrónica del glomérulo Se muestra la histología normal del glomérulo. (a) La microscopía de luz muestra asas capilares permeables, con una o dos células cada una. Las flechas indican las áreas mesangiales en el centro de los lóbulos. (b) La microscopía electrónica identifica las tres capas de la pared capilar glomerular: las células endoteliales, la membrana basal glomerular (MBG) y las células epiteliales. El mesangio (que no se observa) y el espacio subendotelial están separados del plasma sólo por el endotelio fenestrado. Por tanto, los complejos inmunes circulantes tienen un acceso relativamente fácil a estos sitios. En comparación, el depósito de complejos inmunes en el espacio subepitelial requiere que se atraviese la MBG.

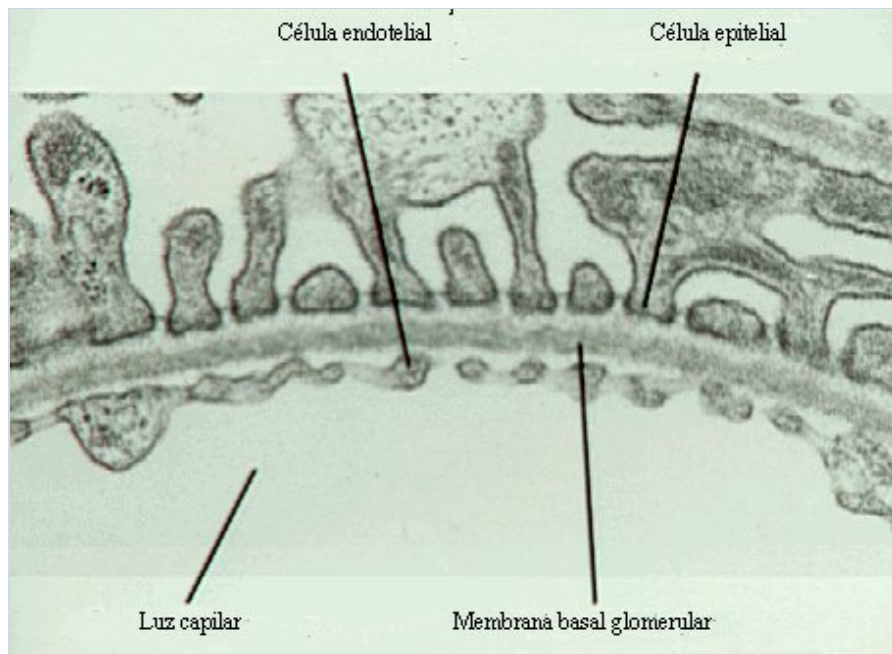


Figura 1b Histología y microscopía electrónica del glomérulo Se muestra la histología normal del glomérulo. (a) La microscopía de luz muestra asas capilares permeables, con una o dos células cada una. Las flechas indican las áreas mesangiales en el centro de los lóbulos. (b) La microscopía electrónica identifica las tres capas de la pared capilar glomerular: las células endoteliales, la membrana basal glomerular (MBG) y las células epiteliales. El mesangio (que no se observa) y el espacio subendotelial están separados del plasma sólo por el endotelio fenestrado. Por tanto, los complejos inmunes circulantes tienen un acceso relativamente fácil a estos sitios. En comparación, el depósito de complejos inmunes en el espacio subepitelial requiere que se atraviese la MBG.

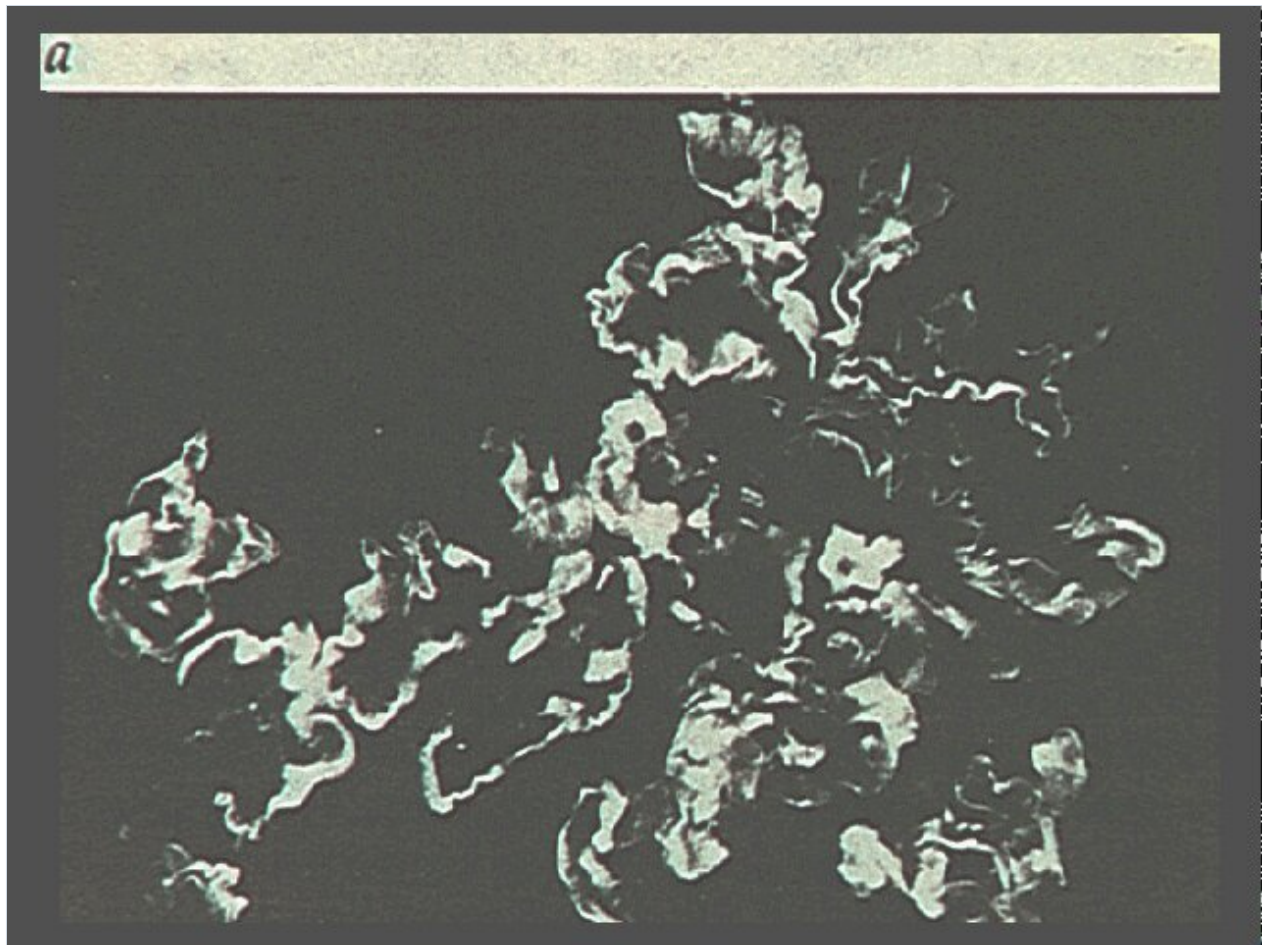


Figura 2a Patrones de daño glomerular Se muestran los principales patrones de daño histológico en el glomérulo por medio de microscopía de inmunofluorescencia y electrónica. La microscopía de inmunofluorescencia puede demostrar (a) depósito lineal de inmunoglobulinas en la enfermedad anti-MBG, o (b) depósitos granulares en la enfermedad mediada por complejos inmunes, como la nefropatía membranosa. Imagen de microscopía electrónica de una sección de glomérulo que está orientada con la célula epitelial hacia la parte superior y la célula endotelial hacia abajo, y que muestra que los depósitos inmunes (indicados por flechas) pueden localizarse en diferentes sitios dentro del glomérulo: (c) en el espacio subendotelial, como en la nefritis lúpica, (d) en el espacio subepitelial, como en la glomerulonefritis postestreptocócica (obsérvese también el leucocito polimorfonuclear que ocluye la luz capilar), o (e) en el mesangio (sin depósito en la pared capilar), como en la nefropatía por IgA.

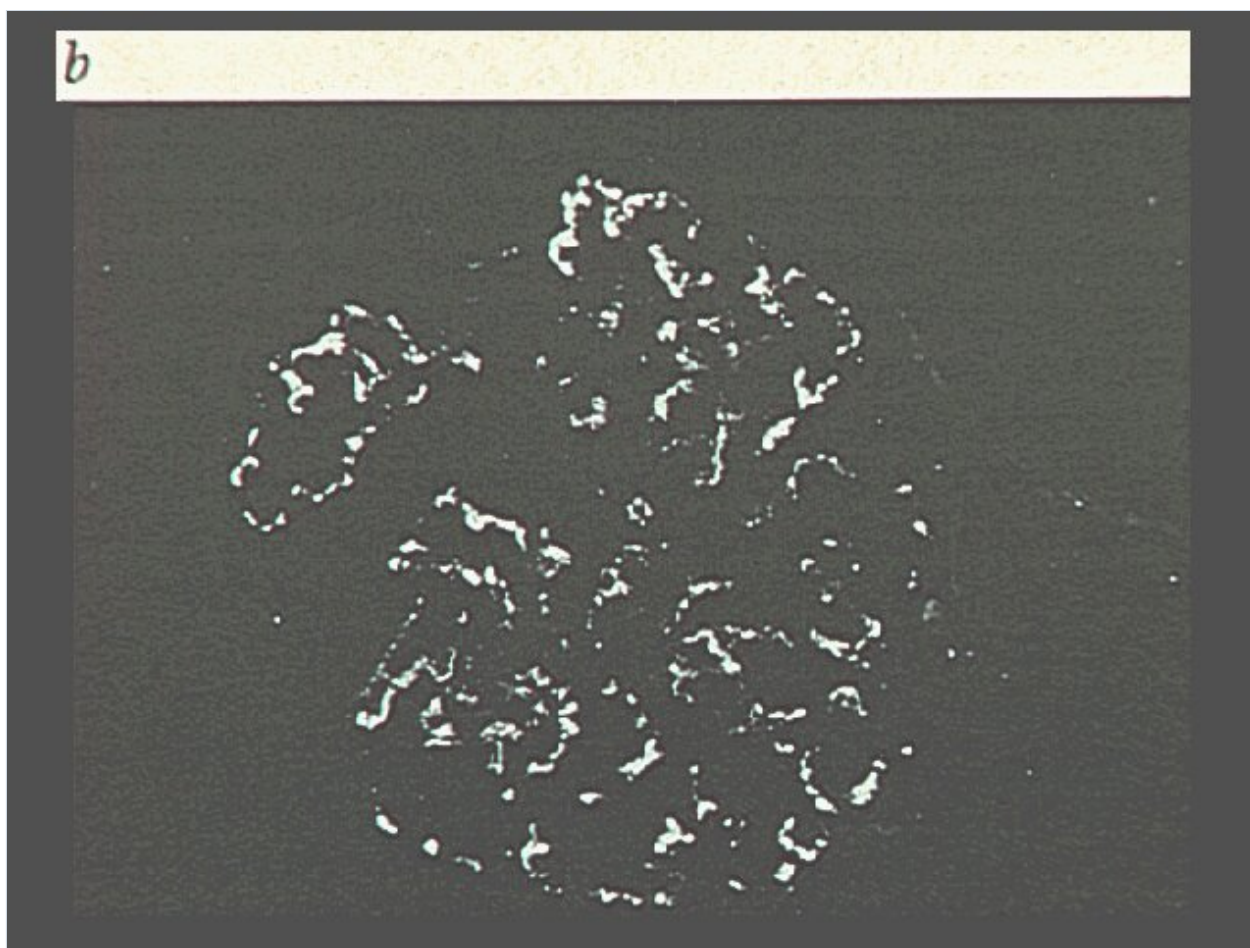


Figura 2b Patrones de daño glomerular Se muestran los principales patrones de daño histológico en el glomérulo por medio de microscopía de inmunofluorescencia y electrónica. La microscopía de inmunofluorescencia puede demostrar (a) depósito lineal de inmunoglobulinas en la enfermedad anti-MBG, o (b) depósitos granulares en la enfermedad mediada por complejos inmunes, como la nefropatía membranosa. Imagen de microscopía electrónica de una sección de glomérulo que está orientada con la célula epitelial hacia la parte superior y la célula endotelial hacia abajo, y que muestra que los depósitos inmunes (indicados por flechas) pueden localizarse en diferentes sitios dentro del glomérulo: (c) en el espacio subendotelial, como en la nefritis lúpica, (d) en el espacio subepitelial, como en la glomerulonefritis postestreptocócica (obsérvese también el leucocito polimorfonuclear que ocluye la luz capilar), o (e) en el mesangio (sin depósito en la pared capilar), como en la nefropatía por IgA.

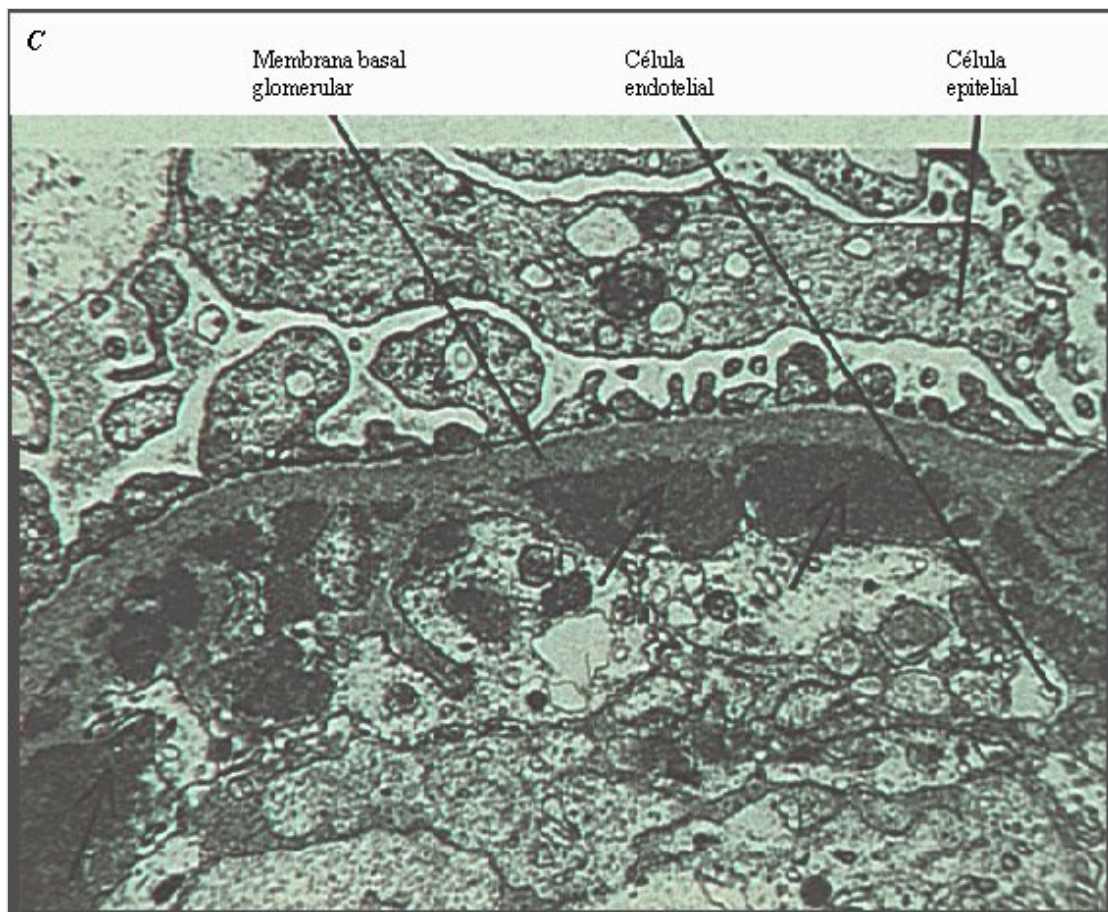


Figura 2c Patrones de daño glomerular Se muestran los principales patrones de daño histológico en el glomérulo por medio de microscopía de inmunofluorescencia y electrónica. La microscopía de inmunofluorescencia puede demostrar (a) depósito lineal de inmunoglobulinas en la enfermedad anti-MBG, o (b) depósitos granulares en la enfermedad mediada por complejos inmunes, como la nefropatía membranosa. Imagen de microscopía electrónica de una sección de glomérulo que está orientada con la célula epitelial hacia la parte superior y la célula endotelial hacia abajo, y que muestra que los depósitos inmunes (indicados por flechas) pueden localizarse en diferentes sitios dentro del glomérulo: (c) en el espacio subendotelial, como en la nefritis lúpica, (d) en el espacio subepitelial, como en la glomerulonefritis posestreptocócica (obsérvese también el leucocito polimorfonuclear que ocluye la luz capilar), o (e) en el mesangio (sin depósito en la pared capilar), como en la nefropatía por IgA.

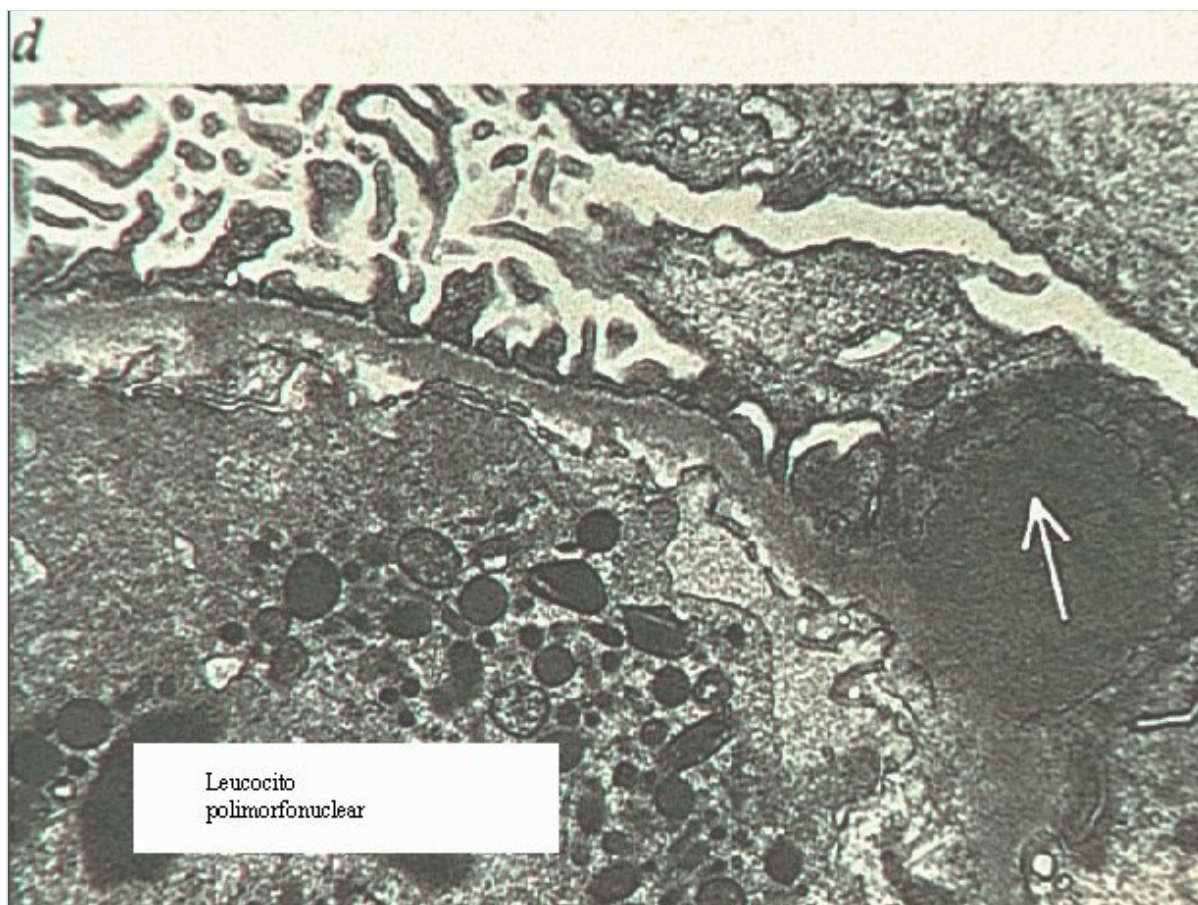


Figura 2d Patrones de daño glomerular Se muestran los principales patrones de daño histológico en el glomérulo por medio de microscopía de inmunofluorescencia y electrónica. La microscopía de inmunofluorescencia puede demostrar (a) depósito lineal de inmunoglobulinas en la enfermedad anti-MBG, o (b) depósitos granulares en la enfermedad mediada por complejos inmunes, como la nefropatía membranosa. Imagen de microscopía electrónica de una sección de glomérulo que está orientada con la célula epitelial hacia la parte superior y la célula endotelial hacia abajo, y que muestra que los depósitos inmunes (indicados por flechas) pueden localizarse en diferentes sitios dentro del glomérulo: (c) en el espacio subendotelial, como en la nefritis lúpica, (d) en el espacio subepitelial, como en la glomerulonefritis posestreptocócica (obsérvese también el leucocito polimorfonuclear que ocluye la luz capilar), o (e) en el mesangio (sin depósito en la pared capilar), como en la nefropatía por IgA.

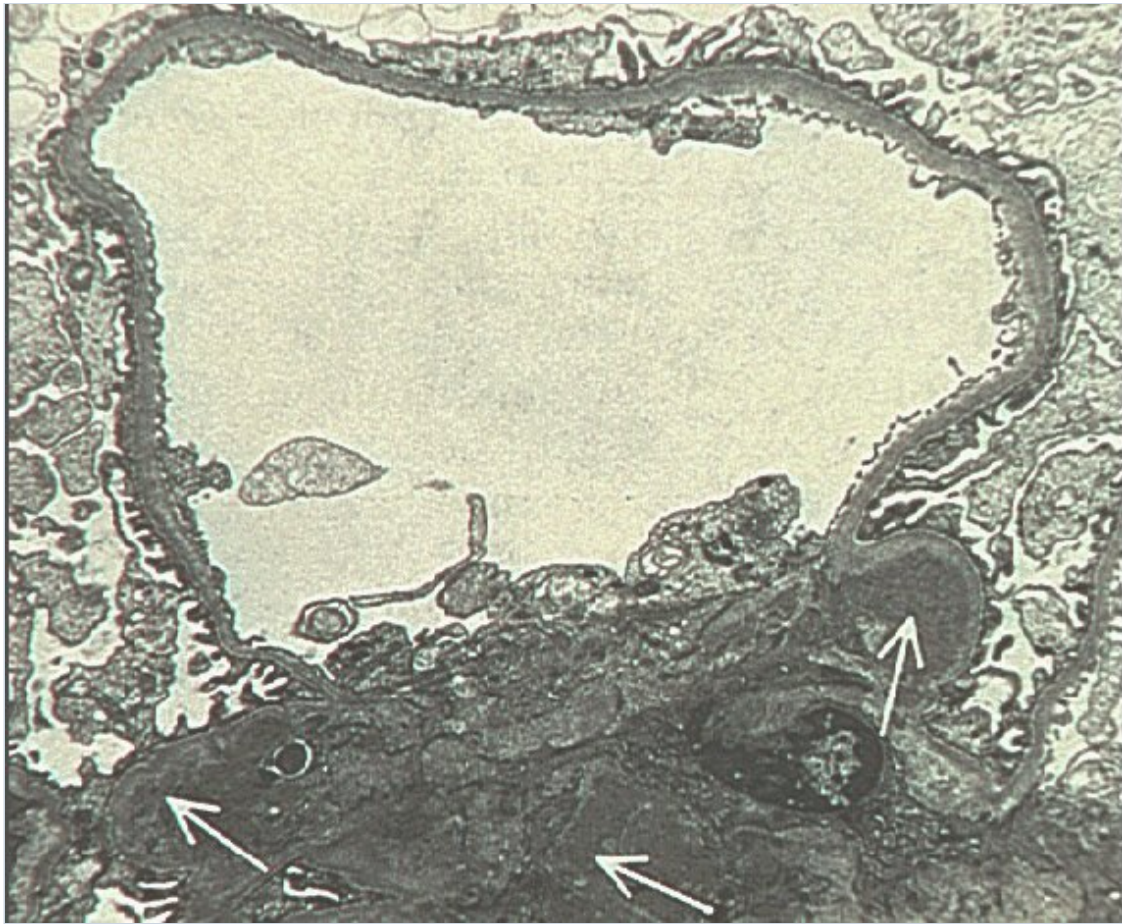


Figura 2e Patrones de daño glomerular Se muestran los principales patrones de daño histológico en el glomérulo por medio de microscopía de inmunofluorescencia y electrónica. La microscopía de inmunofluorescencia puede demostrar (a) depósito lineal de inmunoglobulinas en la enfermedad anti-MBG, o (b) depósitos granulares en la enfermedad mediada por complejos inmunes, como la nefropatía membranosa. Imagen de microscopía electrónica de una sección de glomérulo que está orientada con la célula epitelial hacia la parte superior y la célula endotelial hacia abajo, y que muestra que los depósitos inmunes (indicados por flechas) pueden localizarse en diferentes sitios dentro del glomérulo: (c) en el espacio subendotelial, como en la nefritis lúpica, (d) en el espacio subepitelial, como en la glomerulonefritis posestreptocócica (obsérvese también el leucocito polimorfonuclear que ocluye la luz capilar), o (e) en el mesangio (sin depósito en la pared capilar), como en la nefropatía por IgA.

Glomerulonefritis y síndrome nefrótico

V GLOMERULONEFRITIS Y SINDROME NEFROTICO

DR. CECIL H. COGGINS

DR. HELMUT G. RENNKE

DR. BURTON D. ROSE

En este capítulo se discuten las principales características clínicas de las enfermedades glomerulares individuales, que se catalogan de acuerdo con su forma de aparición en: glomerulonefritis difusa, glomerulonefritis focal y síndrome nefrótico. Las manifestaciones renales de las enfermedades sistémicas, como la diabetes mellitus, el lupus eritematoso generalizado (LEG), las vasculitis necrosantes y la amiloidosis no se incluyen en esta subsección.

Glomerulonefritis difusa

Los trastornos relacionados con la glomerulonefritis difusa suelen manifestarse por datos de síndrome nefrótico: sedimento urinario activo que contiene eritrocitos, leucocitos y cilindros granulares y celulares, grados variables de proteinuria, que pueden alcanzar el rango nefrótico (> 3 g/día), concentración elevada de creatinina plasmática y, con frecuencia, hipertensión arterial y edema.

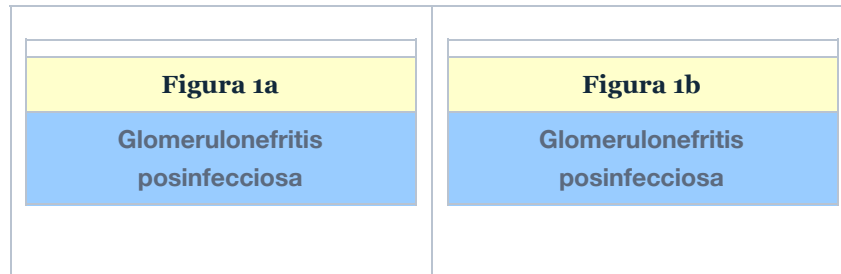
GLOMERULONEFRITIS POSINFECCIOSA

Glomerulonefritis posestreptocócica

La glomerulonefritis posestreptocócica es la enfermedad típica relacionada con el síndrome nefrótico agudo (ver adelante).¹ Las manifestaciones clínicas se caracterizan por aparecer después de una infección por estreptococos β -hemolíticos del grupo A, de los cuales algunas cepas son especialmente nefritogénicas en particular, como el tipo 12 (relacionado con faringitis) y el tipo 49 (relacionado con impétigo).^{2,3}

En la microscopía de luz la glomerulonefritis posinfecciosa se caracteriza por aumento focal o difuso en la celularidad glomerular, que produce cierre de la luz capilar. En este trastorno se observa infiltración de neutrófilos circulantes y de células mononucleares y proliferación de células endoteliales y mensajiales glomerulares, que puede complicarse por la formación de medias lunas en los casos graves [ver figura 1a]. La microscopía por inmunofluorescencia muestra de manera característica un patrón granular con IgG y

complemento, que indica depósito de complejos inmunes. Sin embargo, el cambio más distintivo lo constituye el depósito de medias lunas subepiteliales, o en forma de giba, observado por microscopía electrónica [ver figura 1b]. Estos depósitos inician una reacción mediada por complemento que origina daño glomerular. Se supone que los complejos inmunes incluyen un antígeno relacionado a los estreptococos, aunque no se ha definido el antígeno específico.



La incidencia de la glomerulonefritis posestreptocócica ha disminuido en los Estados Unidos y Europa, pero sigue siendo frecuente en muchas otras partes del mundo. Los estudios epidemiológicos de la glomerulonefritis postestreptocócica indican que la incidencia de enfermedad renal es de cerca del cinco al 10 por ciento en pacientes con faringitis y del 25 por ciento en enfermos con infección cutánea.^{2,3} El periodo de latencia entre la aparición de la infección y los datos clínicos de enfermedad renal varían de acuerdo con el sitio de la infección, siendo en promedio de 10 días en enfermos con faringitis y de 21 días en el caso del impétigo.⁴ La administración de penicilina no parece evitar la enfermedad glomerular, aunque sí controla los síntomas locales e impide la diseminación de la infección a los contactos cercanos.

Las manifestaciones clínicas de la glomerulonefritis posestreptocócica varían desde la hematuria asintomática y proteinuria leve hasta el síndrome nefrítico típico con hematuria franca, proteinuria, oliguria, edema, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Los niveles de complemento sérico por lo general están bajos; los títulos de antiestreptolisina O y sobre todo de anti-DNasa B se encuentran elevados. El diagnóstico diferencial para los pacientes que presentan enfermedad posestreptocócica incluye otras causas de síndrome nefrítico.

No existe tratamiento específico para la glomerulonefritis posestreptocócica, que se caracteriza por ser una enfermedad autolimitada. La proteinuria leve y la hematuria microscópica pueden persistir durante meses o incluso años. La proteinuria persistente en rango nefrótico es muy poco común, pero puede ocurrir, en especial en pacientes con gran cantidades de gibas subepiteliales.⁵ Por lo tanto, debe sospecharse uno de los trastornos nefróticos, como nefropatía membranosa, en los casos en que el paciente es revisado por primera vez en esta etapa tardía.

En la mayoría de los casos ocurre la recuperación completa, en especial en niños y cuando

la enfermedad se adquiere durante una epidemia de infección estreptocócica.^{4,6} En algunos casos, sobretudo esporádicos y en adultos, ocurre solo recuperación parcial, aunque esto no es frecuente. Cuando la enfermedad aguda es severa, con oliguria prolongada, la insuficiencia renal puede ser permanente. Existen controversias acerca de la persistencia de las alteraciones renales a largo plazo. Se han presentado algunos casos de hipertensión, disminución de la velocidad de filtración glomerular (VFG) sin insuficiencia renal clínica y alteraciones histológicas, incluyendo esclerosis mesangial, que ocurren varios años después de la enfermedad aguda (sin embargo, es difícil establecer en estos casos si el diagnóstico original en realidad fue glomerulonefritis posestreptocócica).

Otras formas de glomerulonefritis posinfecciosa

El síndrome nefrítico agudo también puede ocurrir después de infecciones bacterianas (estafilocócicas, neumocócicas o estreptocócicas del grupo C), virales o parasitarias.⁹⁻¹² Un ejemplo es la nefritis relacionada con endocarditis bacteriana o con derivaciones auriculoventriculares infectadas.¹³⁻¹⁵ Las manifestaciones renales de estos dos trastornos pueden ser parecidas, histológica y clínicamente, a las que se observan en la glomerulonefritis posestreptocócica (con gibas subepiteliales) o en la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (con depósitos mensangiales y subendoteliales). La gravedad de las manifestaciones clínicas se relaciona sobre todo con la duración de la infección antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano adecuado. En general, el control de la infección, incluyendo la extracción del cortocircuito infectado, conduce a la resolución rápida de la enfermedad, con recuperación de la función renal a los límites basales. Sin embargo, puede ocurrir insuficiencia renal irreversible, sobre todo cuando el tratamiento se ha retrasado.¹⁴

En pacientes con endocarditis la afección glomerular debe distinguirse de las embolias renales y de la nefritis intersticial aguda inducida por antimicrobianos. Las embolias renales se sospechan por dolor unilateral en los flancos y por otros síntomas generales; el diagnóstico puede confirmarse por la presencia de defectos de perfusión local o por gammagrafía con radioisótopos. La nefritis intersticial debe sospecharse por la aparición tardía de la enfermedad (por lo general más de 10 días después de la infección). Las manifestaciones de la nefritis intersticial incluyen eosinofilia, exantema y eosinofilia. En comparación, la glomerulonefritis suele encontrarse en su grado máximo de gravedad antes de iniciar el tratamiento.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), también llamada glomerulonefritis hipocomplementémica, glomerulonefritis lobular y glomerulonefritis mesangiocapilar, puede manifestarse como nefritis aguda o con una evolución más indolente relacionada con el síndrome nefrítico.¹⁶⁻¹⁸ La mayoría de los pacientes son niños o adultos jóvenes, y la GNMP puede causar el cinco a 10 por ciento de los casos de síndrome nefrítico en este

grupo. Durante su evolución, la mayoría de los pacientes puede tener cifras bajas de la fracción C3 del complemento.

La microscopía de luz revela paredes capilares glomerulares engrosadas y proliferación celular mesangial [ver *figura 2a*]. Por microscopía electrónica se han identificado dos subgrupos de GNMP. La enfermedad tipo I se define por dos características: (1) división de la membrana basal por la interposición de matriz mesangial, que produce una apariencia en vías de ferrocarril cuando la muestra de biopsia se tiñe con el reactivo ácido periódico de Schiff (PAS) o se tiñe con plata, y (2) depósitos de complejos inmunes subendoteliales y mesangiales notables. En la enfermedad tipo II la interposición de la matriz mesangial es menos obvia, y se observan depósitos prominentes, densos, en forma de listón (en lugar de complejos aislados) en la membrana basal; de aquí el nombre alternativo de enfermedad de depósitos densos [ver *figura 2b*]. Se desconoce el origen de estos depósitos.



Los dos tipos de GNMP también tienen una patogenia y manifestaciones clínicas distintas, incluyendo la patogenia de la hipocomplementemia [ver *tabla 1*]. En la enfermedad tipo I el complemento se activa por la vía clásica, que al parecer se inicia por el depósito de complejos inmunes. Por el contrario, la hipocomplementemia de la enfermedad tipo II se produce sobre todo por activación de la vía alterna y se relaciona de manera característica con la presencia del factor activador del complemento circulante denominado factor C3 nefrítico (FC3NeF).¹⁸ Las evidencias indican que el FC3NeF es un anticuerpo de IgG que se une a la convertasa de C3 de la vía alterna del complemento y prolonga su vida media.¹⁹ El efecto neto es el constante rompimiento de C3 y la hipocomplementemia persistente. El papel patogénico de este factor tal vez sea limitado, ya que la evolución de la enfermedad no puede predecirse con base en los niveles de C3 o de FC3NeF. Por lo general, la enfermedad tipo II es menos frecuente, ocurre en pacientes más jóvenes y progresa en forma más constante a insuficiencia renal que la enfermedad tipo I.

Tabla 1 Características clínicas de la glomerulonefritis membranoproliferativa

	<i>Tipo I</i>	<i>Tipo II</i>
Aparición en adultos	Cerca de dos tercios de los casos	Cerca de un tercio de los casos
Hipocomplementemia	Cerca de un tercio de los casos	Casi siempre presente
Factor C3 nefrítico	Poco frecuente	Frecuente
Remisiones	Poco frecuente	Muy raras
Insuficiencia renal	Frecuente	Muy frecuente

Aunque la GNMP suele ser idiopática, puede relacionarse con algunos trastornos generalizados. Es común que los pacientes con lipodistrofia parcial presenten el tipo II de la GNMP y FC3NeF.²⁰ El patrón membranoproliferativo también se ha observado en otros trastornos relacionados con la formación de complejos inmunes, incluyendo LEG, crioglobulinemia mixta, infecciones en derivaciones, endocarditis bacteriana, linfoma linfocítico crónico y esquistosomiasis.²²

El diagnóstico de GNMP sólo puede confirmarse por biopsia renal. El dato clínico principal que indica la presencia de este trastorno es hipocomplementemia sin datos clínicos o serológicos de LEG o de infección estreptocócica reciente.

Al igual que con otras glomerulopatías, la gravedad de la enfermedad en el momento de aparición es un dato pronóstico importante. Los siguientes datos se relacionan con un riesgo mayor de evolución a insuficiencia renal terminal: síndrome nefrótico persistente, hipertensión arterial, insuficiencia renal, presencia de medias lunas (ver adelante) o de esclerosis en la biopsia, y la presencia de FC3NeF.¹⁸ En los pacientes con hematuria o proteinuria asintomática que presentan lesiones focales y segmentarias en la biopsia renal el pronóstico suele ser mejor.²³

El tratamiento óptimo de la GNMP no se ha establecido. En un estudio retrospectivo, no controlado, de niños con enfermedad tipo I, el posible beneficio de la prednisona a dosis bajas para mantener la VFG fue cotrarrestado por un empeoramiento de la hipertensión.^{24,25} No existen en la actualidad estudios controlados de esteroides en adultos o en pacientes con enfermedad de tipo II. El tratamiento antiplaquetario, con aspirina o dipyridamol, puede ser benéfico a corto plazo (un año) para mantener la VFG, pero está en

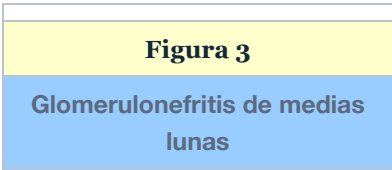
duda el beneficio a largo plazo.²⁶ Los estudios controlados de ciclofosfamida, dipiridamol y warfarina no han demostrado beneficio a largo plazo.^{27,28}

En resumen, ninguno de los tratamientos probados tienen un efecto benéfico demostrado a largo plazo. En los casos de síndrome nefrótico, algunos nefrólogos recomiendan, además de las medidas generales, administrar tratamiento a largo plazo en dosis moderadas y días alternos de esteroides en los pacientes en los que no es difícil controlar la hipertensión.

Las lesiones histológicas de la GNMP tipo I, y sobre todo del tipo II, con frecuencia recurren en los riñones trasplantados; sin embargo, esta afección a menudo es silenciosa, con mínimas manifestaciones clínicas o asintomática.^{29,30} Por lo tanto, el riesgo de recurrencia no impide que el trasplante tenga éxito en estos pacientes.³¹ La pérdida del injerto por GNMP recurrente ocurre en menos del 10 por ciento de los casos, la mayoría de los cuales presentaron evolución relativamente rápida de su enfermedad inicial.

GLOMERULONEFRITIS EN MEDIAS LUNAS, O RAPIDAMENTE PROGRESIVA

A diferencia del inicio súbito del síndrome nefrótico que se observa en la glomerulonefritis aguda, con resolución en varias semanas, algunos pacientes sufren deterioro progresivo en semanas a meses que llega hasta insuficiencia renal. El examen general de orina revela proteinuria, en ocasiones en rango nefrótico, y sedimento activo con eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocitarios. En los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), la biopsia suele mostrar medias luns celulares que cubren la capa parietal de la cápsula de Bowman en más del 50 por ciento del glomérulo [ver figura 3]. Las medias lunas constituyen una respuesta inespecífica al daño glomerular y pueden ocurrir en cualquier enfermedad glomerular grave. El evento inicial en la formación de medias lunas es el daño a la pared capilar glomerular que permite al fibrinógeno o a la fibrina entrar al espacio de Bowman.³² La entrada de macrófagos y la proliferación secundaria de células epiteliales acompañan estas lesiones, y estos son los componentes celulares de la media luna. La insuficiencia renal se produce sobre todo por compresión del penacho capilar por la media luna expandida.



El examen de muestras de biopsia renal por microscopía de luz es insuficiente para confirmar el diagnóstico. Por ejemplo, la identificación de depósitos mensagiales prominentes de IgA en la microscopía de inmunofluorescencia es diagnóstica de nefropatía por IgA de fondo, y la identificación de gibas subepiteliales por microscopía electrónica es

diagnóstica de glomerulonefritis posinfecciosa [ver figura 1b].

Los pacientes con evolución clínica de GNRP y biopsias que muestran medias lunas celulares abundantes por microscopía de luz pueden subdividirse en tres grupos patogénicos con base en la inmunofluorescencia.³³⁻³⁶ Alrededor del 50 por ciento tendrá evidencia mínima o nula de depósito de inmunoglobulinas en el glomérulo (GNRP pauci-inmune), el 40 por ciento mostrará depósitos de complejos inmunes, y alrededor del 10 por ciento presentará un patrón de anticuerpos dirigidos contra un componente de la membrana basal del capilar glomerular (enfermedad antimembrana basal glomerular o anti-MBG). La presencia de cilindros hemáticos y de leucocitos en la orina ayuda a distinguir la GNRP de otras causas de insuficiencia renal aguda, como la nefritis intersticial aguda, la obstrucción de las vías urinarias o la enfermedad ateroembólica.

GNRP sin anticuerpos o pauci-inmune

Los pacientes con GNRP sin anticuerpos o pauci-inmune suelen tener anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA, por sus siglas en inglés), lo que indica que la GNRP es parte de un síndrome de vasculitis. Los que tienen ANCA dirigidos contra la proteinasa 3 leucocitaria suelen tener granulomatosis de Wegener, mientras que los que tienen anticuerpos antimieloperoxidasa con más frecuencia tienen poliarteritis microscópica. El tratamiento inmediato e intensivo con esteroides y alquilantes, en ocasiones aunado a plasmaféresis, suele conservar la función e interrumpir lo que de otro modo sería una evolución progresiva hacia el deterioro.

GNRP por complejos inmunes

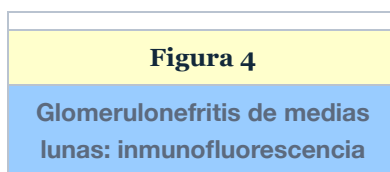
La mayoría de los pacientes con GNRP mediada por complejos inmunes tiene evidencia de una enfermedad sistémica, incluyendo LES, púrpura de Schönlein-Henoch, endocarditis bacteriana subaguda o infección de derivaciones, y crioglobulinemia mixta. Algunos parecen tener medias lunas sobrepuestas a otras enfermedades renales primarias, incluyendo glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IgA y nefropatía membranosa. Algunos tienen un padecimiento que parece idiopático, aunque se han implicado a la penicilamina, la sífilis y las neoplasias en casos aislados.²² También es posible que exista cierta predisposición genética, el trastorno se ha asociado con el fenotipo BfF de la properdina y con el haplotipo HLA-DR2 o MT3.³⁷ El pronóstico y tratamiento del padecimiento es semejante al de la GNRP sin anticuerpos.

Enfermedad por anticuerpos anti-MBG

El Dr. Ernest W. Goodpasture describió por primera vez la combinación de glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. En la actualidad se ha demostrado que este grupo de síntomas puede producirse por diversos trastornos;³⁸ por lo tanto, el término

síndrome de Goodpasture debe limitarse a la entidad patológica específica, observada con más frecuencia en hombres jóvenes, en la cual la presencia de anticuerpos circulantes contra la MBG explica la glomerulonefritis.³⁴ Estos anticuerpos también reaccionan con un antígeno similar en los pulmones, produciendo alveolitis, con hemorragia pulmonar.³⁹ La hemoptisis suele preceder los datos clínicos de enfermedad renal, aunque algunos pacientes sólo presentan afección renal. La aparición de daño renal sin afección pulmonar indica que debe existir una lesión pulmonar simultánea que permita que los anticuerpos circulantes entren a los alveolos. Como ejemplos se encuentran la influenza, la exposición a hidrocarburos y el tabaquismo crónico.^{40,41}

El cuadro patológico renal característico es la glomerulonefritis proliferativa, necrosante, con formación de medias lunas en más del 50 por ciento de los glomérulos [ver figura 3]. La microscopía de inmunofluorescencia muestra tinción linear de IgG y C3 a lo largo de la MBG [ver figura 4]. Los datos observados por microscopía de luz y de inmunofluorescencia son diagnósticos de enfermedad de anticuerpos anti-MBG. Se puede observar una tinción inmunofluorescente similar en los alveolos de los pacientes afectados.



La manifestación renal primaria de este trastorno es la insuficiencia renal rápidamente progresiva con sedimento urinario nefrítico activo. La proteinuria suele ser leve, lo que podría reflejar el notable deterioro de la filtración glomerular, y no suele observarse edema. Los niveles de complemento son normales.

La enfermedad de anticuerpos anti-MBG generalmente evoluciona a la insuficiencia renal, aunque algunos pacientes desarrollan enfermedad focal leve y tienen un buen pronóstico. Por ejemplo, en un estudio se demostró que la insuficiencia renal terminal se desarrolló en el 80 por ciento de los pacientes con el síndrome en término de un año después del diagnóstico.⁴² El tratamiento farmacológico aislado, incluyendo los pulsos intravenosos con dosis altas de metilprednisolona, parece ser ineficaz contra las lesiones renales.^{33,43}

Aunque no se han llevado a cabo estudios controlados, varios pacientes parecen beneficiarse con la combinación de plasmaféresis que extrae los anticuerpos anti-MBG circulantes y fármacos inmunosupresores, que evitan la formación de nuevos anticuerpos.^{44,45} Un esquema consiste en realizar cambios plasmáticos de 4 L/día durante aproximadamente una semana, combinados con prednisona (60 mg/día), ciclofosfamida (3 mg/kg/día) y azatioprina (1 mg/kg/día).⁴⁴ La dosis de prednisona se reduce cada semana, y en pacientes mayores de 55 años la dosis de ciclofosfamida se reduce hasta 2 mg/kg/día

omitiendo la azatioprina. El tratamiento suele suspenderse después de nueve a 12 meses, o antes si desaparecen los anticuerpos circulantes anti-MBG, medidos por radioinmunoanálisis. Los fármacos citotóxicos también deben suspenderse si se desarrolla neutropenia (cuenta leucocitaria menor de 3,500/mm³) o una infección grave.

Este esquema por lo general disminuye la concentración plasmática de anticuerpos anti-MBG, pero no necesariamente se acompaña de mejoría paralela en la función renal. En particular, es poco probable que los pacientes oligúricos con concentración plasmática de creatinina mayor de 7 mg/dl recuperen la función renal.^{44,45} Por comparación, ocurre mejoría funcional en dos terceras partes de los pacientes no oligúricos con concentración plasmática de creatinina menor de 7 mg/dl antes de la institución del tratamiento; asimismo, el deterioro ulterior de la función renal en este grupo es poco frecuente, afectando sólo del 10 al 15 por ciento de los enfermos. La plasmaféresis también resulta eficaz para el control de la hemoptisis en más del 90 por ciento de los casos.⁴⁵

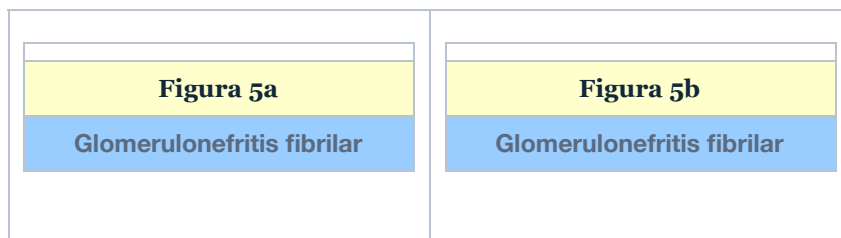
Los investigadores que han estudiado este método terapéutico concluyen que su administración antes de que ocurra daño glomerular irreversible puede preservar y mejorar la función renal. Sin embargo, las infecciones graves en pacientes sometidos a plasmaféresis y que reciben medicamentos inmunosupresores para la glomerulonefritis rápidamente progresiva son frecuentes, por lo que es necesaria la vigilancia estrecha.⁴⁶⁻⁴⁹ Es poco probable que los pacientes que presentan concentración plasmática de creatinina mayor de 7 mg/dl respondan al tratamiento, a menos de que la lesión sea aguda. En consecuencia, es probable que el riesgo relacionado con el tratamiento exceda los beneficios posibles en esta situación, a no ser que exista hemorragia pulmonar. El riesgo de hemorragia pulmonar no debe subestimarse, ya que la muerte es común en los pacientes tratados en forma inadecuada.

Por lo general la formación de anticuerpos anti-MBG es autolimitada; estos anticuerpos desaparecen en forma espontánea en término de seis a 12 meses, y las recurrencias tardías son raras.³⁴ Los individuos que evolucionan a insuficiencia renal en etapa terminal (como consecuencia del daño irreversible durante la fase aguda de la enfermedad) no deben recibir trasplantes hasta que la concentración de anticuerpos circulantes sea mínima o nula, para evitar la recurrencia en el trasplante.^{47,50}

GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR

La glomerulonefritis fibrilar, una enfermedad descrita hace poco tiempo, es más común en algunos hospitales que muchas de las glomerulonefritis mejor conocidas.^{51,52} La microscopía de luz muestra expansión mesangial y proliferación celular variable, y la microscopía electrónica permite observar el depósito patognomónico de fibrillas. Estas fibras son más grandes que las amiloides y no se tiñen con rojo Congo ni con tioflavina T [ver figura 5]. El origen de estas fibrillas es dudoso, la microscopía inmunofluorescente

suele ser positiva para IgG, lo que indica que las inmunoglobulinas pueden estar implicadas. Sin embargo, no existen datos que apoyen la existencia de alguna paraproteína urinaria o plasmática, como sucede en forma característica en la amiloidosis primaria.



Los pacientes con glomerulonefritis fibrilar suelen manifestar hipertensión arterial, hematuria y piuria microscópicas, insuficiencia renal y grados variables de proteinuria, que puede alcanzar el rango nefrótico. En la mayoría de los pacientes la enfermedad es evolutiva. No existe tratamiento para esta enfermedad. La relación entre la glomerulonefritis fibrilar y la glomeulopatía inmunitactoide semejante no se ha aclarado aún.⁵³

Glomerulonefritis focal

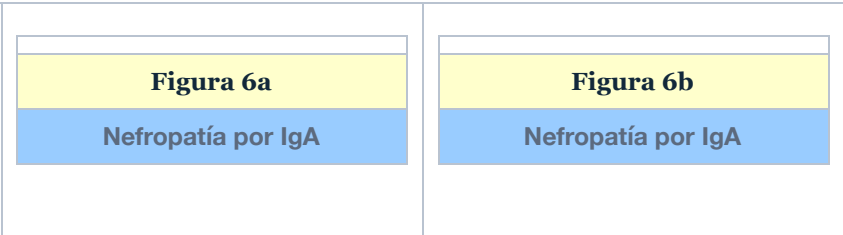
La mayoría de los enfermos con glomerulonefritis focal presentan hematuria y proteinuria asintomáticas o episodios de hematuria macroscópica. La insuficiencia renal, la proteinuria intensa y la hipertensión arterial, tan frecuentes en la glomerulonefritis difusa, son poco comunes en esta entidad. Las manifestaciones clínicas leves correlacionan con los datos histológicos, que por lo general consisten en alteraciones proliferativas focales (con lesión de unos cuantos glomérulos) y segmentarias (con afección de una parte del penacho glomerular). Aunque estas enfermedades parecen focales, la inmunofluorescencia suele mostrar depósito difuso de inmunoglobulinas en el glomérulo, por lo que es posible que en realidad representen variedades más leves de glomerulonefritis difusa (ver antes). Dos causas comunes de glomerulonefritis focal son la nefropatía por IgA y la nefritis hereditaria.

NEFROPATIA POR IgA

En algunas partes del mundo (v.gr., Finlandia), la nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) es la causa más común de enfermedad glomerular, sobre todo en pacientes con hematuria asintomática o episodios recurrentes de hematuria franca. Es frecuente sobre todo en varones adultos, jóvenes, de raza blanca, y tiene una tendencia familiar.⁵⁴

El examen histológico se caracteriza por mostrar proliferación focal o difusa de células mensagiales [ver *figura 6a*], y en la microscopía electrónica se observan depósitos mesangiales densos. Sin embargo, la característica patognomónica es el depósito mesangial

difuso de IgA, que se detecta por microscopía de inmunofluorescencia [ver figura 6b], a menudo acompañado por depósitos menos notables de otras inmunoglobulinas y complemento. Estos datos son indistinguibles de los observados en la púrpura de Schönlein-Henoch; no obstante, esta última también incluye afección articular, de piel y del aparato digestivo.⁵⁵



La nefropatía por IgA a menudo es idiopática, pero también coexiste con otras enfermedades, incluyendo la cirrosis hepática, en la que puede estar alterada la capacidad de eliminación de complejos inmunes que contienen IgA circulante por las células de Kupffer, y la enteropatía por gluten, en la que los anticuerpos de IgA-antigliadina desempeñan un papel crucial.^{22,56,57} La patogenia de la nefropatía por IgA no se ha esclarecido por completo.^{22,58} La presencia de niveles elevados de IgA, polímeros de IgA y complejos inmunes que contienen IgA en el plasma indican una alteración en la regulación de la síntesis de esta inmunoglobulina en las mucosas. Una vez que se ha formado un exceso de complejos que contienen IgA, éstos parecen depositarse de preferencia en los glomérulos porque no activan la vía clásica del complemento y, en consecuencia, no se unen a los receptores C3b de los eritrocitos.⁵⁹ En condiciones normales los receptores para C3b evitan el depósito de complejos en los tejidos al transportar los depósitos al sistema reticuloendotelial.

La mayoría de los individuos con nefropatía por IgA presentan hematuria microscópica asintomática con o sin proteinuria, o episodios de hematuria franca que aparecen después de un cuadro de faringitis aguda o de un síndrome febril menor, parecido al resfriado.^{55,60} La mayoría de los pacientes son menores de 35 años y ambos sexos se afectan con la misma frecuencia. La función renal suele ser normal al momento en el que aparecen los síntomas, aunque puede ocurrir insuficiencia renal aguda cuando existe hematuria importante, con oclusión de la luz tubular por eritrocitos.⁶¹ El diagnóstico puede sospecharse por la historia clínica, pero sólo puede confirmarse por biopsia renal. Aunque la IgA puede encontrarse en biopsias cutáneas de áreas expuestas al sol, este hallazgo no es lo suficiente sensible o específico para el diagnóstico. Alrededor de la mitad de los pacientes tienen niveles séricos de IgA ligeramente elevados.

La nefropatía por IgA suele tener una evolución benigna a corto plazo. La función renal se conserva, aunque puede haber episodios recurrentes de hematuria franca durante muchos años.^{55,60} En consecuencia, los pacientes que sólo presentan hematuria leve, cilindros

hemáticos (que indican hematuria de origen glomerular), proteinuria mínima y concentración normal de creatinina plasmática, no necesitarán biopsia renal si no existen datos clínicos aparentes de progresión de la enfermedad. Cerca del 20 al 40 por ciento de los pacientes con estos síntomas presentan nefropatía por IgA; el resto tiene otras enfermedades, por lo general benignas, como la enfermedad de membrana basal delgada (ver adelante).^{62,63}

Sin embargo, aproximadamente el 50 por ciento sufrirán insuficiencia renal terminal en un periodo de 20 años. Los signos pronósticos que suelen indicar una probable evolución al deterioro son: excreción de proteínas mayor de 1 g/día, hipertensión, medias lunas en la biopsia o cambios extensos tubulointersticiales y vasculares.⁶⁴⁻⁶⁶

No se ha encontrado un tratamiento eficaz para la nefropatía por IgA, aunque se han tratado esquemas que incluyen esteroides, agentes alquilantes, ciclosporina, plasmaféresis, anticoagulantes o antiplaquetarios, dietas libres en gluten, amigdalectomía o difenilhidantoína. El depósito de IgA secundario a enfermedad celíaca puede responder a la restricción de gluten, y el depósito de IgA que acompaña a la cirrosis alcohólica puede mejorar con la abstinencia de alcohol. Un subgrupo de pacientes que presentan síndrome nefrótico, hematuria mínima y lesiones glomerulares leves (en contraste con la mayoría de los casos que presentan proteinuria intensa) a menudo se comportan como si presentaran enfermedad por cambios mínimos; estos pacientes manifiestan remisión completa de la proteinuria después de la administración de prednisona por poco tiempo.^{67,68}

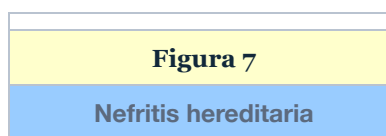
Como con muchas otras enfermedades glomerulares, la nefropatía por IgA recurre con frecuencia en el riñón trasplantado a pesar del tratamiento contra el rechazo con prednisona, azatioprina y ciclosporina. Sin embargo, esta enfermedad a menudo es asintomática, por lo que la pérdida del injerto a consecuencia de la enfermedad recurrente es poco común.⁶⁹

NEFRITIS HEREDITARIA

La nefritis hereditaria, o síndrome de Alport, es una enfermedad relativamente frecuente que a menudo se acompaña de pérdida de la audición y alteraciones del cristalino.⁷⁰ Se han descrito tres formas de herencia: dominante ligada al cromosoma X, autosómica dominante y con menor frecuencia autosómica recesiva. El primer mecanismo parece estar presente en casi todas las familias con afección renal y sordera.⁷¹ Esta forma de herencia puede explicar el porqué la enfermedad no suele transmitirse de los padres afectados a sus hijos, en vista de que el padre sólo podría transferir el cromosoma Y normal. El hecho de que la herencia esté ligada al cromosoma X también puede explicar la evolución por lo general más benigna en las mujeres, ya que uno de los dos cromosomas X es inactivado al azar en cada célula (hipótesis de Lyon),⁷⁰ y como resultado, la mitad de las células será normal, reduciendo así al mínimo la gravedad de la enfermedad. Por otra parte, es más probable que la herencia

autosómica dominante o recesiva ocurra en familias con enfermedad renal progresiva pero sin signos auditivos u oculares.⁷¹ En este caso las mujeres pueden afectarse con la misma gravedad que los hombres.

La manifestación histológica más temprana de la nefritis hereditaria es el adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular.⁷² Con el tiempo, existe cada vez mayor división longitudinal de la MGB, produciendo el aspecto laminado característico que se observa por microscopía electrónica [ver figura 7]. La microscopía de luz revela que esta división se relaciona con mayor daño glomerular, desde la expansión mesangial inicial hasta la esclerosis glomerular e infiltrado intersticial que contiene células espumosas de origen dudoso.



La patogenia de la nefritis hereditaria no se ha esclarecido por completo. Varios estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes con esta enfermedad carecen de un antígeno que al parecer forma parte del dominio no colágeno de la colágena tipo IV.^{73,74} Al parecer este antígeno está relacionado con el antígeno de Goodpasture (el antígeno que reacciona con el anticuerpo anti-MBG); los glomérulos de la mayoría de los enfermos con nefritis hereditaria muestran disminución o falta de unión de los anticuerpos anti-MBG.⁷³ Este dato es potencialmente importante para el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas principales de la nefritis hereditaria incluyen lo siguiente: enfermedad renal, que puede ocurrir en forma aislada; alteraciones oftálmicas, incluyendo cataratas y lenticono anterior, y sordera neurosensorial para tonos altos.⁷⁰ Las alteraciones renales iniciales son parecidas a las que ocurren en otros tipos de glomerulonefritis focal: proteinuria y hematuria asintomáticas o episodios de hematuria franca. La hematuria puede aparecer antes de los cinco años de edad en los hombres, pero no ser detectada hasta la adolescencia. Algunos niños afectados se han identificado por los antecedentes familiares.

La enfermedad renal en hombres suele ser evolutiva: se relaciona con proteinuria progresiva, insuficiencia renal e hipertensión arterial. Finalmente, aparece insuficiencia renal en etapa terminal por lo general entre los 16 y 35 años de edad, aunque en ocasiones se retrasa hasta los 45 o 60 años de edad. Las mujeres sólo presentan hematuria microscópica persistente con función renal normal; sin embargo, en algunas familias puede desarrollarse insuficiencia renal antes de los 25 años de edad en las mujeres.⁶³

El diagnóstico de nefritis hereditaria suele confirmarse por los antecedentes familiares, incluyendo el examen de orina de los miembros asintomáticos de la familia⁷⁵ y, en caso necesario, por biopsia renal. Unos cuantos pacientes no presentan antecedentes familiares de la enfermedad; es probable que estos casos indiquen la existencia de una mutación fresca del gen responsable del defecto de la membrana basal. Debe resaltarse que el adelgazamiento aislado de la MBG no es diagnóstico del síndrome. Otra entidad que a menudo ocurre en familias, la enfermedad de membrana basal delgada, también puede producir hematuria persistente.^{62,63} Sin embargo, este trastorno por lo general tiene un pronóstico benigno, no se relaciona con división de la MBG, ni con insuficiencia renal progresiva.

Ningún procedimiento terapéutico ha demostrado ser eficaz para la nefritis hereditaria. Es posible que la MBG sea débil en esta enfermedad y que la hendidura de la MBG refleje ciclos de daño y reparación. Si esta teoría es correcta, la disminución de la presión intraglomerular con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede ofrecer cuando menos protección parcial a largo plazo.

Puede utilizarse el trasplante renal en los pacientes con insuficiencia renal. La enfermedad recurrente no representa un problema en vista de que la MBG del donador es normal. No obstante, algunos pacientes tienen riesgo de sufrir una enfermedad por anticuerpos anti-MBG de novo debido a que el riñón donado puede contener antígenos no observados previamente.⁷⁶ Esta complicación a menudo es subclínica pero puede ocasionar la pérdida del injerto en casos aislados.

Síndrome nefrótico

Los pacientes con síndrome nefrótico presentan proteinuria intensa (> 3 g/día), hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, y con menor frecuencia, fenómenos tromboembólicos. El síndrome nefrótico puede producirse tanto por una enfermedad renal primaria como por lesión glomerular causada por una enfermedad sistémica [ver *tabla 2*].²² Esta sección revisa los tres tipos principales de síndrome nefrótico primario, que se caracterizan por relacionarse con sedimento urinario benigno y se definen por sus manifestaciones histológicas: (1) enfermedad de cambios mínimos, (2) glomerulosclerosis focal, y (3) nefropatía membranosa. El lupus eritematoso generalizado, la diabetes mellitus y la amiloidosis también son causas relativamente frecuentes de síndrome nefrótico.

Tabla 2 Enfermedades relacionadas con el síndrome nefrótico en adultos

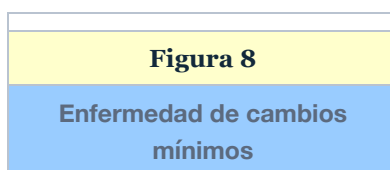
<i>Padecimiento</i>	<i>Incidencia aproximada (%)</i>
Enfermedades glomerulares primarias • Nefropatía membranosa • Enfermedad de cambios mínimos (incluyendo proliferación mensagial difusa) • Glomerulosclerosis focal • Glomerulonefritis membranoproliferativa • Glomerulonefritis posinfecciosa y rápidamente progresiva • Glomerulonefritis fibrilar o inmunotactoide	30 20 15 7 2 1
Enfermedades sistémicas • Relativamente frecuentes ◦ Diabetes mellitus ◦ Lupus eritematoso sistémico ◦ Amiloidosis ◦ Preeclampsia Poco frecuentes • Padecimientos inmunológicos distintos al lupus eritematoso: vasculitis, esclerodermia, dermatomiositis; síndrome de Sjögren, sarcoidosis, rechazo crónico de trasplante • Neoplasias malignas: enfermedad de Hodgkin (por lo general con enfermedad por cambios mínimos o amiloidosis secundaria), tumores sólidos (generalmente con nefropatía membranosa), enfermedad por depósito de cadenas ligeras • Infecciones: endocarditis bacteriana, derivación auriculoventricular infectada, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hepatitis B y C, paludismo, sífilis congénita y secundaria, esquistosomiasis, filariasis. • Enfermedades congénitas o familiares: nefritis hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome uña-rótula, enfermedad de células falciformes. • Metales pesados, medicamentos, alergenicos: oro, mercurio, litio, penicilamina, captopril, heroína, antiinflamatorios no esteroides, probenecid, trimetadiona, parametadiona, picadura de insectos	25

Los trastornos nefríticos difusos, como la glomerulonefritis posinfecciosa, la nefritis lúpica, la glomerulonefritis membranoproliferativa, y con menor frecuencia, las vasculitis, también pueden relacionarse con proteinuria en límites nefróticos. Sin embargo, estas enfermedades se relacionan en forma distintiva con sedimento nefrítico activo, que contiene eritrocitos, leucocitos y cilindros granulares y celulares.

En general la causa del síndrome nefrótico se establece por biopsia renal. No obstante, la evaluación antes de la biopsia debe incluir determinación de nitrógeno de urea en sangre, excreción de proteínas en orina de 24 horas, y concentraciones plasmáticas de creatinina, albúmina, glucosa y colesterol. La orina y el plasma de los pacientes mayores de 25 años también debe examinarse por inmunoelectroforesis, con el fin de detectar paraproteínas, presentes en la mayoría de los casos de amiloidosis primaria. Si uno de estos estudios resulta positivo, la presencia de amiloidosis de fondo a menudo puede confirmarse por biopsia rectal o de pliegues de tejido adiposo, procedimiento menos cruento que la biopsia renal. Aunque la búsqueda de LES está indicada en pacientes con síntomas sistémicos compatibles, por lo general no elimina la necesidad de realizar biopsia renal, porque los diferentes tipos de nefritis lúpica se tratan de manera distinta.

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MINIMOS

La enfermedad de cambios mínimos, también conocida como nefrosis lipoide, enfermedad nula, o síndrome nefrótico por lesión mínima, es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños, aunque también es responsable del 20 al 25 por ciento de los casos en adultos.⁷⁷ El dato histológico que confirma el diagnóstico de esta enfermedad es la observación de fusión difusa de los podocitos de las células epiteliales por microscopía electrónica [ver figura 8]. La microscopía de luz muestra glomérulos normales o con hiper celularidad mesangial leve como única alteración. Los estudios de inmunofluorescencia suelen ser negativos para inmunoglobulinas y complemento, pero en algunos casos selectos se observa depósito focal de IgM y C3. Se considera que estos depósitos representan atrapamiento inespecífico en la pared capilar glomerular con permeabilidad anormal.⁷⁸



La enfermedad de cambios mínimos suele ser idiopática; en algunos casos pueden participar en la etiología la alergia a los alimentos, los inhalantes u otros agentes extraños, incluyendo las picaduras de abejas.^{22,79} Esta enfermedad se ha relacionado con neoplasias malignas (sobre todo con enfermedad de Hodgkin),^{80,81} tratamiento con litio,^{82,83} con el uso

de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) (sobre todo fenoprofen y otros derivados del ácido propiónico),^{84,85} y puede ocurrir al inicio de la diabetes mellitus insulino dependiente.⁸⁶

Etiología

La etiología de la enfermedad de cambios mínimos no se ha esclarecido por completo. Los estudios experimentales indican que el daño celular epitelial participa de manera importante en este trastorno, ocasionando disminución secundaria en la producción de proteoglicanos cargados en forma negativa (v.gr., sulfato de heparán) y las sialoproteínas; estas moléculas están presentes en la MBG y cubren los podocitos.^{22,87} La producción disminuida podría ser responsable de los dos principales datos de la enfermedad de cambios mínimos: proteinuria, por pérdida de la barrera de carga aniónica en la MBG y fusión de podocitos (la separación normal de los podocitos adyacentes se mantiene en parte por la repulsión electrostática modulada por las cargas aniónicas).^{22,87}

Varias observaciones indican que las células T desempeñan una función crucial, tal vez a través de los efectos de una linfocina, en la patogenia del daño a la célula epitelial.⁸⁸ Entre éstas se encuentra la respuesta generalmente positiva al tratamiento con prednisona y las relaciones de la enfermedad de cambios mínimos con la enfermedad de Hodgkin (en la que la función de las células T es anormal)⁸⁹ y con el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE). El síndrome nefrótico relacionado con el uso de AINE a menudo se acompaña de nefritis intersticial, con infiltrado intersticial compuesto principalmente por células T.⁸⁵ Las células T de estos pacientes parecen producir una linfocina que aumenta la permeabilidad glomerular.⁸⁹

Los pacientes con enfermedad de cambios mínimos presentan de manera característica un inicio súbito con edema, proteinuria intensa, sedimento urinario benigno y concentración plasmática de creatinina normal.⁷⁷ Sin embargo, se ha descrito insuficiencia renal aguda en algunos casos, sobre todo en mayores de 60 años de edad.⁷⁷ Se desconoce el mecanismo productor de insuficiencia renal, pero es probable que contribuyan el edema intersticial, que ocasiona colapso tubular, o la pérdida del área de superficie de filtración causada por la fusión de los podocitos.^{90,91}

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de enfermedad de cambios mínimos en adultos se confirma por biopsia renal. No obstante, en los niños suele administrarse prednisona en forma empírica por la elevada prevalencia del trastorno en este grupo de edad. Sólo los niños resistentes a los esteroides deben someterse a cirugía renal. La enfermedad de cambios mínimos es responsable del 50 por ciento de los casos de resistencia a los esteroides en niños menores

de seis años de edad, pero sólo del cuatro por ciento en niños mayores.⁹²

La administración de esteroides es el tratamiento inicial de elección, y produce remisión de la proteinuria en más del 90 por ciento de los pacientes. La enfermedad remite en término de dos a ocho semanas en niños, pero puede tardar de 12 a 16 meses en adultos.^{77,92} Un esquema que se ha utilizado con frecuencia en adultos incluye la administración de prednisona en dosis diaria de 1 mg/kg durante cuatro semanas (o hasta una semana después de que se ha logrado la remisión). Para disminuir al mínimo los efectos adversos, los pacientes siguen el esquema de dosis única en días alternos con 1 mg/kg. Si la proteinuria se resuelve o se reduce a niveles muy bajos, el tratamiento en días alternos debe mantenerse hasta un mes y reducirse posteriormente en forma paulatina por un periodo de varios meses, en un intento por reducir al mínimo la incidencia de recaídas. El diagnóstico de resistencia a esteroides no debe considerarse en el adulto a menos de que hayan transcurrido 12 semanas de tratamiento sin respuesta adecuada.⁷⁷

Si la remisión va seguida por recurrencia, como sucede en más de la mitad de los casos, suele administrarse otro ciclo de esteroides. Sin embargo, cuando las recaídas ocurren con frecuencia, puede requerirse tratamiento continuo en días alternos y en dosis bajas durante seis a 12 meses para mantener la remisión.⁷⁷ Las recaídas suelen ocurrir en término de un año después de la suspensión del tratamiento con esteroides, aunque algunos enfermos sufren recaídas que responden a los esteroides años después de la remisión.^{93,94}

Hay tres opciones adicionales en los pacientes que requieren tratamiento continuo con prednisona para evitar las recaídas (v.gr., dependientes de esteroides), o en los que sufren recaídas frecuentes: fármacos alquilantes (v.gr., ciclofosfamida o clorambucil), ciclosporina, o bien, no administrar tratamiento. Se ha demostrado que los medicamentos alquilantes tienen un efecto notable, reduciendo o evitando el número de recaídas en los pacientes con recurrencias frecuentes del síndrome nefrótico.^{77,95-98} Estos fármacos también pueden resultar benéficos en pacientes dependientes de esteroides, en los que son resistentes a los esteroides desde un principio o en los que desarrollan resistencia secundaria a los esteroides.^{77,97,98} Sin embargo, la frecuencia de resultados satisfactorios en estos enfermos es menor que en los pacientes sensibles a los esteroides,⁹⁶ a menos que la duración del tratamiento se prolongue de ocho a 12 meses.⁹⁷ Si ocurren recaídas después de suspender el tratamiento citotóxico, el enfermo a menudo responde a los esteroides.⁹⁹

Los estudios realizados en niños con enfermedad de cambios mínimos indican que la ciclofosfamida debe administrarse en dosis máxima de 2.0 a 2.5 mg/kg/día durante ocho semanas en los enfermos que sufren recaídas frecuentes y tal vez durante 12 meses en los que son dependientes de los esteroides o resistentes a estos fármacos.^{96,97} Los efectos colaterales potenciales incluyen supresión de la médula ósea, fibrosis gonadal (probablemente relacionada con esterilidad),¹⁰⁰ cistitis hemorrágica y supresión a largo

plazo de la función linfocitaria.¹⁰¹ También existen datos de que la ciclofosfamida puede ocasionar neoplasias de aparición tardía, que se caracterizan por aparecer en los pacientes que reciben tratamiento prolongado.¹⁰² El clorambucil también se ha utilizado con éxito en la enfermedad de cambios mínimos,¹⁰³ pero la toxicidad con este medicamento puede ser incluso más limitante que con la ciclofosfamida.¹⁰⁴ Aunque la azatioprina suele ser mejor tolerada, no parece brindar beneficio a los pacientes con enfermedad de cambios mínimos a menos que se administre de seis a 12 meses cuando menos.¹⁰⁵ En vista que la administración prolongada de esteroides o fármacos citotóxicos puede relacionarse con toxicidad grave, estos medicamentos deben utilizarse con precaución, sobre todo en adultos con enfermedad de cambios mínimos, porque el tratamiento inmunosupresor no ha mostrado beneficios a largo plazo.^{106,107} Aunque los pacientes tratados remiten con más rapidez, casi todos los adultos no tratados remiten en forma espontánea a los cuatro años,¹⁰⁶ y la evolución a la insuficiencia renal es muy rara. Por lo tanto, debe evitarse la administración repetida de fármacos inmunosupresores en los enfermos con recurrencias frecuentes; sólo debe administrarse tratamiento sintomático, como el uso de diuréticos para el edema.

Un ejemplo del riesgo potencial del tratamiento se demuestra en el estudio de seguimiento a largo plazo de 389 niños con enfermedad de cambios mínimos.¹⁰⁸ Diez enfermos fallecieron: uno por insuficiencia renal, con glomerulosclerosis focal en la biopsia repetida, y seis como consecuencia de infecciones relacionadas en parte con el tratamiento inmunosupresor.

Se ha sugerido el tratamiento con ciclosporina para dos grupos de pacientes con enfermedad de cambios mínimos: (1) pacientes con toxicidad por esteroides y que sufren recaídas frecuentes o pacientes dependientes de esteroides en los que dos a tres meses de tratamiento con ciclofosfamida o clorambucil no han logrado inducir una remisión prolongada y (2) pacientes resistentes a los esteroides y agentes alquilantes. En el primer grupo la ciclosporina causa remisión en el 70 a 80 por ciento de los casos,^{109,110} pero la mayor parte de los enfermos recaen al disminuir la dosis¹¹¹ o suspender el medicamento.^{112,113} Se ha usado una dosis de mantenimiento de 4 a 5 mg/kg/día, vigilando con cuidado los niveles sanguíneos, la presión arterial y la creatinina sérica. En el segundo grupo, que puede incluir algunos pacientes con glomeruloesclerosis focal no diagnosticada, la respuesta es menos frecuente. Después de un periodo de tratamiento de seis meses, más de la mitad de los pacientes resistentes a esteroides logran por lo menos una remisión parcial, pero las recaídas son frecuentes.¹¹⁴

Una posible excepción a la evolución de la enfermedad de cambios mínimos, generalmente benigna a largo plazo, ocurre en pacientes que finalmente se vuelven resistentes a los esteroides y en quienes la segunda biopsia renal demuestra evolución de la enfermedad de cambios mínimos a glomerulosclerosis focal. Aunque el tratamiento citotóxico puede ser

eficaz en esta situación, algunos de estos pacientes evolucionan a insuficiencia renal en etapa terminal.^{115,116}

Relación con otras enfermedades

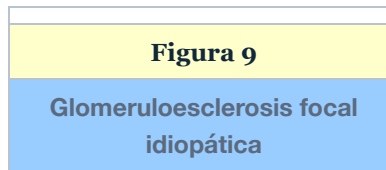
La patogenia y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de cambios mínimos parecen ser similares a la de otros trastornos glomerulares, incluyendo glomerulosclerosis focal (ver adelante), nefropatía por IgM y glomerulonefritis proliferativa mesangial idiopática. Algunos enfermos con fusión difusa de los podocitos presentan depósitos de IgM en el mesangio, lo que indica que esta lesión podría representar una enfermedad distinta.⁷⁸ Sin embargo, el depósito de IgM ocurre con igual frecuencia en pacientes con enfermedad de cambios mínimos y en enfermos con glomerulosclerosis focal, con correlación pronóstica de acuerdo con el diagnóstico confirmado por microscopía de luz. Los individuos con enfermedad de cambios mínimos aparente y depósito de IgM responden al tratamiento con prednisona, mientras que la respuesta es menos predecible en los pacientes con glomerulosclerosis focal.⁷⁸

Aproximadamente del tres al cinco por ciento de los pacientes con síndrome nefrótico presentan proliferación mesangial difusa y fusión de podocitos, pero los estudios con inmunofluorescencia son negativos (aunque otras enfermedades como la nefritis lúpica y la nefropatía por IgA pueden producir un cuadro similar en la microscopía de luz, estos padecimientos se relacionan con un depósito importante de IgG y de IgA, respectivamente). Es probable que estos pacientes sólo presenten daño inicial más severo que los sujetos con enfermedad de cambios mínimos, con un aumento en la frecuencia de recaídas y menor incidencia de recuperación.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Más de la mitad de los pacientes con esta enfermedad responden en un principio a la administración de prednisona; la mayoría de los pacientes que no responden a la prednisona muestran remisión espontánea en término de un año.¹¹⁷⁻¹¹⁸ No obstante, la insuficiencia renal evolutiva se desarrolla finalmente en el 10 a 30 por ciento de los casos con glomerulosclerosis focal diagnosticada por biopsia.^{78,119} Algunos pacientes con proliferación mesangial difusa progresiva responden a la ciclofosfamida; en estos casos es razonable realizar la prueba terapéutica cuando existe síndrome nefrótico persistente y elevación de la concentración plasmática de creatinina.^{118,119}

GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL

La glomerulosclerosis focal es la tercera causa más común de síndrome nefrótico en adultos, después de la nefropatía membranosa y la enfermedad de cambios mínimos.^{22,120} Los datos histológicos, incluyendo la presencia de fusión difusa de los podocitos, son parecidos a los de la enfermedad de cambios mínimos. Sin embargo, la microscopía de luz muestra que algunos glomérulos presentan lesiones escleróticas segmentarias [ver figura 9]. Este cambio es más notable en la región yuxtaglomerular, más que en los glomérulos

corticales externos, y es probable que esta distribución refleje diferencias en la hemodinámica regional.



La distinción patológica entre enfermedad de cambios mínimos y glomerulosclerosis focal no siempre puede realizarse con certeza. En las etapas tempranas de la glomerulosclerosis focal las lesiones escleróticas características sólo están presentes en una pequeña fracción de los glomérulos. Es probable que en la biopsia por punción no se obtengan glomérulos afectados, lo cual conduce al diagnóstico histológico de enfermedad de cambios mínimos.

Es importante destacar que la esclerosis segmentaria aislada es inespecífica; lesiones similares pueden ocurrir con el daño modulado en forma hemodinámica por la pérdida previa de nefronas y después de la fase de cicatrización de cualquier forma de glomerulosclerosis focal, como la glomerulonefritis posinfecciosa leve. Sin embargo, en estas situaciones la fusión de los podocitos es focal, limitada a las zonas escleróticas; además; también se observan grandes glomérulos hipertrofiados con daño secundario.

En muchos casos la glomerulosclerosis focal parece ser parte del espectro de la enfermedad de cambios mínimos, tal vez representando una lesión más grave a las células epiteliales glomerulares.¹²¹ Por ejemplo, algunos pacientes con enfermedad de cambios mínimos aparentemente evolucionan a la glomerulosclerosis focal al repetir la biopsia.¹¹⁵ Además, muchos pacientes con glomerulosclerosis focal siguen una evolución sensible a los esteroides, con recurrencia frecuente, similar a lo observado en la enfermedad de cambios mínimos.^{98,122}

Varias observaciones sugieren que un factor de permeabilidad circulante puede ser responsable de la proteinuria nefrótica en la glomeruloesclerosis focal. En algunos pacientes que progresan hasta la insuficiencia renal, la enfermedad recurre en el paciente trasplantado, con retorno de la proteinuria en minutos a horas después del trasplante.¹²³⁻¹²⁵ Un extracto de plasma de estos pacientes puede aumentar la permeabilidad a las proteínas en glomérulos aislados de rata.¹²⁶ Cuando se sometió a estos pacientes a absorción del plasma con una columna de proteína A, la proteinuria se redujo durante dos semanas, y un eluido (no una inmunoglobulina) de la columna indujo proteinuria en ratas.¹²⁷ El intercambio plasmático produjo una respuesta temporal en un grupo semejante de pacientes.¹²⁸ Se ha sugerido que la permeabilidad alterada de proteínas puede ser la causa de la esclerosis subsecuente y la progresión de la enfermedad.¹²⁹

Aunque la glomerulosclerosis focal suele ser idiopática, también ocurre en adictos a la heroína intravenosa y hasta en el 20 por ciento de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sobre todo en los que no son homosexuales.¹³⁰⁻¹³³ Es probable que las toxinas virales o exógenas desempeñen un papel importante en estas situaciones.

Los enfermos con glomerulosclerosis focal tienden a presentar datos clínicos y químicos del síndrome nefrótico, aunque en algunos casos el único signo es la proteinuria no nefrótica, asintomática.^{120,134,135} Hasta en la mitad de los casos se presenta al inicio hipertensión arterial, hematuria leve y creatinina plasmática elevada. En los pacientes con enfermedad de cambios mínimos, el desarrollo tardío de resistencia a los esteroides es el dato principal que indica evolución a glomerulosclerosis focal.¹¹⁵

Los pacientes con esta enfermedad también presentan mayor incidencia de uno o más defectos tubulares, incluyendo glucosuria renal, aminoaciduria, acidosis tubular renal y pérdida de fosfato.^{136,137} Estas alteraciones pueden representar daño tubular secundario en nefronas con lesiones glomerulares escleróticas. En forma alternativa, el deterioro de la función tubular puede reflejar los efectos tóxicos de la reabsorción de proteínas por los túbulos proximales.

Se ha considerado que el pronóstico de la glomerulosclerosis focal es invariablemente malo, en vista de que el padecimiento es relativamente insensible al tratamiento inmunosupresor y porque evoluciona a la insuficiencia renal en etapa terminal en término de uno a 20 años. Aunque ocurre evolución rápida cuando la enfermedad se relaciona con el abuso de heroína o con el SIDA, cerca de la tercera parte de los pacientes con glomerulosclerosis focal idiopática se comportan en forma similar a los enfermos con enfermedad de cambios mínimos, presentan remisiones inducidas por esteroides y en ocasiones siguen una evolución con recaídas frecuentes.^{18,122,134,138} Los enfermos con recaídas frecuentes o dependientes de esteroides pueden beneficiarse con la administración de ciclofosfamida durante dos a tres meses,^{98,122,139} con un esquema parecido al que se prescribe en la enfermedad por cambios mínimos.^{98,122} También puede inducirse la remisión de la proteinuria en los pacientes resistentes a los esteroides; sin embargo, en esta situación la frecuencia de éxito es menor del 25 por ciento,^{98,139} a menos que el tratamiento sea vigoroso y prolongado.¹⁴⁰ Un esquema prolongado que incluyó esteroides en pulsos y por vía oral y agentes alquilantes, indujo una remisión del 60 por ciento en un estudio no controlado de niños con la enfermedad.¹⁴¹ Sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta la toxicidad potencial del tratamiento citotóxico.

No es sorprendente que los pacientes que responden al tratamiento presenten mucho mejor pronóstico que los que no responden.^{134,138,139} Los pacientes con proteinuria no nefrótica también conservan mejor la función renal a largo plazo.¹³⁵ El embarazo puede exacerbar la

evolución de la enfermedad.¹⁴²

La ciclosporina induce remisión completa en el 15 a 20 porciento de los pacientes resistentes a esteroides con glomeruloesclerosis focal,^{109,110,143,144} aunque el porcentaje puede ser más alto después del tratamiento durante un año.¹¹⁴ La insuficiencia renal por toxicidad de la ciclosporina constituye un riesgo, lo mismo que las posibles recaídas cuando se suspende el tratamiento.

En los pacientes que no responden a estos tratamientos o en los que la relación riesgo-beneficio no es favorable, los inhibidores de la ECA y en especial los AINE [ver adelante, Tratamiento general del síndrome nefrótico] han sido útiles para reducir la proteinuria.¹²³

Los pacientes que evolucionan a la etapa terminal de la insuficiencia renal suelen ser jóvenes y, por lo tanto, candidatos excelentes para el trasplante renal. Sin embargo, se desarrollará enfermedad renal recurrente en el 20 a 30 porciento de los casos; por lo general la proteinuria intensa reaparece en términos de horas o semanas.^{124,125} La glomerulosclerosis focal recurrente produce pérdida del injerto en una tercera parte a una mitad de estos casos, en particular en niños pequeños,¹⁴⁵ en pacientes en los que la enfermedad ha ocasionado insuficiencia renal en los primeros tres años después de su aparición, y en los casos en que existe proliferación mesangial.^{124,125,126}

NEFROPATIA MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa es la causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en adultos. El nombre de esta enfermedad se deriva del cambio característico observado por microscopía de luz: engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular y la pared capilar, con escaso o nulo aumento en la celularidad [ver figura 10a].¹⁴⁷ En los casos leves o en etapas tempranas, el engrosamiento de la pared capilar es relativamente normal, por lo que se necesita microscopía electrónica o de inmunofluorescencia para establecer en forma definitiva el diagnóstico. Los complejos inmunes pueden observarse por medio de microscopía electrónica, que demuestra que el engrosamiento de la pared capilar glomerular está causada por depósito subepiteliales, entre la MBG y las células epiteliales [ver figura 10b]. El estudio de inmunofluorescencia revela depósitos difusos de IgG y C3 en la pared capilar con un patrón granular o *lumpy-bumpy* [ver figura 10c].

Figura 10a Nefropatía membranosa	Figura 10b Nefropatía membranosa	Figura 10c Nefropatía membranosa

El mecanismo por el que estos complejos son capaces de pasar a través de la MBG y se alojan en el espacio subepitelial aún no se esclarece del todo. Estudios experimentales indican un mecanismo alternativo: desarrollo de agregados inmunes por un mecanismo in situ en el que los antígenos y anticuerpos libres se depositan por separado.^{148,149} De acuerdo con esta teoría, el antígeno ya se encuentra presente (v.gr., producido por células epiteliales glomerulares) o se deposita en el espacio subepitelial y a continuación reacciona con anticuerpos libres circulantes. La adición constante de antígenos y anticuerpos libres conduce al desarrollo de la red inmune hasta el tamaño en el que pueden ser observados por microscopía electrónica.

Los modelos animales indican que el antígeno estimulador debe ser catiónico, lo que permitiría que cruce la MBG cargada negativamente, o estar presente en condiciones normales en el espacio subepitelial, como es el caso de los antígenos epiteliales tubulares renales.¹⁴⁹ La activación subsecuente del sistema del complemento, en particular de los componentes terminales del complejo de ataque a la membrana (C5b-C9), parece ser responsable del daño asociado a la pared capilar,¹⁵⁰ que produce el aumento en el tamaño de los poros necesario para que ocurra la proteinuria.¹⁵¹

La mayoría de los casos de nefropatía membranosa son idiopáticos. Sin embargo, diversos padecimientos sistémicos se han relacionado con la enfermedad.²² De éstos, los más comunes son los tumores sólidos (con depósito de antígenos tumorales en los glomérulos),⁸¹ el lupus eritematoso sistémico, los medicamentos como el oro y la penicilamina,^{152,153} y las infecciones por el virus de la hepatitis B.¹⁵⁴ Es posible que la hepatitis B sea la causa de la nefropatía membranosa en niños y adultos jóvenes en áreas endémicas¹⁵⁵ y puede acompañarse de antigenemia por el hepatitis B_e.¹⁵⁶ La remisión espontánea es frecuente, en especial cuando la antigenemia desaparece. No se ha demostrado que el tratamiento con interferón sea eficaz.¹⁵⁷ En raras ocasiones se encuentra asociación entre la nefropatía membranosa y el virus de la hepatitis C,¹⁵⁸ la artritis reumatoide no tratada, la sarcoidosis o la sífilis.²² Se ha calculado que ocurren neoplasias malignas ocultas, generalmente tumores sólidos, hasta en el 10 por ciento de los casos nefropatía membranosa en adultos.⁸¹ En la mayoría de estos casos el tumor ya se ha diagnosticado o es evidente desde el punto de vista clínico al momento del comienzo del síndrome nefrótico. Es probable que las neoplasias malignas ocultas sean responsables de menos del dos por ciento de los casos.¹⁵⁹ En consecuencia, no está justificada la evaluación excesiva del paciente con nefropatía membranosa en busca de neoplasias ocultas, a menos que existan datos compatibles como pérdida de peso, anemia de causa desconocida o búsqueda de sangre en heces positiva.

La nefropatía membranosa también puede ocurrir en el uno al tres por ciento de los pacientes con artritis reumatoide tratados con oro parenteral (el oro por vía oral es menos nefrotóxico) y en el siete por ciento de los casos tratados con penicilamina,^{152,153} y se ha

notificado en asociación con la exposición a formaldehído.¹⁶⁰

Los pacientes con nefropatía membranosa de manera característica presentan edema y proteinuria en rangos nefróticos.^{147,161} No obstante, cerca del 20 por ciento de los casos presentan proteinuria asintomática, no nefrótica, que se detecta en los exámenes de rutina. Puede observarse hematuria leve o hipertensión arterial como manifestación clínica inicial. El diagnóstico correcto sólo se confirma por medio de biopsia renal.

La evolución de la nefropatía membranosa es variable. La enfermedad inducida por medicamentos tiende a remitir después de la suspensión del fármaco causante, aunque pueden transcurrir de uno a dos años antes de que desaparezca la proteinuria.¹⁵³ Este retraso en la recuperación puede relacionarse en parte con la lentitud con que son eliminados los complejos del espacio subepitelial, separado de la circulación sistémica por la MBG.¹⁶²

La historia natural de la enfermedad idiopática es variable: en el lapso de cinco a 10 años los pacientes pueden clasificarse, en proporciones iguales, en cuatro grupos: remisión espontánea, proteinuria no nefrótica persistente, síndrome nefrótico persistente y evolución a la insuficiencia renal.^{161,163-166} Esta variabilidad se atribuye en parte a la presencia de subgrupos con diferente pronóstico. El pronóstico es mejor en mujeres, niños y en pacientes con proteinuria no nefrótica; menos del 10 por ciento de estos pacientes evolucionarán hacia el deterioro en cinco a 10 años.^{161,163,167,168} Por comparación, los hombres con síndrome nefrótico tienen peor pronóstico, sobre todo cuando la concentración de creatinina plasmática se encuentra elevada desde el principio de la enfermedad.^{161,163,165,169} La enfermedad tubulointersticial indica también mal pronóstico. Casi siempre ocurre enfermedad progresiva en término de dos a tres años. Por lo tanto, el mantenimiento de la concentración normal de creatinina plasmática a los tres años es un signo de buen pronóstico.¹⁶¹

La evolución de la nefropatía membranosa, más que la de otros estados nefróticos, puede complicarse también por el desarrollo de trombosis venosa renal.^{170,171} La función renal no suele estar afectada; la embolia pulmonar es el indicador principal para sospechar la presencia de trombosis venosa renal. Aunque en el 10 a 15 por ciento de los pacientes puede demostrarse la trombosis en la venografía renal, la posibilidad de embolia pulmonar secundaria es incierta, de ahí que exista controversia sobre si se requiere un estudio rutinario con el fin de anticoagular al paciente en ausencia de signos clínicos de trombosis. Un análisis reciente concluyó que es adecuado administrar tratamiento anticoagulante con warfarina para la mayoría de los pacientes con nefropatía membranosa.¹⁷²

No se ha establecido el tratamiento óptimo de la nefropatía membranosa.¹⁷³ Varios estudios controlados y no controlados indican que la administración de prednisona durante dos o tres meses (125 mg cada tercer día) retarda la evolución a la insuficiencia renal.¹⁷⁴⁻¹⁷⁵ Sin

embargo, el grado de proteinuria no parece afectarse por el tratamiento con prednisona a corto plazo,¹⁷⁵ y no se han encontrado efectos benéficos en otros estudios.^{164, 176}

Se han revisado varios programas de tratamiento que emplean ciclofosfamida o clorambucil, por lo general asociados a esteroides.^{177,178} Sin embargo, estos programas se acompañan de riesgos, que en algunos pacientes pueden superar los beneficios. Los pacientes que pueden sufrir una recuperación espontánea eventual (v.gr., pacientes jóvenes, mujeres y los que tienen función renal normal, presión arterial normal y proteinuria leve) deben mantenerse en vigilancia estrecha, poniendo atención a los elementos del manejo general (ver adelante). Por otro lado, los que tienen mal pronóstico (v.gr., pacientes de edad avanzada, varones, pacientes con hipertensión severa, hiperlipidemia resistente, proteinuria en el rango de 6 a 10 g/día o mayor, o evidencia de aumento en la creatinina sérica) pueden beneficiarse del tratamiento.¹⁷⁹ En los pacientes con enfermedad avanzada y un nivel de creatinina sérica mayor de 3.0 mg/dl, el beneficio potencial puede ser limitado por la cicatrización renal irreversible.

El programa con agentes alquilantes mejor revisado es el de Ponticelli y colaboradores,¹⁸⁰ en el que se administra un ciclo de un mes de metilprednisolona en pulsos (1 g/día por tres días) y después prednisona o prednisolona oral (0.5 mg/kg/día o 0.4 mg/kg/día, respectivamente, por lo siguientes 27 días) alternando con un ciclo de un mes de clorambucil por vía oral (0.2 mg/kg/día), cada uno durante tres ciclos por un periodo total de seis meses. Los beneficios del programa son significativos, incluso para los pacientes con función renal en deterioro,¹⁸¹ pero parecen disminuir después de cuatro años, en especial si se compara con el tratamiento que usa solo prednisolona en pulsos.¹⁸² La incidencia de efectos colaterales, en especial leucopenia,¹⁸³ es alta, lo que ha originado que algunos investigadores recomienden una dosis de clorambucil menor (0.15 mg/kg/día).

También se ha estudiado el uso de ciclofosfamida oral combinada con prednisona en pacientes que tienen progresión de la insuficiencia renal,¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ con aparente beneficio, en especial cuando se administra por tiempo prolongado. La administración de ciclofosfamida intravenosa en pulsos¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ y los cursos breves de ciclofosfamida por vía oral¹⁸⁸ parecen ser menos efectivos.

Al parecer la ciclosporina (4 a 5 mg/kg/día) produce remisión completa o parcial en algunos pacientes con nefropatía membranosa y puede mantenerse con seguridad razonable si se vigilan en suero su concentración y la creatinina.^{189,190} Sin embargo, la ciclosporina es muy costosa, las recaídas son frecuentes después de suspender el medicamento y su efecto en la evolución no se ha demostrado. Se ha propuesto el tratamiento con g-globulina intravenosa en dosis altas,¹⁹¹ pero no se han realizado estudios controlados al respecto.

Algunas medidas generales pueden ser adecuadas para los pacientes con síndrome nefrótico, independientemente de la patología subyacente [ver tabla 3].

Tabla 3 Tratamiento del síndrome nefrótico en general

- Prescripción de dieta baja en sodio (2-3 g/día) y grasas saturadas, que contenga alrededor de 1g/kg/día de proteínas.
- Uso de diuréticos para tratar el edema y la hipertensión arterial. (Con cuidado en niños con enfermedad de cambios mínimos e hipoalbuminemia extrema.)
- Uso de medicamentos hipolipemiantes con precaución.
- Prescripción de polivitaminas con vitamina D y suplementos de hierro (v.gr., en la fórmula prenatal).
- Considerar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (incluso en ausencia de hipertensión) para reducir la proteinuria, o el uso de antiinflamatorios no esteroides.
- Estar alerta ante el riesgo de trombosis de venas renales y profundas con peligro de embolia pulmonar, así como de peritonitis, erisipela y otras infecciones.

El aumento en la proteína dietética en los pacientes nefróticos no aumenta la concentración de albúmina en suero e incluso puede ser dañino.^{192,193} Al parecer es adecuada una ingesta de 1 g/kg/día de proteína, sobre todo de proteína de alta calidad biológica y la reducción de las grasas animales. Al parecer, limitar la ingesta de proteína detiene la progresión a insuficiencia renal en pacientes con enfermedades glomerulares proteinúricas.¹⁹⁴ También parece ser que la hiperlipidemia del síndrome nefrótico predispone a aterosclerosis temprana y severa, por lo que amerita tratamiento.^{195,196} La dieta sola suele ser insuficiente, aunque puede ser eficaz si se suplementa con tratamiento farmacológico con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), como el lovastatin y el simvastatin.^{197,198} Los pacientes nefróticos pueden ser susceptibles a rabdomiolisis inducida por medicamentos, por lo que deben vigilarse los niveles de creatina fosfoquinasa sérica. Los derivados del ácido fibrótico se toleran menos.

La reducción de la presión arterial, en especial con el uso de inhibidores de la ECA en combinación con diuréticos (para estimular la producción de angiotensina) suele causar una reducción en la proteinuria nefrótica¹⁹⁹⁻²⁰¹ y retrasar la progresión a insuficiencia renal en los pacientes con enfermedades glomerulares proteinúricas.¹⁹⁴ Esta reducción puede tardar varias semanas en ocurrir, lo que sugiere un mecanismo diferente de la reducción

inmediata de la presión intraglomerular.²⁰² Pueden usarse AINE como indometacina y meclofenamato con un objetivo semejante.^{123,203} Cuando ocurre una reducción importante en la proteinuria con estas medidas, suele mejorar el control del edema y la hiperlipidemia, y el pronóstico a largo plazo es relativamente bueno.

En ocasiones un paciente con síndrome nefrótico muy severo y que no responde puede presentar proteinuria masiva, trombosis e hiperlipidemia, progresando a la insuficiencia renal terminal. En estos pacientes puede estar indicada una nefrectomía médica por medio de la embolización bilateral de las arterias renales para producir un infarto terapéutico.²⁰⁴

Bibliografía

1. Nissenson AR, Baraff LJ, Fine RN, et al: Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy. *Ann Intern Med* 91:76, 1979 [PMID 380430]
2. Stetson CA, Rammelkamp CH Jr, Krause RM, et al: Epidemic acute nephritis: studies on etiology, natural history, and prevention. *Medicine (Baltimore)* 34:431, 1955
3. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, et al: Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest* 48:1697, 1969 [PMID 5822578]
4. Rodriguez-Iturbe B: Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 25:129, 1984
5. Sorger K, Gessler M, Hubner FK, et al: Follow-up studies of three subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis ascertained by renal biopsy. *Clin Nephrol* 27:111, 1987
6. Potter EV, Lipschultz SA, Abidh S, et al: Twelve to seventeen-year follow-up of patients with poststreptococcal acute glomerulonephritis in Trinidad. *N Engl J Med* 307:725, 1982
7. Baldwin DS: Poststreptococcal glomerulonephritis: a progressive disease? *Am J Med* 62:1, 1977
8. Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG, et al: The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 80:342, 1974 [PMID 4816174]
9. Barnham M, Thornton TJ, Lange K: Nephritis caused by *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C). *Lancet* 1:945, 1983 [PMID 6132267]
10. Kim Y, Michael AF: Chronic bacteremia and nephritis. *Annu Rev Med* 29:319, 1978 [PMID 348039]

- 11.** Smith MC, Cooke JH, Zimmerman DM, et al: Asymptomatic glomerulonephritis after nonstreptococcal upper respiratory infections. *Ann Intern Med* 91:697, 1979 [PMID 227300]
- 12.** Levy M, Kleinknecht C, Droz D, et al: Glomerular nephropathies and hepatitis B virus infection. *Adv Nephrol* 11:341, 1982
- 13.** Gutman RA, Striker GE, Gilliland BC, et al: The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 51:1, 1972 [PMID 4550571]
- 14.** Neugarten J, Baldwin DS: Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 77:297, 1984
- 15.** Schoeneman M, Bennett B, Greifer I: Shunt nephritis progressing to chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2:375, 1982 [PMID 6756132]
- 16.** West CD: Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int* 29:1077, 1986
- 17.** Donadio JV Jr, Anderson CF, Mitchell JC III, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis: a prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 310:1421, 1984
- 18.** Cameron JS, Turner DR, Heaton J, et al: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 74:175, 1983 [PMID 6337487]
- 19.** Daha MR, Austen KF, Fearon DT: Heterogeneity, polypeptide chain composition and antigenic reactivity of C3 nephritic factor. *J Immunol* 120:1389, 1978 [PMID 76663]
- 20.** Sissons JGP, West RJ, Fallows J, et al: The complement abnormalities of lipodystrophy. *N Engl J Med* 294:461, 1976
- 21.** Coleman TH, Forristal J, Kosaka T, et al: Inherited complement component deficiencies in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 24:681, 1983 [PMID 6663990]
- 22.** Rose BD: *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1987, chapter 6
- 23.** Strife CF, McAdams AJ, West CD: Membranoproliferative glomerulonephritis characterized by focal, segmental proliferative lesions. *Clin Nephrol* 18:9, 1982 [PMID 6749363]
- 24.** A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Alternate day steroid therapy in membranoproliferative glomerulonephritis: a randomized controlled clinical trial (abstr). *Kidney Int* 21:150, 1982

- 25. Edelman CM:** Long-term low-dose prednisone ameliorates the course of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN): a report of the International Study of Kidney Disease in Children (abstr). *Pediatr Res* 21:474A, 1987
- 26. Donadio JV, Offord KP:** Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 14:445, 1989
- 27. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, et al:** Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 27:436, 1985 [PMID 3886998]
- 28. Tiller DJ, Clarkson AR, Mathew T, et al:** A prospective randomized trial in the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and mesangiocapillary glomerulonephritis. *Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology: advances in Basic and Clinical Nephrology*. Zurukzoglu W, Papadimitriou M, Pyrpasopoulos M, et al, Eds. Karger, Basel, 1981, p 345
- 29. McLean RH, Geiger H, Burke B, et al:** Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis following kidney transplantation: serum complement component studies. *Am J Med* 60:60, 1976 [PMID 766620]
- 30. Droz D, Nabarra B, Noel L-H, et al:** Recurrence of dense deposits in transplanted kidneys: I. Sequential survey of the lesions. *Kidney Int* 15:386, 1979
- 31. Curtis JJ, Wyatt RJ, Bhathena D, et al:** Renal transplantation for patients with type I and type II membranoproliferative glomerulonephritis: serial complement and nephritic factor measurements and the problem of recurrence of disease. *Am J Med* 66:216, 1979
- 32. Salant DJ:** Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura. *Kidney Int* 32:408, 1987
- 33. Couser WG:** Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 11:449, 1988
- 34. Briggs WA, Johnson JP, Teichman S, et al:** Anti-glomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 58:348, 1979
- 35. Beirne GJ, Wagnild JP, Zimmerman SW, et al:** Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 56:349, 1977 [PMID 329051]
- 36. Lewis EJ, Schwartz MN:** Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 2:193, 1982
- 37. Muller GA, Gebhardt M, Komph J, et al:** Association between rapidly progressive glomerulonephritis and the properdin factor BfF and different HLA-D region products. *Kidney Int* 25:115, 1984 [PMID 6233449]

38. Thysell H, Oxelius VA, Norlin M: Successful treatment of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura with fresh frozen plasma and plasma exchange. *Acta Med Scand* 212:285, 1982 [PMID 6891171]
39. Kefalides NA: The Goodpasture antigen and basement membranes: the search must go on (editorial). *Lab Invest* 56:1, 1987
40. Keogh AM, Ibels LS, Allen DH, et al: Exacerbation of Goodpasture's syndrome after inadvertent exposure to hydrocarbon fumes. *Br Med J* 288:188, 1984
41. Donaghy M, Rees AJ: Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 2:1390, 1983
42. Wilson CB, Dixon FJ: Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 3:74, 1973 [PMID 4571918]
43. Bolton WK, Couser WG: Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 66:495, 1979 [PMID 433955]
44. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J* 292:301, 1986
45. Pusey CD, Lockwood CM, Peters DK: Plasma exchange and immunosuppressive drugs in the treatment of glomerulonephritis due to antibodies to the glomerular basement membrane. *Int J Artif Organs* 6(suppl):15, 1983 [PMID 6642729]
46. Wing EJ, Bruns FJ, Fraley DS, et al: Infectious complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *JAMA* 244:2423, 1980 [PMID 7431570]
47. Hazards of apheresis (editorial). *Lancet* 2:1025, 1982
48. Huestis DW: Mortality in therapeutic haemapheresis (letter). *Lancet* 1:1043, 1983
49. Kleit SA: Apheresis. *Am J Kidney Dis* 2:573, 1983
50. Bergrem H, Jervell J, Brodwall EK, et al: Goodpasture's syndrome: a report of seven patients including long-term follow-up of three who received a kidney transplant. *Am J Med* 68:54, 1980 [PMID 6985766]
51. Alpers CE, Rennke HG, Hopper J Jr, et al: Fibrillary glomerulonephritis: a new morphological entity with unusual immunofluorescence features. *Kidney Int* 31:781, 1987 [PMID 3106698]

52. Korbet SM, Schwartz MM, Rosenberg BF, et al: Immunotactoid glomerulopathy. *Medicine (Baltimore)* 64:228, 1985 [PMID 4010500]
53. Fogo A, Qureshi N, Horn RG: Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 22:367, 1993 [PMID 8372831]
54. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, et al: Familial IgA nephropathy: evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med* 312:202, 1985 [PMID 3855328]
55. Nakamoto Y, Asano K, Dohi K, et al: Primary IgA glomerulonephritis and Schonlein-Henoch purpura nephritis: clinicopathological and immunohistological characteristics. *Q J Med* 47:495, 1978 [PMID 375278]
56. Newell GC: Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 9:183, 1987
57. Fornasieri A, Sinico RA, Maldifassi P, et al: IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease). *Br Med J* 295:78, 1987
58. Rifai A: Experimental models for IgA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 31:1, 1987
59. Waxman FJ, Hebert LA, Cosio FG, et al: Differential binding of immunoglobulin A and immunoglobulin G1 immune complexes to primate erythrocytes in vitro: immunoglobulin A immune complexes bind less well to erythrocytes and are preferentially deposited in glomeruli. *J Clin Invest* 77:82, 1986 [PMID 3944261]
60. Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, et al: The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *Q J Med* 53:227, 1984 [PMID 6463197]
61. Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, et al: Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 28:69, 1985 [PMID 4046327]
62. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, et al: Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney Int* 25:94, 1984 [PMID 6727131]
63. Tiebosch ATMG, Frederik PM, van Breda Vriesman PJC, et al: Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 320:14, 1989
64. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S: Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 23:247, 1994 [PMID 8311083]

65. Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, et al: Prognostic indicators in children with IgA nephropathy: report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 8:15, 1994
66. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, et al: Clinical and histopathologic associations with impaired renal function in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 41:65, 1994 [PMID 8004831]
67. Mustonen J, Pasternack A, Rantala I: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 20:172, 1983 [PMID 6641024]
68. Lai KN, Lai FM, Ho CP, et al: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 26:174, 1986 [PMID 3536231]
69. Bachman U, Biava C, Amend W, et al: The clinical course of IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura following renal transplantation. *Transplantation* 42:511, 1980
70. Grunfeld JP: The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 27:83, 1985
71. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, et al: Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 2:1005, 1988 [PMID 2902439]
72. Rumpelt HJ: Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clin Nephrol* 13:203, 1980
73. Savage CO, Pusey CD, Kershaw MJ, et al: The Goodpasture antigen in Alport's syndrome: studies with a monoclonal antibody. *Kidney Int* 30:107, 1986 [PMID 3528615]
74. Kashtan C, Fish AJ, Kleppel M, et al: Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with Alport-type familial nephritis. *J Clin Invest* 78:1035, 1986 [PMID 2428839]
75. Blumenthal SS, Fritsche C, Lemann J Jr: Establishing the diagnosis of benign familial hematuria: the importance of examining the urine sediment of family members. *JAMA* 259:2263, 1988 [PMID 3352118]
76. Querin S, Noel LH, Grunfeld JP, et al: Linear glomerular IgG fixation in renal allografts: incidence and significance in Alport's syndrome. *Clin Nephrol* 25:134, 1986 [PMID 3514017]
77. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 29:1215, 1986 [PMID 3747335]
78. Ji-Yun Y, Melvin T, Sibley R, et al: No evidence for a specific role of IgM in mesangial proliferation of idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 25:100, 1984 [PMID 6727121]

79. Olivero JJ, Ayus JC, Eknayan G: Nephrotic syndrome developing after bee stings. *South Med J* 74:82, 1981 [PMID 7455752]
80. Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM: Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease: evidence for pathogenesis alternative to immune complex deposition. *Am J Med* 61:471, 1976
81. Alpers CE, Cotran RS: Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 30:465, 1986 [PMID 3537450]
82. Moskovitz R, Springer P, Urquhart M: Lithium-induced nephrotic syndrome. *Am J Psychiatry* 138:382, 1981
83. Kalina KM, Burnett GB: Lithium and the nephrotic syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 4:148, 1984
84. Feinfeld DA, Olesnick L, Pirani CL, et al: Nephrotic syndrome associated with use of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: case report and review of the literature. *Nephron* 37:174, 1984 [PMID 6738768]
85. Finkelstein A, Fraley DS, Stachura I, et al: Fenoprofen nephropathy: lipid nephrosis and interstitial nephritis: a possible T lymphocyte disorder. *Am J Med* 72:81, 1982 [PMID 6977270]
86. Dornan TL, Jenkins S, Cotton RE, et al: The nephrotic syndrome at presentation of insulin-dependent diabetes mellitus: cause or coincidence? *Diabetic Med* 5:387, 1988
87. Carrie BJ, Salyer WR, Myers BD: Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am J Med* 70:262, 1981 [PMID 6162382]
88. Schnaper HW, Aune TM: Steroid-sensitive mechanism of soluble immune response suppressor production in steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 79:257, 1987
89. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, et al: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 40:453, 1991 [PMID 1787645]
90. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS: Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 70:227, 1981 [PMID 7468609]
91. Bohman SO, Jaremko G, Bohlin AB, et al: Foot process fusion and glomerular filtration rate in minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 25:696, 1984 [PMID 6482174]
92. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 98:561, 1981
93. Kida H, Iida H, Dohi K, et al: Period of freedom from relapse as an indication of cure in minimal change nephrotic syndrome in adults. *Nephron* 19:153, 1977 [PMID 895965]

- 94.** Pru C, Kjellstrand CM, Cohn RA, et al: Late recurrence of minimal lesion nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 100:69, 1984 [PMID 6691659]
- 95.** Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS, et al: Steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood: a long-term study of clinical course, histopathology, efficacy of cyclophosphamide therapy, and effects on growth. *Am J Kidney Dis* 9:108, 1987 [PMID 3826059]
- 96.** Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie: Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 306:451, 1982
- 97.** Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course: report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 62:1102, 1987
- 98.** Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, et al: Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 113:996, 1988 [PMID 3193322]
- 99.** Trainin EB, Boichis H, Spitzer A, et al: Late nonresponsiveness to steroids in children with the nephrotic syndrome. *J Pediatr* 87:519, 1975 [PMID 1159578]
- 100.** Trompeter RS, Evans PR, Barratt TM: Gonadal function in boys with steroid-responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1:1177, 1981 [PMID 6112527]
- 101.** Taube D, Brown Z, Williams DG: Long-term impairment of suppressor-cell function by cyclophosphamide in minimal-change nephropathy and its association with therapeutic response. *Lancet* 1:235, 1981 [PMID 6109898]
- 102.** Baker GL, Kahl LE, Zee BC, et al: Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide: long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 83:1, 1987 [PMID 3605161]
- 103.** Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, et al: Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 302:929, 1980
- 104.** Kleinknecht C, Guesry P, Lenoir G, et al: High-cost benefit of chlorambucil in frequently relapsing nephrosis. *N Engl J Med* 296:48, 1977 [PMID 830272]
- 105.** Cade R, Mars D, Privette M, et al: Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 146:737, 1986 [PMID 3963956]

- 106.** Black DAK, Rose G, Brewer DB: Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 3:421, 1970
- 107.** Coggins CH: Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 97:18, 1985
- 108.** A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. *Pediatrics* 73:497, 1984
- 109.** Ponticelli C: Treatment of the nephrotic syndrome with cyclosporin A. *J Autoimmun* 5(suppl A):315, 1992
- 110.** Meyrier A, Condamin MC, Broneer D: Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol* 35:S37, 1991
- 111.** Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, et al: Cyclosporin treatment in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 7:249, 1993 [PMID 8518091]
- 112.** Niaudet P: Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized control trial: French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 6:1, 1992
- 113.** Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, et al: Long-term cyclosporin A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 18:583, 1991 [PMID 1951339]
- 114.** Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al: CsA in steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377, 1993 [PMID 8315953]
- 115.** Hayslett JP, Krassner LS, Bensch KG, et al: Progression of "lipoid nephrosis" to renal insufficiency. *N Engl J Med* 281:181, 1969 [PMID 5790494]
- 116.** A Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 27:442, 1985
- 117.** A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20:765, 1981
- 118.** Brown EA, Upadhyaya K, Hayslett JP, et al: The clinical course of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 58:295, 1979 [PMID 449664]

- 119.** A Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Childhood nephrotic syndrome associated with diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 24:87, 1983
- 120.** Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, et al: Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment: a report of 70 cases. *Nephron* 21:75, 1978 [PMID 673092]
- 121.** Schwartz MM, Lewis EJ: Focal glomerulosclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int* 28:968, 1985
- 122.** Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS, et al: Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 19:454, 1981
- 123.** Velosa JA, Torres VE: Benefits and risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 8:345, 1986 [PMID 3788972]
- 124.** Lewis EJ: Recurrent focal sclerosis after renal transplantation. *Kidney Int* 22:315, 1982
- 125.** Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, et al: Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int* 30(suppl):S44, 1986
- 126.** Savin VJ, Artero M, Sharma R, et al: Risk of recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after transplantation can be assessed using an in vitro assay of serum. *J Am Soc Nephrol* 4:960, 1993
- 127.** Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 330:7, 1994
- 128.** Dantal J, Baatard R, Hourmant M, et al: Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis: a one-center study of plasma exchange effects. *Transplantation* 52:827, 1991 [PMID 1949168]
- 129.** Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38:384, 1990
- 130.** Cunningham EE, Zielesny MA, Venuto RC: Heroin-associated nephropathy: a nationwide problem. *JAMA* 250:2935, 1983 [PMID 6644972]
- 131.** Dubrow A, Mittman N, Ghali V, et al: The changing spectrum of heroin-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 5:36, 1985 [PMID 3966467]
- 132.** Rao TKS, Filippone EJ, Nicastri AD, et al: Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immune deficiency syndrome. *N Engl J Med* 310:669, 1984

- 133.** Pardo V, Meneses R, Ossa L, et al: AIDS-related glomerulopathy: occurrence in specific risk groups. *Kidney Int* 31:1167, 1987 [PMID 3599656]
- 134.** Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: The prognosis of focal segmental glomerulosclerosis of adulthood. *Medicine (Baltimore)* 65:304, 1986 [PMID 3747827]
- 135.** Velosa JA, Holley KE, Torres VE, et al: Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 58:568, 1983
- 136.** McVicar M, Exeni R, Susin M: Nephrotic syndrome and multiple tubular defects in children: an early sign of focal segmental glomerulosclerosis. *J Pediatr* 97:918, 1980 [PMID 7441420]
- 137.** Bouissou F, Barthe P, Pierragi MT: Severe idiopathic nephrotic syndrome with tubular dysfunction (report of nine pediatric cases). *Clin Nephrol* 14:135, 1980 [PMID 7418280]
- 138.** Pei Y, Cattran D, Delmore T, et al: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 82:938, 1987 [PMID 3578362]
- 139.** Geary DF, Farine M, Thorner P, et al: Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 22:109, 1984 [PMID 6488594]
- 140.** Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al: The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults: a collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 36:53, 1991 [PMID 1934660]
- 141.** Mendoza SA, Tune BM: Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3:889, 1992
- 142.** Taylor J, Novak R, Christiansen R, et al: Focal sclerosing glomerulopathy with adverse effects during pregnancy. *Arch Intern Med* 138:1695, 1978 [PMID 718321]
- 143.** Walker RG, Kincaid-Smith P: The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with ciclosporin. *Nephron* 54:117, 1990 [PMID 2179754]
- 144.** Jordan SC, Querfeld U, Toyoda M, et al: Serum interleukin-2 levels in a patient with focal segmental glomerulosclerosis: relationship to clinical course and cyclosporin A therapy. *Pediatr Nephrol* 4:166, 1990 [PMID 2397185]
- 145.** Ingulli E, Tejani A: Incidence, treatment and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children: a single-center experience. *Transplantation* 51:401, 1991

[PMID 1994534]

146. Senggutuvan P, Cameron JS, Hartley RB, et al: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 4:21, 1990 [PMID 2206875]
147. Row PG, Cameron JS, Turner DR, et al: Membranous nephropathy: long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 44:207, 1975 [PMID 1178811]
148. Couser WG, Salant DJ: In situ immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int* 17:1, 1980 [PMID 6990087]
149. Couser WG: Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 28:569, 1985
150. Couser WG, Baker PJ, Adler S: Complement and the direct mediation of glomerular injury: a new perspective. *Kidney Int* 28:879, 1985 [PMID 2935674]
151. Shemesh O, Ross JC, Deen WM, et al: Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clin Invest* 77:868, 1986 [PMID 2419362]
152. Katz WA, Blodgett RC Jr, Pietrusko RG: Proteinuria in gold-treated rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 101:176, 1984 [PMID 6430141]
153. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, et al: Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br Med J* 296:1083, 1988
154. Hirose H, Udo K, Kojima M, et al: Deposition of hepatitis B e antigen in membranous glomerulonephritis: identification by F (ab₂) fragments of monoclonal antibody. *Kidney Int* 26:338, 1984 [PMID 6513277]
155. Wrzolkowa T, Zurowska A, Uszycka-Karcz N, et al: Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: electron microscopic studies in 98 children. *Am J Kidney Dis* 18:306, 1991 [PMID 1882821]
156. Lai KN, Li PKT, Lui SF, et al: Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 324:1457, 1991 [PMID 2023605]
157. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J: The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 8:11, 1994 [PMID 8142208]
158. Darda R, Peterson J, Weiner R, et al: Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 22:452, 1993

- 159.** Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM: Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 22:5, 1993 [PMID 8322793]
- 160.** Breyse MS, Couser WG, Alpers CE, et al: Membranous nephropathy and formaldehyde exposure. *Ann Intern Med* 120:396, 1994
- 161.** Davidson AM, Cameron JS, Kerr DN, et al: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 22:61, 1984
- 162.** Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG: Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 34:333, 1988
- 163.** Mallick NP, Short CD, Manos J: Clinical membranous nephropathy. *Nephron* 34:209, 1983 [PMID 6224094]
- 164.** Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, et al: Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 33:708, 1988 [PMID 3367560]
- 165.** Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329:85, 1993 [PMID 8510707]
- 166.** Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, et al: Treatment of progressive membranous glomerulopathy: a randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone: for the Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 116:438, 1992
- 167.** Hopper J, Trew PA, Biava CG: Membranous nephropathy: its relative benignity
- 168.** Passerini P, Pasquali S, Cesana B, et al: Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 4:525, 1989
- 169.** D'Amico G: Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 20:315, 1992
- 170.** Llach F: Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 28:429, 1985
- 171.** Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, et al: Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome: incidence and significance. *Kidney Int* 23:368, 1983
- 172.** Sarasin FP, Schifferli JA: Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 45:578, 1994 [PMID 8164448]

- 173.** Schena FP, Cameron JS: Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritides in adults: a retrospective survey. *Am J Med* 85:315, 1988 [PMID 3046352]
- 174.** Ehrenreich T, Porush JG, Churg J, et al: Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 295:741, 1976 [PMID 958260]
- 175.** Collaborative Study of the Adult Nephrotic Syndrome: A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 301:1301, 1979
- 176.** Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320:210, 1989 [PMID 2643046]
- 177.** Ponticelli C, Passerini P: Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 46:595, 1994 [PMID 7996782]
- 178.** Rostoker G: Idiopathic membranous nephropathy: new therapeutic trends. *European Journal of Medicine* 2:106, 1993
- 179.** Piccoli A, Pillon L, Passerini P, et al: Therapy for idiopathic membranous nephropathy: tailoring the choice by decision analysis. *Kidney Int* 45:1193, 1994 [PMID 8007591]
- 180.** Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320:8, 1989
- 181.** Mathieson PW, Turner AN, Maidment CGH, et al: Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 2:869, 1988
- 182.** Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 327:599, 1992 [PMID 1640953]
- 183.** Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM: Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 87:223, 1994 [PMID 8208913]
- 184.** West ML, Jindal KK, Bear RA, et al: Controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 32:579, 1987 [PMID 3323596]
- 185.** Jindal K, West M, Bear R, et al: Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 19:61, 1992 [PMID 1739084]

- 186.** Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, et al: Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 114:725, 1991 [PMID 2012353]
- 187.** Reichert LJM, Huysmans FTM, Assmann K, et al: Chlorambucil but not pulse cyclophosphamide preserves renal function in patients with membranous nephropathy and deteriorating renal function. *Ann Intern Med* 121:328, 1994
- 188.** Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, et al: Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 21:497, 1993 [PMID 8488817]
- 189.** Rostoker G, Belghiti D, Maadi AB, et al: Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 63:335, 1993 [PMID 8446273]
- 190.** Guasch A, Suranyi M, Newton L, et al: Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 20:472, 1992 [PMID 1442759]
- 191.** Palla R, Cirami C, Panichi V, et al: Treatment of idiopathic membranous nephropathy (MGN) with high dose intravenous gammaglobulin: results of a multicenter non-randomized and non-controlled trial. *J Nephrol* 4:211, 1991
- 192.** Kaysen GA, Gambertoglio J, Jiminez I, et al: Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 29:572, 1986 [PMID 3702214]
- 193.** Kaysen GA: Albumin metabolism in the nephrotic syndrome: the effect of dietary protein intake. *Am J Kidney Dis* 12:461, 1988
- 194.** Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877, 1994
- 195.** Wheeler DC, Bernard DB: Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 23:331, 1994 [PMID 8128933]
- 196.** Harris RC, Ismail N: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 23:477, 1994
- 197.** Kasiske BL, Velosa JA, Halstenson CE, et al: The effects of lovastatin in hyperlipidemic patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 15:8, 1990 [PMID 2294737]
- 198.** Wanner C, Bohler J, Eckardt HG, et al: Effects of simvastatin on lipoprotein (a) and lipoprotein composition in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 41:138, 1994 [PMID 8187355]

- 199.** Rosenberg ME, Hostetter TH: Comparative effects of antihypertensives on proteinuria: angiotensin-converting enzyme inhibitor versus α_1 -antagonist. *Am J Kidney Dis* 18:472, 1991 [PMID 1656730]
- 200.** Praga M, Hernandez E, Montoyo C, et al: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20:240, 1992
- 201.** Ishimitsu T, Yagi H, Ohkubo M, et al: Different effects between antihypertensive drugs on nephrotic-range proteinuria in renovascular hypertension. *Am J Nephrol* 14:60, 1994
- 202.** Gansevoort RT, deZeeuw D, deJong PE: Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 44:579, 1993 [PMID 8231031]
- 203.** Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R, et al: Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 7:91, 1992 [PMID 1337189]
- 204.** Olivero JJ, Frommer JP, Gonzalez JM: Medical nephrectomy: the last resort for intractable complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 21:260, 1993 [PMID 8447301]

Figuras

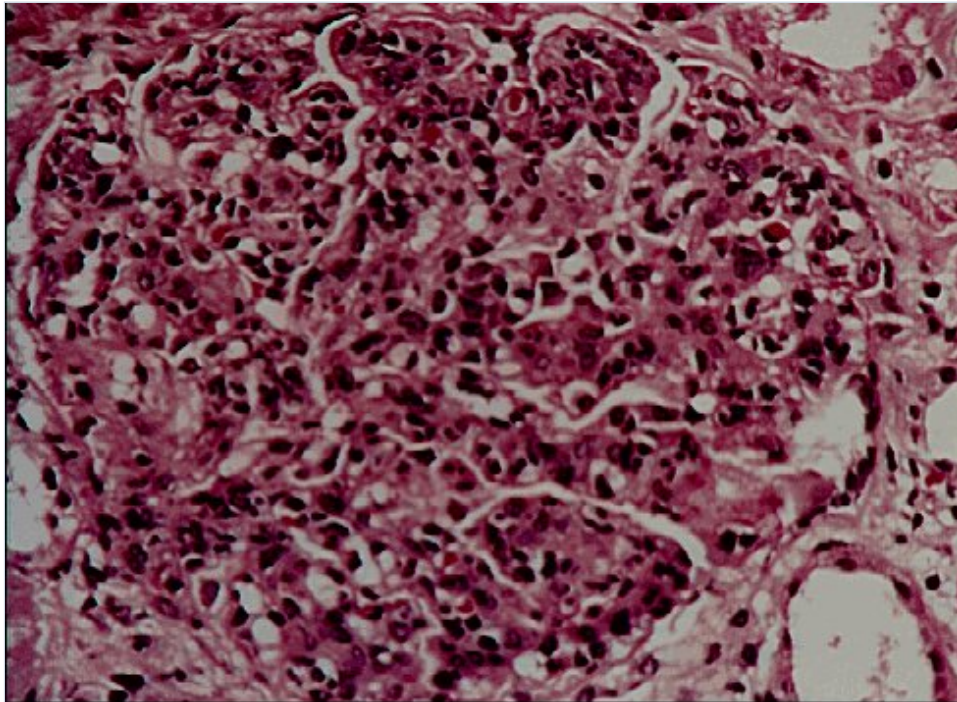


Figura 1a Glomerulonefritis posinfecciosa (a) En los pacientes con glomerulonefritis posinfecciosa, la microscopía de luz muestra penachos glomerulares aumentados de tamaño y muy hipercelulares. Muchos de los capilares están ocluidos por el exceso de células, que incluyen leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares transportadas por la sangre al igual que células mesangiales y endoteliales glomerulares. (b) La microscopía electrónica muestra los característicos depósitos electrodensos semilunares, o en forma de joroba, presentes en el espacio subepitelial (flechas). La luz capilar está ocluida en forma parcial por un leucocito polimorfonuclear.

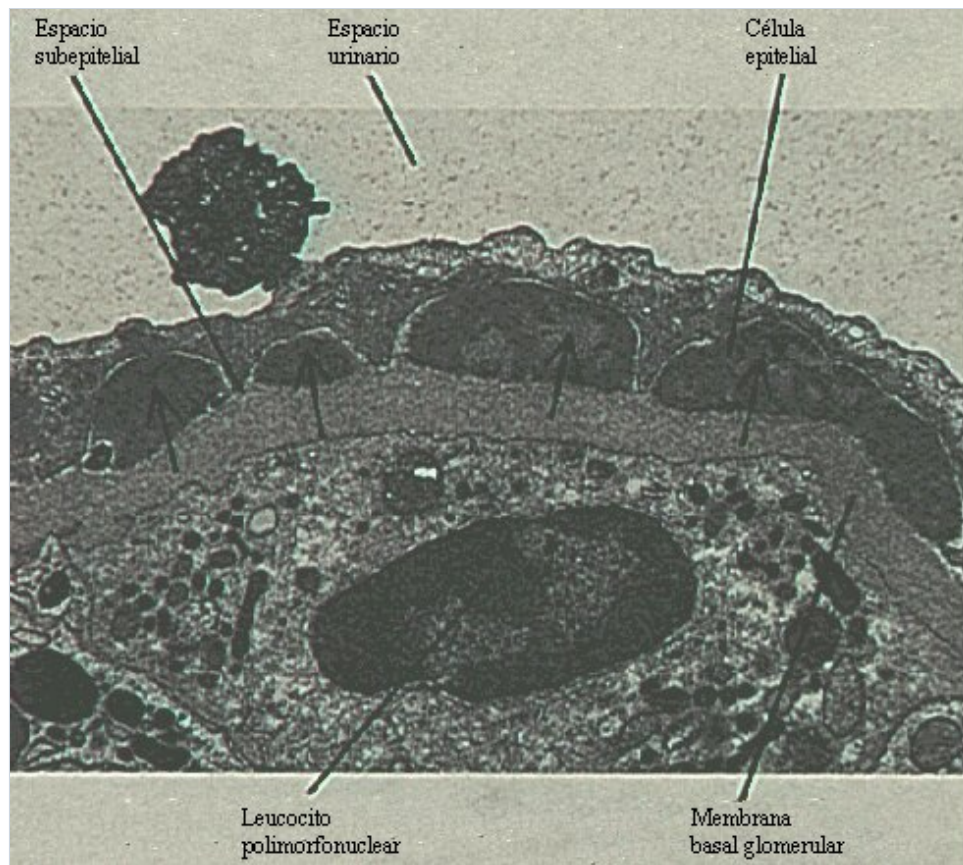


Figura 1b Glomerulonefritis posinfecciosa (a) En los pacientes con glomerulonefritis posinfecciosa, la microscopía de luz muestra penachos glomerulares aumentados de tamaño y muy hipercelulares. Muchos de los capilares están ocluidos por el exceso de células, que incluyen leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares transportadas por la sangre al igual que células mesangiales y endoteliales glomerulares. (b) La microscopía electrónica muestra los característicos depósitos electrodensos semilunares, o en forma de joroba, presentes en el espacio subepitelial (flechas). La luz capilar está ocluida en forma parcial por un leucocito polimorfonuclear.

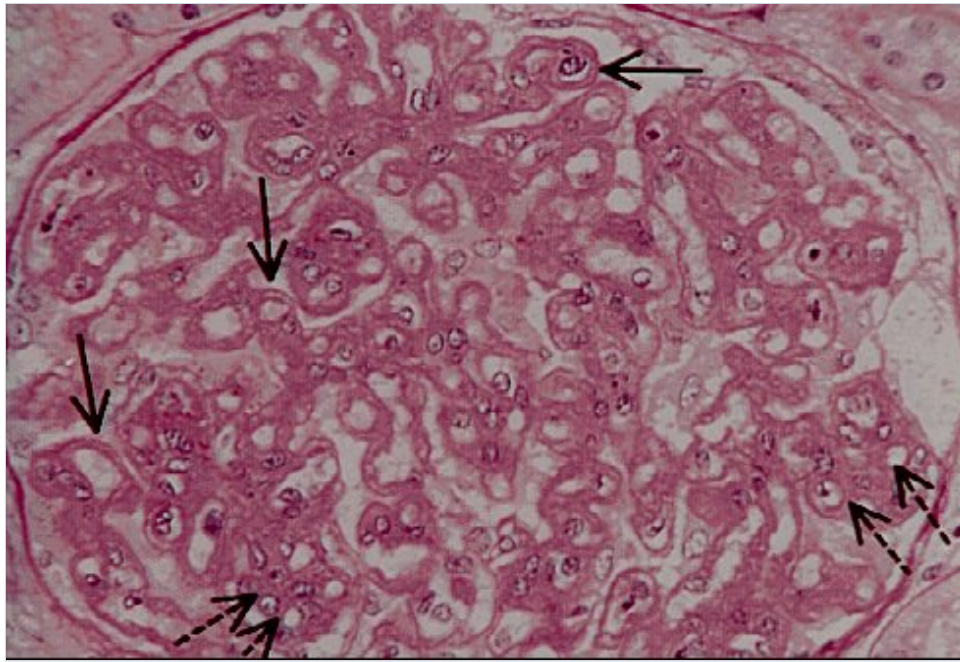


Figura 2a Glomerulonefritis membranoproliferativa (a) La microscopía de luz muestra dos datos principales característicos en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa: focos y duplicación de la membrana basal glomerular, característica que produce el aspecto de doble contorno o en "vía de ferrocarril" (flechas continuas). (b) La microscopía electrónica en la enfermedad tipo II revela una banda casi continua de depósitos densos a lo largo de la membrana basal glomerular.

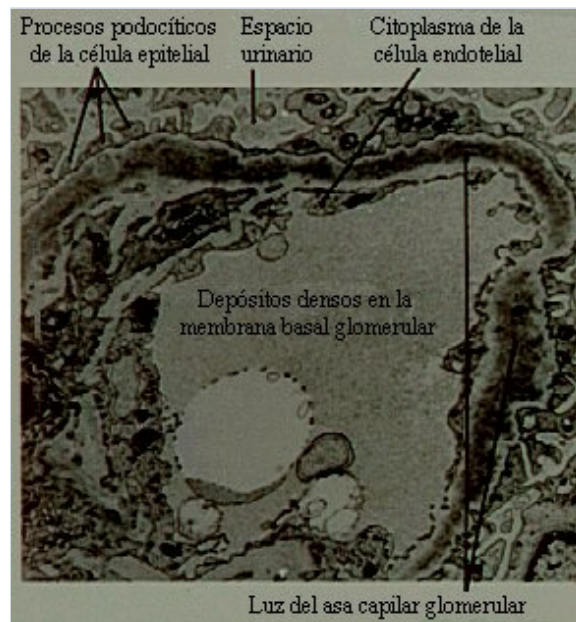


Figura 2b Glomerulonefritis membranoproliferativa (a) La microscopía de luz muestra dos datos principales característicos en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa: focos y duplicación de la membrana basal glomerular, característica que produce el aspecto de doble contorno o en "vía de ferrocarril" (flechas continuas). (b) La microscopía electrónica en la enfermedad tipo II revela una banda casi continua de depósitos densos a lo largo de la membrana basal glomerular.

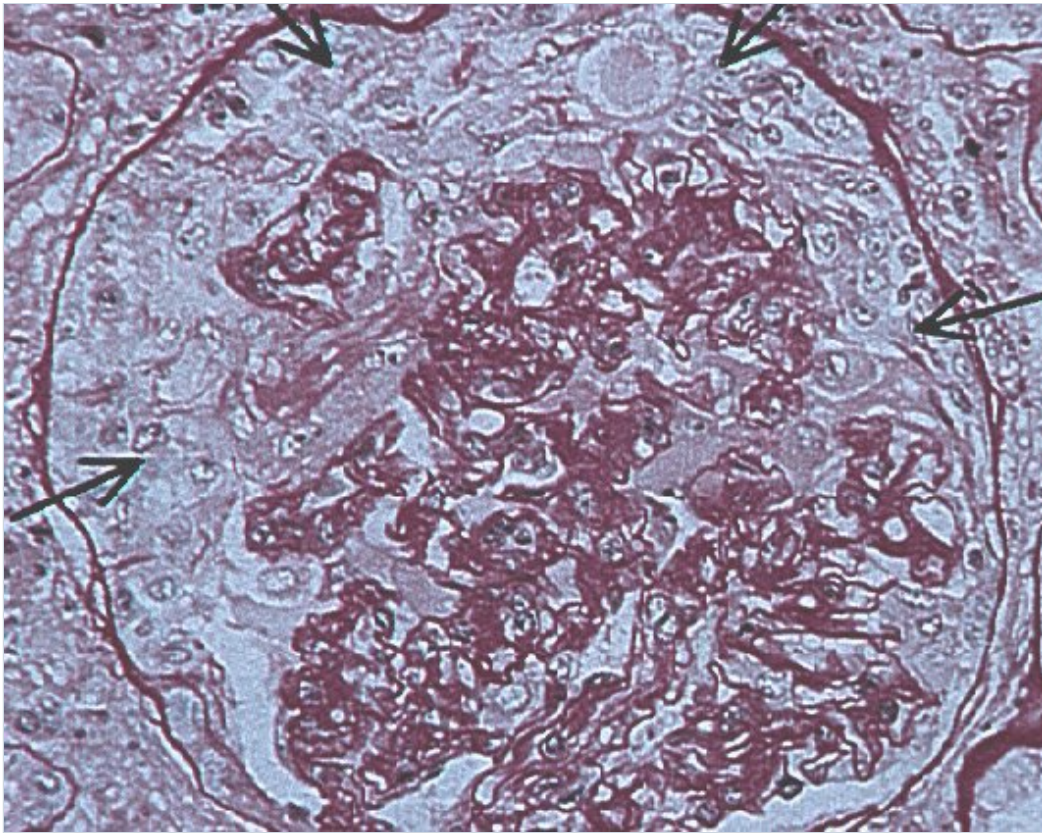


Figura 3 Glomerulonefritis de medias lunas La microscopía de luz de las muestras de biopsias tomadas en pacientes con glomerulonefritis de medias lunas muestra una media luna (flechas) que consiste de células mononucleares infiltrantes y células epiteliales glomerulares proliferativas. El penacho glomerular está fragmentado y comprimido, lo que explica la disminución, generalmente notable, en la velocidad de filtración glomerular.

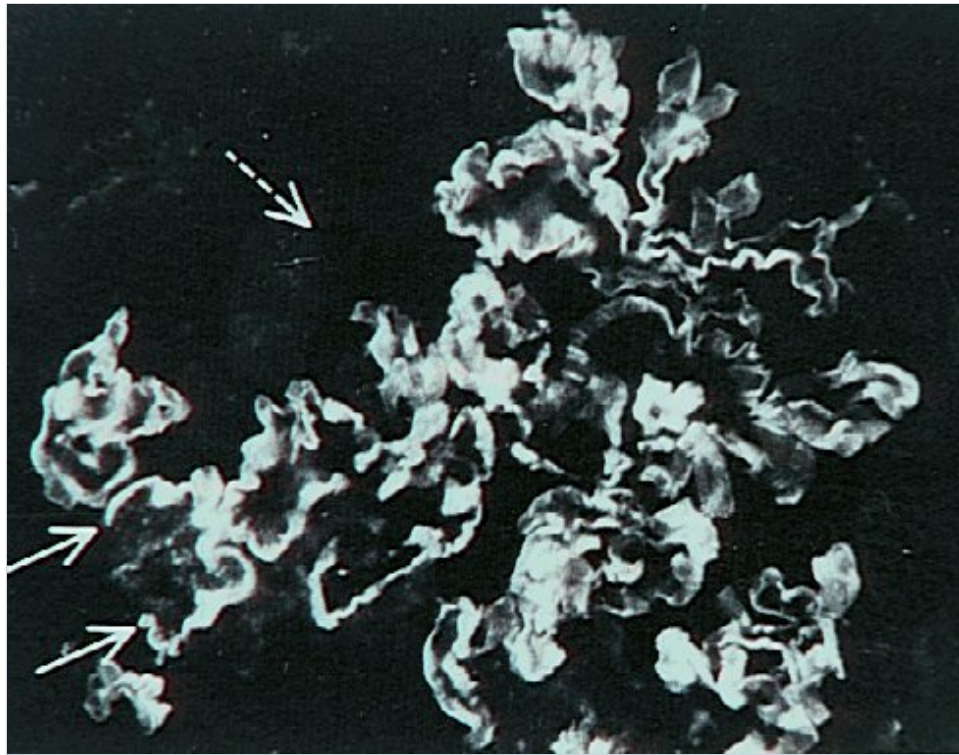


Figura 4 Glomerulonefritis de medias lunas: inmunofluorescencia Esta microfotografía por inmunofluorescencia muestra el depósito lineal característico de IgG en los pacientes con glomerulonefritis de medias lunas producida por enfermedad de anticuerpos anti-MBG. La flecha discontinua indica la localización de la media luna, y la zona localizada entre las flechas continuas muestra ruptura en la MBG inducida por daño inflamatorio severo.

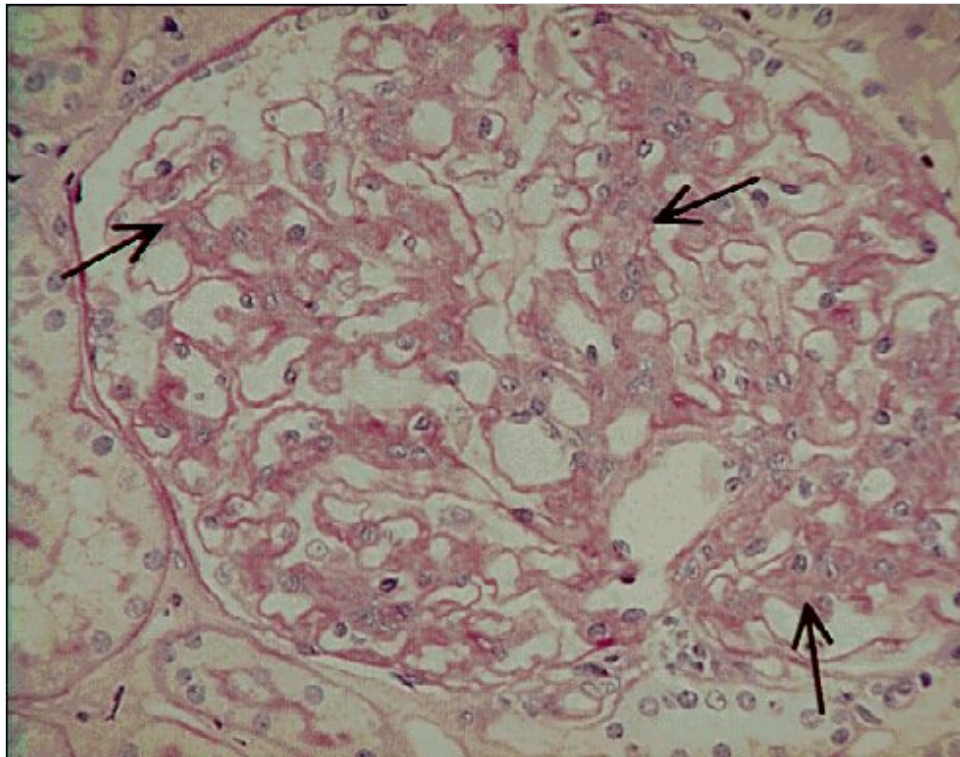


Figura 5a Glomerulonefritis fibrilar (a) La microscopía de luz demuestra aumento en la celularidad y engrosamiento en la membrana basal en pacientes con glomerulonefritis fibrilar. Además, el mesangio está expandido por el depósito de material amorfo, parecido a la matriz celular (flechas). Este material no se tiñe con rojo Congo, en comparación con el material depositado en la amiloidosis, pero suele teñirse con IgG cuando se examina por microscopía inmunofluorescente. (b) La microscopía electrónica de los glomérulos muestra expansión masiva de la pared capilar por los depósitos fibrilares confluentes.

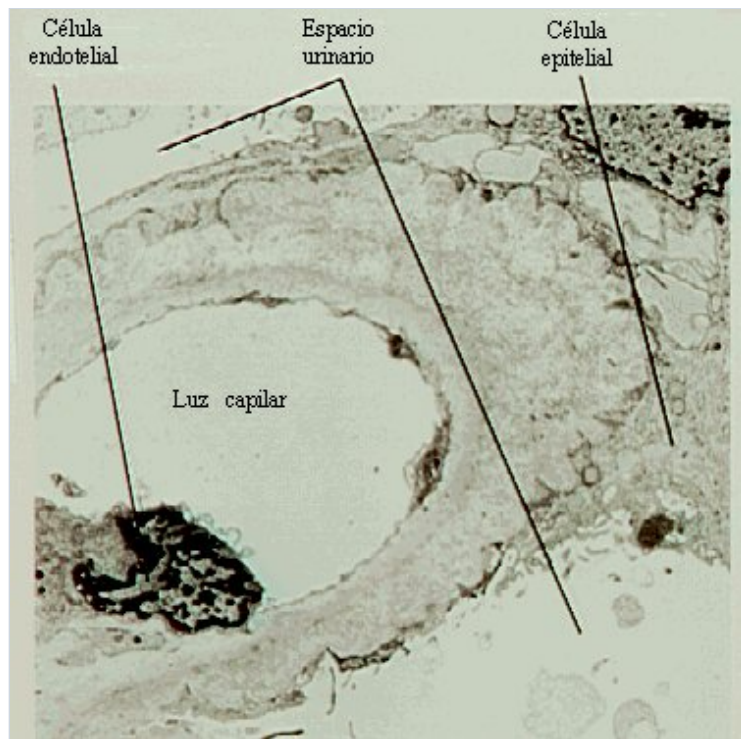


Figura 5b Glomerulonefritis fibrilar (a) La microscopía de luz demuestra aumento en la celularidad y engrosamiento en la membrana basal en pacientes con glomerulonefritis fibrilar. Además, el mesangio está expandido por el depósito de material amorfo, parecido a la matriz celular (flechas). Este material no se tiñe con rojo Congo, en comparación con el material depositado en la amiloidosis, pero suele teñirse con IgG cuando se examina por microscopía inmunofluorescente. (b) La microscopía electrónica de los glomérulos muestra expansión masiva de la pared capilar por los depósitos fibrilares confluentes.

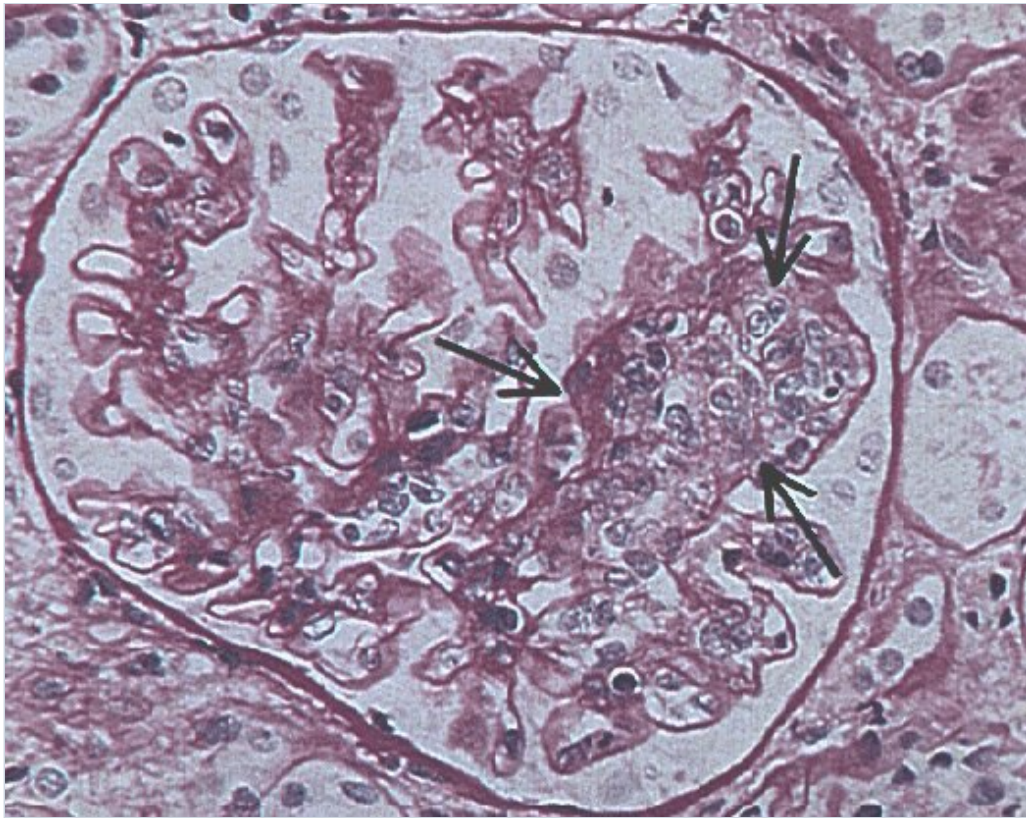


Figura 6a Nefropatía por IgA (a) La microscopía de luz suele mostrar proliferación celular segmentaria en pacientes con nefropatía por IgA (flechas), aunque el resto del glomérulo no parece estar afectado. Este dato puede observarse en diversas enfermedades, incluyendo nefritis lúpica, glomerulonefritis posinfecciosa y vasculitis. (b) El diagnóstico de nefropatía por IgA se confirma por microscopía de inmunofluorescencia, que muestra depósitos mesangiales notables de IgA. Estos depósitos también pueden reaccionar con C3 e IgG.



Figura 6b Nefropatía por IgA (a) La microscopía de luz suele mostrar proliferación celular segmentaria en pacientes con nefropatía por IgA (flechas), aunque el resto del glomérulo no parece estar afectado. Este dato puede observarse en diversas enfermedades, incluyendo nefritis lúpica, glomerulonefritis posinfecciosa y vasculitis. (b) El diagnóstico de nefropatía por IgA se confirma por microscopía de inmunofluorescencia, que muestra depósitos mesangiales notables de IgA. Estos depósitos también pueden reaccionar con C3 e IgG.

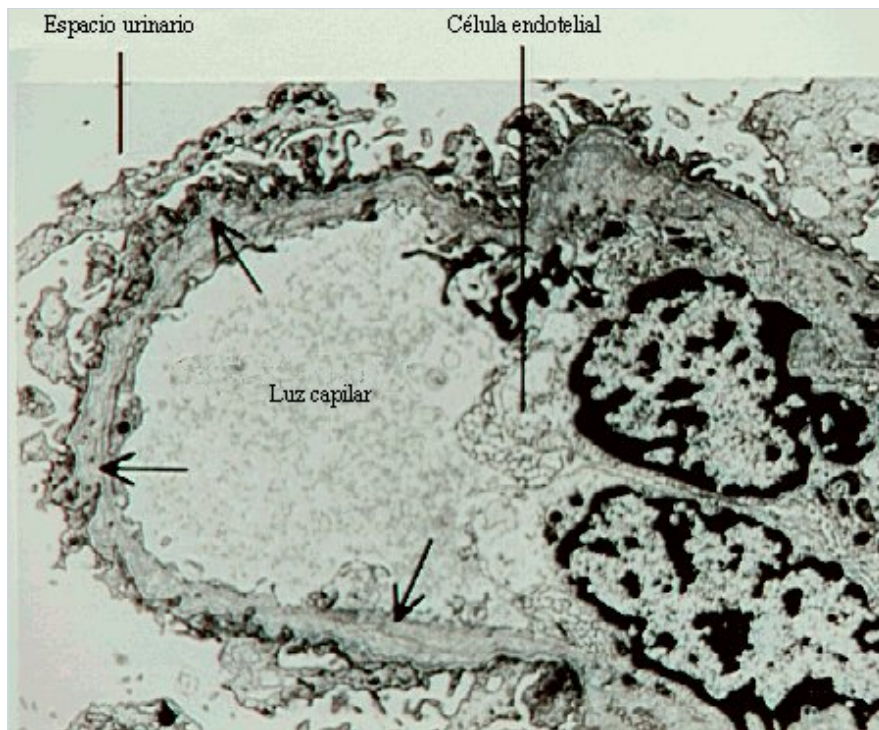


Figura 7 Nefritis hereditaria La microfotografía electrónica de una muestra de biopsia obtenida de un paciente con nefritis hereditaria revela el aspecto característico deshilachado o laminado de la membrana basal glomerular (flechas).

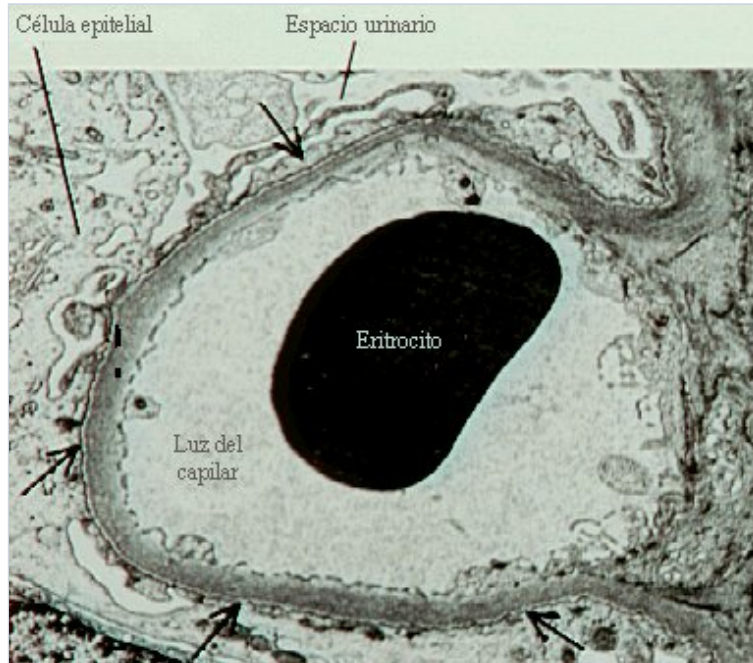


Figura 8 Enfermedad de cambios mínimos La microfotografía electrónica de la muestra de biopsia de un paciente con enfermedad de cambios mínimos revela fusión difusa de los podocitos de las células epiteliales (flechas). No se observan depósitos y la membrana basal glomerular es normal.

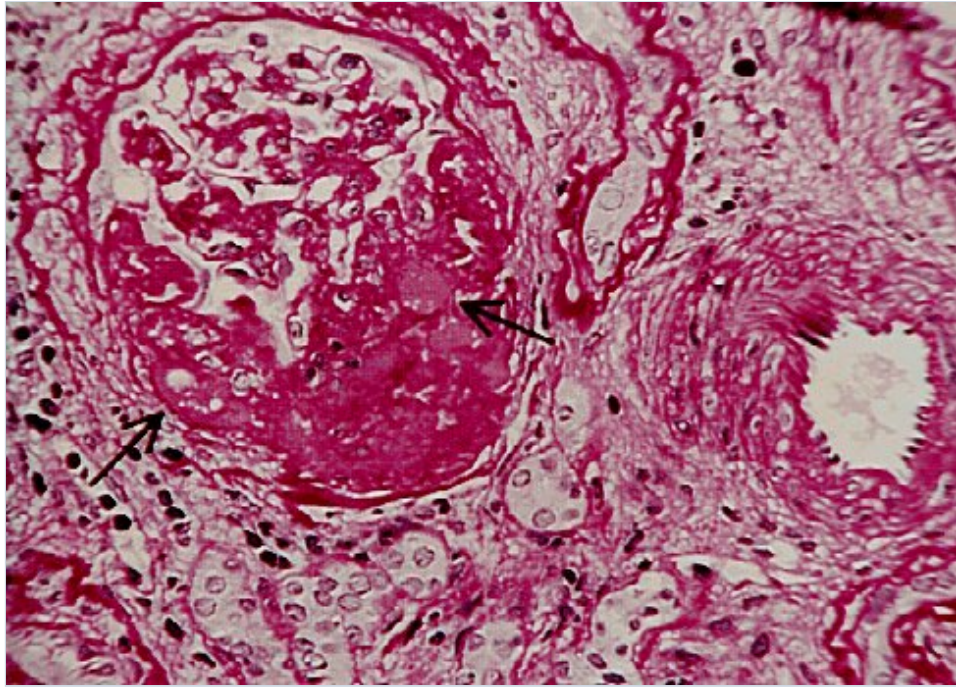


Figura 9 Glomeruloesclerosis focal idiopática El principal dato en la microscopía de luz en pacientes con glomerulosclerosis focal idiopática es la esclerosis y colapso segmentario, con atrapamiento de material parecido al hialino (flechas); este material representa depósito inespecífico de proteínas plasmáticas.

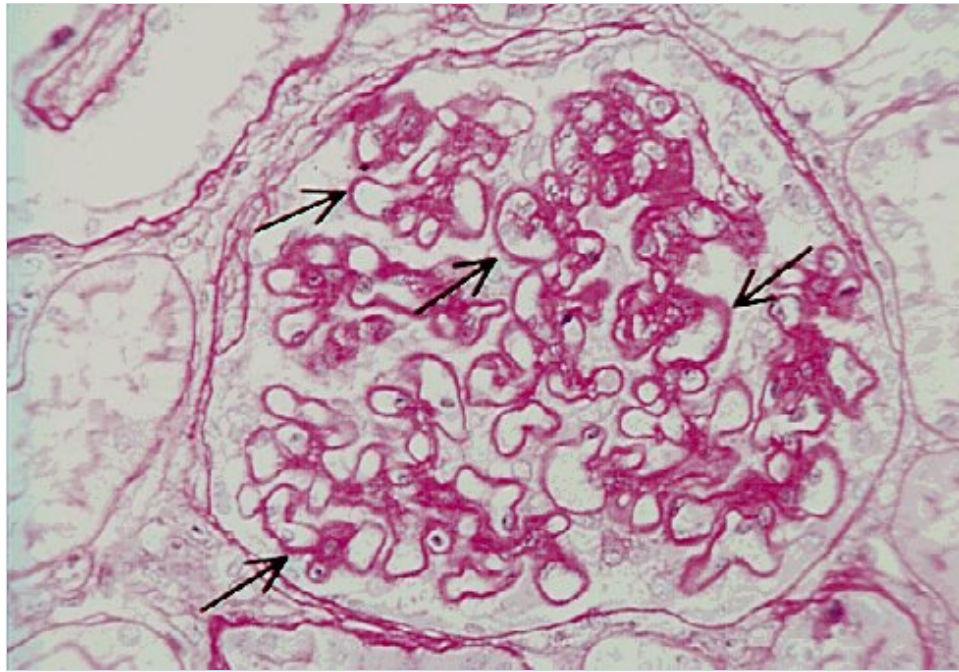


Figura 10a Nefropatía membranosa (a) En pacientes con nefropatía membranosa, la microscopía de luz muestra glomerúlos normocelulares con asas capilares abiertas, pero engrosamiento difuso de las paredes capilares glomerulares (flechas). (b) La microscopía electrónica muestra numerosos depósitos subepiteliales, a menudo separados por espículas de membrana basal (flechas) que han crecido entre los depósitos. (c) La microscopía inmunofluorescente demuestra el depósito granular difuso de IgG a lo largo de las paredes capilares. Asimismo, se observan componentes del complemento con una distribución similar.

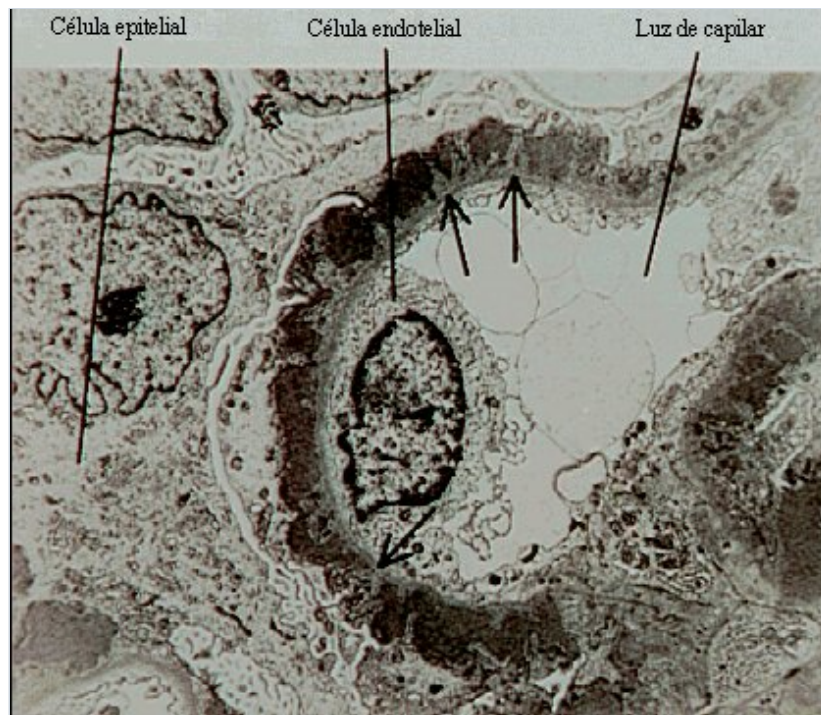


Figura 10b Nefropatía membranosa (a) En pacientes con nefropatía membranosa, la microscopía de luz muestra glomerulos normocelulares con asas capilares abiertas, pero engrosamiento difuso de las paredes capilares glomerulares (flechas). (b) La microscopía electrónica muestra numerosos depósitos subepiteliales, a menudo separados por espículas de membrana basal (flechas) que han crecido entre los depósitos. (c) La microscopía inmunofluorescente demuestra el depósito granular difuso de IgG a lo largo de las paredes capilares. Asimismo, se observan componentes del complemento con una distribución similar.

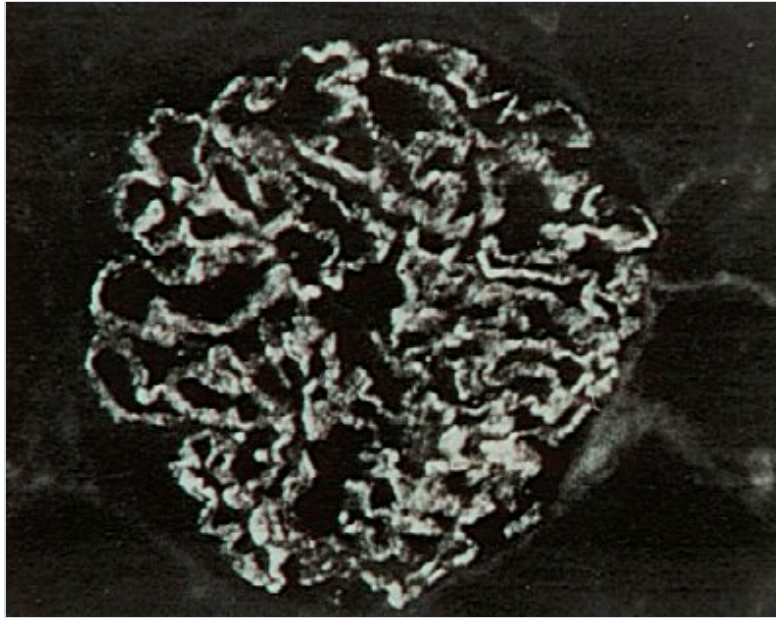


Figura 10c Nefropatía membranosa (a) En pacientes con nefropatía membranosa, la microscopía de luz muestra glomerulos normocelulares con asas capilares abiertas, pero engrosamiento difuso de las paredes capilares glomerulares (flechas). (b) La microscopía electrónica muestra numerosos depósitos subepiteliales, a menudo separados por espículas de membrana basal (flechas) que han crecido entre los depósitos. (c) La microscopía inmunofluorescente demuestra el depósito granular difuso de IgG a lo largo de las paredes capilares. Asimismo, se observan componentes del complemento con una distribución similar.

VI INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

DR. ROBERT M. BLACK

Generalidades sobre la insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un problema clínico frecuente caracterizado por disminución relativamente súbita de la función renal. Esta reducción en la velocidad de filtración glomerular (VFG) se manifiesta por aumento en la concentración plasmática de creatinina (P_{cr}) y, por lo general, por disminución del volumen urinario diario. Cuando se desarrolla IRA, el diagnóstico diferencial debe ser muy amplio, incluyendo enfermedades que afectan las arterias, glomérulos, túbulos o intersticio renal, así como padecimientos que obstruyen la salida de orina del riñón. Sin embargo, de las muchas enfermedades que causan IRA en los adultos, dos son responsables de alrededor del 70 a 75 por ciento de todos los casos: la disminución en la perfusión renal (enfermedad prerrenal) y la necrosis tubular aguda (NTA). La nefritis intersticial aguda, otra causa relativamente frecuente de IRA, se analiza en otro capítulo. Las glomerulonefritis, las vasculitis y la obstrucción de las vías urinarias, padecimientos que pueden asociarse con disminución súbita de la VFG, se describen también en otra parte de la obra.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: ENFERMEDAD PRERRENAL CONTRA NECROSIS TUBULAR AGUDA

La causa más frecuente de IRA es la disminución de la circulación sanguínea renal o el daño a los túbulos renales por toxinas o isquemia. En el primer caso (enfermedad prerrenal), el riñón conserva sodio en la depleción verdadera de volumen o en respuesta a la enfermedad cardíaca o hepática avanzadas. Esta respuesta es apropiada porque, en ambas circunstancias, el volumen sanguíneo arterial efectivo (que corresponde al que perfunde los órganos vitales) está disminuido.

Por el contrario, el daño renal característico de la NTA limita la capacidad normal de los túbulos renales para conservar líquido y electrolitos. Esta menor capacidad para reabsorber sodio es ocasionada por necrosis celular, así como por traslocación de la ATPasa de Na^+K^+ del lado basolateral (o sanguíneo) de las células tubulares renales hacia la luz.¹

Estas diferencias en la función renal son de gran importancia para distinguir entre las principales formas de insuficiencia renal aguda.

La historia clínica y el examen físico suelen brindar información diagnóstica importante, como la identificación de las posibles causas de disminución en la perfusión renal o de la NTA y el estado del volumen extracelular del paciente.

Distinción de la insuficiencia renal aguda y crónica

Al distinguir entre la insuficiencia renal aguda o crónica, el antecedente de insuficiencia renal, la observación de riñones pequeños por radiografía de abdomen o ultrasonido, y la anemia, son los datos de laboratorio que indican cronicidad en forma más confiable. Por el contrario, cuando la duración de la insuficiencia renal no se conoce, debe excluirse la posibilidad de insuficiencia renal aguda reversible. Por ejemplo, debe realizarse un estudio de ultrasonido en todos los individuos para detectar posibles lesiones obstructivas, a menos de que exista otra causa obvia de la IRA.

Existen varias pruebas de laboratorio que se usan con mucha frecuencia para distinguir entre la azoemia prerrenal y la NTA [ver tabla 1]. Estos estudios son especialmente útiles en los pacientes oligúricos (con diuresis <500 ml/día), porque los individuos con NTA no oligúrica tienen, típicamente, menos daño tubular y sus resultados de laboratorio muestran más sobreposición con los de pacientes con azoemia prerrenal.^{2,3}

Tabla 1 Datos de laboratorio en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda

<i>Prueba</i>	<i>Datos que apoyan una enfermedad prerrenal</i>	<i>Datos que apoyan NTA</i>
Relación BUN: P _{cr} Aumento en la P _{cr}	>20:1 Variable, con fluctuaciones en algunos pacientes	<15:1 Progresivo: ≥0.5 mg/dl cada día
Examen general de orina	Normal, algunas veces con cilindros hialinos	Cilindros granulares y piteliales celulares, con células epiteliales libres
U _{osm}	>500 mOsm/kg	<350 mOsm/kg
U _{Na}	<20 mEq/L	>30-40 mEq/L

NTA- necrosis tubular aguda, Bun- nitrógeno de urea en sangre, P_{cr} -concentración plasmática de creatina U_{osm}- osmoralidad urinaria, U_{Na}- concentración urinaria de sodio

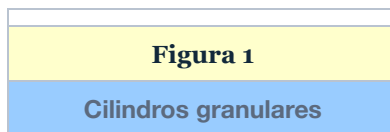
Relación entre nitrógeno de urea en sangre y creatinina

La disminución en la VFG suele aumentar el nitrógeno de urea en sangre (BUN) y la creatinina en proporciones iguales. La mayor avidez de sal y agua asociada a los estados prerrenales causa un aumento desproporcionado en la relación plasmática entre el BUN y la creatinina. Una relación mayor de 20:1 es sugestiva de azoemia prerrenal en ausencia de una fuente de mayor producción de urea, como hemorragia gastrointestinal, destrucción tisular, alta ingesta proteica o tratamiento con esteroides.

Examen general de orina

El examen general de orina suele ser normal en la azoemia prerrenal, siendo el único hallazgo frecuente la presencia de cilindros hialinos. Los cilindros están compuestos de mucoproteína de Tamm-Horsfall, que es secretada en condiciones normales por las células de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y que se precipita en la orina concentrada y ácida, típica del estado prerrenal. Por el contrario, en la NTA la orina contiene muchos cilindros granulares café obscuro, con células libres del epitelio renal

tubular y cilindros de células epiteliales [ver figura 1], aunque la orina puede ser normal hasta en el 20 a 30 por ciento de los pacientes.



Osmolaridad urinaria

El riñón normal puede elaborar orina con una concentración máxima mayor de 1,200 mOsm/kg en los estados de deshidratación. La capacidad para realizar esta función depende de una función tubular intacta, en especial en el asa de Henle. Una osmolaridad urinaria (U_{osm}) mayor de 500 mOsm/kg es muy sugestiva de azoemia prerrenal.

En comparación, el daño tubular extenso, como el que ocurre en la NTA, disminuye la capacidad del riñón para generar una osmolaridad intersticial alta, en parte por el daño a las células del asa de Henle. Como resultado, la máxima U_{osm} que puede alcanzarse se reduce. Típicamente, la U_{osm} en la NTA es de 300 a 350 mOsm/kg, un valor muy similar a la osmolaridad plasmática (P_{osm}).

A pesar de estas diferencias, la U_{osm} suele no ser útil para distinguir la causa de la insuficiencia renal aguda. Con la hipoperfusión renal prolongada, la reabsorción tubular de solutos (NaCl y urea) aumenta, y la cantidad de solutos que llega al asa de Henle y a los segmentos más distales de la nefrona disminuye en forma progresiva. Como resultado de la menor presentación de solutos al asa de Henle y la menor función de ésta, tanto la reabsorción medular de solutos como la osmolaridad intersticial disminuyen. Por lo tanto, una U_{osm} menor de 500 mOsm/kg no tiene utilidad diagnóstica porque puede observarse en pacientes con NTA, enfermedad prerrenal o enfermedad renal subyacente.

Concentración urinaria y fracción de excreción de sodio

La concentración urinaria de sodio (U_{Na}) suele ser muy útil en el diagnóstico de la insuficiencia renal aguda porque la menor perfusión renal es el estímulo más potente de reabsorción tubular de sodio. En la azoemia prerrenal la U_{Na} disminuye en forma típica a menos de 20 mEq/L, y este valor es independiente de la ingesta dietética de sal y de la concentración plasmática de sodio. En la NTA la U_{Na} suele ser mayor. El cálculo de la fracción de excreción de sodio (FE_{Na}) puede ser especialmente útil para hacer el diagnóstico correcto, ya que esta medida refleja sólo la reabsorción tubular de sodio, y no el manejo del agua.

La FE_{Na} se define como el porcentaje del sodio filtrado ($VFG \times P_{Na}$) que se excreta en la orina ($U_{Na} \times$ volumen urinario).

FE_{Na}	=	sodio excretado	x	100
		sodio filtrado		

FE_{Na}	=	$U_{Na} \times$ volumen	x	100
		$P_{Na} \times VFG$		

FE_{Na}	=	$U_{Na} \times P_{Cr}$	x	100
		$P_{Na} \times U_{Cr}$		

en donde U_{cr} es la concentraciones urinarias de creatinina, P_{cr} y U_{cr} se miden en mg/dl; U_{Na} y P_{Na} se miden en mEq/L; y $VFG = (U_{cr} \times \text{volumen})/P_{cr}$. En los pacientes con función renal normal y en los que tienen insuficiencia renal aguda por azoemia prerrenal, la Fe_{na} suele ser menor de uno por ciento.

Parece ser que la Fe_{na} es más específica que la U_{na} o cualquier otra prueba aislada de laboratorio para distinguir entre azoemia prerrenal y NTA.^{4,5} Debe utilizarse siempre que la menor perfusión renal sea una causa probable de insuficiencia renal aguda pero la U_{na} sea mayor de 20 mEq/L. En este caso, una Fe_{na} menor de uno por ciento es muy sugestiva de enfermedad prerrenal, mientras que una Fe_{na} mayor de dos por ciento indica NTA (siempre que no se estén administrando diuréticos). En el rango entre uno y dos por ciento existe sobreposición entre la azoemia prerrenal y la NTA.⁶

Aunque la Fe_{na} es muy útil, en la actualidad parece ser que otras causas de insuficiencia renal aguda diferentes a la enfermedad prerrenal pueden, en ocasiones, asociarse con valores de Fe_{na} menores del uno por ciento [ver tabla 2]. Por ejemplo, el tipo de disfunción renal que se presenta durante las primeras 48 horas de la enfermedad, en el momento en

que ocurre la transición de enfermedad prerrenal a NTA, puede caracterizarse por una Fe_{na} menor de uno por ciento.⁷

Tabla 2 Causas intrínsecas de insuficiencia renal aguda con fracción de excreción de sodio baja
• NTA, por lo general no oligúrica (ocurre en alrededor del 10% de los casos de NTA) • NTA agregada a una enfermedad prerrenal crónica (como la enfermedad hepática o cardíaca avanzadas) • Administración de medio de contraste o liberación de pigmentos hem (hemoglobina o mioglobina) • Glomerulonefritis o vasculitis • Nefritis intersticial aguda

En resumen, aún no existe una prueba única que pueda distinguir siempre entre la azoemia prerrenal y la NTA. Por lo tanto, el diagnóstico apropiado se realiza basándose en toda la información disponible.

Enfermedad prerrenal

La disminución en la circulación sanguínea renal es la causa más frecuente de IRA. La disminución consecuente en la perfusión tisular puede ser consecuencia de depleción real de volumen o de isquemia renal selectiva (como en la estenosis bilateral de la arteria renal) [ver tabla 3]. Los factores fisiopatológicos que contribuyen al aumento en la concentración de BUN y la Pcr cuando existe hipovolemia son importantes desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.⁸

Tabla 3 Causas de enfermedad prerrenal

Depleción de volumen verdadera

- Hemorragia
- Pérdidas renales
- Pérdidas gastrointestinales
- Pérdidas cutáneas
- Pérdidas respiratorias
- Secuestro de líquido en el llamado tercer espacio (v.gr., en el abdomen en la pancreatitis aguda o en el músculo después de una lesión por aplastamiento)

Hipotensión

- Choque séptico
- Reducción rápida de la presión arterial en pacientes con hipertensión crónica grave

Estados edematosos*

- Insuficiencia cardíaca avanzada
- Insuficiencia hepática avanzada

Isquemia renal local

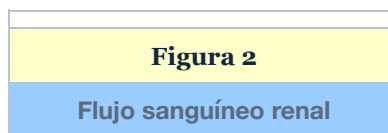
- Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en un riñón único
- Medicamentos
 - Inhibidores de la ECA, en especial en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal
 - AINE, en especial en enfermos con reducción subyacente de la perfusión renal

ECA - enzima convertidora de angiotensina, AINE - antiinflamatorio no esteroide

*La mayoría de los individuos con edema secundario a síndrome nefrótico parecen tener una circulación arterial renal efectiva normal, dato apoyado por la observación de que la actividad plasmática de renina no está aumentada en estos pacientes.

La caída en la VFG que ocurre al disminuir la circulación renal depende de dos mecanismos: dilatación de la arteriola aferente (preglomerular), lo que permite que mayor porcentaje de la presión sistémica se trasmita al glomérulo, y la constricción de la arteriola eferente (posglomerular), que aumenta más la presión de perfusión a través de los capilares glomerulares [ver figura 2]. Estudios experimentales realizados en animales sugieren que la vasodilatación aferente es mediada por una respuesta miogénica directa, por

prostaglandinas vasodilatadoras y por retroalimentación túbuloglomerular. Por el contrario, la vasoconstricción eferente depende principalmente de la angiotensina II.⁹ La retroalimentación túbuloglomerular es un proceso por el cual la arteriola aferente se vasodilata en respuesta a un bajo aporte tubular distal de NaCl, ayudando así a restablecer el aporte distal hacia lo normal. Las observaciones realizadas en humanos han confirmado en forma indirecta la importancia de las prostaglandinas (vasodilatadores aferentes) y de la angiotensina II (vasoconstrictor eferente) en la autorregulación. Por ejemplo, si la vasodilatación preglomerular se altera por agentes que inhiben la producción de prostaglandinas (como indometacina), la vasoconstricción sin oposición de la arteriola eferente causa una disminución súbita en la circulación renal y la VFG.¹⁰ Por el contrario, en la estenosis bilateral de la arteria renal (en la que la presión intrarrenal distal a la estenosis tiende a ser menor que la presión sistémica), la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede causar insuficiencia renal aguda por eliminación de la constricción de la arteriola eferente mediada por la angiotensina II.¹¹ Puede ocurrir un problema semejante en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que tienen presión arterial sistémica baja; en este caso, la velocidad de filtración glomerular puede caer a pesar de que el inhibidor de la ECA aumente el gasto cardíaco al disminuir las resistencias vasculares periféricas.¹² Tanto en la estenosis bilateral de la arteria renal como en la insuficiencia cardíaca congestiva, la presión hidráulica del capilar glomerular disminuye, lo que ocasiona el principal cambio en la función renal.



Las causas habituales de azoemia prerrenal son la depleción verdadera de volumen, la enfermedad hepática avanzada y la ICC. En muchos individuos existe algún medicamento (como los antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o un inhibidor de la ECA) que actúa como un factor contribuyente al problema.

Azoemia prerrenal causada por depleción verdadera de volumen

DIAGNOSTICO

La presencia de una de las causas de depleción verdadera de volumen suele ser muy evidente desde la historia clínica. Una pérdida de líquido tan severa como para causar insuficiencia renal deberá asociarse por lo menos con algunos de los datos físicos característicos, incluyendo disminución en la turgencia de la piel, sequedad de mucosas, colapso de las venas del cuello y taquicardia postural, con o sin hipotensión. Aquellos pacientes con el síndrome clínico de choque hipovolémico también tienen signos de hipoperfusión importante (causada en parte por la vasoconstricción periférica intensa),

como frío, extremidades húmedas y frías, agitación, confusión y diuresis escasa o nula.

Existe oliguria en la mayoría de los individuos. En vista de que la respuesta normal a la hipoperfusión renal es la retención de Na^+ y agua en el riñón, la oliguria es adecuada.

La reducción rápida de la hipertensión crónica grave de cualquier origen es otra causa de azoemia prerrenal aguda. En este caso existe hiperplasia arteriolar renal, que representa un cambio adaptativo porque protege a los capilares glomerulares de la presión sistémica elevada. Sin embargo, estos vasos tienen una menor capacidad para dilatarse cuando la presión sanguínea disminuye en forma brusca, lo que causa menor perfusión tisular. El control continuo de la presión arterial permite que la hiperplasia arteriolar desaparezca y la función renal mejore en un periodo de uno a tres meses.¹³ No es necesario suspender los medicamentos antihipertensivos durante este intervalo, a menos de que exista una disminución excesiva en la presión arterial o un aumento inaceptable en la P_{cr} .

TRATAMIENTO

El tratamiento de la depleción de volumen real se dirige a restituir el volumen sanguíneo circulante normal. Las principales preguntas a considerar son el tipo de líquido que va a utilizarse y la velocidad a la que deba administrarse. Excluyendo a los pacientes con hipotensión, en quienes la solución salina isotónica es la de elección, la tonicidad del líquido a administrar dependerá de la P_{Na} .

Aunque antes se preferían las soluciones coloides a la solución salina isotónica o lactada de Ringer en el choque hipovolémico porque se creía que expandía el volumen plasmático con más eficacia (al aumentar la presión osmótica), estudios controlados no han demostrado esta ventaja en ausencia de hipoalbuminemia concomitante.^{14,15} Aún más, la infusión de suficiente albúmina para aumentar la concentración plasmática por arriba de lo normal se ha asociado con insuficiencia renal aguda, quizá causada por disminución de la VFG debida a una presión oncótica alta en el capilar glomerular.¹⁶

La velocidad a la que se administren los líquidos depende del estado clínico del paciente. Como regla general, la administración de líquidos a una velocidad de 75 a 100 ml/hr es adecuada para la mayoría de los adultos. La administración más rápida puede ser dañina en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, y es innecesaria en ausencia de pérdidas continuas, hipovolemia grave (como la que ocurre en la hiperglucemia no controlada), o estado de choque (en el que pueden requerirse 1 a 2 L de líquido durante la primera hora y hasta que mejore la perfusión).

Lo adecuado de la repleción de líquidos puede evaluarse por medio del examen físico y vigilando la función renal. Por ejemplo, el aumento de la diuresis y la excreción urinaria de

sodio suelen indicar el restablecimiento a la normovolemia. Toma más tiempo revertir la azoemia y disminuir la P_{cr} .

Azoemia prerrenal causada por enfermedad hepática avanzada

La enfermedad hepática avanzada se asocia con dos cambios principales en la función renal: retención de sodio, que se manifiesta en un principio por ascitis, y disminución progresiva en la VFG que, en las etapas tardías, se denomina síndrome hepatorenal (SHR). Tanto los factores humorales como los hemodinámicos tienen un papel predominante en el desarrollo de estos problemas.

PATOGENIA DE LA DISMINUCION EN LA FUNCION RENAL

El aumento en la norepinefrina y angiotensina II circulantes, que promueve la retención de sodio en la enfermedad hepática, también causa vasoconstricción renal, un cambio que contribuye a la caída progresiva de la VFG.¹⁷ La disminución relativamente temprana de la filtración glomerular, suele pasar desapercibida porque existe poco o ningún cambio en el BUN o en la P_{cr} . La menor producción hepática de urea limita el aumento en el BUN, mientras que la desnutrición (que disminuye la masa muscular) y quizá disminuye la producción hepática de creatinina (precursora de la creatinina), limita el aumento de la P_{cr} .¹⁸ Como resultado, hasta la mitad de los pacientes cirróticos con concentraciones plasmáticas de creatinina dentro del rango normal (1.0 a 1.2 mg/dl) tienen menor VFG (que se mide por depuración de insulina), que puede ser tan baja como 15 ml/min.¹⁸

La disminución progresiva en la función renal que ocurre en la cirrosis hepática parece depender de alteraciones hemodinámicas porque la función tubular está intacta (según lo evidencia una menor U_{Na} y el examen general de orina normal)¹⁹ y los riñones no muestran anomalías histológicas características (como lo demuestra la utilidad de estos riñones como órganos de trasplante).²⁰

Una posible explicación del deterioro de la función renal en la cirrosis hepática es el desequilibrio neurohumoral en el que el nivel de vasoconstrictores renales aumenta a la vez que la actividad vasodilatadora renal disminuye.⁸ Como se describió antes, la hipertensión intrahepática y el menor llenado arterial causa un aumento progresivo en las actividades del sistema nervioso simpático y en los sistemas renina-angiotensina. Esta tendencia a la isquemia renal es, en un principio, contrarrestada en forma parcial por la mayor producción de prostaglandinas y cininas vasodilatadoras.²¹⁻²³ Sin embargo, estas respuestas protectoras importantes se alteran cuando la enfermedad hepática se agrava y las concentraciones tanto de prostaglandinas como de cininas disminuyen.^{21,22,24} Estos cambios pueden reflejar la importancia de una función hepática normal en la producción de la precalicreína (que, cuando se activa la calicreína, divide el cininógeno para formar el

potente vasodilatador lisil-bradicinina) en la conversión de ácido linoleico a ácido araquidónico (el precursor de las prostaglandinas).²¹

SINDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorrenal (SHR) se refiere al desarrollo de IRA en un paciente con enfermedad hepática avanzada, casi siempre por cirrosis, y menos por un tumor metastásico o hepatitis alcohólica severa.²⁵

La vasodilatación esplácnica parece tener un papel importante en la patogenia del SHR.²⁵ Al empeorar la función hepática, el gasto cardíaco aumenta y las resistencias vasculares sistémicas disminuyen. Ocurre reducción en la resistencia vascular sistémica a pesar de los incrementos locales en la resistencia vascular renal y femoral causada, en parte, por activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático (ambos por la hipotensión).²³

La reducción en la perfusión renal en este caso se asocia con disminución en la VFG, en la excreción de sodio (por lo general a < 10 mEq/día) y en la presión arterial media, a pesar de la intensa vasoconstricción renal.^{17,26} El papel patogénico de la vasodilatación esplácnica puede ilustrarse en forma indirecta por la respuesta de los pacientes con cirrosis hepática avanzada a la ornipresina, un análogo de la hormona antidiurética (HAD, también conocida como arginina vasopresina) que es un vasoconstrictor esplácnico:²⁷ la administración de ornipresina corrige en forma parcial muchas de las alteraciones hemodinámicas sistémicas y renales, causando elevación en la presión arterial media, reducción en la actividad de renina plasmática y en la concentración de norepinefrina, y aumento en el flujo sanguíneo renal, la VFG, la excreción urinaria de sodio y el volumen urinario.

Independientemente del mecanismo por el que la VFG se reduce en pacientes con enfermedad hepática, esta reducción suele estar clínicamente enmascarada. Tanto la producción de urea como de creatinina pueden estar muy reducidas en estos pacientes por la enfermedad hepática, la menor masa muscular y la menor ingesta de proteínas vegetales y animales. Como resultado, la P_{cr} puede estar en un rango normal (1.0 a 1.3 mg/dl), dependiendo de la masa muscular, y asociarse con una VFG en rangos desde 20 ml/min hasta normales, por arriba de 100 ml/min.^{18,28}

Presentación clínica

El SHR se caracteriza por oliguria, sedimento urinario que suele contener pocas células o cilindros, una excreción de sodio muy baja e incremento discreto en la P_{cr} .^{25,26} La P_{cr} puede aumentar tan solo 0.1 mg/dl/día, con periodos intermitentes de estabilización e incluso con discreta mejoría. El inicio de la insuficiencia renal suele ser insidioso, pero puede ser

precipitado por una lesión aguda, como hemorragia gastrointestinal, infección o diuresis demasiado rápida.²⁶

Un estudio prospectivo de 234 pacientes no azoémicos con cirrosis y ascitis encontró que se desarrolló SHR en 18 por ciento de los pacientes en un año y 39 por ciento en cinco años.²⁶ Los pacientes con hiponatremia y nivel elevado de renina en plasma tuvieron el riesgo más alto de SHR. Estos signos de activación neurohumoral parecen reflejar una reducción más severa en la perfusión tisular eficaz.²³

Aunque los cambios en la perfusión renal y en la función típicos del SHR pueden observarse en muchas formas de enfermedad hepática severa, los pacientes con cirrosis biliar primaria parecen estar relativamente protegidos.²⁹ La retención de sodio, la formación de ascitis y la presencia de SHR no suelen presentarse en este padecimiento, lo que quizá refleje las acciones natriuréticas y de vasodilatación renal de las sales biliares retenidas.

Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda en la enfermedad hepática diferente al síndrome hepatorenal

Enfermedad hepática veno-oclusiva Recientemente se ha descrito la enfermedad hepática veno-oclusiva, un padecimiento que semeja al SHR y que se desarrolla sobre todo después del trasplante de médula ósea.³⁰ Alrededor del 90 por ciento de los pacientes en los que se desarrolla IRA pronto después del trasplante de médula desarrollan enfermedad hepática veno-oclusiva.³⁰ La patogenia de este trastorno es incierta.

Las características clínicas de la enfermedad veno-oclusiva se vuelven aparentes en un lapso de una semana después de la infusión del trasplante, desarrollándose un estado de retención de sodio que causa edema y en ocasiones ascitis. Casi siempre existe disfunción hepática concomitante, que se manifiesta por hiperbilirrubinemia progresiva. Alrededor de siete a 14 días después se desarrolla azoemia, precedida por retención urinaria de sodio (el U_{Na} suele ser < 20 mEq/L). El aumento en las concentraciones plasmáticas de creatinina y urea suele presentarse después de alguna lesión coadyuvante, como sepsis.

Se observa mayor riesgo de enfermedad veno-oclusiva en pacientes con hepatopatía previa, en quienes sufren fiebre durante el tratamiento citorreductor y en los que reciben ciertos medicamentos (v.gr., estrógenos, progestágenos, anfotericina B y metotrexate).³⁰ Aunque la enfermedad veno-oclusiva puede ser severa y progresar al estado de coma y muerte, también ocurren formas más leves.

Necrosis tubular aguda Los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar NTA después del tratamiento con aminoglucósidos, la administración de medios de contraste o un episodio de sepsis o hemorragia. Casi siempre puede sospecharse NTA por la historia

clínica y por el incremento rápido en la P_{cr} .

Algunos métodos de laboratorio que se usan en forma tradicional para distinguir la enfermedad prerrenal de la NTA pueden no ser útiles en el paciente con enfermedad hepática. La FE_{Na} puede ser menor de uno por ciento en pacientes con cirrosis por la isquemia renal persistente inducida por la hepatopatía. Los resultados del examen de orina también pueden ser dudosos porque pueden observarse cilindros granulares en pacientes que solo tienen hiperbilirrubinemia importante, por lo que no son específicos de NTA.³¹

Enfermedad prerrenal El SHR es una forma de enfermedad prerrenal porque en ambas condiciones los riñones son histológicamente normales y pueden usarse con éxito para el trasplante renal.²⁰ Sin embargo, la enfermedad prerrenal también puede ser inducida por pérdidas de líquidos gastrointestinales, hemorragia o tratamiento con diuréticos o AINE (en vista de que las prostaglandinas vasodilatadoras renales mantienen en parte la perfusión renal en estas circunstancias).³² Por lo tanto, para hacer el diagnóstico de SHR debe demostrarse la ausencia de mejoría de la función renal después de suspender agentes potencialmente nefrotóxicos y de realizar una prueba de hidratación.

Es importante distinguir el SHR de otras formas de enfermedad prerrenal porque el pronóstico es muy diferente. La NTA y las otras causas de enfermedad prerrenal suelen ser reversibles. Por el contrario, el pronóstico de los pacientes con SHR es malo: la mayoría de los enfermos fallece en semanas después del inicio de la insuficiencia renal.^{29,33} La encefalopatía hepática concomitante es frecuente, y la muerte casi siempre se debe a una complicación de la hepatopatía, como hemorragia gastrointestinal.

Tratamiento

En los pacientes con cirrosis hepática la VFG disminuye al progresar la enfermedad¹⁷ (ver adelante). En los estadios iniciales de la enfermedad, la administración intravenosa del agente simpaticolítico clonidina disminuye en forma aguda el tono simpático renal y la resistencia vascular, lo que puede aumentar la VFG hasta en un 25 por ciento. Sin embargo, a pesar de la reducción persistente en la actividad simpática, el tratamiento a largo plazo por vía oral no parece aumentar en forma sostenida la VFG.³⁴

Puede ocurrir mejoría de la insuficiencia renal si la función hepática mejora como resultado de la resolución parcial de la enfermedad primaria o del trasplante hepático exitoso.^{26,35} Por el contrario, la supervivencia en diálisis suele ser limitada por la gravedad de la insuficiencia.³⁶ No existen evidencias hasta el momento de que ningún medicamento aumente en forma persistente y significativa la función renal en pacientes con SHR.²⁵

Azoemia prerrenal causada por insuficiencia cardíaca congestiva

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) se asocia con dos alteraciones principales en la función renal: retención de sodio en etapas tempranas de la enfermedad y disminución en la VFG al empeorar la función cardiaca. Los factores neurohumorales y ciertos tratamientos pueden contribuir a estos problemas.³⁷

INSUFICIENCIA RENAL

Los pacientes con ICC pueden también desarrollar IRA o crónica como resultado de la menor perfusión tisular. La disminución en la función renal se asocia con los datos característicos de la enfermedad prerrenal: aumento en la relación entre el BUN y la creatinina plasmática, examen general de orina normal y U_{Na} bajo (< 20 mEq/L), a menos que se hayan administrado diuréticos.

Patogenia

Diversos mecanismos pueden causar insuficiencia renal en los pacientes con ICC, cada uno de los cuales requiere un tratamiento diferente [ver tabla 4].

Tabla 4 Causas y tratamiento de la insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva	
Causa	Tratamiento
Diuresis excesiva cuidadosa	Suspensión de diuréticos, reposición si está indicada, de líquidos
Medicamentos AINE Inhibidores de la ECA	Suspensión del fármaco, considerar el uso de sulindac si debe continuarse el AINE Uso de fármacos de acción corta (v.gr., captopril en lugar de enalapril o lisinopril), disminución de la dosis del inhibidor de la ECA, reducción del tratamiento diurético, uso alternativo de vasodilatadores (v.gr., hidralazina y nitratos)
Empeoramiento de la función cardiaca	Tratamiento de prueba con agentes inotrópicos o vasodilatadores, aunque la función renal suele no mejorar en forma significativa después de este tratamiento

Uso excesivo de diuréticos La administración de diuréticos causa pérdida de líquido y disminución de la presión intravascular. Estos efectos son benéficos porque permiten

movilizar el edema pulmonar y periférico, mejorando los síntomas. Sin embargo, la disminución en la presión de llenado ventricular izquierdo causa con frecuencia disminución en el gasto cardiaco.³⁸

Aunque la disminución resultante en la perfusión tisular suele no ser importante desde el punto de vista clínico, el BUN y la P_{cr} aumentan en algunos pacientes. El tratamiento adecuado en ese momento consiste en evitar por un tiempo el uso de diuréticos y, si el paciente ha tenido una diuresis excesiva, intentar una repleción cuidadosa de líquido. Sin embargo, si persiste el edema, estará indicado el tratamiento vasodilatador para mejorar la función cardiaca.

Antinflamatorios no esteroides Aunque las prostaglandinas renales son principalmente vasodilatadoras, no tienen un papel importante en la regulación de la hemodinámica renal en los individuos normales porque su síntesis basal es relativamente escasa. Sin embargo, la liberación de estas hormonas (en especial prostaciclina y prostaglandina E_2) aumenta por los vasoconstrictores angiotensina II y norepinefrina; la secreción de estos vasoconstrictores se incrementa en condiciones de depleción efectiva de volumen, como en la falla cardiaca.⁸ En estas circunstancias, las prostaglandinas vasodilatadoras actúan conservando la circulación sanguínea renal y la VFG al antagonizar los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II y la norepinefrina, en especial en la arteriola aferente.

En estos pacientes, la menor producción de prostaglandinas vasodilatadoras inducidas por los AINE pueden ocasionar falla renal por dos mecanismos: vasoconstricción renal sin oposición causada por la angiotensina II y la norepinefrina, y disminución en el gasto cardiaco secundario al aumento asociado en la resistencia sistémica vascular (un efecto que se opone a la disminución benéfica de la poscarga cardiaca inducida por los vasodilatadores).³⁹ Por lo tanto, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por un AINE puede causar isquemia renal reversible, disminución en la presión hidráulica glomerular (la principal fuerza para la filtración glomerular), e IRA.^{10,40} El aumento en la P_{cr} ocurre, en forma típica, entre los primeros tres a siete días de tratamiento, que es el tiempo requerido para lograr concentraciones estables del fármaco y, en consecuencia, máxima inhibición de la síntesis de prostaglandinas.⁴¹

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se usan mucho en el tratamiento de la ICC. Estos agentes disminuyen la formación de angiotensina II, disminuyendo la resistencia arteriolar y venosa.

Al mejorar el gasto cardiaco y la circulación renal, puede suponerse que la VFG también aumentará. Sin embargo, esto sucede en menos del 10 por ciento de los pacientes, y la P_{cr}

incluso aumenta en alrededor del 30 por ciento de los mismos.¹² Lo más probable es que esta complicación ocurra en los casos en que el mantenimiento de la VFG depende de altas concentraciones ambientales de angiotensina II.^{12,42} Entre estos casos se incluyen los pacientes en tratamiento con diuréticos a dosis altas y que han tenido una respuesta excesiva a los mismos, los enfermos con hipotensión relativa, que tienen una presión arterial media menor de 65 mm Hg, y los pacientes con concentración plasmática de sodio previa al tratamiento menor a 137 mEq/L, porque este hallazgo es indicativo de activación neurohumoral importante.

Por tanto, la IRA que puede ocurrir en los pacientes con insuficiencia cardíaca se desarrolla por un mecanismo semejante al observado en algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal: dilatación preferencial de la arteriola eferente con caída subsecuente de la presión interaglomerular. El nivel basal de función renal puede restablecerse al disminuir la dosis de diuréticos. En algunos individuos, el mantenimiento de la VFG puede ser tan dependiente de la angiotensina II que se requerirá combinar hidralacina y dinitrato de isosorbide (que no relajan en forma preferente la arteriola eferente).⁴³

Es importante mencionar que muchos pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada tienen aumento del BUN y la P_{cr} antes de que se instituya el tratamiento vasodilatador. Esta observación tiene implicaciones terapéuticas importantes porque la posibilidad de lograr una respuesta cardiovascular benéfica es mucho menor en estos casos (< 25 por ciento si la P_{cr} es > 2.8 mg/dl, comparada con 75 por ciento cuando la P_{cr} es < 1.4 mg/dl).⁴⁴ No se conoce cual es el motivo por el que los pacientes con concentraciones elevadas de creatinina responden menos al tratamiento vasodilatador.

Los enfermos con insuficiencia renal subyacente tienen mayor riesgo de desarrollar hipercalemia después de la administración de un inhibidor de la ECA.⁴⁵

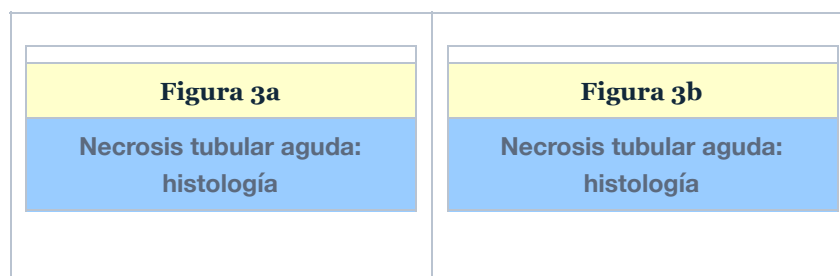
Empeoramiento de la función cardíaca El empeoramiento de la función cardíaca es la causa final de la enfermedad prerrenal progresiva en la ICC. En muchos pacientes, el diagnóstico será aparente por aumento de los síntomas cardíacos o un infarto al miocardio reciente.

En por lo menos algunos pacientes con ICC, la eliminación extracorpórea de líquido por medio de ultrafiltración aislada puede ser útil. En un estudio, la eliminación de alrededor de 1,880 ml de líquido en tres horas causó mejoría clínica y de laboratorio.⁴⁶ El mecanismo por el que se logra este beneficio no es claro, pero la persistencia de la mejoría durante varias semanas o más en algunos pacientes sugiere que el procedimiento depleta un cardiopresor circulante. Debido a que no es posible identificar a los pacientes con ICC que tienen más posibilidad de responder a la ultrafiltración, la aplicación diseminada de esta técnica sería un tanto prematura.

Necrosis tubular aguda

La necrosis tubular aguda es una de las dos causas más frecuentes de IRA, siendo la otra la enfermedad prerrenal. El daño tubular característico de este padecimiento representa una respuesta inespecífica que puede observarse con diversas lesiones renales, incluyendo isquemia renal y exposición a nefrotoxinas endógenas y exógenas. El efecto neto consiste en una disminución rápida de la función renal que, en muchos pacientes, requiere de un periodo variable de diálisis antes de que ocurra la resolución espontánea.

Los cambios histológicos principales de la NTA son dos: (1) necrosis tubular con desprendimiento de células epiteliales y (2) oclusión de la luz tubular con cilindros y detritos celulares (incluyendo el borde en cepillo de las células tubulares proximales y la mucoproteína de Tamm-Horsfall liberada de las células dañadas en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle) [ver figura 3].⁴⁷ Estos cambios suelen ser en parches, y parecer relativamente leves en relación con la gravedad de la insuficiencia renal. Sin embargo, es importante recordar que muchas nefronas drenan en un sólo túbulo colector cortical, por lo que la obstrucción de un pequeño número de ellos puede causar disfunción renal grave.



Además de la obstrucción tubular, existen otros dos factores que parecen contribuir al desarrollo de la insuficiencia renal en la NTA: retorno del filtrado a través del epitelio tubular dañado y reducción en la filtración glomerular. La disminución en la filtración glomerular es consecuencia tanto de vasoconstricción arteriolar (causada en parte por retroalimentación túbuloglomerular) como de contracción mesangial (que limita el área de superficie disponible para la filtración glomerular).

Necrosis tubular aguda posisquémica

ETIOLOGIA

La IRA posisquemia, generalmente causada por NTA, es una complicación no poco frecuente de la isquemia grave o la cirugía mayor. Los pacientes posoperados tienen mayor riesgo de IRA posisquémica por la depleción preoperatoria de líquidos, la anestesia y las pérdidas transoperatorias,⁴⁸ aunque la mayoría de los pacientes tolera bien estos cambios.

La posibilidad de daño tubular aumenta si existe una lesión adicional, como hemólisis o hipotensión.

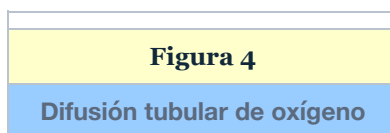
Ciertos procedimientos quirúrgicos parecen asociarse a un riesgo mucho mayor de NTA. La cirugía de un aneurisma de la aorta abdominal puede provocar NTA porque ocurren periodos de isquemia renal total cuando se requiere pinzar la arteria a nivel suprarrenal.⁴⁸ La cirugía para corregir la ictericia obstructiva se asocia con una reducción en la VFG del doble comparado con otras formas de cirugía abdominal, y es posible que la absorción de endotoxina del intestino tenga algún papel al respecto. La cirugía cardíaca también predispone a la NTA. En este caso, la combinación de cardiopatía previa, hipotensión y hemólisis durante la derivación cardiopulmonar pueden ser todos factores agravantes.

Además de poscirugía, puede ocurrir NTA posisquémica en pacientes con sepsis o hipovolemia grave. Incluso los grados moderados de depleción de volumen pueden aumentar el riesgo de falla renal en presencia de una nefrotoxina, como medio de contraste. Por el contrario, la NTA parece ser una complicación poco frecuente en pacientes con ICC, incluso en los que tienen grados moderados de hipotensión sistémica.⁴⁹

PATOGENIA

El daño isquémico en la NTA suele ser más severo en el principio del túbulo proximal y en los segmentos medulares externos del riñón, incluyendo la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle.^{50,51} Las células tubulares distales casi no sufren daño importante.⁵²

Las células tubulares proximales parecen ser especialmente susceptibles a la isquemia, también la médula renal es susceptible porque en general se encuentra en medio hipóxico ($\text{PaO}_2 < 15 \text{ mm Hg}$). Esta hipoxia basal en la médula renal es causada por la combinación de un bajo flujo sanguíneo medular y el mecanismo de contracorriente de los vasos rectos, que proporcionan sustratos y oxígeno al asa de Henle^{50,53} [ver figura 4].



La mala oxigenación causa diversos factores secundarios que promueven el desarrollo de lesión a las células tubulares y menor filtración glomerular. Los eventos más importantes causados por la isquemia o hipoxia son menor energía en las células tubulares, acúmulo de calcio intracelular, generación de radicales de oxígeno, aumento en la actividad de la fosfolipasa intracelular, desprendimiento y adhesión celular, y alteraciones en la

hemodinámica glomerular.^{54,55}

Ocurre depleción de la energía de las células tubulares durante casi todos los tipos de insuficiencia renal experimental⁵⁵ lo que causa reducción en las reservas de trifosfato de adenosina (ATP) celular. Es posible que la pérdida de potasio intracelular inducida por la hipoxia contribuya a este proceso.⁵⁶ Como consecuencia de la depleción de ATP se inhibe la Ca^{2+} -ATPasa y la Na^{+} - K^{+} -ATPasa, lo que ocasiona acúmulo intracelular de calcio.⁵⁵ Sin embargo, no se sabe con certeza si el acúmulo de calcio contribuye o solo es consecuencia de la lesión celular.

Los radicales libres de oxígeno, metabolitos reactivos producidos después de la isquemia o hipoxia cuando se reinicia el aporte de oxígeno,⁵⁵ causan lesión celular al dañar las membranas lípidas, alterando la permeabilidad de la membrana, los procesos enzimáticos y la bomba de iones. Otro factor que causa disfunción celular es la mayor actividad de la fosfolipasa intracelular. Las fosfolipasas son enzimas que convierten los fosfolípidos en ácidos grasos libres, que tienen acción detergente tóxica⁵⁵ y pueden alterar las membranas celulares.

El hallazgo de células tubulares renales desprendidas y viables en los diferentes modelos de IRA ha originado el estudio del papel de la adhesión de las células epiteliales a la membrana basal en la fisiopatología de la NTA.⁵⁵ Este proceso puede, en parte, afectar la redistribución inducida por estrés de los receptores de integrina de la membrana basolateral, sitio donde ocurre la adhesión a la matriz en condiciones normales, a la membrana luminal. La obstrucción intratubular por las células desprendidas y detritos celulares es un resultado importante de estos procesos fisiopatológicos. La obstrucción de solo algunos túbulos colectores puede asociarse con NTA severa porque muchos túbulos de diferentes nefronas pueden vaciarse en cada túbulo colector.

Entre los diferentes factores que pueden participar en la reducción de la VFG en la NTA se encuentran la obstrucción tubular (ver antes) y el escape del filtrado a través de las membranas tubulares dañadas. Además, son importantes los procesos que alteran la hemodinámica glomerular. Por ejemplo, la reabsorción defectuosa de NaCl en cualquier sitio proximal a la mácula densa (en donde el túbulo distal se encuentra con la arteriola aferente) puede desencadenar una reducción de la VFG por retroalimentación para conservar sal y agua. Este proceso se ha demostrado en varias formas de IRA.⁵⁵ Las sustancias vasoactivas como la adenosina, las prostaglandinas, el óxido nítrico y la endotelina, parecen tener también un papel importante en la alteración de la hemodinámica glomerular.

PREVENCION

Se ha intentado conservar la función renal en pacientes con riesgo de NTA por dos

mecanismos generales: conservando la viabilidad celular y previniendo o revirtiendo la obstrucción intratubular. Aunque varias estrategias farmacológicas preventivas han demostrado ser eficaces en modelos animales experimentales, la aplicación de estas estrategias a los humanos no se ha demostrado aún.

Estudios no controlados han demostrado que los pacientes que responden al manitol o al furosemide y dopamina con un aumento en la diuresis tienen mejor evolución que los que no responden a este tratamiento.⁵⁷⁻⁵⁹ Sin embargo, los que respondieron quizá solo tuvieron una enfermedad menos grave, manifestada por menor duración de la oliguria (menos de 24 horas), mayor diuresis y mayor U_{osm} (sugiriendo una mayor conservación de la función tubular). Aún más, algunos estudios han puesto en duda el beneficio de la dopamina sola en estos casos⁶⁰ o han sugerido que la administración de este agente tiene un efecto dañino sobre el lecho esplácnico.⁶¹

Ni el péptido auricular natriurético (PAN) ni los bloqueadores de los canales del calcio han sido aún evaluados en humanos en estudios controlados. Sin embargo, el tratamiento con bloqueadores del calcio es más eficaz en los modelos en animales si se administra antes o durante el episodio isquémico, más que después de que ha iniciado la insuficiencia renal. Por lo tanto, su principal utilidad en los humanos puede ser conservar la función en los aloinjertos renales, mas que minimizar la gravedad de la NTA posisquémica.

Los únicos estudios controlados en humanos se han realizado durante la fase de NTA establecida, no en la fase isquémica temprana. En este momento la perfusión tisular se ha restablecido, y ya existe la mayor parte del daño tubular. Por lo tanto, no es sorprendente que aumentar la diuresis con un diurético de asa no tenga efecto sobre la gravedad o duración de la insuficiencia renal.⁵⁸ Al parecer, el diurético de asa aumenta la diuresis en las pocas nefronas que aún funcionan, pero existe muy poco reclutamiento de las nefronas no funcionantes previamente. Aún más, las altas dosis de diuréticos de asa que se requieren para inducir la diuresis pueden causar sordera, que puede ser permanente.⁵⁸

Sin embargo, las evidencias experimentales sugieren que la duración de la enfermedad establecida puede acortarse por medio de tratamiento farmacológico específico. Por ejemplo, los factores de crecimiento o la combinación de PAN y dopamina pueden ser benéficos [ver adelante, Necrosis tubular aguda posisquémica, Tratamiento].

PRESENTACION CLINICA Y EVOLUCION

La disminución de la función renal en la NTA tiene un inicio variable. Suele comenzar en forma súbita después de un episodio de hipotensión, rabdomiolisis, o de la administración de medios de contraste. En cambio, cuando la causa es nefrotoxicidad por aminoglucósidos, el inicio es más insidioso, aumentando la concentración plasmática de creatinina en forma lenta después de siete o más días de tratamiento. Algunos pacientes con enfermedad

prerrenal importante pueden también tener una evolución diferente, y los hallazgos urinarios muestran una transición gradual entre los índices típicos de enfermedad prerrenal (U_{Na} baja, FE_{Na} baja y examen general de orina normal) y los característicos de NTA (FE_{Na} alta y cilindros granulares y epiteliales en la orina).

Una vez que comienza la insuficiencia renal, el BUN y la P_{cr} aumentan alrededor de 10 a 25 mg/dl y 0.5 a 2.5 mg/dl cada día respectivamente. Sin embargo, el aumento en el BUN puede alcanzar 50 mg/dl al día o más en los pacientes hipercatabólicos (en especial en los que reciben soluciones parenterales de aminoácidos), la hipercalcemia grave también es más frecuente en estos casos.

NTA oligúrica contra no oligúrica

Aunque la VFG puede disminuir hasta niveles muy bajos en los pacientes con NTA, este cambio no siempre se asocia con una reducción paralela en la diuresis, que puede variar desde niveles oligúricos (< 400 a 500 ml/día) hasta valores relativamente normales.^{3,62} Esta diferencia en la diuresis puede ser causada por uno de dos factores: los pacientes no oligúricos pueden tener una VFG más alta que los oligúricos, o los pacientes no oligúricos pueden tener la misma VFG pero reabsorber menos líquido en los túbulos. Por ejemplo, si la VFG cae a 7 L/día (5 ml/min), la diuresis puede ser relativamente normal, de 1 a 2 L, si se reabsorben solo 5 a 6 L de líquido.

Estudios en modelos animales han demostrado que ocurre menos daño morfológico y funcional en la IRA no oligúrica que en la oligúrica.⁶³ También existen evidencias en humanos que sugieren que la ausencia de oliguria en la NTA refleja por lo general enfermedad menos severa.^{3,62} Por ejemplo, en un estudio que comparó a pacientes no oligúricos con oligúricos, los pacientes no oligúricos tuvieron una P_{cr} máxima más baja (6 y 9 mg/dl, respectivamente) y menor necesidad de diálisis durante la fase aguda de la enfermedad (28 y 84 por ciento, respectivamente).⁶²

Un aspecto que aún no se resuelve es si es posible mejorar el pronóstico renal en la NTA establecida corrigiendo la oliguria con un diurético de asa o manitol. Aunque estos agentes pueden prevenir la lesión tubular si se administran durante o poco después de que ocurre la lesión isquémica, las dosis altas de diuréticos de asa no acortan la duración de la insuficiencia renal o disminuyen la necesidad de diálisis en pacientes tratados comparando con pacientes no tratados que permanecen oligúricos.⁵⁸ En esta fase tardía de la enfermedad, la lesión isquémica está casi completa, las nefronas dañadas en forma seria son no funcionantes y el aumento en la diuresis es causado por disminución en la reabsorción tubular en las nefronas funcionantes restantes, y no por el reclutamiento de las nefronas que antes no funcionaban (ver antes).

Duración de la necrosis tubular aguda

La fase de insuficiencia renal en la NTA isquémica suele durar de siete a 21 días,⁵¹ y la mayoría de los enfermos recuperan su función renal previa. Sin embargo, la duración es muy variable, y depende de la duración y gravedad del episodio isquémico inicial y de la presencia o ausencia de isquemia recurrente.⁵¹

Como un ejemplo, los pacientes sometidos a pinzamiento aórtico suprarrenal para cirugía de aneurismas aórticos sufren 20 a 80 minutos de isquemia renal total. Aunque es frecuente que exista evidencia clínica de NTA en el posoperatorio, la función renal suele retornar a la normalidad en dos a tres días, porque la isquemia es breve y no recurrente.^{48,51} En forma similar, la evolución típica de la insuficiencia renal aguda inducida por medios de contraste es de tres a cinco días, al parecer porque el daño renal es muy breve.

TRATAMIENTO

Además de la corrección del problema subyacente (como la suspensión de un aminoglucósido), el tratamiento de la NTA establecida es sobre todo de sostén. En especial, debe ponerse atención a conservar el balance hídrico y electrolítico, y a mantener una nutrición adecuada. Sin embargo, a pesar de que el manejo sea óptimo, muchos pacientes requieren un periodo temporal de diálisis.

Dopamina en dosis bajas

La dopamina es una hormona natriurética que aumenta la excreción de sodio al disminuir la reabsorción, principalmente en el túbulo proximal.⁶⁴ Cuando se infunde en dosis bajas (0.5 a 3.0 µg/kg/min), también es un vasodilatador renal que dilata las arterias interlobulares y las arteriolas aferentes (preglomerulares) y eferentes (posglomerulares).⁵⁹ El efecto neto es un incremento relativamente grande en el flujo renal con menos o ninguna elevación en la VFG.⁶⁵ La ausencia relativa de aumento en la VFG es causada por dilatación eferente, que minimiza el aumento en la presión intraglomerular. En dosis más altas (> 5 µg/kg/min), la dopamina induce vasoconstricción renal, una respuesta que es mediada por la activación de receptores alfa-adrenérgicos.⁵⁹

Estos datos han originado el uso frecuente de dopamina en dosis bajas (la llamada dosis renal) (0.5 a 3.0 µg/kg/min) tanto para aumentar la diuresis como para preservar la función renal en pacientes oligúricos con riesgo de NTA posisquémica.⁵⁹ Aunque la dopamina puede aumentar la diuresis y el flujo sanguíneo renal, en la actualidad existen pocas evidencias de que la dopamina induce un efecto protector renal cuando se usa sola.

Además, existen pocos estudios controlados sobre el efecto de la dopamina en humanos.⁵⁹

En un estudio pequeño no controlado, se administró dopamina en dosis bajas (3 µg/kg/min) con diurético de asa (furosemide) a pacientes oligúricos en las primeras 48 horas después de una lesión isquémica.⁵⁷ Los pacientes que respondieron con diuresis, comparado con los que no respondieron, tuvieron una recuperación más rápida de la función renal (10 contra 41 días), menor posibilidad de requerir diálisis aguda y fueron tratados antes (17 contra 33 horas). Sin embargo, los que respondieron tuvieron también evidencia de menos lesión tubular (diuresis más alta y menor U_{Na}) y quizá hubieran tenido también mejor evolución sin tratamiento.

En un estudio controlado de 37 pacientes sometidos a reparación aórtica electiva o injerto aortobifemoral, los pacientes recibieron dopamina en dosis bajas o placebo.⁶⁶ En esta pequeña población, la dopamina no confirió mayor protección renal que el placebo.

En resumen, en la actualidad no existen datos clínicos que apoyen la hipótesis de que la dopamina tiene un efecto protector renal, en especial después de que se establece la NTA. Algunos médicos administran dosis bajas de dopamina con un diurético de asa si el tratamiento se comienza temprano y si el paciente no ha tenido respuesta a la administración previa de un diurético de asa, manitol o ambos. Sin embargo, este esquema no debe continuarse si la diuresis no aumenta en forma significativa.⁵⁹

Manitol

Con frecuencia se administra manitol para prevenir la NTA y en ocasiones para aumentar la diuresis en la IRA establecida. Aunque el tratamiento con manitol suele ser bien tolerado, pueden ocurrir diversas complicaciones hídricas, electrolíticas y renales si el paciente no es vigilado con cuidado. Estas complicaciones incluyen depleción de volumen, hipernatremia, expansión de volumen, hiponatremia, hipercalemia y acidosis metabólica.

Además, aunque el manitol se usa como un intento para prevenir la NTA posisquémica, una concentración de manitol muy alta en plasma (> 1,050 mg/dl) puede inducir IRA. Debido a que no se realizan mediciones de niveles de manitol en la mayoría de los hospitales, la concentración puede calcularse usando la brecha aniónica. Este valor puede determinarse restando la P_{osm} calculada de la osmolaridad medida por el laboratorio clínico. Los pacientes con acúmulo importante de manitol (una brecha osmolar > 60 a 75 mOsm/kg) parecen tener mayor riesgo de IRA reversible.⁶⁷ La IRA está causada principalmente por vasoconstricción renal, aunque también la vacuolización tubular puede influir.

Diuréticos

Los diuréticos (por lo general de asa, como el furosemide) se usan con frecuencia en los pacientes con IRA, en especial en los oligúricos (i.e., con diuresis de < 400 a 500 ml/día). A

pesar de que los pacientes con NTA no oligúrica suelen tener un mejor pronóstico que los oligúricos, este dato ha sido mejor estudiado en los pacientes con NTA oligúrica que espontáneamente se vuelven no oligúricos. Por el contrario, existen pocas evidencias de que el pronóstico de recuperación en la NTA establecida mejore por medio de la administración de diuréticos. Aunque estos agentes pueden facilitar el manejo de líquidos, cualquier aumento en la diuresis puede ser causado por mayor excreción de sal y agua en el cinco a 10 por ciento de las nefronas que permanecen intactas, y no por el reclutamiento de nuevas nefronas.

Hemodiálisis en la insuficiencia renal aguda

La mortalidad en la IRA suele asociarse con infección o hemorragia. Debido a que estas complicaciones pueden ser exacerbadas por la uremia, se ha sugerido que la evolución del paciente puede mejorar por medio de la diálisis temprana o más intensiva para mantener el BUN en menos de 80 a 100 mg/dl. Sin embargo, en la mayoría de los estudios la diálisis profiláctica no ha producido ningún beneficio.⁶⁸ Algunas evidencias sugieren que la diálisis puede en realidad exacerbar la lesión renal y retrasar la recuperación de la función.

Por lo tanto, por lo general la diálisis se inicia para ayudar a resolver los síntomas urémicos o las alteraciones severas de líquidos y electrolitos, más que para lograr una concentración específica de BUN o P_{cr} . Las indicaciones de diálisis incluyen sobrecarga de líquidos, que puede ser tratada por hemofiltración, hipercalcemia, y signos de uremia, como pericarditis, neuropatía o deterioro del estado mental no explicable por otras causas.

La diálisis puede afectar de modo adverso la función renal por tres de los efectos del procedimiento: reducción de la diuresis, inducción de hipotensión y activación del complemento como resultado de la interacción entre la sangre y la membrana de diálisis.⁶⁹ Los estudios recientes sugieren que este último problema, que puede ocasionar acúmulo de neutrófilos en varios órganos, incluyendo los pulmones y riñones, puede ser de gran importancia. Por ejemplo, el uso de cartuchos de diálisis con membranas celulósicas bioincompatibles que activan el complemento, causó peor evolución que el uso de cartuchos con membranas no celulósicas biocompatibles que no tienen este efecto.^{70,71} La recuperación de la IRA ocurre en forma más temprana y más completa cuando se usan membranas no celulósicas biocompatibles, y la mortalidad general puede ser menor. En consecuencia, se recomienda el uso de estas membranas cuando los pacientes con IRA requieren hemodiálisis.

Hemofiltración continua

Debido a la velocidad más lenta de remoción de solutos, la hemofiltración continua (también conocida como tratamiento de remplazo renal continuo) puede ser preferible a la hemodiálisis convencional en pacientes hemodinámicamente inestables con IRA severa, en

especial en casos de sobrecarga severa de volumen con edema masivo. Una vez que se toma la decisión de usar hemofiltración continua, se requiere un acceso arteriovenoso o venovenoso. Para establecer el primero se coloca un catéter arterial de modo que la presión arterial sistémica dirija la sangre a través del hemofiltro y se coloca un catéter venoso para el retorno de la misma. En el acceso venoso se emplean dos catéteres venosos o una de doble luz. Debido a que la presión venosa es menor, se requiere una bomba sanguínea extracorpórea (de diálisis) para hacer circular la sangre a través del hemofiltro.

Con la hemofiltración continua, a diferencia de la diálisis, no ocurre eliminación de solutos por difusión. Por lo tanto, los solutos pequeños (como la urea) se eliminan por ultrafiltración en la misma concentración en la que existen en el plasma. Esta relación se mantiene hasta que se alcanza el límite de poros de la membrana. La convección durante la hemofiltración causa una mayor eliminación de moléculas grandes que la difusión durante la diálisis. Sin embargo, no es claro si esta mayor eliminación de compuestos de mayor tamaño y potencialmente más tóxicos es benéfica para el paciente. Aunque el control metabólico (v.gr., reducción del BUN) puede mejorar con la hemofiltración continua,⁷² la mayoría de los estudios sugieren que los pacientes que se someten a hemofiltración o a diálisis tienen evoluciones semejantes.^{73,74}

Tratamientos experimentales: Factores de crecimiento y péptido auricular natriurético

Los estudios experimentales sugieren que las tasas de regeneración tubular y recuperación funcional en la NTA pueden acelerarse por la administración de factores de crecimiento o de la combinación de PAN y dopamina. La regeneración tubular después de la lesión isquémica se asocia con la activación de ciertos genes y la liberación de factores de crecimiento que son necesarios para el crecimiento celular.⁷⁵ Estas observaciones tienen utilidad clínica potencial: aunque la expresión del factor de crecimiento semejante a insulina (FCI-1) y del factor de crecimiento epidérmico (FCE) no parece estar aumentada en el riñón durante la recuperación de la NTA experimental inducida por aminoglucósidos,⁷⁶ la administración exógena de estos factores de crecimiento puede acelerar tanto la regeneración tubular como la recuperación de la función renal en animales de experimentación con IRA posisquémica o nefrotóxica.^{77,78} La aplicación de estos datos a la enfermedad en humanos aún no es un hecho.

En animales de experimentación, la combinación de PAN y dopamina administrada para prevenir la hipotensión reduce el grado de insuficiencia renal cuando se administra en forma concomitante a la lesión isquémica. Esta combinación se ha evaluado también en la NTA establecida cuando se administra dos días después del episodio isquémico.⁷⁹ En este estudio, la P_{cr} en animales controles aumentó del valor basal de 0.7 mg/dl a 1.7 mg/dl el segundo día, para el día 4 había aumentado a 2.8 mg/dl. En los animales tratados con PAN y dopamina, la P_{cr} tuvo una evolución semejante al segundo día, pero disminuyó a 1.2 mg/dl

para el día 4. El aumento en la VFG se debió principalmente al aumento de la presión intraglomerular inducido por dilatación arteriolar. Los animales tratados tuvieron también menos necrosis tubular y cilindros tubulares, lo que sugiere que se facilitó la recuperación tubular. No se conoce aún el mecanismo de recuperación ni su aplicabilidad en humanos. En la actualidad se realizan estudios para evaluar la eficacia del PAN y la NTA establecida en humanos, pero no se han obtenido aún resultados positivos constantes.

Necrosis tubular aguda causada por nefrotoxinas

AMINOGLUCOSIDOS

La IRA causada por necrosis tubular es una complicación relativamente frecuente del tratamiento con aminoglucósidos, asociándose con un aumento en la P_{cr} mayor de 0.5 a 1 mg/dl en el 10 al 20 por ciento de los pacientes.^{80,81} Los aminoglucósidos se filtran en forma libre, y casi todo el fármaco se excreta, captándose y almacenándose una pequeña fracción en las células tubulares, lo que ocasiona el daño, en especial en el túbulo proximal. Puede ocurrir IRA incluso si se vigilan con cuidado las concentraciones del fármaco.⁸²

Parece ser que el número de grupos amino catiónicos (NH_3^+) por molécula es un determinante importante de nefrotoxicidad.^{80,83} Por lo tanto, entre los aminoglucósidos, la neomicina (seis grupos amino por molécula) causa el mayor daño renal y la estreptomina (tres grupos por molécula) el menor. La gentamicina (cinco grupos), tobramicina (cinco grupos), netilmicina (cuatro grupos) y amikacina (cuatro grupos) tienen toxicidad intermedia.⁸¹ Aunque las publicaciones iniciales sugerían que la gentamicina era más nefrotóxica que la tobramicina, los enfermos con sepsis o hipotensión fueron excluidos de estos estudios en un intento por eliminar otras causas potenciales de insuficiencia renal aguda. En esta población seleccionada, la gentamicina era más nefrotóxica, pero el daño renal era leve y la concentración plasmática máxima de creatinina era menor de 2 mg/dl en casi todos los pacientes.⁸² Cuando se incluyeron a todos los grupos de pacientes, parece que no existió diferencia en la nefrotoxicidad de la gentamicina y la tobramicina.^{84,85}

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El daño renal inducido por aminoglucósidos se asocia con acúmulo preferencial en la corteza renal. Los aminoglucósidos se filtran y después son captados en forma parcial y almacenados, induciendo daño a las células tubulares proximales. El almacén prolongado de los aminoglucósidos (hasta 28 días para una sola dosis) explica la observación de que la insuficiencia renal puede volverse clínicamente aparente hasta varios días después de que se han eliminado estos medicamentos.

También pueden afectarse los segmentos más distales de la nefrona. Las dos principales

manifestaciones de disfunción distal son la poliuria, causada por disminución en la capacidad de concentración y la hipomagnesemia, causada por aumento en las pérdidas urinarias.⁸⁰ La depleción de magnesio puede causar hipocalcemia e hipocalcemia secundarias. El tratamiento de la pérdida de magnesio inducida por aminoglucósidos consiste en la administración de suplementos orales de magnesio. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento está limitado por la excreción urinaria de la mayoría del magnesio que se administre.

La mayoría de los enfermos con NTA inducida por aminoglucósidos son no oligúricos, quizá por la alteración concomitante en la capacidad de concentración.⁸⁶ El diagnóstico de este padecimiento se realiza con base en el antecedente de insuficiencia renal aguda que comenzó más de cinco días después de la institución del tratamiento aminoglucósido, un sedimento urinario normal o que muestra cilindros celulares granulares y epiteliales, y una FE_{Na} mayor de uno por ciento.

Factores predisponentes

Se han identificado diversos factores que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos.⁸⁰

Duración del tratamiento e isquemia renal El desarrollo de insuficiencia renal suele requerir por lo menos siete días de tratamiento con aminoglucósidos. Sin embargo, en presencia de isquemia renal concomitante, el daño combinado puede causar insuficiencia renal en uno a dos días, incluso cuando ninguno de los factores aislados sea suficiente para causar daño tubular.^{87,88}

Frecuencia de las dosis y niveles en plasma La vigilancia cuidadosa de las concentraciones plasmáticas es un componente importante del tratamiento con aminoglucósidos, aunque puede ocurrir deterioro de la función renal incluso cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco se encuentran dentro del rango normal.⁵⁰ Las concentraciones máximas basales (> 2 a $3 \mu\text{g/dl}$) suelen ser una guía útil de la función renal porque son la primera evidencia clínica de una reducción en la VFG. Por otro lado, la eficacia terapéutica se relaciona con la concentración máxima. Cuando se administran dosis divididas existe una diferencia estrecha entre el rango terapéutico y el rango tóxico.⁹⁰

En comparación, estudios en animales de experimentación han demostrado que la incidencia de IRA disminuye cuando se administra el medicamento en una dosis alta una vez al día.^{89,91,92} Las concentraciones máximas más altas logradas con el tratamiento en bolo parecen ser suficientes para promover la destrucción bacteriana, a pesar de que los niveles basales circulantes sean relativamente bajos durante la mayor parte del día.⁹²

Varios estudios sugieren que estos datos pueden aplicarse a los humanos.^{89,93,94} En un estudio, 67 pacientes con infecciones serias fueron distribuidos para recibir gentamicina en dosis de 1.33 mg/kg tres veces al día o a 4 mg/kg una vez al día.⁹³ Se encontró que el esquema de un día fue por lo menos tan eficaz como la dosificación múltiple para controlar la infección: se observó una buena respuesta clínica en el 91 por ciento de los pacientes en este grupo y en el 78 por ciento de los que recibieron dosis múltiples. La incidencia de nefrotoxicidad (definida como un aumento en la P_{cr} de por lo menos 0.5 mg/dl) fue mucho menor en los que recibieron una sola dosificación, ocurriendo en el cinco por ciento de estos pacientes contra el 24 por ciento de los que recibieron dosis múltiples. No existió diferencia en la incidencia de ototoxicidad.

Un estudio mucho más extenso evaluó el tratamiento de la infección en 667 pacientes con cáncer y granulocitopenia.⁹⁴ De nuevo, el tratamiento con amikacina en una dosis (20 mg/kg) fue tan eficaz como las dosis diarias múltiples (6.5 mg/kg cada ocho horas). La incidencia de nefropatía fue semejante en los dos grupos (tres por ciento y dos por ciento en los grupos de una y múltiples dosis, respectivamente). Sin embargo, el diseño del estudio minimizó la posibilidad de lesión renal porque los pacientes eran jóvenes (en promedio 28 años de edad) y la duración del tratamiento corta (en promedio ocho días). A pesar de estas limitaciones, existieron indicios de que la nefrotoxicidad producida por el tratamiento con una dosis fue menos severo que la causada por el esquema múltiple. La enfermedad renal ocurrió después (10 contra siete días) y se asoció con un incremento promedio menor en la P_{cr} (0.9 contra 1.4 mg/dl) en los pacientes que recibieron el esquema de una sola dosis.

Además de disminuir la gravedad de la nefrotoxicidad, la administración de una sola dosis al día (v.gr., gentamicina en dosis de 4 a 5 mg/kg) garantiza los niveles máximos, también requiere menos pruebas de sangre porque solo es necesario vigilar los niveles mínimos.⁹⁵ Los estudios sobre una sola dosis al día aún son limitados, pero ninguno ha dado resultados peores a los del uso de aminoglucósidos en dosis divididas.⁸⁹

Sepsis y otras nefrotoxinas Además de causar depleción de volumen, la endotoxina aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Aunque la menor perfusión renal causada por vasoconstricción puede contribuir al desarrollo de nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos en pacientes sépticos, la endotoxina parece también asociarse con mayor acúmulo del medicamento en los túbulos. No se sabe como ocurre este fenómeno.

Ocurren efectos semejantes cuando se administra otro agente nefrotóxico con el aminoglucósido. Por ejemplo, puede ocurrir reducción aguda en la función renal casi con el doble de frecuencia cuando se administran un aminoglucósido y vancomicina que cuando se administra un aminoglucósido solo [*ver adelante, Vancomicina*].

Enfermedad hepática La enfermedad hepática, en especial la ictericia obstructiva con

concentración plasmática mayor de 5 mg/dl, predispone a la insuficiencia renal aguda asociada con aminoglucósidos.^{81,96} No se conoce el mecanismo de esta interacción, pero la bilirrubina o la endotoxina (que se absorbe por la menor entrada de sales biliares a la luz intestinal) puede aumentar la sensibilidad de las células tubulares renales a la toxicidad por los aminoglucósidos.⁹⁶

Posible papel de las cefalosporinas y penicilinas Los estudios iniciales sugerían que la cefalotina aumentaba la nefrotoxicidad por aminoglucósidos.⁹⁷ Sin embargo, en estos estudios se excluyó a los pacientes con sepsis o hipotensión. En esta población limitada la cefalotina sí tuvo un efecto potencializador, pero el daño renal fue leve y la P_{cr} permaneció menor de 2 mg/dl en casi todos los pacientes.⁹⁷ Además, parece ser que no existe un efecto tóxico aditivo si se incluye a todos los pacientes, lo que simula con más exactitud la práctica clínica.⁸⁰ Por último, no es claro si los resultados iniciales con cefalotina pueden extrapolarse a otras cefalosporinas. Las evidencias preliminares sugieren que la administración concomitante de una cefalosporina no afecta la nefrotoxicidad por aminoglucósidos y que los dos tipos de medicamentos pueden administrarse juntos con seguridad.⁸⁴

Las evidencias sugieren que la administración concomitante de una penicilina puede tener incluso un efecto protector.⁸³ Sin embargo, debe mencionarse que las penicilinas, en especial la carbenicilina, piperacilina y ticarcilina, pueden formar complejos físicos con los aminoglucósidos, y que estos agentes no pueden administrarse juntos en la misma infusión intravenosa.

Evolución y tratamiento

El tratamiento inicial de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos es de sostén y consiste en suspender el aminoglucósido y mantener el equilibrio hidroelectrolítico. La recuperación, con retorno de la función renal al nivel previo, suele ocurrir antes de 21 días después de que se suspende el tratamiento con aminoglucósidos. Sin embargo, ésta puede retrasarse si el paciente permanece hipovolémico, séptico o catabólico, y en este caso no puede ocurrir regeneración tubular.

Como en otras formas de IRA reversible, la normalización de la P_{cr} e incluso de la VFG pueden no indicar una recuperación completa. La pérdida irreversible de las nefronas puede estar enmascarada por hiperfiltración compensatoria en los glomérulos normales restantes. Además, aunque el daño túbulointersticial es poco común en los pacientes con nefrotoxicidad aguda por aminoglucósidos, puede ocurrir después del tratamiento a largo plazo, incluso si el medicamento se administra en dosis bajas.⁹⁸

La administración de medio de contraste puede causar una forma reversible de IRA que comienza pronto después de que se administra el agente.⁹⁹⁻¹⁰³ El mecanismo del daño no se conoce bien, pero quizá participen la vasoconstricción renal y la generación de radicales libres del oxígeno.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Como en la mayor parte de los casos de NTA, la FE_{Na} suele ser mayor de uno por ciento. Sin embargo, no es raro encontrar valores menores (sugestivos de una función intacta) en este padecimiento.^{101,104}

Factores predisponentes

Los estudios prospectivos han demostrado que es frecuente que se presente un pequeño aumento en la P_{cr} (en promedio de 0.2 mg/dl) después de un estudio por medio de contraste.¹⁰¹ Sin embargo, puede ocurrir deterioro más importante en la función renal, sobre todo si los pacientes tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo:⁹⁹⁻¹⁰⁴ (1) insuficiencia renal subyacente, con concentración plasmática de creatinina mayor de 1.5 mg/dl, (2) nefropatía diabética asociada con insuficiencia renal, (3) insuficiencia cardíaca grave, (4) dosis total de medio de contraste alta, o (5) mieloma múltiple.

Por lo general, la incidencia de un aumento en la concentración plasmática de creatinina de más del 50 por ciento sobre el nivel previo, o de más de 1 mg/dl es negligible en pacientes con función renal normal, incluso si son diabéticos.⁹⁹ La incidencia es de alrededor de cuatro a once por ciento en enfermos con insuficiencia renal leve o moderada (con concentración plasmática de creatinina entre 1.5 y 4.0 mg/dl).^{99,100,102} Sin embargo, este riesgo puede aumentar hasta el 40 por ciento si la disfunción renal es más grave, o si se asocian depleción marcada de volumen, insuficiencia cardíaca grave o la realización de múltiples estudios con medio de contraste en un periodo de 72 horas.¹⁰⁰ La posibilidad de un aumento significativo en la creatinina plasmática aumenta entre nueve y 38 por ciento en enfermos con insuficiencia renal leve a moderada y diabetes mellitus,^{99,103} y es mayor del 50 por ciento cuando la creatinina plasmática basal es mayor de 4 a 5 mg/dl.^{104, 107}

Algunos estudios han demostrado un riesgo de insuficiencia renal dependiente de la dosis. Cuando se compara una dosis baja en pacientes con función renal normal, que se define en forma variable como menor de 125 ml o de menos de 5 ml/kg (hasta un máximo de 300 ml) de medio de contraste con dosis mayores, la incidencia de insuficiencia renal aguda puede ser de dos contra 20 por ciento en pacientes solo con insuficiencia renal^{100,103} y de seis contra 38 por ciento en pacientes con insuficiencia renal y diabetes mellitus.¹⁰³

En casi todos estos pacientes, la disminución en la función renal es leve, temporal y de poca importancia clínica. Sin embargo, algunos pacientes tienen un aumento máximo en la P_{cr} que puede ser mayor de 5 mg/dl, lo que ocasionalmente requiere de diálisis aguda. Este aumento ocurre con más frecuencia cuando la P_{cr} basal es mayor de 4 mg/dl.^{100,104} La

insuficiencia renal persistente es rara, y ha sido descrita principalmente en pacientes con enfermedad subyacente avanzada (i.e., con creatinina plasmática basal mayor de 8 mg/dl).^{104,107}

Los enfermos con mieloma múltiple también pueden tener mayor riesgo cuando se someten a un estudio con medio de contraste. La deshidratación previa (que promueve la precipitación intratubular de las cadenas ligeras filtradas) y una posible interacción entre las cadenas ligeras y el agente de contraste pueden ser importantes en estas circunstancias.¹⁰⁸

Tratamiento y prevención

El mejor tratamiento para la insuficiencia renal inducida por medio de contraste es la prevención. Si es posible, es mejor utilizar ultrasonido o TC sin medio de contraste, sobre todo en los pacientes con alto riesgo, y si no, es conveniente utilizar el medio de contraste a bajas dosis,^{100,103,104} evitando los estudios repetidos muy seguidos. Cuando sea posible se corregirá la depleción de volumen y se suspenderán los antiinflamatorios no esteroideos antes de iniciar los estudios con medio de contraste, porque ambos factores pueden aumentar la vasoconstricción renal.

Aún no se ha definido el papel de los medios de contraste de baja osmolaridad, nuevos y mucho más costosos. Parece que existen pocas ventajas de usar estos agentes comparando con los agentes iónicos en pacientes con función renal normal,^{102,109} incluso en los que tienen diabetes mellitus.¹¹⁰ En estudios de pacientes con insuficiencia renal moderada (una P_{cr} de 1.4 a 2.4 mg/dl) los agentes no iónicos de baja osmolaridad se asociaron con baja incidencia de reducción leve a moderada en la función renal, aunque la reducción no fue siempre estadísticamente significativa.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Sin embargo, el beneficio clínico fue pequeño porque ningún paciente tuvo empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, el uso de estos agentes puede producir beneficios significativos solo en los pacientes de alto riesgo como diabéticos con una P_{cr} mayor de 2.0 a 2.5 mg/dl.¹¹⁰⁻¹¹²

Además de estas medidas preventivas, existen evidencias que sugieren que la hidratación inicial puede ser benéfica.¹¹³ Por el contrario, no se ha demostrado la utilidad de agregar manitol o diuréticos al esquema de hidratación. Un estudio reciente de diabéticos de alto riesgo mostró que la adición de furosemide o manitol al esquema de hidratación no produjo mejores resultados que los causados por la hidratación con solución salina al 0.45 por ciento.¹¹³ No se sabe si puede generalizarse esta falta de protección a los no diabéticos.

Por último, un estudio reciente de 39 pacientes sugiere que la caída en la VFG inducida por el medio de radiocontraste puede prevenirse por medio del pretratamiento con teofilina.¹¹⁴ Debido a que la teofilina es un antagonista potente de la adenosina, este efecto puede ser

causado por bloqueo de la vasoconstricción que induce la adenosina. Sin embargo, aún no es claro que estos datos puedan aplicarse en general porque los pacientes que se incluyeron en este estudio tuvieron bajo riesgo de IRA (solo 15 por ciento tenía diabetes con una concentración plasmática de creatinina de 1.2 mg/dl).

Aunque algunos agentes pueden proteger a los pacientes de la IRA inducida por el medio de contraste, el dextrán de bajo peso molecular (que puede administrarse para prevenir la coagulación después de la aplicación de férulas o injertos coronarios) puede tener el efecto opuesto. Algunos reportes sugieren que el uso de dextrán puede en realidad promover la IRA en estos casos.¹¹⁵

PLATINO

Patogenia y prevalencia

Los compuestos con base de platino son agentes quimioterapéuticos eficaces, pero con potencial nefrotóxico.¹¹⁶ Por ejemplo, el cisplatino provoca disminución progresiva de la función renal. Alrededor del 25 a 35 por ciento de los pacientes desarrollan disminución leve y parcialmente reversible en la VFG después del primer episodio de tratamiento. La incidencia y gravedad de la insuficiencia renal aumenta con los tratamientos subsecuentes, hasta volverse irreversible. Por lo tanto, suele estar indicado suspender el tratamiento en los pacientes que experimentan aumento progresivo en la P_{cr} . Los estudios preliminares sugieren que el carboplatino puede ser menos tóxico para el riñón que el cisplatino; sin embargo, el carboplatino es más tóxico para la médula ósea, sobre todo por la trombocitopenia que produce.^{116, 117}

La patogenia de la nefrotoxicidad por cisplatino incluye daño a las células tubulares. Dentro del riñón, se afecta sobre todo el último segmento S3 del túbulo proximal, aunque también la porción distal de la nefrona. El cisplatino es una toxina tubular potente, en especial en los ambientes con poca concentración de cloruro, como el interior de la célula. Los grupos cloruro en la posición cis de la molécula del cisplatino son remplazados por moléculas de agua, esta reacción es seguida por la formación de radicales hidroxilo muy reactivos, que al parecer producen daño al unirse a sitios nucleofílicos del ADN.¹¹⁶

Además del aumento en la P_{cr} , en la mitad de los pacientes tratados con cisplatino ocurre hipomagnesemia potencialmente irreversible, secundaria a la pérdida urinaria de magnesio.¹¹⁸ Los sujetos con función renal normal son capaces de no excretar magnesio en la orina cuando la concentración plasmática de magnesio (P_{Mg}) cae por debajo de 1.5 mg/dl (la concentración normal es de 1.7 a 2.1 mg/dl).¹¹⁹ Por lo tanto, una fracción de excreción de magnesio (FE_{Mg}) mayor de 2.5 por ciento es indicativa de cierta pérdida del mismo.¹²⁰ El valor de la FE_{Mg} puede ser calculado con una fórmula semejante a la de la $FENa$:

FE_{Mg}	=	$\frac{U_{Mg} \times P_{cr}}{(0.7 \times P_{Mg}) \times U_{cr}}$	x	100

en donde U_{Mg} se refiere a la concentración urinaria (en una muestra aleatoria) de magnesio. La P_{Mg} se multiplica por 0.7 porque sólo alrededor del 70 por ciento del magnesio circulante es libre (i.e., no unido a albúmina) y capaz de filtrarse a través del glomérulo.

La diuresis suele ser de más de 1,000 ml/día en estos pacientes (a menos de que la insuficiencia renal esté muy avanzada), con una U_{osm} semejante a la P_{osm} . Es probable que este defecto de concentración refleje el daño inducido por el platino en el asa de Henle (en donde se requiere un gradiente de contracorriente para establecer la concentración urinaria) o en los túbulos colectores (el sitio de acción de la HAD).

El cisplatino puede producir una forma diferente de IRA cuando se administra junto con bleomicina: una microangiopatía trombótica con características del síndrome urémico-hemolítico o de púrpura trombocitopénica. Esa complicación parece reflejar una lesión vascular directa, con activación secundaria de plaquetas. El inicio de la insuficiencia renal aguda puede ser súbito o insidioso, en este último caso puede desarrollarse varios meses después de que se ha suspendido el tratamiento. El diagnóstico de esta forma de nefrotoxicidad es sugerido por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. En los animales de experimentación, las infusiones I.V. de glicina protegen contra la nefrotoxicidad por cisplatino, pero este tratamiento no se ha probado en humanos.¹²⁰

Tratamiento y prevención

Existe evidencia de que la nefrotoxicidad asociada al tratamiento con cisplatino o carboplatino puede disminuirse con una hidratación vigorosa (250 ml de solución salina por hora) y quizá administrando el fármaco en una solución hipertónica (como 250 ml de solución salina al tres por ciento).^{116,121} La gran concentración de cloro que proporciona la solución salina hipertónica puede disminuir la formación de los compuestos reactivos del platino que produce daño tubular (ver antes), mientras que la solución isotónica o hipertónica puede disminuir la captación de cisplatino por las células tubulares renales (al aumentar el flujo del filtrado).

Los pacientes con tumores intraperitoneales pueden ser tratados con cisplatino o carboplatino intraperitoneal para alcanzar concentraciones locales altas. Se ha administrado tiosulfato intravenoso en forma concomitante para que reaccione en forma covalente y se fije al platino que entra a la circulación sistémica. El complejo resultante no tiene toxicidad sistémica o renal, ni efecto antitumoral;^{116,122} por tanto, sólo el fármaco intraperitoneal es activo.

GRUPOS HEM

La insuficiencia renal aguda puede ser inducida por la liberación de pigmentos hem, como ocurre en la mioglobinuria secundaria a rabdomiolisis y la hemoglobina ocasionada por hemólisis intravascular.¹²³⁻¹²⁵ La insuficiencia renal aguda en estos casos es causada por varios factores, incluyendo obstrucción intratubular por cilindros pigmentados de hem, toxicidad celular inducida por pigmento y hierro (que puede depletar las reservas de ATP¹²⁶ y generar radicales libres¹²⁷), constricción y dilatación de las arteriolas aferente y eferente, respectivamente,¹²⁸ y depleción de volumen causada por secuestro de líquido en el músculo dañado.

Las causas más frecuentes de rabdomiolisis son los traumatismos (incluyendo el daño isquémico al músculo después de una sobredosis de drogas), el alcoholismo, las crisis convulsivas y el golpe de calor por ejercicio, en especial en sujetos sin la capacidad física necesaria o que tienen rasgo de células falciformes.^{123, 129-131} Causas menos frecuentes de rabdomiolisis son hipocalcemia, hipofosfatemia, intoxicación por cocaína, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o administración de zidovudina (también conocida como AZT), síndrome neuroléptico maligno, y uso de un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (como el lovastatin) para el tratamiento de la hipercolesterolemia.¹²⁹⁻¹³⁶ El riesgo de rabdomiolisis es bajo cuando se usa lovastatin en forma aislada, pero puede ser hasta del 30 por ciento cuando se administra con ciclosporina, y del cinco al ocho por ciento si se administra con gemfibrozil.^{135,136}

La sobreproducción importante de hemoglobina o mioglobina causa, en forma típica, coloración roja o café de la orina, a menos de que la excreción del pigmento sea menor por una baja velocidad de filtración glomerular o porque el pigmento sea eliminado del plasma por mecanismos extrarrenales.¹²⁹ Sin embargo, estos compuestos tienen efectos diferentes, con importancia diagnóstica, sobre el color del plasma. La hemoglobina se filtra muy poco por su gran tamaño (peso molecular del tetrámero de 69 kd y del dímero de 34 kd) y por la unión de proteínas a la haptoglobina. En consecuencia, la hemoglobina alcanza una concentración total en plasma relativamente alta antes de excretarse en la orina, dando un color rojo o café en la cinta reactiva de coloración del plasma. En comparación, la mioglobina es un monómero (con peso molecular de 17 kd) y no se fija a las proteínas, por lo que se filtra y excreta con rapidez. Es por esto que el plasma conserva su color normal en la

sobreproducción de mioglobina, a menos de que la insuficiencia renal limite su excreción.

Los pacientes con rabdomiolisis suelen presentar la triada característica de cilindros granulares pigmentados en la orina, coloración rojo o café en el sobrenadante de la orina y aumento marcado en la concentración plasmática de creatina cinasa. También pueden liberarse otros elementos celulares, causando hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia (causada tanto por precipitación de fosfato de calcio en el músculo dañado, como por entrada de calcio a las células musculares isquémicas), hiperuricemia y aumento rápido en la P_{cr} .^{123,129} En contraste con los hallazgos de otras formas de NTA, la FE_{Na} suele ser menor de uno por ciento, un dato que puede reflejar predominio de la obstrucción tubular, más que necrosis tubular.¹³⁷

La liberación de fosfato de las células musculares dañadas causa con frecuencia confusión en los pacientes que tienen rabdomiolisis inducida por hipofosfatemia porque la hipofosfatemia subyacente puede enmascarse.¹³⁸ En estos casos, la demostración de una concentración baja de fosfato en plasma antes o después de la máxima destrucción muscular puede ser la única clave para la presencia de depleción de fosfato.

Se ha sugerido que la P_{cr} aumenta con más rapidez en los pacientes con rabdomiolisis (hasta 2.5 mg/día) que en los que tienen otras causas de IRA. La liberación de creatinina preformada del músculo lesionado, la liberación de creatina que se convierte a creatinina en el líquido extracelular, o ambos factores, pueden explicar este hallazgo. Sin embargo, una explicación alternativa es que la rabdomiolisis afecta con frecuencia a varones con masa muscular importante, y que se ha observado una mayor producción de creatinina que la que se presenta en pacientes enfermos con otras formas de IRA.¹³⁹

Tratamiento y prevención

El tratamiento es más eficaz si se inicia pronto; por ejemplo, con la rabdomiolisis causada por lesión por aplastamiento, el tratamiento puede iniciarse antes de aliviar la obstrucción y, por lo tanto, antes de que el pigmento hem sea liberado a la circulación.^{123,140} Existen dos medidas que pueden prevenir o minimizar la gravedad de la insuficiencia renal aguda en estas circunstancias:

1. Hidratación con solución salina isotónica, tanto para aumentar la perfusión renal (minimizando la lesión por isquemia) como para aumentar la diuresis y eliminar los cilindros que obstruyen.

2. La diuresis forzada con alcalinos y manitol (aumentando el pH de la orina a más de 6.5) puede disminuir en forma importante la toxicidad renal por mioglobina y hemoglobina. La alcalinización de la orina puede aumentar la solubilidad del pigmento hem y disminuir la

conversión de hemoglobina al compuesto más tóxico, metahemoglobina.^{124,125}

Existe cierto riesgo con la alcalinización porque puede facilitar la precipitación de fosfato de calcio y disminuir la concentración de calcio ionizado. Sin embargo, parece que el efecto neto es benéfico si el tratamiento se inicia de inmediato.¹²³

Estudios experimentales sugieren que el efecto protector conferido por el manitol es causado principalmente por la diuresis asociada, que minimiza el depósito intratubular de pigmento hem y la formación de cilindros. También se ha propuesto que el manitol actúa como un depurador de radicales libres, disminuyendo así la lesión celular. Sin embargo, estudios cuidadosos han demostrado que el manitol no reduce la necrosis tubular proximal.¹⁰⁷

El objeto del tratamiento consiste en mantener una diuresis de alrededor de 300 ml/hr hasta que cese la pigmenturia. En las primeras seis a 12 horas después de que se inicia la hidratación por una lesión por aplastamiento, la mayoría de los pacientes con rabdomiolisis tendrán un balance hídrico muy positivo por el secuestro de líquido hacia el músculo lesionado.¹²³ Este esquema de hidratación es menos eficaz y puede causar sobrecarga hídrica sintomática si se inicia después del periodo inicial, cuando la insuficiencia renal se ha establecido.¹²³

Un último problema que es único de la insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiolisis es el desarrollo de hipercalcemia durante la fase de recuperación en alrededor del 20 a 30 por ciento de los pacientes.^{141,142} En parte este problema es causado por la movilización de calcio que se ha depositado en el músculo dañado.¹⁴³ Tanto la corrección de la hiperfosfatemia (secundaria al aumento en la velocidad de filtración glomerular) como un aumento inexplicable en la 1,25-dehidroxivitamina D₃ contribuyen a esta respuesta.¹⁴¹ Para disminuir esta complicación, debe evitarse la administración de calcio durante la fase de insuficiencia renal aguda, a menos de que el paciente tenga hipocalcemia sintomática o hipercalcemia grave.

ACIDO URICO

Existen tres tipos diferentes de enfermedad renal por ácido úrico: la nefrolitiasis de ácido úrico, la nefropatía crónica por uratos, y la nefropatía aguda por ácido úrico. La nefropatía crónica por uratos es una forma de insuficiencia renal aguda inducida por el depósito de cristales de urato de sodio en el intersticio medular. Este depósito causa una respuesta inflamatoria secundaria (semejante a la que se observa con la formación de microtofos en otras partes del organismo), llegando a producir fibrosis intersticial e insuficiencia renal crónica. Aunque la nefropatía por uratos se observó en el pasado en pacientes con gota tofácea, tanto la formación de tofos como la nefropatía por uratos son poco frecuentes en la

actualidad.¹⁴⁴ Existen pacientes con insuficiencia renal crónica, sedimento urinario casi normal e hiperuricemia desproporcionada en relación con el grado de insuficiencia renal, datos que son compatibles con nefropatía por uratos. Sin embargo, en la gran mayoría de estos enfermos parece ser que la intoxicación por plomo es la causa primaria de la nefropatía.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

En cambio, la nefropatía aguda por ácido úrico se manifiesta como insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica causada por precipitación de ácido úrico dentro de los túbulos.¹⁴⁸ Con más frecuencia es resultado de la sobreproducción y excreción excesiva de ácido úrico en pacientes con linfoma, leucemia u otros padecimientos mieloproliferativos (como policitemia vera), en especial después de que la quimio o radioterapia han inducido una lisis celular masiva. Son causas menos frecuentes de nefropatía por ácido úrico el catabolismo tisular secundario a crisis convulsivas o al tratamiento de tumores sólidos, la sobreproducción primaria de ácido úrico (como la que ocurre en el raro síndrome de deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa) o la hiperuricosuria secundaria a disminución en la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal (como la que se presenta en un síndrome similar al de Fanconi).^{148,149}

En forma típica, la nefropatía por ácido úrico no se asocia con síntomas relacionados con las vías urinarias, aunque puede ocurrir dolor en el flanco si existe obstrucción de la pelvis renal o del urétero. El diagnóstico debe sospecharse cuando se desarrolla un cuadro inexplicable de insuficiencia renal aguda en un paciente con alguno de los padecimientos ya mencionados y que tiene hiperuricemia importante (con concentración plasmática de ácido úrico mayor de 15 mg/dl). En la mayoría de las otras formas de insuficiencia renal aguda, la concentración plasmática de ácido úrico es menor de 12 mg/dl, excepto en la enfermedad prerrenal, en la que puede haber aumento en la reabsorción de sodio y urato en el túbulo proximal.

El examen general de orina en la nefropatía por ácido úrico puede mostrar cristales múltiples de ácido úrico, pero puede ser relativamente normal cuando no sale orina de las nefronas obstruidas. Puede demostrarse excreción excesiva de ácido úrico en muchos pacientes al encontrar una relación entre ácido úrico y creatinina (mg/mg) mayor de 1.0 en una muestra aleatoria de orina; en comparación, se encuentra un valor menor de 0.60 a 0.75 en la mayoría de las otras formas de IRA.¹⁵⁰

También se liberan otros componentes celulares cuando existe ruptura tisular importante, lo que puede causar hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (causada por el depósito de fosfato de calcio en los tejidos). En algunos individuos, la precipitación de calcio y fosfato en los túbulos renales puede ocasionar IRA, independientemente de la precipitación de ácido úrico.¹⁵¹

Tratamiento y prevención

El tratamiento ideal para la nefropatía por ácido úrico es la prevención. Los pacientes que van a recibir quimioterapia o radiación por un cáncer con recambio celular rápido deben recibir antes alopurinol (al principio en dosis más altas que las habituales, 600 a 900 mg/día) más una carga de líquido para mantener una diuresis abundante (más de 2.5 L/día), con o sin bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina (lograr un pH urinario de alrededor de 6.5). En la orina alcalina, el ácido úrico se convierte en sales de urato, que son más solubles, lo que disminuye la tendencia a la precipitación. Sin embargo, incluso con una profilaxis óptima, el grado de lisis celular es tan grande que puede desarrollarse IRA en algunos pacientes.¹⁴⁸

El tratamiento de la insuficiencia renal temprana consiste en administrar alopurinol (si no se ha administrado antes) e intentar expulsar los cristales de ácido úrico que obstruyen por medio de un diurético de asa e hidratación. Es indispensable la vigilancia estrecha porque la retención del líquido administrado puede causar sobrecarga de volumen, provocando edema pulmonar. En algunos pacientes en quienes no puede inducirse diuresis deberá utilizarse hemodiálisis para eliminar el ácido úrico circulante. El pronóstico para una recuperación completa es excelente si el tratamiento se inicia en forma rápida.

El papel de la alcalinización de la orina con acetazolamida y bicarbonato de sodio es menos claro. Los estudios experimentales sugieren que la hidratación con solución salina sola es tan eficaz como la alcalinización para disminuir la precipitación del ácido úrico.²⁵² Incluso si se administra bicarbonato, puede ser difícil elevar el pH urinario en un paciente con IRA. La alcalinización también tiene la desventaja potencial de facilitar el depósito de fosfato de calcio en los enfermos con hiperfosfatemia importante.

ANFOTERICINA B

La anfotericina B se utiliza en el tratamiento de las infecciones micóticas graves. Sin embargo, su administración se asocia con frecuencia con deterioro funcional renal que se manifiesta por un aumento en la P_{cr} , pérdida urinaria de potasio e hipocalcemia, pérdida urinaria de magnesio e hipomagnesemia, acidosis metabólica secundaria a acidosis tubular renal tipo 1 (o distal), y poliuria causada por diabetes insípida nefrogénica.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Sin embargo, no todos los pacientes desarrollan insuficiencia renal, y el tratamiento a largo plazo (i.e., mayor de un año) puede no disminuir la función renal.¹⁵⁶

La disminución de la VFG inducida por la anfotericina B puede exceder el 50 por ciento, y se asocia con vasoconstricción renal concomitante. Estos cambios se manifiestan clínicamente por aumento (sobre el nivel basal) en la P_{cr} por arriba de 2.5 mg/dl.^{153,157} La disminución en la VFG suele comenzar a las dos semanas de iniciado el tratamiento. La insuficiencia renal más grave, causada sólo por la administración de anfotericina B, es poco frecuente, incluso

si se continúa el tratamiento; aunque puede ocurrir si se asocia la depleción de volumen inducida por diuréticos con la administración de otra nefrotoxina, como los antibióticos aminoglucósidos.¹⁵⁴ La posibilidad de nefrotoxicidad también es dependiente de la dosis, y el riesgo de disfunción renal es relativamente bajo si se administran dosis menores de 0.5 mg/kg/día.¹⁵⁸

El mecanismo por el que ocurren estos cambios no está bien comprendido aún. Se ha propuesto que la anfotericina B ocasiona cambios tubulares importantes, quizá al activar el sistema de retroalimentación túbuloglomerular. En la mayoría de los casos, la mayor reabsorción de sodio por las células de la mácula densa al principio del túbulo distal causa reducción en la VFG.¹⁵⁹ Este sistema de retroalimentación es fisiológicamente adecuado porque el aumento en la entrada de NaCl suele reflejar mayor aporte de NaCl al túbulo proximal; al reducir la VFG se disminuye el aporte distal hacia lo normal, evitando así pérdidas excesivas de NaCl.

La anfotericina B interactúa con los esteroides de la membrana, aumentando así la permeabilidad de la misma, un proceso que puede activar el sistema de retroalimentación túbuloglomerular.^{153,160} Dentro de las células de la mácula densa en el túbulo distal, la mayor entrada de moléculas puede activar el sistema de retroalimentación, causando disminución en la VFG.^{153,157}

Se piensa también que el aumento en la permeabilidad de la membrana inducido por la anfotericina B es responsable de las alteraciones electrolíticas que pueden observarse en pacientes que reciben el fármaco. La mayor permeabilidad puede favorecer la secreción distal de potasio por un gradiente favorable de concentración entre la célula y la luz tubular,¹⁶¹ también puede disminuir la secreción neta de hidrógeno. Por ejemplo, si la orina tiene un pH de 5.0, la concentración de iones hidrógeno es 200 veces mayor que la del líquido extracelular. Cualquier aumento en la permeabilidad tubular favorecerá la difusión retrógrada de los iones de hidrógeno secretados, limitando así la excreción de ácido.^{161,162}

El efecto neto de estos cambios es que son frecuentes la hipocalcemia y la acidosis metabólica, causadas por la pérdida de potasio y la retención de hidrógeno, respectivamente.¹⁶¹⁻¹⁶³ Puede ocurrir resistencia a la HAD y disminución en la reabsorción neta de magnesio, lo que puede ocasionar poliuria, polidipsia e hipomagnesemia.¹⁵⁵ A diferencia de la disminución en la VFG, estos signos de disminución tubular no parecen disminuir por la expansión de volumen.¹⁶⁴

La nefrotoxicidad asociada con anfotericina B suele ser reversible si se suspende el tratamiento.^{157,165} Sin embargo, la disfunción renal puede recurrir cuando éste se reinicia.¹⁶⁵

Tratamiento y prevención

La hipótesis de que la retroalimentación túbuloglomerular puede activarse por la anfotericina B ha provocado el uso de cargas de solución salina, porque la expansión de volumen reduce la sensibilidad de este sistema. Los estudios realizados tanto en humanos como en animales han demostrado que la administración de solución salina puede proteger o reducir la disminución en la VFG causada por este medicamento.^{153,157,164} Sin embargo, no se ha demostrado que este efecto benéfico se relacione con la retroalimentación túbuloglomerular.

Los estudios sugieren que la incidencia y gravedad de estas alteraciones renales pueden disminuirse administrando anfotericina B en vesículas fosfolípidas (liposomas).¹⁶⁶ Los liposomas se distribuyen en forma preferencial en el sistema reticuloendotelial, de donde la anfotericina B puede transferirse en forma directa a los hongos atrapados, disminuyendo así su entrada a otras células que contienen colesterol, como las de los túbulos renales. A pesar de estos hallazgos iniciales favorables, se requiere más observación en mayor número de pacientes para establecer en forma definitiva la utilidad de este tipo de tratamiento.¹⁶⁷

Además, observaciones en animales sugieren que la administración de un bloqueador de los canales de calcio poco antes y después de la administración de la anfotericina B, protege contra la nefrotoxicidad.¹⁶⁸ El mecanismo preciso de este efecto y su aplicación potencial en los humanos no es clara.

PENTAMIDINA

La neumonía causada por *Pneumocystis carinii* en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se trata con dosis relativamente altas de pentamidina intravenosa. En estos casos, la insuficiencia renal aguda reversible es una complicación relativamente frecuente, que ocurre en más del 25 por ciento de los pacientes, según algunas series.^{169,170} Aunque no es frecuente, también puede ocurrir disminución en la función renal con el tratamiento de pentamidina en aerosol.¹⁷¹

El mecanismo por el que la pentamidina produce insuficiencia renal aguda no es claro, pero quizá participe un efecto nefrotóxico directo, que causa necrosis tubular aguda. Como en el caso de otras toxinas tubulares (como los aminoglucósidos, el cisplatino y la anfotericina B), la pentamidina también puede inducir pérdida urinaria de magnesio, causando hipomagnesemia e hipocalcemia.¹⁷² A diferencia del efecto de estas otras toxinas tubulares (con las que es frecuente la hipocalcemia), la pentamidina produce hipercalcemia, efecto que puede explicarse por la semejanza estructural de la pentamidina con los agentes ahorradores de potasio (como el amiloride).¹⁷³

La suspensión de la pentamidina permite la recuperación de la función renal, aunque ésta

puede no presentarse en semanas.^{169,172} Es probable que la persistencia de la pentamidina en el parénquima renal después de la suspensión del tratamiento contribuya a un retraso en la mejoría.¹⁶⁹

Los pacientes que desarrollan nefrotoxicidad por pentamidina deben ser tratados, cuando es necesario, con agentes alternativos como el trimetoprim-sulfametoxazol. Debe evitarse, si es posible, el retratamiento con pentamidina porque la insuficiencia renal puede recurrir.¹⁶⁹

ACICLOVIR

La IRA no es una complicación rara del tratamiento intravenoso con aciclovir, que suele administrarse en dosis de 500 mg/m². Este medicamento se excreta principalmente por la orina y tiene una solubilidad relativamente baja. Por lo tanto, el tratamiento con bolos intravenosos, en especial si el paciente no está bien hidratado, puede causar el depósito de cristales de aciclovir en los túbulos, con obstrucción intratubular y focos de inflamación intersticial.¹⁷⁴

La función renal comienza a deteriorarse pronto después de iniciado el tratamiento. Los enfermos pueden referir náusea y dolor en el flanco o abdomen, quizá inducidos por la obstrucción de las vías urinarias.¹⁷⁴ En algunos casos pueden observarse cristales de aciclovir, birrefringentes y en aguja, en la muestra de orina que se observa bajo luz polarizada.

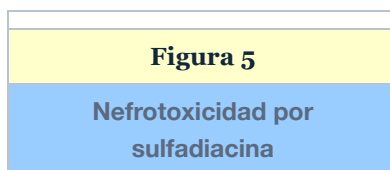
La disminución en la función renal puede ser grave, y en ocasiones la P_{cr} es mayor de 8 mg/dl. Sin embargo, es típico que se presente recuperación completa en cuatro a nueve días después de suspendido el medicamento.

Es probable que la mayor parte de los casos de nefrotoxicidad por aciclovir puedan prevenirse con hidratación previa (manteniendo la diuresis a niveles mayores de 75 ml/hr) e infundiendo el fármaco en forma lenta en una a dos horas. Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda pueden ser tratados de nuevo, si es necesario, disminuyendo la dosis de aciclovir intravenoso a 250 mg/m² o menos.¹²⁶ También el tratamiento por vía oral es bien tolerado, quizá porque disminuye la velocidad de excreción del medicamento. Sin embargo, en ocasiones ocurre IRA.¹⁷⁵

SULFONAMIDAS

Algunos antibióticos sulfonamidas son relativamente insolubles en la orina ácida. La sulfadiacina y el sulfametoxazol, que son especialmente insolubles, se usan en la actualidad en dosis mayores a las habituales para tratar la toxoplasmosis, la infección del sistema

nervioso central más común en pacientes con SIDA. Hasta el siete por ciento de los pacientes tratados con sulfadiacina pueden tener riesgo de IRA porque este medicamento es muy insoluble en orina con un pH de 5.5 o menor.¹⁷⁶ La precipitación intrarrenal, que puede también causar la formación de cálculos en el riñón,¹⁷⁷ con frecuencia puede ser prevenida manteniendo la ingesta de líquidos en más de 3 L/día, vigilando la orina en busca de cristales que tengan apariencia de 'choque de trigo' [ver figura 5] y, si se observan cristales, alcalinizado la orina hasta un pH mayor de 7.15.



En algunos pacientes, el polvo de sulfadiacina o pequeños cálculos que se localizan en los cálices pueden detectarse como acúmulos bilaterales de material ecogénico en capas en el ultrasonido renal. En otros los cristales de acetilsulfadiacina puede coalescer para formar cálculos más grandes que pueden obstruir el uretero, ocasionando hidronefrosis.

METOTREXATE

El metotrexate en dosis altas administrado por vía intravenosa puede precipitarse en los túbulos e inducir lesión tubular porque alrededor del 90 por ciento del medicamento se excreta en condiciones normales en la orina. El riesgo de IRA puede minimizarse por la hidratación previa (tanto para mantener un flujo urinario alto como para disminuir la concentración del fármaco en el líquido tubular) y alcalinizando la orina a un pH mayor de 7.0, lo que aumenta la solubilidad del metotrexate hasta en 10 veces.¹⁷⁸

Cuando ocurre IRA el tratamiento se dirige a lavar los túbulos administrando un diurético de asa. Aunque puede intentarse la administración de alcalinos, su eficacia para elevar el pH urinario en presencia de falla renal es muy dudosa. La eliminación del medicamento por diálisis, la hemoperfusión con carbón o el intercambio plasmático suelen ser de valor limitado porque el metotrexate se une a proteínas (por lo que no es dializable) y tiene un volumen de distribución extravascular muy grande.

En la mayoría de los casos la enfermedad renal inducida por metotrexate es reversible. La P_{cr} suele alcanzar un máximo en la primera semana y regresa a la basal en una a tres semanas. Aunque muchos pacientes tienen una evolución benigna, la excreción urinaria reducida causa niveles elevados de medicamento en plasma que pueden durar hasta dos a tres semanas.

VANCOMICINA

Con frecuencia se administra vancomicina a los pacientes con infecciones sistémicas. En vista de la frecuencia de IRA en estos casos (principalmente por NTA), se ha pensado en la posibilidad de que la vancomicina sea responsable de la nefrotoxicidad. En estudios iniciales sobre lesión renal inducida por vancomicina, el daño parecía ser causado por preparaciones que contenían cantidades relativamente grandes de impurezas. Los avances posteriores en la tecnología han permitido mejorar mucho la pureza del antibiótico.

No se conoce con certeza la incidencia de la nefrotoxicidad por vancomicina porque otros factores que pueden alterar la función renal (v.gr., infección, hipotensión y administración de medio de contraste o aminoglucósidos) coexisten con frecuencia. La mayoría de los estudios indican que el cinco a 15 por ciento de los pacientes tratados solo con vancomicina desarrollan deterioro agudo en la función renal (definido como un aumento en la P_{cr} de por lo menos 0.5 mg/dl). En la mayoría de los pacientes el grado de insuficiencia renal es relativamente leve a menos que se administren dosis excesivas.

Por lo tanto, la inducción de daño renal importante por la vancomicina es poco frecuente. Sin embargo, este antibiótico puede potencializar la nefrotoxicidad de un aminoglucósido administrado en forma concomitante. La incidencia de IRA en este caso puede ser hasta de 20 a 30 por ciento.

ACETAMINOFEN

La ingestión prolongada de acetaminofén puede asociarse con un mayor riesgo de insuficiencia renal crónica.¹⁸⁰ Sin embargo, está un poco mejor documentada la IRA inducida por este medicamento.¹⁸¹ La IRA casi siempre ocurre en personas que han tomados una sobredosis de acetaminofén, pero algunos alcohólicos tienen riesgo de IRA incluso con dosis terapéuticas.

Aunque puede ocurrir daño renal aislado, la mayoría de los pacientes tienen lesión hepática concomitante de gravedad variable. La lesión casi siempre se manifiesta por elevación importante en la concentración plasmática de aminotransferasas y, en algunos casos, por insuficiencia hepática, que puede ser fatal. Los mecanismos que ocasionan toxicidad en el riñón y el hígado son semejantes. Un tóxico intermediario, el N-acetilimidoquinone, se forma localmente por medio de la vía del citocromo P_{450} y después se une en forma covalente a macromoléculas celulares, causando lesión o muerte celular. El tiempo requerido para la formación de este metabolito, que comienza a acumularse solo después de que se han depletado las concentraciones de glutatión, y para que ocurra el daño celular explica el retraso habitual de 72 a 96 horas antes de que se haga aparente la falla hepática y renal.

La incidencia de disfunción renal se asocia con la dosis de acetaminofén que se ingiere y con la gravedad de la lesión hepática concomitante. El daño renal puede ser más frecuente en pacientes con insuficiencia hepática fulminante. Es posible que en estos individuos un síndrome semejante al SHR, aunado a la toxicidad directa, contribuya al desarrollo de insuficiencia renal.

Se ha estudiado el tejido renal de un pequeño número de pacientes con IRA inducida por acetaminofén, revelándose por lo general NTA.¹⁸¹ Estos datos patológicos son compatibles con los resultados del examen de orina, que por lo general demuestra cilindros granulares y epiteliales. La función renal retorna en forma espontánea a la basal en una a cuatro semanas, aunque puede requerirse diálisis durante el episodio agudo. No se sabe si la acetilcisteína, que se administra para minimizar la hepatotoxicidad, tiene efecto protector sobre el riñón, en especial si se ha desarrollado IRA.

FOSCARNET

El foscarnet (ácido fosfonofórmico) es un agente antiviral empleado sobre todo en el tratamiento de las infecciones serias por citomegalovirus en pacientes con SIDA. La IRA es el principal efecto tóxico del foscarnet.¹⁸² Se ha calculado que hasta dos terceras partes de los pacientes con IRA inducida por foscarnet tienen aumento en la P_{cr} y que hasta el 10 a 15 por ciento requiere diálisis temporal.¹⁸² Ocurre recuperación después de suspender el tratamiento, pero la P_{cr} puede no normalizarse en varios meses.

Cuando ocurre nefrotoxicidad, la disminución en la función renal suele comenzar después de seis a 15 días de tratamiento. Aunque los resultados del examen de orina permanecen relativamente normales, la biopsia renal revela la presencia de NTA. Por lo tanto, es probable que el foscarnet tenga un efecto tóxico directo en los túbulos. El riesgo de IRA parece aumentarse por la depleción de volumen efectivo, y existen ciertas evidencias que sugieren que la hidratación agresiva es protectora.

IFOSFAMIDA

La ifosfamida es un análogo sintético de la ciclofosfamida que se ha autorizado para el uso con otros medicamentos en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. A diferencia de los efectos de la ciclofosfamida, los efectos de la ifosfamida incluyen nefrotoxicidad causada por lesión tubular directa, que puede constituir una complicación significativa. Aunque puede ocurrir IRA, la disminución en la VFG suele ser leve a menos que la ifosfamida se administre en combinación con otra nefrotoxina (como cisplatino).¹⁸³ Con más frecuencia, la lesión renal se manifiesta clínicamente por uno o más de los siguientes signos de disfunción tubular: acidosis tubular renal tipo 1 (distal) o tipo 2 (proximal), hipofosfatemia, diabetes insípida nefrogénica o hipocalemia.

Estudios preliminares in vitro sugieren que es un metabolito, el cloracetaldehído, más que la ifosfamida, el que es tóxico para las células tubulares proximales.¹⁸⁴ Se ha propuesto que el grado de disfunción renal puede minimizarse por la administración concomitante de mesna, un compuesto sulfihidrilo sintético que actúa en la orina para detoxificar el cloracetaldehído y quizá otros metabolitos. Sin embargo, no se ha aclarado por qué algunos pacientes han desarrollado toxicidad por ifosfamida a pesar de recibir el medicamento en combinación con mesna.

La evolución a largo plazo de la lesión renal inducida por ifosfamida es poco clara. Puede ocurrir mejoría si se suspende el tratamiento, aunque en casos graves puede ser solo parcial.

TRIAMTIRENO

El triamtireno es un diurético ahorrador de potasio que se usa con frecuencia en combinación con una tiacida para tratar la hipertensión. Es una nefrotoxina potencial que con frecuencia produce cristaluria y formación de cilindros, y en casos raros formación de cálculos o IRA reversible.¹⁸⁵

En hasta el 50 por ciento de los pacientes tratados con triamtireno ocurre excreción de cristales del medicamento y cilindros granulares. Este hallazgo no se observa con el amiloride, otro diurético ahorrador de potasio. Se han propuesto dos mecanismos etiológicos de la nefrotoxicidad por triamtireno: obstrucción intratubular por los cristales y tratamiento concomitante con un AINE.¹⁸⁵

Bibliografía

1. Spiegel DM, Wilson PD, Molitoris BA: Epithelial polarity following ischemia: a requirement for normal cell function. Am J Physiol 265:F430, 1989
2. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al: Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. Ann Intern Med 89:47, 1978 [PMID 666184]
3. Dixon BS, Anderson RJ: Nonoliguric acute renal failure. Am J Kidney Dis 6:71, 1985

4. Oken DE: On the differential diagnosis of acute renal failure. *Am J Med* 71:916, 1981
5. Espinel CH, Gregory AW: Differential diagnosis of acute renal failure. *Clin Nephrol* 13:73, 1980 [PMID 7363517]
6. Steiner RW: Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med* 77: 699, 1984
7. Brosius FC, Lau K: Low fractional excretion of sodium in acute renal failure: role of timing of the test and ischemia. *Am J Nephrol* 6:450, 1986 [PMID 3565502]
8. Schrier RW: Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 113:155, 1990
9. Schnermann J, Briggs JP, Weber PC: Tubuloglomerular feedback, prostaglandins, and angiotensin in the autoregulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int* 25:53, 1984 [PMID 6587164]
10. Patrono C, Dunn MJ: The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 32:1, 1987 [PMID 3306093]
11. Jackson B, Matthews PG, McGrath BP, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. *Lancet* 1: 225, 1984 [PMID 6198567]
12. Packer M, Lee WH, Medina N, et al: Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 106:346, 1987
13. Mroczek WJ, Davidov M, Gavrilovich L, et al: The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia. *Circulation* 40:893, 1969
14. Moss GS, Lowe RJ, Jilek J, et al: Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: a controlled clinical trial. *Surgery* 89:434, 1981 [PMID 7010650]

- 15. Monafa W: Expensive salt water. Surgery 89:525, 1981**

- 16. Rozich JD, Paul RV: Acute renal failure precipitated by elevated colloid osmotic pressure. Am J Med 87:359, 1989 [PMID 2773975]**

- 17. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al: Renal failure in the patient with cirrhosis: the role of active vasoconstriction. Am J Med 49:175, 1970 [PMID 5452940]**

- 18. Papadakis MA, Arieff AI: Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: prospective study. Am J Med 82:945, 1987 [PMID 3578363]**

- 19. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, et al: Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. Ann Intern Med 94:198, 1981**

- 20. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al: Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome: evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. N Engl J Med 280:1367, 1969 [PMID 4890476]**

- 21. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, et al: Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. Kidney Int 26:72, 1984 [PMID 6434791]**

- 22. Laffi G, La Villa G, Pinzani M, et al: Altered renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis. Gastroenterology 90:274, 1986 [PMID 3079716]**

- 23. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al: Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. Gastroenterology 97:1304, 1989 [PMID 2676683]**

- 24. Wong PY, Talamo RC, Williams GH: Kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in functional renal failure of cirrhosis of the liver. Gastroenterology 73:1114, 1977 [PMID 332579]**

- 25. Levy M: Hepatorenal syndrome. Kidney Int 43:737, 1993**

- 26.** Gines A, Escorsell A, Gines P, et al: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105: 229, 1993 [PMID 8514039]

- 27.** Lenz K, Hortnagl H, Druml W, et al: Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis: effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 101:1060, 1991 [PMID 1832407]

- 28.** Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al: Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 154:201, 1994 [PMID 8285815]

- 29.** Better OS: Renal and cardiovascular dysfunction in liver disease. *Kidney Int* 29:598, 1986

- 30.** Zager RA: Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 46:1443, 1994

- 31.** Baldus WP, Feichter RN, Summerskill WHJ: The kidney in cirrhosis: I. Clinical and biochemical features of azotemia in hepatic failure. *Ann Intern Med* 60:353, 1994

- 32.** Laffi G, Daskalopoulos G, Kronborg I, et al: Effects of sulindac and ibuprofen in patients with cirrhosis and ascites: an explanation for the renal-sparing effect of sulindac. *Gastroenterology* 90:182, 1986 [PMID 3079594]

- 33.** Linas SL, Schaefer JW, Moore EE, et al: Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 30:736, 1986 [PMID 3537462]

- 34.** Roulot D, Moreau R, Gaudin C, et al: Long-term sympathetic and hemodynamic responses to clonidine in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 102:1309, 1992 [PMID 1551536]

- 35.** Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, et al: Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 51:428, 1991 [PMID 1994538]

36. Wilkinson SP, Weston MJ, Parsons V, et al: Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. *Clin Nephrol* 8:287, 1977 [PMID 884909]

37. Dzau VJ: Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 3:1402, 1987

38. Stampfer M, Epstein SE, Beiser GD, et al: Hemodynamic effects of diuresis at rest and during intense upright exercise in patients with impaired cardiac function. *Circulation* 37:900, 1968 [PMID 5653053]

39. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al: Prostaglandins in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 310:347, 1984 [PMID 6361570]

40. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, et al: Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation. *N Engl J Med* 319:761, 1988 [PMID 3045551]

41. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, et al: Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure: a prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 112:568, 1990 [PMID 2183665]

42. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al: Identification of hyponatremia as a risk factor for the development of functional renal insufficiency during converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 10:837, 1987 [PMID 2821091]

43. Packer M, Lee WH, Yushak M, et al: Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 315:847, 1986 [PMID 3018566]

44. Packer M, Lee WH, Medina N, et al: Influence of renal function on the hemodynamic and clinical responses to long-term captopril therapy in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 104:147, 1986 [PMID 2936291]

45. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, et al: Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 73:719, 1982 [PMID 6291388]

46. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, et al: Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 21:424, 1993 [PMID 8426008]
47. Solez K, Morel-Maroger L, Sraer J-D: The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine (Baltimore)* 58:362, 1979 [PMID 481195]
48. Myers BD, Miller DC, Mehigan JT, et al: Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 73:329, 1984 [PMID 6421876]
49. Schrier RW: Acute renal failure. *Kidney Int* 15:205, 1979
50. Brezis M, Rosen S, Silva P, et al: Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 26:375, 1984 [PMID 6396435]
51. Myers BD, Moran SM: Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* 314:97, 1986
52. Kiyama S, Yoshioka T, Burr IM, et al: Strategic locus for the activation of the superoxide dismutase gene in the nephron. *Kidney Int* 47:536, 1995 [PMID 7536859]
53. Brezis M, Rosen SN, Epstein FH: The pathophysiological implications of medullary hypoxia. *Am J Kidney Dis* 13:253, 1989 [PMID 2493191]
54. Bonventre JV: Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 43: 1160, 1993
55. Iaina A, Schwartz D: Renal tubular cellular and molecular events in acute renal failure. *Nephron* 68:413, 1994 [PMID 7870224]
56. Reeves WB, Shah SV: Activation of potassium channels contributes to hypoxic injury in proximal tubules. *J Clin Invest* 94:2289, 1994 [PMID 7989584]

57. Graziani G, Cantaluppi A, Casati S, et al: Dopamine and frusemide in oliguric acute renal failure. *Nephron* 37:39, 1984 [PMID 6717704]
58. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS: High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 15:90, 1981 [PMID 7011622]
59. Szerlip HM: Renal-dose dopamine: fact and fiction. *Ann Intern Med* 115:153, 1991
60. Duke GJ, Bersten AD: Dopamine and renal salvage in the critically ill patient. *Anaesth Intensive Care* 20:277, 1992 [PMID 1524166]
61. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 272:1354, 1994 [PMID 7933396]
62. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, et al: Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 296:1134, 1977
63. Honda N, Hishida A: Pathophysiology of experimental nonoliguric acute renal failure. *Kidney Int* 43:513, 1993 [PMID 8455351]
64. Lee MR: Dopamine and the kidney: ten years on. *Clin Sci* 84:357, 1993
65. Olsen NV, Hansen JM, Ladefoged SD, et al: Renal tubular reabsorption of sodium and water during infusion of low-dose dopamine in normal man. *Clin Sci* 78:503, 1990
66. Baldwin L, Henderson A, Hickman P: Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. *Ann Intern Med* 120:744, 1994 [PMID 8147547]
67. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P: Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine* (Baltimore) 69:153, 1990 [PMID 2111870]

68. Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ, et al: The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 25:249, 1986 [PMID 3720035]
69. Conger JD: Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? *Seminars in Dialysis* 3:146, 1990
70. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331:1338, 1994 [PMID 7935703]
71. Schiff H, Lang SM, Konig A, et al: Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet* 344:570, 1994 [PMID 7914959]
72. Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ, et al: A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4:1413, 1994 [PMID 8161723]
73. Barton IK, Hilton PJ, Taub NA, et al: Acute renal failure treated by haemofiltration: factors affecting outcome. *Q J Med* 86:81, 1993 [PMID 8464996]
74. Bellomo R, Parkin G, Love J, et al: Use of continuous haemodiafiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. *Am J Nephrol* 12:240, 1992
75. Safirstein R: Gene expression in nephrotoxic and ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4:1387, 1994
76. Verstrepen WA, Nouwen EJ, Yue XS, et al: Altered growth factor expression during toxic proximal tubular necrosis and regeneration. *Kidney Int* 43:1267, 1993 [PMID 8315941]
77. Coimbra TM, Cieslinski DA, Humes HD: Epidermal growth factor accelerates renal repair in mercuric chloride nephrotoxicity. *Am J Physiol* 259:F438, 1990 [PMID 2396670]
78. Ding H, Kopple JD, Cohen A, et al: Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 91:2281, 1993 [PMID 8486787]

- 79.** Conger JD, Falk SA, Hammond WS: Atrial natriuretic peptide and dopamine in established acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 40:21, 1991 [PMID 1833582]
- 80.** Humes HD: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 33:900, 1988
- 81.** Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, et al: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 100:352, 1984 [PMID 6364908]
- 82.** Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, et al: Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 302:1106, 1980 [PMID 6988713]
- 83.** Bennett WM, Wood CA, Houghton DC, et al: Modification of experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 8:292, 1986 [PMID 3788967]
- 84.** Meyer RD: Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides. *Am J Med* 80(suppl 6B):119, 1986
- 85.** Matzke GR, Lucarotti RL, Shapiro HS: Controlled comparison of gentamicin and tobramycin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 3:11, 1983 [PMID 6340504]
- 86.** Gary NE, Buzzeo L, Salaki J, et al: Gentamicin-associated acute renal failure. *Arch Intern Med* 136:1101, 1976 [PMID 788666]
- 87.** Zager RA: Gentamicin effects on renal ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 70:20, 1992
- 88.** Spiegel DM, Shanley PF, Molitoris BA: Mild ischemia predisposes the S3 segment to gentamicin toxicity. *Kidney Int* 38:459, 1990 [PMID 2232488]
- 89.** Gilbert DN: Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 35:399, 1991

90. Aronson JK, Reynolds DJM: Aminoglycoside antibiotics. *BMJ* 305:1421, 1992 [PMID 1486311]
91. Parker SE, Davey PG: Practicalities of once-daily aminoglycoside dosing. *J Antimicrob Chemother* 31:4, 1993
92. Levison ME: New dosing regimens for aminoglycoside antibiotics. *Ann Intern Med* 117:693, 1992
93. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, et al: Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 341:335, 1993 [PMID 8094114]
94. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 119:584, 1993
95. Baines AD, Shaikh N, Ho P: Mechanisms of perfused kidney cytoprotection by alanine and glycine. *Am J Physiol* 259:F80, 1990 [PMID 2375394]
96. Desai TK, Tsang T-K: Aminoglycoside nephrotoxicity in obstructive jaundice. *Am J Med* 85:47, 1988 [PMID 3389381]
97. Wade JC, Smith CR, Petty BG, et al: Cephalothin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. *Lancet* 2:604, 1978 [PMID 80528]
98. Houghton DC, English J, Bennett WM: Chronic tubulointerstitial nephritis and renal insufficiency associated with long-term "subtherapeutic" gentamicin. *J Lab Clin Med* 112:694, 1988
99. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 320:143, 1989 [PMID 2643041]

- 100.** Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, et al: Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 104:501, 1986 [PMID 3954277]

- 101.** Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al: Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med* 110:119, 1989 [PMID 2909204]

- 102.** Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al: Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 320:149, 1989

- 103.** Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al: Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 86:649, 1989 [PMID 2729314]

- 104.** Berns AS: Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 36:730, 1989

- 105.** Bakris GL, Lass N, Gaber AO, et al: Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 258:F115, 1990 [PMID 2301588]

- 106.** Heyman SN, Spokes K, Epstein FH, et al: Early functional and morphological changes in radiocontrast nephropathy (abstr). *J Am Soc Nephrol* 1:596, 1990

- 107.** Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS, et al: Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann Intern Med* 86:56, 1977 [PMID 835928]

- 108.** Holland MD, Galla JH, Sanders PW, et al: Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 27:46, 1985 [PMID 2984452]

- 109.** Moore RD, Steinberg EP, Rowe NR, et al: Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 182:649, 1992 [PMID 1535876]

- 110.** Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 47:254, 1995 [PMID 7731155]
- 111.** Barrett BJ, Carlisle EJ: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188:171, 1993 [PMID 8511292]
- 112.** Harris KG, Smith TP, Cragg AH, et al: Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 179:849, 1991 [PMID 2028004]
- 113.** Solomon R, Werner C, Mann D, et al: Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331:1416, 1994
- 114.** Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, et al: Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 45:1425, 1994 [PMID 8072255]
- 115.** Kurnik BRC, Singer F, Groh WC: Case report: dextran-induced acute anuric renal failure. *Am J Med Sci* 302:28, 1991
- 116.** Ries F, Klastersky J: Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 8:368, 1986 [PMID 3538860]
- 117.** Reed E, Jacob J: Carboplatin and renal dysfunction (letter). *Ann Intern Med* 110:409, 1989
- 118.** Schilsky RL, Anderson T: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 90:929, 1979 [PMID 375794]
- 119.** Lam M, Adelstein DJ: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis* 8:164, 1986 [PMID 3752072]
- 120.** Heyman SN, Rosen S, Silva P, et al: Protective action of glycine in cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int* 40:273, 1991 [PMID 1942775]

- 121.** Ozols RF, Corden BJ, Jacob J, et al: High-dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Intern Med* 100:19, 1984 [PMID 6197916]
- 122.** Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, et al: Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 97:845, 1982 [PMID 6890785]
- 123.** Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322:825, 1990 [PMID 2407958]
- 124.** Zager RA, Gamelin LM: Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 256:F446, 1989 [PMID 2923223]
- 125.** Zager RA: Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 60:619, 1989
- 126.** Zager RA: Myoglobin depletes renal adenine nucleotide pools in the presence and absence of shock. *Kidney Int* 39:111, 1991
- 127.** Nath KA, Balla J, Croatt AJ, et al: Heme protein-mediated renal injury: a protective role for 21-aminosteroids *in vitro* and *in vivo*. *Kidney Int* 47:592, 1995 [PMID 7723246]
- 128.** Wolfert AI, Oken DE: Glomerular hemodynamics in established glycerol-induced acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 84:1967, 1989 [PMID 2592568]
- 129.** Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 61:141, 1982
- 130.** Honda N: Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int* 23:888, 1983
- 131.** Valeriano-Marcet J, Kerr LD: Myonecrosis and myofibrosis as complications of sickle cell anemia. *Ann Intern Med* 115:99, 1991 [PMID 2058869]

- 132.** Guze BH, Baxter LR Jr: Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 313:163, 1985 [PMID 3892294]
- 133.** Roth D, Alarcon FJ, Fernandez JA, et al: Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med* 319:673, 1988 [PMID 3412385]
- 134.** Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al: Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 322:1098, 1990 [PMID 2320079]
- 135.** East C, Alivizatos PA, Grundy SM, et al: Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation (letter). *N Engl J Med* 318:47, 1988 [PMID 3275892]
- 136.** Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP: Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 264:71, 1990 [PMID 2355431]
- 137.** Corwin HL, Schreiber MJ, Fang LST: Low fractional excretion of sodium: occurrence with hemoglobinuric- and myoglobinuric-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 144:981, 1984
- 138.** Knochel JP: Hypophosphatemia and rhabdomyolysis (editorial). *Am J Med* 92:455, 1992
- 139.** Oh MS: Does serum creatinine rise faster in rhabdomyolysis? *Nephron* 63:255, 1993
- 140.** Ron D, Taitelman U, Michaelson M, et al: Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 144:277, 1984 [PMID 6696564]
- 141.** Akmal M, Bishop JE, Telfer N, et al: Hypocalcemia and hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis with and without acute renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 63:137, 1986
- 142.** Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR: The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure: interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Engl J Med* 305:117, 1981 [PMID 6894630]

- 143.** Lane JT, Boudreau RJ, Kinlaw WB: Disappearance of muscular calcium deposits during resolution of prolonged rhabdomyolysis-induced hypercalcemia. *Am J Med* 89:523, 1990 [PMID 2220885]

- 144.** Beck LH: Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 30:280, 1986

- 145.** Batuman V, Maesaka JK, Haddad B, et al: The role of lead in gout nephropathy. *N Engl J Med* 304:520, 1981 [PMID 6779160]

- 146.** Craswell PW, Price J, Boyle PD, et al: Chronic renal failure with gout: a marker of chronic lead poisoning. *Kidney Int* 26:319, 1984 [PMID 6439940]

- 147.** Batuman V, Landy E, Maesaka JK, et al: Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *N Engl J Med* 309:17, 1983 [PMID 6406892]

- 148.** Kjellstrand CM, Campbell DC II, von Hartitzsch B, et al: Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 133:349, 1974 [PMID 4283735]

- 149.** Hricik DE, Goldsmith GH: Uric acid nephrolithiasis and acute renal failure secondary to streptozotocin nephrotoxicity. *Am J Med* 84:153, 1988 [PMID 2827466]

- 150.** Kelton J, Kelley WN, Holmes EW: A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 138:612, 1978 [PMID 637642]

- 151.** Monballyu J, Zachee P, Verberckmoes R, et al: Transient acute renal failure due to tumor-lysis-induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol* 22:47, 1984 [PMID 6478662]

- 152.** Conger JD, Falk SA, Guggenheim SJ, et al: A micropuncture study of the early phase of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 58:681, 1976 [PMID 956394]

- 153.** Branch RA: Prevention of amphotericin B-induced renal impairment: a review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 148:2389, 1988
- 154.** Butler WT, Bennet JE, Alling DW, et al: Nephrotoxicity of amphotericin B: early and late effects in 81 patients. *Ann Intern Med* 61:175, 1964
- 155.** Barton CH, Pahl M, Vaziri ND, et al: Renal magnesium wasting associated with amphotericin B therapy. *Am J Med* 77:471, 1984 [PMID 6475987]
- 156.** Reines E, Gross PA: Cryptococcal meningitis: seven years of maintenance amphotericin therapy without progressive renal failure. *Am J Med* 85:591, 1988 [PMID 3177423]
- 157.** Heidemann HTH, Gerkens JF, Spickard WA, et al: Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med* 75:476, 1983
- 158.** Fisher MA, Talbot GH, Maislin G, et al: Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med* 87:547, 1989 [PMID 2816970]
- 159.** Blantz RC, Thomson SC, Peterson OW, et al: Physiologic adaptations of the tubuloglomerular feedback system. *Kidney Int* 38:577, 1990 [PMID 2232499]
- 160.** Cheng J-T, Witty RT, Robinson RR, et al: Amphotericin B nephrotoxicity: increased renal resistance and tubule permeability. *Kidney Int* 22:626, 1982
- 161.** Douglas JB, Healy JK: Nephrotoxic effects of amphotericin B, including renal tubular acidosis. *Am J Med* 46:154, 1969 [PMID 4951424]
- 162.** Gil FZ, Malnic G: Effect of amphotericin B on renal tubular acidification in the rat. *Pflugers Arch* 413:280, 1989 [PMID 2717375]
- 163.** Battle DC: Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30:546, 1986

- 164.** Tolins JP, Raij L: Chronic amphotericin B nephrotoxicity in the rat, protective effect of prophylactic salt loading. *Am J Kidney Dis* 11:313, 1988 [PMID 3354567]
- 165.** Sacks P, Fellner SK: Recurrent reversible acute renal failure from amphotericin. *Arch Intern Med* 147:593, 1987 [PMID 3827439]
- 166.** Lopez-Berestein G, Bodey GP, Fainstein V, et al: Treatment of systemic fungal infections with liposomal amphotericin B. *Arch Intern Med* 149:2533, 1989 [PMID 2818111]
- 167.** Sarosi GA: Nosocomial amphotericin B: current status (editorial). *Arch Intern Med* 149:2402, 1989
- 168.** Tolins JP, Raij L: Chronic amphotericin B nephrotoxicity in the rat: protective effect of calcium channel blockade. *J Am Soc Nephrol* 2:98, 1991 [PMID 1912413]
- 169.** Lachaal M, Venuto RC: Nephrotoxicity and hyperkalemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with pentamidine. *Am J Med* 87:260, 1989 [PMID 2773964]
- 170.** Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: a prospective, noncrossover study. *Ann Intern Med* 109:280, 1988 [PMID 3260759]
- 171.** Miller RF, Delany S, Semple SJ: Acute renal failure after nebulised pent amidine (letter). *Lancet* 1:1271, 1989 [PMID 2566818]
- 172.** Shah GM, Alvarado P, Kirschenbaum MA: Symptomatic hypocalcemia and hypomagnesemia with renal magnesium wasting associated with pentamidine therapy in a patient with AIDS. *Am J Med* 89:380, 1990 [PMID 2393042]
- 173.** Kleyman TR, Roberts C, Ling BN: A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: inhibition of distal nephron sodium transport. *Ann Intern Med* 122:103, 1995 [PMID 7992983]

174. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, et al: Acyclovir-induced renal failure: clinical course and histology. *Am J Med* 84:1067, 1988 [PMID 3376977]
175. Eck P, Silver SM, Clark EC: Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir (letter). *N Engl J Med* 325:1178, 1991 [PMID 1891032]
176. Sasson JP, Dratch PL, Shortsleeve MJ: Renal US findings in sulfadiazine-induced crystalluria. *Radiology* 185:739, 1992 [PMID 1438755]
177. Hein R, Brunkhorst R, Thon WF, et al: Symptomatic sulfadiazine crystalluria in AIDS patients: a report of two cases. *Clin Nephrol* 39:254, 1993 [PMID 8513601]
178. Pitman SW, Frei EI III: Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 61:695, 1977 [PMID 18282]
179. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, et al: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 25:679, 1990 [PMID 2351627]
180. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 331: 1675, 1994 [PMID 7969358]
181. Bjorck S, Svalander CT, Aurell M: Acute renal failure after analgesic drugs including paracetamol (acetaminophen). *Nephron* 49:45, 1988 [PMID 3380218]
182. Berns JS, Cohen RM, Stumacher RJ, et al: Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. *J Am Soc Nephrol* 1:1061, 1991 [PMID 1912406]
183. Skinner R, Pearson ADJ, Price L, et al: Nephrotoxicity after ifosfamide. *Arch Dis Child* 65:732, 1990
184. Zmlauski-Tucker MJ, Morris M, Springate J: Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde induces Fanconi syndrome in the perfused rat kidney (abstr). *J Am Soc Nephrol* 4:762, 1993
185. Sica DA, Gehr TWB: Triamterene and the kidney. *Nephron* 51:454, 1989 [PMID 2662034]

Figuras

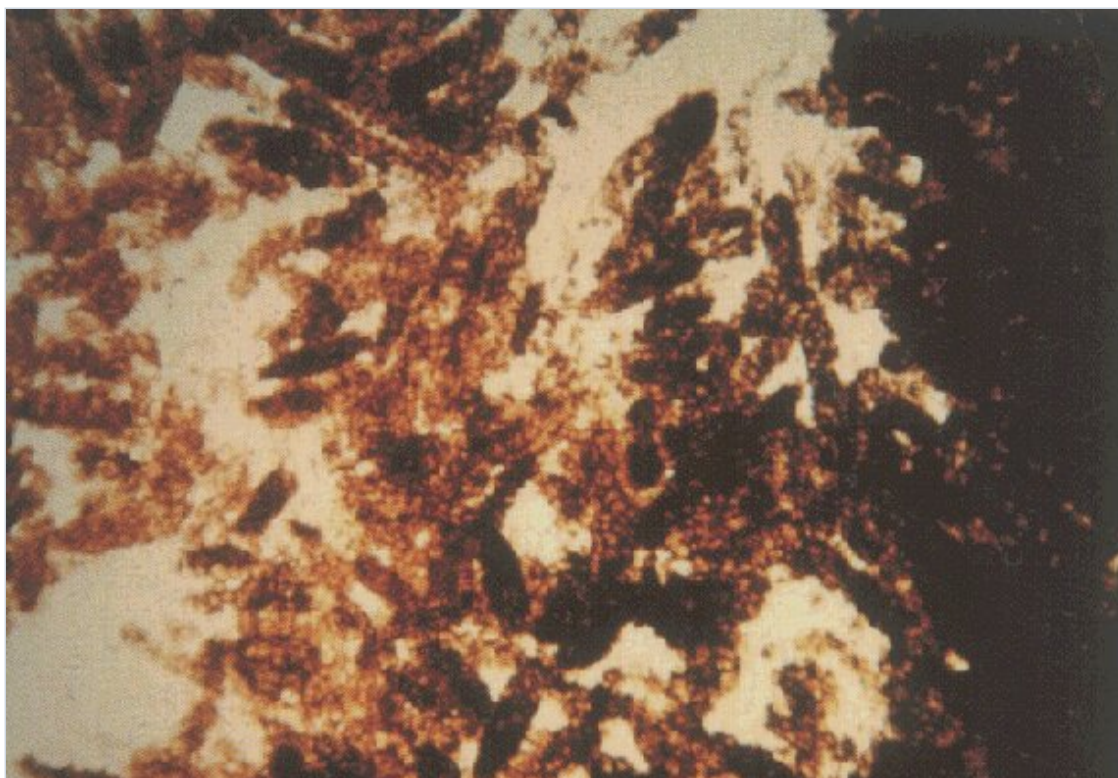


Figura 1 Cilindros granulares Microfotografía que demuestra cilindros granulares café-lodo característicos de la necrosis tubular aguda (NTA). La naturaleza granular de los cilindros probablemente refleja la presencia de elementos degenerados de las células tubulares y proteínas. También pueden observarse células tubulares libres y cilindros que contienen células tubulares intactas en algunos casos de NTA. Pueden encontrarse datos semejantes en pacientes con ictericia y síndrome hepatorenal, incluso en presencia de una función tubular intacta (i.e., $U Na < 10 \text{ mEq/L}$).

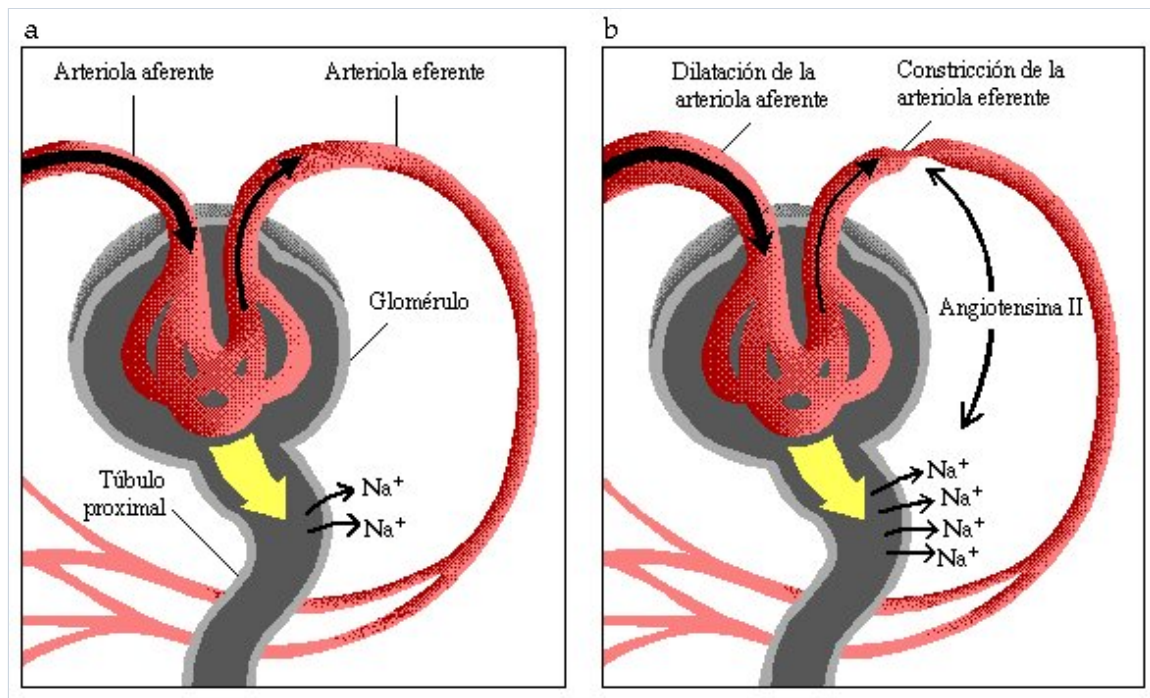


Figura 2 Flujo sanguíneo renal (a) El modelo muestra el patrón de circulación sanguínea en las arteriolas aferente y eferente, y la reabsorción de sodio en el túbulo proximal en un individuo con función renal normal. (b) Se muestra la respuesta renal de los capilares glomerulares y del túbulo proximal a la azoemia prerrenal. La dilatación de la arteriola aferente (causada en parte por prostaglandinas vasodilatadoras) permite mantener la perfusión glomerular a pesar de la disminución en la perfusión renal. Al mismo tiempo, la angiotensina II (liberada en respuesta a la hipovolemia) causa constricción de la arteriola eferente, aumentando la presión capilar glomerular y restableciendo la filtración glomerular hacia lo normal. Esta mayor ultrafiltración ocasiona disminución en la presión hidrostática y mayor presión oncótica en los capilares de los vasos rectos (extensiones de las arteriolas eferentes), fuerzas que favorecen la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal. El aumento en la angiotensina II estimula también la reabsorción de sodio por un efecto directo sobre las células del túbulo proximal.

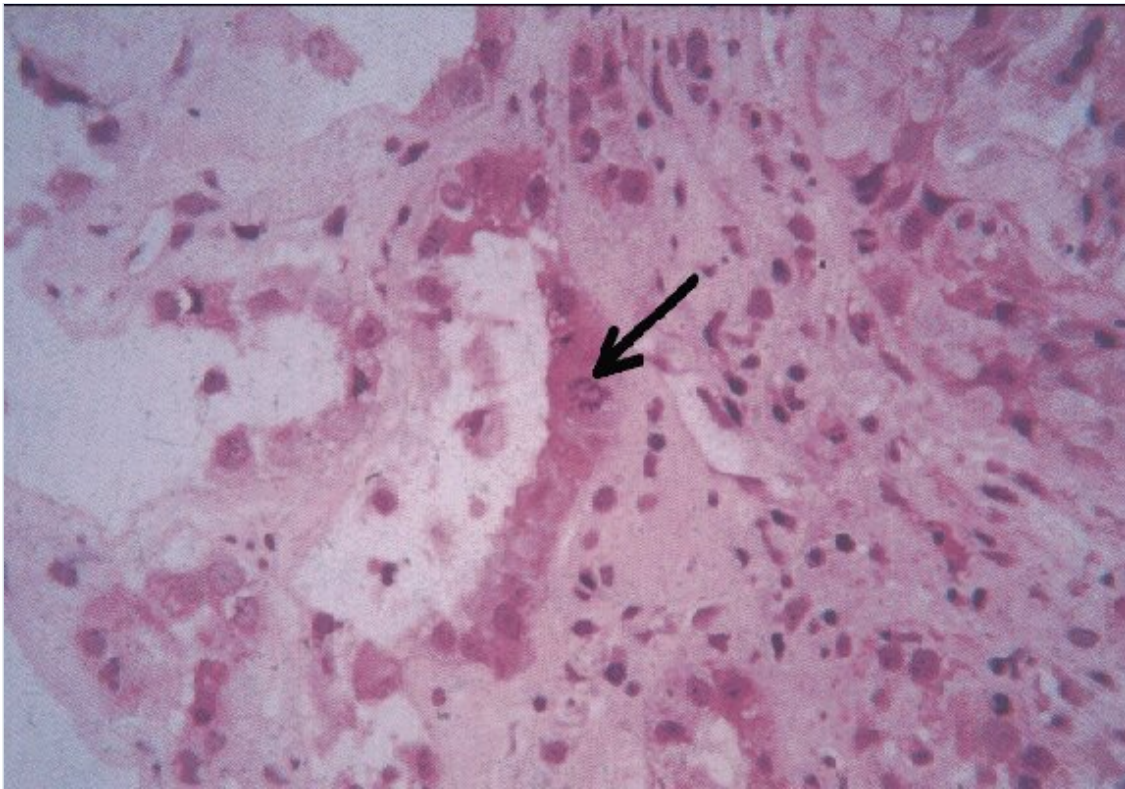


Figura 3a Necrosis tubular aguda: histología (a) Los datos histopatológicos en la NTA incluyen desprendimiento y pérdida de los núcleos de las células tubulares. En este ejemplo puede verse una figura mitótica (flecha), que indica el inicio de la regeneración. (b) En esta micrografía electrónica de un túbulo renal se han perdido células, dejando porciones desnudas en la membrana basal tubular (flechas). En estas áreas se altera la reabsorción de sodio, y puede ocurrir filtración retrógrada de creatinina.

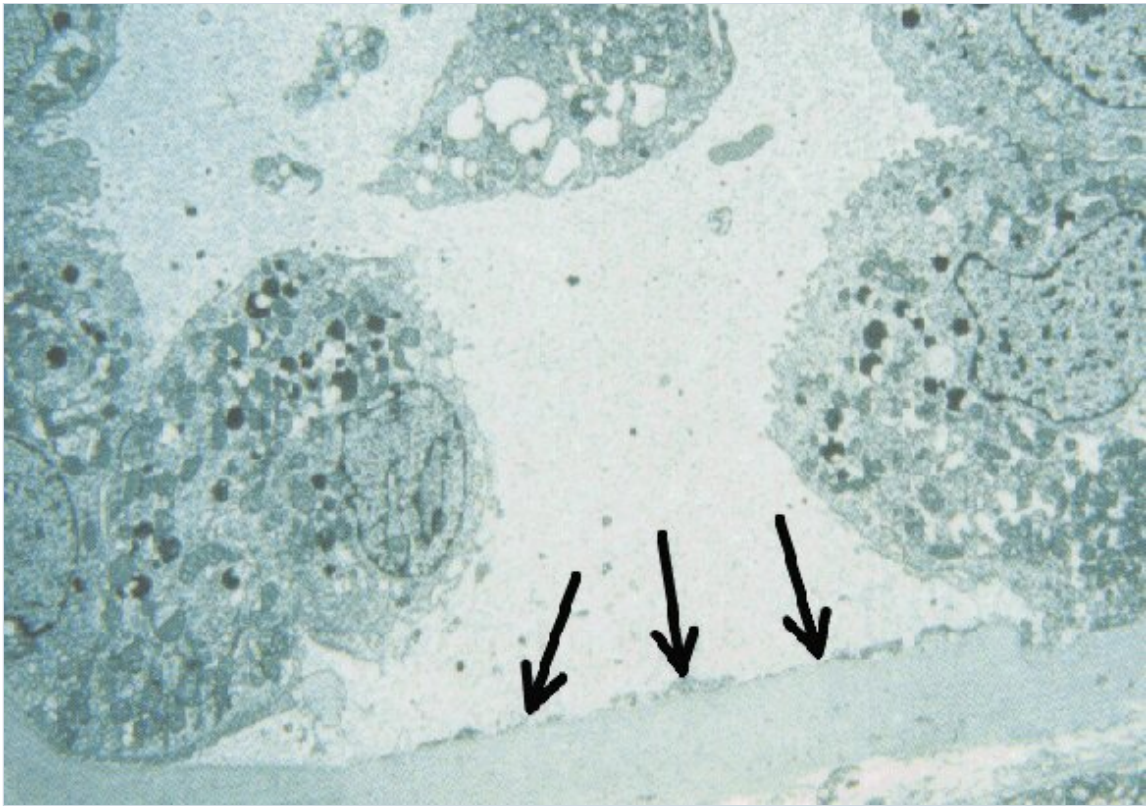


Figura 3b Necrosis tubular aguda: histología (a) Los datos histopatológicos en la NTA incluyen desprendimiento y pérdida de los núcleos de las células tubulares. En este ejemplo puede verse una figura mitótica (flecha), que indica el inicio de la regeneración. (b) En esta micrografía electrónica de un túbulo renal se han perdido células, dejando porciones desnudas en la membrana basal tubular (flechas). En estas áreas se altera la reabsorción de sodio, y puede ocurrir filtración retrógrada de creatinina.

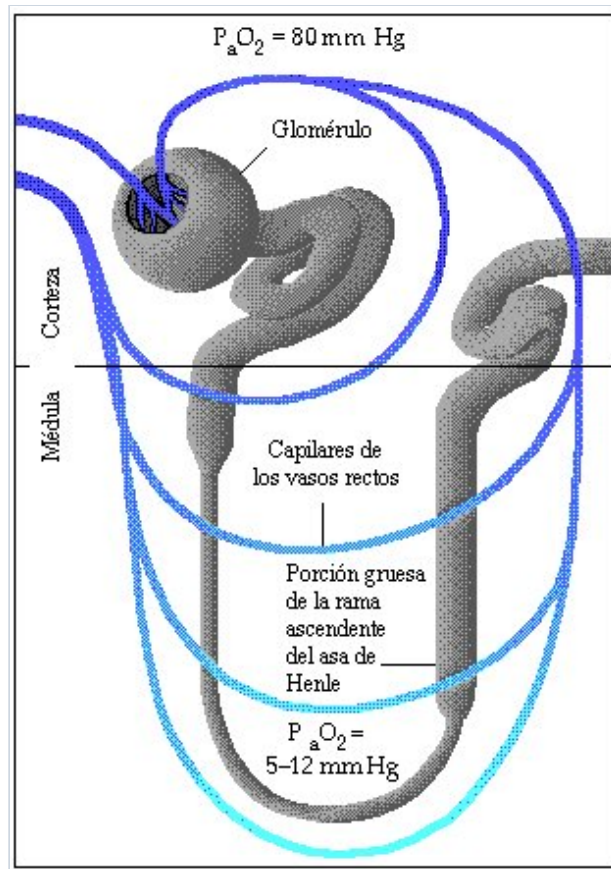


Figura 4 Difusión tubular de oxígeno Como resultado del mecanismo de contracorriente de difusión de oxígeno (O₂) de una zona de mayor concentración (azul oscuro) en la rama descendente de los capilares de los vasos rectos, a una zona de menor concentración (azul claro) en la primera porción de la rama ascendente de estos capilares, el contenido de oxígeno en los vasos rectos descendentes disminuye en forma progresiva. Al final, la PaO₂ en la porción de los capilares de los vasos rectos que nutren las células metabólicamente activas de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, cae hasta 5 a 12 mm Hg. El efecto neto de esto es que las células tubulares en esta región de la nefrona funcionan, en condiciones normales, en un ambiente de hipoxia grave, lo que las hace muy susceptibles a cualquier disminución en el aporte de oxígeno o aumento en los requerimientos energéticos.

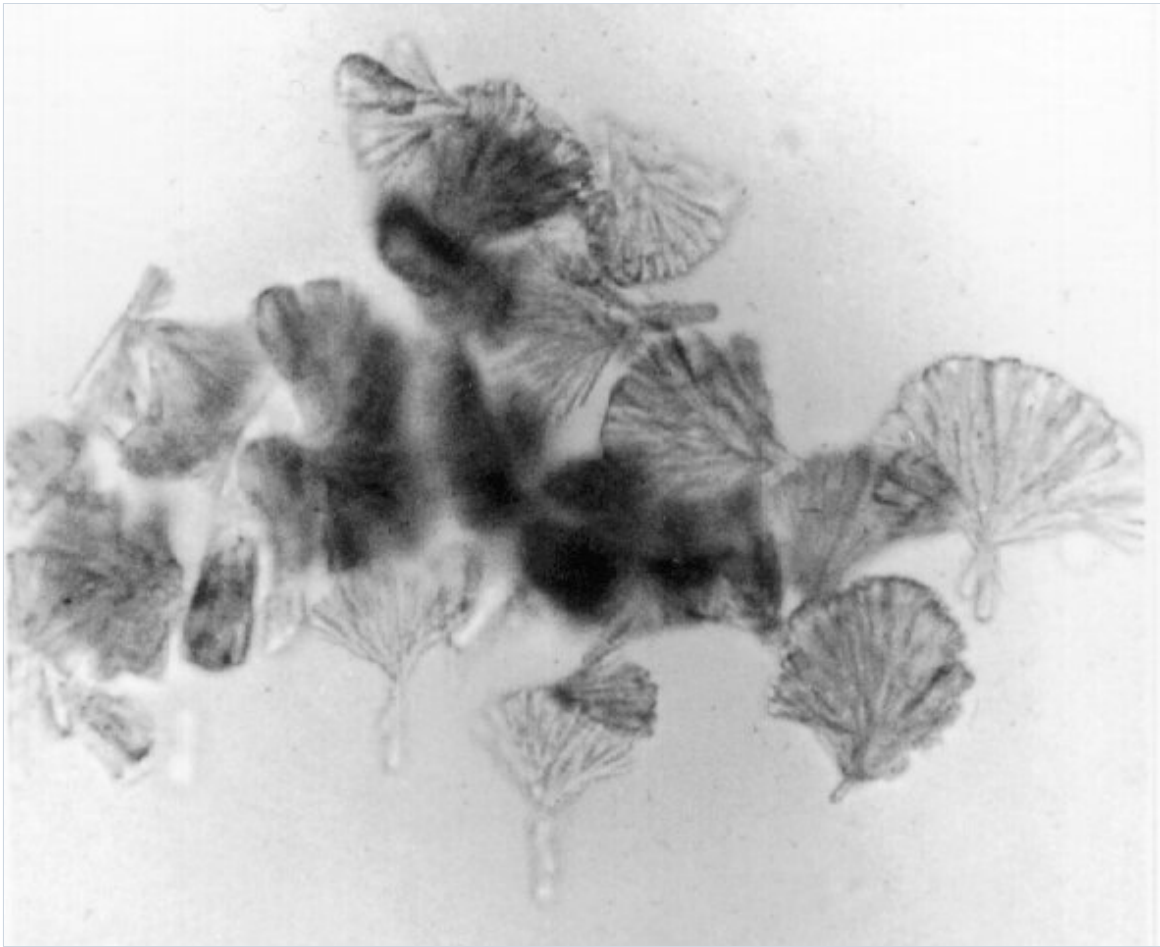


Figura 5 Nefrotoxicidad por sulfadiazina Se muestran los llamados cristales en 'choque de trigo' característicos de la nefrotoxicidad por sulfadiazina.

VII ENFERMEDADES VASCULARES DEL RIÑÓN

DR. ROBERT M. BLACK

Las enfermedades vasculares del riñón producen oclusión parcial o completa de los vasos de pequeño, mediano y gran calibre. Algunas de estas enfermedades, como la vasculitis, tienen una base inmunológica; en otros padecimientos, como la tromboembolia, participan mecanismos no inmunológicos. Las manifestaciones clínicas de estos trastornos son muy variables. Sin embargo, por lo general la función renal se afecta como resultado de la disminución del flujo sanguíneo renal. El diagnóstico se realiza correlacionando los antecedentes, los hallazgos de la exploración física y los datos de laboratorio con las alteraciones renales.

Complicaciones renales de la vasculitis sistémica

Un buen método para la clasificación de la vasculitis sistémica se basa en la extensión y el sitio de la afección vascular [ver *tabla 1*].¹ Este método es sobre todo útil porque se conoce poco sobre la etiología y patogenia de los diversos trastornos. Es importante distinguir entre estas enfermedades porque tienen una evolución y una respuesta al tratamiento diferentes.²

Tabla 1 Claificación de la vasculitis renal

Características	<i>Granulomatosis de Wegener</i>	<i>Poliarteritis</i>	<i>Vasculitis por Hipersensibilidad</i>
Vasos afectados	Arterias de pequeño y mediano calibre; formación de gramulomas en el aparato respiratorio	Arterias de pequeño y mediano calibre y, en ocasiones, arteriolas	Vasos pequeños, sobre todo vénulas poscapilares
Principales sitios de afección	Vías respiratorias superiores e inferiores y riñones	Cualquier órgano, incluyendo riñones, nervios periféricos y corazón	Piel (púrpura importante) y riñones
Subtipos	Forma clasica (afección renal y pulmonar) y forma localizada (afección solo del aparato respiratorio)	Poliarteritis nodosa clásica, forma microscópica, síndrome de Churg-Strauss y síndrome de sobreposición y enfermedad del suero	Púrpura de Henoch-Schonlein, crioglobulinemia mixta esencial y enfermedad del suero.
Tipo de lesión glomerular	Glomerulonefritis necrosante sin depósito de complejos inmunes demostrables	Glomerulonefritis necrosante sin depósito de complejos inmunes demostrables	Glomerulonefritis proliferativa con depósito de complejos inmunes
ANCA	Por lo general positivos (casi siempre pre c-ANCA)	Por lo general positivos (casi siempre pre c-ANCA)	Casi siempre negativos (a menos que exista síndrome de sobreposición)
Evolución y tratamiento	Mortal si no se trata; la administración de ciclofosfamida es el tratamiento inicial más eficaz.	Mortal si no se trata; en casos leves debe adminis trarse prednisona,pero cuando la enfermedad es grave o resistente a los esteroides debe administrar se ciclofosfamida	La recuperación espontánea es común; si existe enfermedad grave debe administrarse ciclofosfamida y prednisona. Debe considerarse interferón alfa en la crioglobulinemia mixta asociada con virus de la hepatitis C

c-ANCA anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos con patrón citoplasmático p-ANCA- anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

En los últimos años se han observado un grupo nuevo de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos citoplásmicos de los neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés, n. del t.) en pacientes con granulomatosis de Wegener y otras vasculitis relacionadas.^{3,4} Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo citoplasmáticos (c-ANCA) están dirigidos contra una enzima llamada proteinasa 3. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo perinucleares (p-ANCA) suelen estar dirigidos contra mieloperoxidasa o, con menos frecuencia, elastasa. En consecuencia, se observan dos diferentes patrones de inmunofluorescencia, la tinción citoplásmica y la tinción perinuclear, al incubar el suero del paciente con neutrófilos.

Es posible detectar ANCA en casi el 90 por ciento de los pacientes con granulomatosis de Wegener.⁴ En este caso los c-ANCA son los más comunes. También se encuentran ANCA en dos padecimientos relacionados con datos histológicos renales idénticos a los de la granulomatosis de Wegener: la poliarteritis microscópica y la glomerulonefritis necrosante (con medias lunas) rápidamente progresiva. Sin embargo, en estos dos padecimientos son más comunes los p-ANCA.

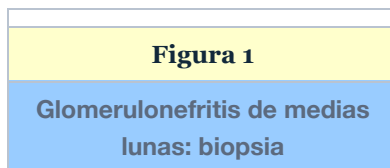
Muchos estudios sugieren que los títulos de ANCA en granulomatosis de Wegener y enfermedades relacionadas tienden a ser paralelos a la evolución clínica de la vasculitis, aumentando con la actividad de la enfermedad y disminuyendo con la remisión.⁴ Además, se ha observado un aumento en los títulos que puede preceder al inicio de una recidiva clínica en muchos pacientes.⁵ Sin embargo, a pesar de estas interesantes observaciones, no se ha demostrado el papel patogénico de los ANCA.

Si los ANCA favorecen el desarrollo de vasculitis, el mecanismo es incierto. Se ha observado que los neutrófilos normales sufren degranulación y producen radicales libres de oxígeno después de incubarse con ANCA;⁶ estos neutrófilos estimulados pueden dañar a las células endoteliales vasculares.⁷ Como alternativa, es posible que los ANCA inhiban la neutralización de enzimas polimorfonucleares después de su liberación de los neutrófilos, ocasionando así daño tisular por actividad enzimática no controlada.⁸

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis rara pero bien definida que afecta de manera característica el aparato respiratorio superior e inferior y los riñones, aunque

pueden afectarse casi todos los órganos. La lesión renal se caracteriza por granulonefritis necrosante, que suele acompañarse de la formación de medias lunas [ver *figura 1*]. Por lo general la tinción inmunofluorescente de los glomérulos y los vasos renales no muestra depósitos de complejos inmunes. Sin embargo, su ausencia no excluye la participación del sistema inmune, porque es posible que los ANCA dañen en forma directa a los vasos (ver antes).⁶ Los granulomas necrosantes, que a menudo se encuentran en el tejido del aparato respiratorio superior e inferior de individuos afectados, pueden observarse en pocas ocasiones en las muestras de biopsia renal.



La granulomatosis de Wegener se desarrolla con mayor frecuencia en los adultos de mediana edad, pero también puede observarse en pacientes más jóvenes.¹ En el momento del diagnóstico suelen existir manifestaciones clínicas de afección renal. El sedimento urinario característico muestra hematuria, cilindros eritrocitarios y proteinuria. Las concentraciones de creatinina plasmática y nitrógeno ureico de la sangre (BUN) suelen elevarse, lo que indica lesión renal considerable. Aunque se ha descrito una forma limitada de la granulomatosis de Wegener, caracterizada por afección respiratoria, pero no renal, en la mayoría de estos casos al final se desarrolla la enfermedad renal típica.

Los hallazgos de laboratorio pueden incluir anemia, leucocitosis y velocidad de sedimentación globular elevada, aunque no suelen ser diagnósticos. Por lo general, las concentraciones del complemento son normales y se detectan anticuerpos antinucleares, lo mismo que (como ya se mencionó) ANCA.

Por lo general se requiere de la biopsia del tejido para confirmar el diagnóstico. Es indispensable realizar una exploración cuidadosa de los senos del cráneo y la nasofaringe, en vista de que es posible encontrar lesiones vasculíticas en estas zonas, incluso en pacientes asintomáticos, y porque la toma de biopsia de las lesiones se efectúa con facilidad. Los hallazgos de la biopsia renal pueden ser muy sugestivos de granulomatosis de Wegener, aunque por lo general no son patognomónicos por dos razones. En primer lugar, en forma característica las muestras de tejido renal no presentan granulomas y en segundo lugar, también se observa glomerulonefritis necrosante focal con tinción inmunofluorescente negativa en pacientes con poliarteritis nodosa y como un trastorno idiopático en el que no puede identificarse vasculitis renal o extrarrenal.⁹ Sin embargo, algunos de los pacientes con glomerulonefritis con el tiempo desarrollan signos de granulomatosis de Wegener por lo que tal vez requieran modificaciones en el tratamiento.

Sin tratamiento, el pronóstico de los pacientes con granulomatosis de Wegener es muy malo, en vista de que hasta el 90 por ciento mueren en los primeros dos años después del inicio del padecimiento.^{1,10} Aunque en algunos pacientes la administración de esteroides produce mejoría clínica y en los resultados de laboratorio, esta respuesta suele ser temporal. Por el contrario, con el uso de fármacos citotóxicos pueden producirse remisiones prolongadas en la mayoría de los pacientes, sobre todo con la ciclofosfamida.^{1,11} Es muy importante el inicio temprano del tratamiento en vista de que la necrosis tisular no puede revertirse una vez que ocurra. Sin embargo, la aparición de insuficiencia renal lo bastante grave para requerir diálisis durante la fase aguda de la enfermedad no necesariamente impide el tratamiento agresivo, ya que la función renal puede mejorar lo suficiente para permitir la suspensión de la diálisis. El tratamiento debe continuarse durante uno a dos años después de la remisión en vista de que las recaídas son comunes y pueden ocasionar suficiente necrosis tisular para impedir la recuperación de la función renal.

En algunos pacientes se han usado tratamientos alternativos. La administración de trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de dosis doble dos veces al día) ha sido benéfica para un número pequeño de pacientes.^{12,13} Al parecer es más eficaz en pacientes con síntomas sistémicos leves y enfermedad que se limita a las vías respiratorias superiores. El papel de este agente combinado en la granulomatosis de Wegener debe definirse aún en un número mayor de pacientes.

Existen también publicaciones no controladas y preliminares que sugieren que la inmunoglobulina intravenosa puede ser útil en la granulomatosis de Wegener y en otras formas de vasculitis sistémica.¹⁴ No se conoce aún el mecanismo de acción.^{14,15}

Un estudio abierto indica que el methotrexate en dosis bajas puede ser útil en pacientes seleccionados,¹⁶ alcanzándose la remisión en casi el 70 por ciento de los pacientes, aunque se requieren más estudios antes de que pueda recomendarse el uso habitual de este medicamento.

No es rara la progresión a insuficiencia renal, que puede ser causada por recidivas de la vasculitis o por glomeruloesclerosis progresiva por cicatrización de las lesiones glomerular y vascular iniciales. Con menos frecuencia se ha observado glomerulonefritis de novo, como nefropatía por IgA.¹⁷

La experiencia con el trasplante renal en la granulomatosis de Wegener es limitada. Reportes aislados indican que tanto las manifestaciones renales como extrarrenales pueden recurrir después del trasplante,¹⁸⁻²⁰ asociándose con títulos altos de ANCA en plasma.²¹ El riesgo de recaídas puede ser mayor en pacientes que solo reciben prednisona y azatioprina, comparando con pacientes tratados con ciclosporina.²⁰ El aumentar la dosis de prednisona no suele ser útil. Por otro lado, la sustitución de la azatioprina por ciclofosfamida o el

cambio a ciclosporina suele causar la remisión de las alteraciones clínicas, en forma semejante a lo que se observa en la enfermedad primaria.¹⁸⁻²⁰

POLIARTERITIS NODOSA Y SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Se han descrito cuatro formas de poliarteritis nodosa, también conocida como periarteritis nodosa. Estos trastornos pueden estar relacionados entre sí y con la granulomatosis de Wegener; por lo menos en algunos pacientes con estos padecimientos se han detectado ANCA.⁴

1. Poliarteritis nodosa clásica, que afecta las arterias musculares de pequeño y mediano calibre y ocasiona la formación de aneurismas.

2. Poliarteritis nodosa microscópica, que afecta vasos más pequeños que la poliarteritis nodosa clásica.

3. Síndrome de Churg-Strauss, que se caracteriza por la formación de granulomas extravasculares e infiltración eosinofílica en arterias y vénulas.

4. Síndrome de sobreposición, compuesto por signos y síntomas característicos de más de una forma de poliarteritis nodosa.

Las manifestaciones clínicas para diferenciar estos trastornos se revisan en otro capítulo. La mayoría de los pacientes tienen síntomas sistémicos inespecíficos, que pueden incluir fiebre, pérdida de peso, artralgias, polineuropatía asimétrica (mononeuritis múltiple) o anorexia. La afección del aparato respiratorio es menos común en la poliarteritis nodosa clásica y microscópica que en la granulomatosis de Wegener. Sin embargo, en el síndrome de Churg-Strauss la enfermedad pulmonar es común, sobre todo el broncoespasmo, aunque la afección renal y pulmonar no siempre se desarrollan al mismo tiempo. La cardiopatía también es más común en el síndrome de Churg-Strauss que en las otras formas de poliarteritis nodosa.

La hipertensión arterial resultante de la vasculitis renal es común en la poliarteritis nodosa clásica y en ocasiones se manifiesta como hipertensión maligna. Por el contrario, la presión arterial en pacientes con poliarteritis nodosa microscópica es normal a menos que la función renal esté muy afectada. La causa de esta diferencia no se ha determinado, aunque puede estar relacionada con el tamaño de los vasos afectados. En la forma clásica, la inflamación de las arterias de mayor calibre puede causar isquemia distal, lo que ocasiona la activación del sistema renina-angiotensina. La poliarteritis nodosa microscópica se acompaña de inflamación de los capilares glomerulares, por lo que es menos probable que active este sistema.²²

Las manifestaciones de la afección renal varían en las diferentes formas de poliarteritis nodosa. La forma microscópica a menudo se caracteriza por un sedimento urinario activo con eritrocitos, cilindros eritrocitarios y proteinuria. Estos hallazgos son resultado de la glomerulonefritis necrosante segmentaria focal. Es posible que las lesiones observadas en la biopsia renal no puedan distinguirse de las lesiones de la granulomatosis de Wegener [ver figura 1]. La poliarteritis nodosa clásica puede mostrar un patrón diferente a la forma microscópica de la enfermedad. En vista de que la forma clásica afecta las arterias renales de mayor calibre más que los vasos pequeños que irrigan los glomérulos, es posible no observar necrosis del ovillo glomerular; como consecuencia, en algunas ocasiones el sedimento urinario es normal, ya que la reducción de la velocidad de filtración glomerular se debe sobre todo a la disminución de la perfusión glomerular y no a inflamación. La lesión renal suele ser menos grave en el síndrome de Churg-Strauss que en otras variantes de la poliarteritis nodosa.²³

El diagnóstico de poliarteritis nodosa se basa en los antecedentes clínicos, los hallazgos de la exploración física y en el tipo de afección de los órganos. En casos raros pueden palparse aneurismas en los vasos superficiales. Las observaciones preliminares sugieren que existe más posibilidad de encontrar ANCA positivos en la forma microscópica que en la poliarteritis nodosa clásica. La frecuencia con la que se observan estos anticuerpos en el síndrome de Churg-Strauss se desconoce, pero también se han detectado.

Al igual que en la granulomatosis de Wegener, por lo general es necesario el diagnóstico histológico.²⁴ Si el examen clínico y los estudios de conducción sugieren afección nerviosa, está indicada la biopsia del nervio sural. Por otra parte, la angiografía celiaca y renal es casi diagnóstica de poliarteritis nodosa clásica si demuestra la presencia de microaneurismas y estenosis segmentaria e irregular en los vasos de mayor calibre, además de disminución progresiva y oclusión de las arterias intrarrenales de menor calibre.

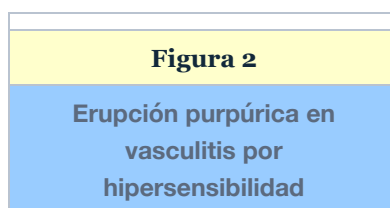
El pronóstico global de la poliarteritis nodosa sin tratamiento es malo. La supervivencia a un año en pacientes con la forma clásica de la enfermedad es alrededor del 50 por ciento, y la supervivencia a cinco años es del 13 por ciento.²⁵ El pronóstico de la variante microscópica puede ser un poco mejor, aunque la supervivencia a largo plazo en pacientes con este trastorno también es limitada sin un tratamiento eficaz.

El tratamiento con esteroides puede ser eficaz en algunos individuos. Algunos pacientes con poliarteritis nodosa, incluyendo los que no responden a los esteroides, han tenido remisiones prolongadas con el uso de ciclofosfamida.^{1,26} Es importante resaltar que el tratamiento puede mejorar la función renal, incluso en pacientes que presentan insuficiencia renal avanzada y que requieren diálisis. Por consiguiente, la gravedad inicial del padecimiento no impide proporcionar un tratamiento eficaz, aunque la respuesta inicial puede ser seguida por el desarrollo tardío de aterosclerosis si la resolución de las lesiones ocasiona estenosis progresiva de la luz de los vasos. En los pacientes que responden debe

continuarse el tratamiento de mantenimiento durante uno a dos años después de la remisión para disminuir el riesgo de recaídas.

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La vasculitis por hipersensibilidad se caracteriza por inflamación de los vasos sanguíneos pequeños como las arteriolas, los capilares y, sobre todo, las vénulas poscapilares.²⁷ Los cambios inflamatorios son muy notables en la piel, donde existe infiltración considerable de neutrófilos alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis, hemorragia local y edema. Este cuadro histológico recibe el nombre de vasculitis leucocitoclástica que se manifiesta como exantema purpúrico palpable [ver figura 2]. El exantema casi siempre es el principal signo de esta enfermedad.



Las tres principales variantes de la vasculitis por hipersensibilidad que afectan al riñón son la púrpura de Henoch-Schönlein, la crioglobulinemia mixta esencial y la enfermedad del suero. Con menos frecuencia, se observa vasculitis por hipersensibilidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico, síndrome de sobreposición de poliarteritis nodosa u otros padecimientos más raros.

Púrpura de Henoch-Schönlein

La púrpura de Henoch-Schönlein se caracteriza por la tétrada clásica de dolor abdominal, exantema cutáneo purpúrico, artritis o artralgias y afección renal. Es más común en niños, aunque también ocurre en adultos.²⁸ Las lesiones cutáneas, que son más marcadas en las superficies extensoras y en declive, se observan en prácticamente todos los pacientes, aunque pueden no existir durante el examen inicial.²⁹

La afección renal es común y suele ser evidente en los primeros días o meses después del inicio de los síntomas. El examen general de orina muestra de manera característica hematuria microscópica o macroscópica, además de cilindros eritrocitarios y proteinuria. En la mayoría de los pacientes la concentración de creatinina plasmática es normal o sólo ligeramente elevada al inicio de la enfermedad. Sin embargo, puede existir afección renal más importante, caracterizada por proteinuria en rango nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal.

Los cambios característicos en el riñón son idénticos a los que se observan en la nefropatía por IgA. Existe expansión del mesangio glomerular por depósitos de IgA, que puede detectarse por medio de tinción inmunofluorescente. En los casos de afección renal grave puede haber formación de medias lunas.

El diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein por lo general es evidente por las manifestaciones clínicas clásicas. La biopsia renal no suele ser necesaria. Cuando el diagnóstico es dudoso, la biopsia tanto de la piel afectada como de la sana pueden mostrar depósitos de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos, y de esta forma se evita la necesidad de la biopsia renal, que implica un riesgo mayor.^{27,30}

En general, las manifestaciones clínicas de los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein desaparecen de manera espontánea, aunque pueden recurrir los episodios de púrpura o glomerulonefritis. No existe una relación constante entre la recurrencia de la enfermedad y el pronóstico, o entre la gravedad de la glomerulonefritis y la de las manifestaciones extrarrenales. Más bien, el grado de afección renal es el factor más importante del pronóstico a largo plazo. Los pacientes con síndrome nefrótico e insuficiencia renal tienen el mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal progresiva.

Existen pocas evidencias de que el tratamiento convencional con esteroides o ciclofosfamida tenga efectos favorables sobre la enfermedad cutánea o la nefropatía.³¹ Estos medicamentos no parecen reducir la frecuencia de las recaídas ni tampoco modificar la duración de la actividad de la enfermedad. A pesar de ello, suele administrarse un esquema que consiste en pulsos intravenosos de metilprednisolona, seguido de prednisona oral y ciclofosfamida, y en ocasiones de plasmaféresis, en los pacientes con riesgo alto, insuficiencia renal aguda y glomerulonefritis con medias lunas.^{1,31} Este esquema tiene por objeto revertir el proceso inflamatorio, como el infiltrado por macrófagos, más que el depósito de IgA en sí.

Estudios no controlados sugieren que la dapsona puede ser útil para disminuir la severidad y duración de las lesiones cutáneas en pacientes con vasculitis leucocitoclásticas.³² Sin embargo, su eficacia en pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein no se ha estudiado.

El trasplante renal puede tener éxito en los pocos pacientes que progresan hasta la enfermedad renal terminal. Es común el depósito recurrente de IgA en el mesangio del riñón trasplantado, aunque la enfermedad es subclínica en la mayoría de los pacientes.¹⁸ En menos del 15 por ciento de estos enfermos se observa hematuria, proteinuria y púrpura.^{33,34}

Crioglobulinemia mixta

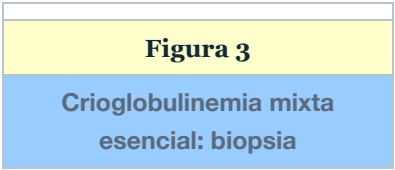
Las crioglobulinas son anticuerpos que se precipitan con la temperatura fría y se disuelven al exponerlos de nuevo al calor. En la crioglobulinemia mixta esencial, prototipo de este

trastorno, las crioglobulinas contienen tanto una IgG policlonal como un factor reumatoide IgM monoclonal dirigido contra la IgG.

Aunque se ha implicado al virus de Epstein-Barr y al virus de la hepatitis B como estímulos antigénicos en algunos casos, estudios recientes sugieren que la infección por virus de la hepatitis C (VHC) es la causa subyacente más común.^{35,36} A pesar de este dato, existen pocas evidencias de hepatitis activa en el momento de la presentación del paciente.

Los síntomas de la crioglobulinemia mixta suelen ser inespecíficos. La fatiga y las artralgias son muy comunes. Los hallazgos que más sugieren el diagnóstico incluyen exantema purpúrico palpable, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, mononeuritis y fenómeno de Raynaud. Por lo general existe hipocomplementemia, a diferencia de las concentraciones normales del complemento que se observan en los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein.

Ocurre afección renal en el 30 a 60 por ciento de los pacientes.³⁷ En estos casos la biopsia renal muestra en forma característica proliferación difusa del endotelio y de las células mesangiales, un patrón indicativo de glomerulonefritis membranoproliferativa. Resulta de particular importancia el hallazgo frecuente de trombos intraluminales compuestos de crioglobulinas precipitadas [ver figura 3].



Debe pensarse en el diagnóstico de crioglobulinemia mixta en cualquier persona con exantema purpúrico palpable, sobre todo si el exantema se presenta en la superficies extensoras o los glúteos y se acompaña de hipocomplementemia y afección renal.^{37,38} Las pruebas de funcionamiento hepático por lo común son normales, sobre todo si la infección viral incitante ha sido crónica. El diagnóstico se confirma por la demostración de crioglobulinas circulantes. En la crioglobulinemia mixta, la inmunolectroforesis sérica revela un título alto de crioglobulinas mixtas IgM-IgG (o, en algunos casos, un título alto de IgM-IgA) con un componente monoclonal. En muchos individuos existen anticuerpos contra el VHC. La biopsia renal debe reservarse para los pacientes con enfermedad progresiva o en los que el diagnóstico está en duda.

El pronóstico de la enfermedad renal en la crioglobulinemia mixta es variable. Alrededor de la tercera parte de los pacientes presenta remisión parcial o completa, mientras que el resto tiene un curso lentamente progresivo que puede complicarse por exacerbaciones periódicas.³⁷⁻³⁹

En el pasado la quimioterapia agresiva se reservaba para los pacientes con crioglobulinemia mixta y enfermedad aguda grave manifestada por un nivel de crioglobulinas en aumento, insuficiencia renal progresiva, necrosis distal o neuropatía avanzada. En estos casos se ha usado plasmaféresis para eliminar las crioglobulinas circulantes junto con esteroides y ciclofosfamida para evitar la formación de más anticuerpos.^{1,37,38,40} El plasma reinfundido durante la plasmaféresis debe calentarse para evitar la precipitación de las crioglobulinas circulantes. Por lo general este esquema permite estabilizar la función renal, aunque la muerte por vasculitis activa sigue siendo un gran problema.³⁸

En contraste, con el uso de quimioterapia y plasmaféresis, existen evidencias en un número cada vez mayor de pacientes con crioglobulinemia mixta sobre que el interferón alfa puede reducir las concentraciones circulantes de crioglobulinas e inducir remisión clínica.^{36,41,42} Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes ocurren recaídas al suspender el tratamiento.^{36,43} A pesar de estas observaciones, el interferón alfa puede ser el tratamiento inicial de elección en pacientes con crioglobulinemia mixta, en especial porque los títulos de VHC pueden aumentar después del tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida.

Enfermedad del suero

La enfermedad del suero a menudo es ocasionada por la administración de medicamentos, incluyendo penicilinas, derivados de sulfonamidas y difenihidantoína, que parecen actuar como haptenos y estimular una respuesta inmune. También puede observarse en presencia de algunas infecciones, como la hepatitis B.⁴⁴ Las manifestaciones iniciales típicas incluyen fiebre, exantema, artralgias y linfadenopatía. En la mayoría de los casos el exantema es urticariano. En algunas ocasiones existe edema. Los síntomas aparecen en forma característica en un periodo de siete a 10 días después del contacto con el antígeno. En algunos pacientes puede haber hipocomplementemia.

La afección renal se manifiesta por alteraciones en el examen general de orina caracterizadas por proteinuria, eritrocitos y cilindros celulares. La insuficiencia renal aguda es rara, pero puede ocurrir, sobre todo con la exposición prolongada al antígeno. En este caso la biopsia renal muestra la típica glomerulonefritis por complejos inmunes con proliferación celular difusa y depósitos de IgG y del componente C3 del complemento en las paredes de los capilares glomerulares.

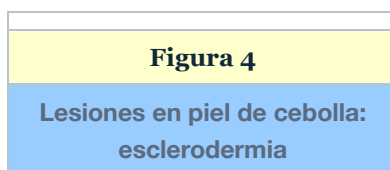
Existen pocas pruebas de que el tratamiento inmunosupresor con esteroides o agentes citotóxicos como la ciclofosfamida eviten el desarrollo o modifiquen la evolución de este trastorno. La eliminación del agente estimulante suele dar como resultado la resolución inmediata de los signos y síntomas en algunos días o semanas.

Existen varias vasculitis que en algunas ocasiones se acompañan de afección renal importante incluyendo la vasculitis urticariana con hipocomplementemia, la vasculitis reumatoide y la policondritis recidivante. La vasculitis de vasos grandes, como la arteritis de la temporal o la arteritis de Takayasu, pueden afectar las arterias renales principales, pero no suelen producir lesiones en los vasos intrarrenales pequeños.^{45,46}

Complicaciones renales de la esclerodermia

La esclerodermia es una enfermedad poco frecuente caracterizada por cambios notables en la piel y evidencias de afección multisistémica, por lo general de los pulmones, el aparato digestivo, el corazón y los riñones. Se observa con mayor frecuencia en mujeres, con inicio entre los 20 y 50 años de edad. Las manifestaciones de la enfermedad son principalmente causadas por la isquemia secundaria a las lesiones vasculares o por el aumento local en el acúmulo de colágena.

La afección renal en la esclerodermia se caracteriza por lesiones arteriales obstructivas que afectan sobre todo a las arterias interlobulares. También es común el engrosamiento concéntrico (llamado en capas de cebolla) de la pared vascular, que es resultado de la proliferación de las células de músculo liso en la capa media, que después se desplazan hacia la íntima [ver figura 4]. Estas alteraciones histológicas son similares a las lesiones observadas en la hipertensión maligna y en los síndromes urémico-hemolíticos [ver adelante, Síndromes urémico-hemolíticos].



En cerca del 20 al 25 por ciento de los pacientes con esclerodermia se observa afección renal importante. La complicación renal más grave es la crisis renal esclerodérmica, que se caracteriza por la aparición súbita de insuficiencia renal aguda. Por lo general el sedimento urinario sólo muestra proteinuria leve y algunas células o cilindros. Estos hallazgos reflejan el origen no inflamatorio de la enfermedad vascular. En casos raros puede haber hematuria ocasionada por necrosis glomerular isquémica o por hemorragia de las hemangiomas localizados en el aparato urinario. Si no se trata, la crisis renal esclerodérmica progresa hasta la insuficiencia renal avanzada en un periodo de uno a dos meses.

La crisis renal esclerodérmica casi siempre se desarrolla en los primeros cuatro años después del inicio de las manifestaciones extrarrenales, sin embargo, en pocas ocasiones es la manifestación inicial de la escleroderma.^{47,48} En la mayoría de los pacientes se observan

elevaciones importantes de la presión arterial como resultado de la activación del sistema renina-angiotensina por la isquemia. Sin embargo, la presencia de hipertensión leve o el aumento en la actividad de la renina plasmática no indican necesariamente que los pacientes con esclerodermia con el tiempo desarrollarán esta complicación. Por otra parte, el desarrollo simultáneo de hipertensión mediada por angiotensina parece ser un factor secundario en la patogenia de la esclerodermia renal, en vista de que en ocasiones la insuficiencia renal aguda no se acompaña de hipertensión arterial.⁴⁹

El diagnóstico de la crisis renal esclerodérmica suele ser evidente por los antecedentes y la exploración física. En algunas ocasiones la insuficiencia renal aguda es la manifestación inicial. En presencia de insuficiencia renal aguda, deben excluirse otros padecimientos con características similares, incluyendo la hipertensión maligna, los síndromes urémicos-hemolíticos y la vasculitis sistémica (v.gr., poliarteritis nodosa). El antecedente de fenómeno de Raynaud y alteraciones cutáneas, como telangiectasias y capilares periungueales tortuosos y muy dilatados, indica la presencia de esclerodermia.

Aparecen anticuerpos antinucleares hasta en el 90 por ciento de los pacientes con esclerodermia. En más del 85 por ciento de los casos es posible identificar el antígeno contra el que se dirigen estos anticuerpos.⁵⁰

La insuficiencia renal representa cerca del 40 por ciento de las muertes por esclerodermia. El resto de la mortalidad se debe a insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca o complicaciones gastrointestinales isquémicas, como la perforación visceral. Aunque el tratamiento para las complicaciones extrarrenales de la esclerodermia es limitado, el control de la hipertensión en pacientes con crisis renal esclerodérmica puede alterar en forma notable la evolución. El tratamiento antihipertensivo eficaz puede disminuir de manera considerable la incidencia de insuficiencia renal si se inicia antes que aparezcan lesiones vasculares irreversibles.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes con esclerodermia.⁵¹ Los inhibidores de la ECA disminuyen la presión arterial en hasta el 90 por ciento de los pacientes al revertir la vasoconstricción inducida por la angiotensina II. Estudios preliminares sugieren también que estos agentes pueden mejorar la evolución de los pacientes en crisis renales normotensas.⁵²

No se conoce del todo porqué los inhibidores de la ECA son muchos más eficaces que otros antihipertensivos para mejorar la evolución renal en la esclerodermia.⁵³ Sin embargo, debe recordarse que casi la mitad de los pacientes con crisis renal esclerodérmica progresan hasta la insuficiencia renal terminal.⁵¹

La enfermedad renal por esclerodermia consiste esencialmente en una estenosis de la

arteria renal bilateral. Por lo tanto, es posible que la concentración plasmática de creatinina aumente en algunos pacientes por una reducción en la resistencia arteriolar eferente inducida por el inhibidor de la ECA, con menor presión intraglomerular consecuente.

Los enfermos que progresan hasta insuficiencia renal terminal pueden dializarse en forma satisfactoria, aunque a veces se presentan algunos problemas. Por ejemplo, la hemodiálisis puede resultar difícil si existen pocas vías de acceso vascular como resultado de la enfermedad vascular periférica. Este problema puede evitarse con la diálisis peritoneal, aunque la depuración peritoneal a menudo es baja en la esclerodermia como consecuencia de la alteración en el flujo sanguíneo peritoneal. Además, la depuración peritoneal puede disminuir con el descenso de la temperatura ambiente; por consiguiente, suele ser menor durante los meses de invierno.⁵⁴

Existe poca experiencia con el trasplante renal en la esclerodermia, y éste suele estar limitado por la gravedad de las manifestaciones extrarrenales.^{55,56} Se ha calculado que la tasa de recurrencia es de alrededor del 20 por ciento.^{56,57} Los pacientes trasplantados tienden a seguir una evolución agresiva, semejante a la de la enfermedad renal primaria aguda. La frecuencia exacta de recurrencia es difícil de valorar porque los cambios histológicos primarios inducidos por la esclerodermia (engrosamiento mucoide de la íntima de las arterias interlobulares y necrosis fibrinoide de las arteriolas glomerulares) pueden ser difíciles de distinguir del rechazo vascular agudo o crónico.

Síndromes urémico-hemolíticos

Los síndromes urémico-hemolíticos son un grupo de padecimientos poco frecuentes con manifestaciones clínicas que se traslapan y que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y grados variables de insuficiencia renal. La oclusión de arterias y arteriolas por trombos de plaquetas y fibrina desempeña una función importante en las manifestaciones clínicas de estos trastornos. Existen tres tipos de síndrome urémico-hemolítico: la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico-hemolítico infantil y el síndrome urémico-hemolítico del adulto. Todos varían un poco en el cuadro clínico; sin embargo, tienen muchas características en común.⁵⁸ Por ejemplo, los cambios histológicos en el riñón son similares en los tres síndromes. Los pacientes en la fase aguda presentan oclusión de arterias pequeñas, arteriolas y capilares glomerulares por trombos de plaquetas y fibrina [ver figura 5]. Los pacientes con una evolución más subaguda y crónica desarrollan lesiones obstructivas prominentes en las arterias interlobulares; las lesiones se caracterizan por engrosamiento concéntrico en capas de cebolla, similares a los cambios observados en la esclerodermia o la hipertensión maligna [ver figura 4].

Figura 5
Púrpura trombocitopénica trombótica: daño renal

Los síndromes urémicos-hemolíticos parecen ser trastornos aislados del consumo de plaquetas. No se conoce bien por qué ocurre consumo de plaquetas en niños y adultos con síndrome urémico-hemolítico o con púrpura trombocitopénica trombótica, pero se han sugerido tres hipótesis principales, cada una de las cuales puede explicar el trastorno en pacientes seleccionados. Una hipótesis sugiere que en algunos casos existe aumento en el nivel sanguíneo de un factor agregador de plaquetas.^{59,60} Se han postulado diferentes sustancias como factor agregador, y éstos pueden variar en los distintos pacientes.⁶⁰⁻⁶⁴ De acuerdo con la segunda hipótesis, es posible que exista menor nivel circulante de un inhibidor normal de la agregación plaquetaria, lo que explica tanto la formación de trombos plaquetarios como la remisión ocasional de la enfermedad después de la infusión de plasma.⁶⁴ No es claro si esta alteración es causada por niveles deficientes de IgG en algunos pacientes.⁶⁵ La tercera hipótesis sugiere que la activación plaquetaria puede ser una respuesta secundaria al daño endotelial. Por ejemplo, este podría explicar el desarrollo de síndrome urémico-hemolítico en algunos pacientes que reciben ciclosporina.⁶⁶

Un factor pronóstico importante es el sitio principal de afección renal, en vista de que pueden predominar las lesiones glomerulares o las arteriales.⁶⁷ En los niños pequeños con síndrome urémico-hemolítico, el glomérulo es el principal sitio afectado, y es común la recuperación espontánea. Por el contrario, los adultos tienen lesiones sobre todo en las arterias, aunque también puede ocurrir daño glomerular. Este tipo de síndrome se acompaña de hipertensión más grave y menor incidencia de recuperación espontánea.

El cuadro clínico de los tres tipos de síndrome urémico-hemolítico varía. La púrpura trombocitopénica trombótica afecta sobre todo a mujeres entre los 10 y 50 años de edad. Se caracteriza por cinco manifestaciones: fiebre, trombocitopenia (a menudo acompañada de púrpura), alteraciones neurológicas focales, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal.⁶⁸ Suele comenzar como una enfermedad gripal, pero finalmente progresa hasta la púrpura trombocitopénica trombótica que produce lesiones purpúricas en la piel y síntomas neurológicos.

Tabla 2 Causas del síndrome urémico - hemolítico	
<i>Etimología</i>	<i>Comentarios</i>
Diarrea	Una verocitotoxina (o toxina semejante a la Shiga) liberada por <i>Escherichia coli</i> (en especial el tipo O157:H7) u otras bacterias en la mayoría de los pacientes ^{66,77}
Cáncer	Adenocarcinoma del aparato digestivo, páncreas o prostata ¹⁶⁴
Quimioterapia	Mitomicina, combinación de bleomicina y cisplatino, y radioterapia y quimioterapia en dosis altas antes del trasplante de medula ósea ^{71,165}
Anticoagulante lúpico	Puede ocurrir en ausencia de lupus eritematoso sistémico ^{166,167}
Embarazo y anticonceptivos que contengan estrógenos	Puede complicarse por cardiomiopatía, con mayor mortalidad ^{168,169}
Medicamentos contra rechazo	Ciclosporina, tacrolimus(FK506), y anticuerpos monoclonales (v.gr., OKT3) ¹⁷⁰⁻¹⁷³
Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	La mortalidad a seis meses tiende a ser alta por complicaciones relacionadas al VIH, incluso con el tratamiento exitoso del síndrome urémico-hemolítico. ^{73, 74}
Infección por neumococos	Muy raro ¹⁷⁴
Ticlopidina	En ocasiones puede causar síndrome urémico-hemolítico, pero también se ha usado como tratamiento ¹⁷⁵
Quinina	La insuficiencia renal aguda puede ser causada también por nefritis intersticial ¹⁷⁶

El síndrome urémico-hemolítico infantil comienza de manera característica después de un episodio de gastroenteritis viral o bacteriana. La diarrea suele ser sanguinolenta. La presencia de una verocitotoxina, similar a la toxina Shiga, secretada por *Escherichia coli* (sobre todo el serotipo O157:H7) o por otras bacterias, parece relacionarse con el desarrollo del síndrome urémico-hemolítico en muchos de estos pacientes. ^{66,69,70} Por lo general la insuficiencia renal es más grave que en la púrpura trombocitopénica trombótica, y ocurre anuria hasta en el 50 por ciento de los casos. Asimismo, la hipertensión arterial es común.

El síndrome urémico-hemolítico del adulto a menudo es idiopático, aunque en algunas ocasiones pueden identificarse trastornos primarios. Por ejemplo, este síndrome se ha relacionado con el embarazo, sobre todo durante el periodo posparto, y en este caso el anticoagulante lúpico puede desempeñar una función patogénica importante. También se ha asociado con el uso de anticonceptivos orales que contienen estrógenos, con los adenocarcinomas mucinosos del aparato gastrointestinal, páncreas y próstata, con la quimioterapia con mitomicina C o la combinación de bleomicina y cisplatino, y con la administración de ciclosporina. Puede ocurrir un cuadro previo de gastroenteritis similar al observado en la forma infantil del síndrome, aunque no es común.

Las características de los tres tipos de síndrome urémico-hemolítico pueden confundirse, en vista de que es posible que tengan una causa común. Por ejemplo, en un estudio realizado en cinco pacientes tratados con bleomicina y cisplatino, tres presentaron manifestaciones comunes del síndrome urémico-hemolítico (esto es, insuficiencia renal grave sin disfunción neurológica), mientras los otros dos pacientes tuvieron síntomas típicos de púrpura trombocitopénica trombótica.⁷¹

El examen del sedimento urinario en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica en ocasiones muestra eritrocitos y cilindros eritrocitarios. Por el contrario, el examen general de orina en niños y adultos con síndrome urémico-hemolítico suele ser normal, tal vez porque este trastorno se caracteriza por disfunción renal más grave, y porque la oliguria o la anuria pueden disminuir la excreción urinaria de eritrocitos. Sin embargo, es importante resaltar que el examen general de orina no es específico para diferenciar un tipo de síndrome urémico-hemolítico de otro.

El diagnóstico del síndrome urémico-hemolítico se sugiere con base en los hallazgos clínicos y por las condiciones generales. En la mayoría de los pacientes, no existen datos de coagulación intravascular diseminada en vista de que este trastorno se acompaña de consumo aislado de plaquetas; el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial suelen ser normales. Por lo general, las concentraciones de complemento son normales, aunque se ha informado hipocomplementemia en algunos niños con síndrome urémico-hemolítico; por lo tanto, este hallazgo no excluye el diagnóstico.⁷²

El objetivo del tratamiento en los síndromes urémico-hemolíticos consiste en revertir el consumo aislado de plaquetas que es responsable tanto de la necrosis isquémica (por la formación de trombos) como de la hemorragia (por la trombocitopenia). Puede intentarse el uso de infusiones de plasma, intercambio plasmático y otras modalidades.⁷³⁻⁷⁸

La eficacia del tratamiento se ha evaluado mejor en la púrpura trombocitopénica trombótica. Los resultados de estudios recientes extensos^{75,77} sugieren que la plasmaféresis más el intercambio plasmático con plasma fresco congelado son más eficaces que la

infusión aislada de plasma. Sin embargo, durante estos estudios los pacientes tratados con intercambio plasmático recibieron alrededor de tres veces la cantidad de plasma que los pacientes tratados solo con infusión de plasma. Por lo tanto, el beneficio aparente del intercambio plasmático puede ser resultado de la infusión de más plasma fresco congelado y no de la remoción de alguna sustancia tóxica.

El intercambio de plasma se realiza diario hasta que se normaliza la cuenta plaquetaria y cesa la hemoólisis, en promedio este proceso requiere de siete a ocho intercambios.^{75,77} Desde el punto de vista clínico, los síntomas neurológicos tienden a abatirse primero (a los dos a tres días), después se reduce la concentración de deshidrogenasa láctica y la cuenta de plaquetas comienza a aumentar para el quinto día. Se observa estabilización o mejoría de la función renal alrededor del séptimo día.

Los pacientes con enfermedad muy leve pueden responder a dosis altas de prednisona sola (200 mg/día),⁷⁷ aunque debe considerarse realizar intercambio plasmático si no existe aumento en la cuenta plaquetaria 48 horas después. Los agentes antiplaquetarios como la aspirina y el dipiridamol no son eficaces cuando se administran en forma aislada.⁷⁹ Pueden tener algún beneficio cuando se agregan a la plasmaféresis.⁷⁴

Son comunes las recaídas, sobre todo durante los primeros 30 a 60 días, pero en ocasiones hasta años después.^{77,78,80} Por lo general es eficaz repetir el recambio plasmático.⁸⁰

Es necesario hacer énfasis en dos posibles complicaciones de la transfusión de plaquetas. Los agentes antiplaquetarios pueden inducir hemorragia en algunos pacientes,⁷⁹ y las transfusiones de plaquetas pueden causar empeoramiento de los síntomas neurológicos o síntomas nuevos e insuficiencia renal aguda, al parecer por formación de trombos nuevos o expansión de los mismos cuando se consumen las plaquetas infundidas.^{82,83}

Aunque la mayoría de los niños con síndrome urémico-hemolítico posdiarreico tienen una recuperación clínica completa,^{84,85} el seguimiento a largo plazo suele revelar evidencia de daño renal irreversible, manifestado por proteinuria, hipertensión o insuficiencia renal. Estos datos ocurren en hasta una tercera parte de los niños con enfermedad inicial prolongada, definida por anuria durante más de ocho días u oliguria por más de 15 días.^{84,85}

También existen niños que no se recuperan en forma espontánea del episodio agudo. Los factores pronósticos malos incluyen ausencia del antecedente de gastroenteritis, no mejoría en dos semanas y enfermedad recurrente o familiar.^{86,87} Existen reportes anecdóticos de tratamiento exitoso en niños con enfermedad fulminante por medio de infusiones e intercambio de plasma.^{74,86}

Complicaciones renales en el embarazo: preeclampsia e hipertensión inducida por el

embarazo

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO

De manera característica la presión arterial disminuye al inicio de la gestación, y durante el segundo trimestre del embarazo por lo general se encuentra 10 mmHg por abajo del valor basal, con cifras promedio de 105/60 mm Hg^{88,89} Los factores responsable de la caída en la resistencia vascular sistémica no se conocen del todo, pero parece que la menor respuesta a la acción presora de la angiotensina II y de la epinefrina es un factor importante.⁹⁰ Al final de la gestación, estos cambios disminuyen en forma gradual y la presión arterial se normaliza.

También ocurre reducción del tono del músculo liso en los sistemas colectores renales y en los ureteros, lo que causa un cuadro radiológico que puede confundirse con obstrucción de las vías urinarias.⁸⁸ La importancia de este cambio durante el embarazo normal es que es más probable que la bacteriuria asintomática provoque infección de las vías urinarias bajas o pielonefritis.⁸⁸

El flujo plasmático renal y la velocidad de filtración glomerular (VFG) aumentan al principio del embarazo. El aumento en la VFG alcanza alrededor de un 40 a 50 por ciento sobre los niveles basales hacia el final del primer trimestre.⁹¹ Se observa una reducción concomitante en la concentración plasmática de creatinina, por lo que una concentración de 0.8 mg/dl (que se considera normal fuera del embarazo) puede representar nefropatía subyacente. La VFG regresa a los niveles previos al embarazo durante los primeros tres meses después del alumbramiento.⁹¹

Ocurre hiponatremia leve durante el embarazo normal, y la concentración plasmática de sodio disminuye alrededor de 5 mEq/L. Este cambio en la osmolaridad plasmática es resultado de un ajuste en el osmostato hipotalámico, quizá inducido por la mayor liberación de gonadotrofina coriónica humana durante el embarazo.^{92,93} Los intentos para corregir la hiponatremia son tanto innecesarios (porque el cambio es leve y no causa síntomas) como ineficaces. La concentración plasmática de sodio aumenta en forma espontánea a los niveles previos al embarazo durante el primer o segundo mes posparto.^{94,95}

Aunque existe cierta actividad excesiva de la hormona antidiurética (HAD) durante el embarazo normal, la liberación de vasopresinas por parte de la placenta causa un mayor metabolismo de la HAD.^{95,96} Este cambio no es importante desde el punto de vista clínico en la mayoría de las mujeres, aunque algunas desarrollan poliuria sintomática.⁹⁶⁻⁹⁸ La mayor diuresis en estos casos suele ser resistente a la administración de HAD nativa (vasopresina) por su rápido catabolismo. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con diabetes insípida inducida por el embarazo responden a la 1-desamino-8-D-arginina vasopresina, un análogo

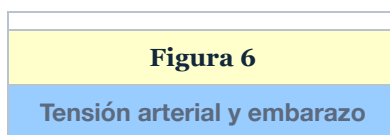
de HAD que es menos sensible a la vasopresinasa.⁹⁶ En pocos pacientes el desarrollo de poliuria se retrasa hasta el momento del parto o incluso uno a dos días después, quizá por actividad prolongada de la vasopresinasa derivada de la placenta.

También es frecuente observar durante el embarazo hiperventilación persistente que causa una reducción modesta en la presión de bióxido de carbono (P_{CO_2}). Esta alcalosis respiratoria crónica parece deberse a estimulación directa del centro respiratorio por la progesterona.⁹⁹

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Ocurre preeclampsia en el cinco al 10 porciento de todos los embarazos, aunque es más común durante el último trimestre del primer embarazo. En general, ésta se caracteriza por la aparición gradual de hipertensión, proteinuria y edema después de la vigésima semana de gestación. Puede progresar hasta la fase convulsiva llamada eclampsia. Es importante hacer énfasis en que ninguno de estos hallazgos por sí sólo es diagnóstico de preeclampsia. Por ejemplo, el edema es común en el embarazo normal, en parte como resultado de la compresión de la vena cava inferior por el crecimiento uterino. Además, en pacientes con embarazo molar la preeclampsia puede observarse antes de la vigésima semana de gestación, a menudo durante el primer trimestre.

La patogenia de la preeclampsia no se conoce con claridad. La primera alteración patológica ocurre en la circulación uteroplacentaria y se caracteriza por menor dilatación de las arterias espirales.^{100,101} La isquemia uterina resultante, que también puede ser consecuencia de enfermedades vasculares primarias, es seguida de alteraciones en el metabolismo de las prostaglandinas, activación intravascular del sistema de la coagulación y mayor respuesta a los agentes presores [ver figura 6]. Es posible que el daño a la célula endotelial, inducido por un factor liberado por la placenta isquémica, tenga un papel importante en la génesis de estos cambios.¹⁰⁰



Los factores inmunológicos también parecen ser importantes en la patogenia de la preeclampsia. Se ha propuesto que el desarrollo de preeclampsia puede reflejar un estado de inmunoprotección inadecuado o alterado del tejido fetoplacentario. En mujeres que utilizaban métodos anticonceptivos que evitaban el contacto con el espermatozoides y el líquido seminal (v.gr., preservativo y diafragma) se observó un aumento en la incidencia de preeclampsia 2.4 veces mayor que en las mujeres que usaban otro tipo de anticonceptivos

(anticonceptivos orales).¹⁰² Este hallazgo sugiere que el contacto con los antígenos paternos en el semen antes del embarazo puede hacer posible el desarrollo de anticuerpos que permitan bloquear una respuesta inmune subsecuente dirigida contra el tejido del feto o la placenta. En apoyo de esta hipótesis está el hecho de que la preeclampsia es más común en los primeros embarazos y en mujeres que tienen un embarazo posterior, pero con diferente pareja.¹⁰³

Los principales cambios patológicos en el riñón ocurren en los glomérulos. Al examen con microscopio de luz se observa edema de las células endoteliales con el consiguiente estrechamiento u obliteración de la luz de los capilares glomerulares. En la mayoría de los pacientes con preeclampsia las alteraciones renales patológicas comienzan a desaparecer poco después del parto, y de manera característica la histología renal se normaliza al cabo de dos a tres semanas.¹⁰⁴ Sin embargo, puede no haber mejoría rápida si existen lesiones renales más graves y depósitos extensos de plaquetas y fibrina.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

El cuadro clínico de la preeclampsia es variable. La mayoría de las veces la presión arterial comienza a aumentar en forma gradual después de la vigésima semana de gestación. Clásicamente la presión arterial es superior a 140/90 mm Hg en el tercer trimestre, sobre todo durante el último mes del embarazo. En la mayoría de las pacientes con preeclampsia, además de la hipertensión arterial, existe edema y proteinuria. La excreción urinaria de proteínas aumenta en forma progresiva, a menudo alcanzando un nivel en rango nefrótico de más de 3.5 g/día, aunque el sedimento urinario suele ser casi normal, ya que contiene algunos eritrocitos o leucocitos. A pesar de todo, es raro que exista reducción importante de la función renal; la concentración de creatinina plasmática aumenta solo en 0.2 a 0.3 mg/dl, a menos que ocurra coagulación intravenosa diseminada con necrosis cortical bilateral u otro trastorno (como el síndrome de HELLP, ver adelante).

En pacientes con una enfermedad más grave pueden observarse otras manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas comunes incluyen cefalea, alteraciones visuales e hiperactividad de los reflejos osteotendinosos. El dolor epigástrico o subcostal derecho también es común, y es ocasionado por distensión de la cápsula hepática por edema o hemorragia del hígado. En algunas pacientes puede observarse el desarrollo del síndrome de HELLP (hemólisis con un frotis microangiocítico, enzimas hepáticas elevadas y una cuenta de plaquetas bajas). Estos hallazgos pueden indicar isquemia hepática producida por obstrucción vascular. La aparición de convulsiones se considera criterio diagnóstico de eclampsia.

El diagnóstico de preeclampsia se sospecha por el desarrollo de hipertensión y proteinuria en mujeres primigrávidas, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo. La presencia de estos signos al inicio de la gestación o el desarrollo de uno u otro en mujeres multigrávidas

sugiere un trastorno primario como hipertensión arterial esencial, nefropatía primaria, diabetes mellitus o mola hidatiforme.¹⁰⁵ En un grupo numeroso de pacientes, el diagnóstico clínico de preeclampsia pudo confirmarse por biopsia renal posparto en el 85 por ciento de las mujeres primigrávidas, pero solo en el 38 por ciento de las multigrávidas, la mayoría de las cuales tenían nefrosclerosis benigna u otra nefropatía primaria.¹⁰⁶

Diferencias entre la preeclampsia y otras causas de hipertensión arterial del embarazo

Se considera que existe hipertensión arterial durante el embarazo si la presión arterial es mayor de 140/90 mm Hg. Es importante reconocer que una presión arterial de 120/80 mm Hg, que sería considerada normal en mujeres no embarazadas, puede ser alta durante el embarazo. Por lo tanto, todas las pacientes deben evaluarse en forma individual y los valores de la presión arterial compararse con las mediciones registradas antes y durante las primeras fases del embarazo.

En las mujeres embarazadas deben considerarse tres causas importantes de hipertensión arterial. En primer lugar, la hipertensión del embarazo puede ser ocasionada por preeclampsia. En segundo lugar, el aumento de la presión arterial durante la gestación puede indicar una tendencia hipertensiva subyacente. Por último, en algunas mujeres, la hipertensión arterial gestacional tardía o transitoria es una complicación aislada, que desaparece después del parto.

Cuando no existe el antecedente de hipertensión arterial, puede resultar difícil diferenciar la preeclampsia de la hipertensión esencial crónica por la disminución característica de la presión arterial en el segundo trimestre de la gestación. Por consiguiente, las pacientes con hipertensión crónica previa pero no diagnosticada pueden tener una presión arterial que se encuentre en el rango normal cuando son atendidas por primera vez por el médico. A medida que la presión aumenta durante el tercer trimestre, pueden ser útiles los siguientes datos para determinar el diagnóstico: edad de la paciente, número de embarazo, grado de excreción urinaria de proteínas y calcio, y concentración de ácido úrico en plasma [ver *tabla 3*].

Tabla 3 Características de la preeclampsia y la hipertensión esencial del embarazo

<i>Características clínicas</i>	<i>Preeclampsia</i>	<i>Hipertensión esencial</i>
Edad	A menudo menores de 20 años	Con frecuencia en mayores de 30 años
Embarazos previos	Con mayor frecuencia primigrávidas	Por lo general multigrávidas
Antecedentes de hipertensión	No	Ocasional
Proteinuria	Presente	Ausente
Uratos en plasma	>5.5 mg/dl	<5.5 mg/dl
Calcio en orina de 24 horas	<100 mg/día	>200 mg/día
Presión arterial posparto	Suele ser normal después de 1-3 meses	Por lo general persiste la hipertensión
Riesgo de hipertensión crónica	Similar al riesgo de las pacientes que no desarrollan preeclampsia	Alto

En ocasiones se observa aparición de hipertensión leve aislada durante el tercer trimestre del embarazo sin la presencia de proteinuria coexistente. Este hallazgo parece tener pocos efectos adversos en la madre y el feto, aunque en algunas pacientes puede ser un indicador del desarrollo futuro de hipertensión esencial.

Diferencia entre la preeclampsia y la nefropatía primaria

La preeclampsia es el tipo más común de nefropatía que ocurre en las últimas etapas del embarazo. Por lo general, puede diferenciarse con facilidad de otras causas de nefropatía durante el embarazo porque estos trastornos a menudo se acompañan de una reducción moderada o grave en la velocidad de filtración glomerular y de proteinuria leve o ausente.

La insuficiencia renal aguda puede presentarse en cualquier etapa del embarazo como resultado de diversos trastornos [ver tabla 4], pero rara vez es secundaria a preeclampsia. Las principales causas de insuficiencia renal aguda en la primera mitad del embarazo incluyen la necrosis tubular aguda ocasionada por un aborto séptico y el daño prerrenal por hiperemesis gravídica. Al final del embarazo o durante el periodo posparto, la insuficiencia

renal aguda puede ser producida por preeclampsia o por algunos de los síndromes urémico-hemofílicos [ver antes, Síndromes urémico-hemolíticos]; en estos casos varias características distinguen la preeclampsia del síndrome urémico-hemofílico posparto [ver tabla 5]. La insuficiencia renal aguda también puede ser causada por necrosis tubular aguda o necrosis cortical renal en pacientes con desprendimiento de placenta o placenta previa. El hígado graso agudo del embarazo es una complicación poco común, pero se acompaña de insuficiencia renal aguda hasta en el 60 por ciento de las pacientes y disminuye de manera característica la función renal por el desarrollo de necrosis tubular aguda o por la reducción de la perfusión renal.¹⁰⁷

Tabla 4 Causas principales de insuficiencia renal aguda en el embarazo	
Primera mitad	Necrosis tubular aguda por aborto séptico Enfermedad prerrenal por hiperemesis gravídica
Segunda mitad	Preeclampsia Necrosis tubular aguda o necrosis de la corteza renal producidas por desprendimiento de placenta, placenta previa o hígado graso del embarazo Síndrome urémico-hemolítico posparto Obstrucción del aparato urinario

Tabla 5 Diferencias entre la preeclampsia y el síndrome urémico hemolítico

Características	Preeclampsia	Síndrome urémico- hemolítico posparto
Incidencia	Relativamente común	Raro
Periodo de presentación	Tercer trimestre o, en raras ocasiones, después del parto	Días o meses después de un parto aparentemente normal
Pruebas de coagulación	Tiempos de protombina y tromboplasina parcial prolongados	Los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial suelen ser normales, aunque pueden estar prolongados en pacientes con anticoagulante lúpico
Recuperación espontánea	Frecuente	Rara

La obstrucción del aparato urinario es otra causa posible de insuficiencia renal durante las últimas etapas del embarazo. La relajación del músculo liso ureteral, mediada en parte por los defectos de las prostaglandinas y por la presión ejercida sobre los ureteros por el útero, produce cierta dilatación del sistema caliceal durante la gestación normal. Esta hidronefrosis considerada funcional puede detectarse por ultrasonografía renal, y no es diagnóstica de obstrucción de las vías urinarias como causa de la insuficiencia renal en este caso. Sin embargo, rara vez el útero puede ocasionar suficiente obstrucción como para producir disminución de la velocidad de filtración glomerular.¹⁰⁸ La normalización de la función renal con el decúbito lateral y su alteración con el decúbito supino debe sugerir la posibilidad de este diagnóstico.

TRATAMIENTO

La preeclampsia no tratada se asocia con una incidencia alta de muertes fetales y neonatales. En pacientes que progresan hasta la preeclampsia grave o la eclampsia, la mortalidad materna se incrementa, sobre todo por la hemorragia cerebral. El tratamiento definitivo requiere la extracción del feto y la placenta. La única razón para retrasar el nacimiento en pacientes con diagnóstico de preeclampsia es la evidencia de inmadurez fetal. En este caso, puede utilizarse reposo en cama en decúbito lateral y administración de fármacos antihipertensivos (si la presión arterial diastólica es mayor de 95 a 100 mm Hg) hasta que la interrupción del embarazo se lleve a cabo con seguridad, siempre que no

existan otras alteraciones que pongan en peligro la vida de la madre, como hipertensión de difícil control, trastornos visuales, convulsiones, síndrome de HELLP o coagulación intravascular deseminada.

La hipertensión leve aislada que aparece durante el tercer trimestre de la gestación no suele requerir la interrupción inmediata del embarazo. Aunque se desconoce el grado mínimo de elevación de la presión arterial que puede lesionar al feto, es raro que ocurran efectos adversos por la hipertensión leve en pacientes que no desarrollan preeclampsia.¹⁰⁹

Los datos sobre el tratamiento de la hipertensión crónica durante el embarazo son incompletos. La disminución notable de la presión arterial materna producida por el tratamiento puede afectar el flujo sanguíneo uteroplacentario, comprometiendo de este modo la viabilidad del feto. Por el contrario, cuando la presión arterial diastólica de la paciente es mayor de 84 mm Hg, la mortalidad perinatal aumenta.¹¹⁰ A pesar de estos problemas, es conveniente comenzar el tratamiento en mujeres con hipertensión crónica si la presión arterial diastólica es mayor de 90 a 95 mm Hg.¹¹¹ Asimismo, la presión arterial diastólica por arriba de 100 a 110 mm Hg, ya sea aguda o crónica, debe tratarse para reducir el riesgo de hemorragia intracerebral materna. Es importante hacer énfasis en que estas recomendaciones son una guía y que el grado de presión arterial en el que se debe iniciar la administración de medicamentos no se conoce con claridad. Por otra parte, las pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo antes del embarazo deben continuarlo durante toda la gestación. Como regla general, independientemente del esquema terapéutico utilizado antes del embarazo, este deberá continuarse, con excepción de los fármacos en que se ha demostrado un efecto adverso en la viabilidad del feto (ver adelante).

Una vez que se ha tomado la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico, deben administrarse sólo los medicamentos antihipertensivos que se consideran seguros en el embarazo, como metildopa, betabloqueadores e hidralacina. Los diuréticos por lo general deben evitarse, en vista de que la preeclampsia tiende a acompañarse de un volumen plasmático bajo, por lo que una mayor disminución del volumen plasmático pudiera exacerbar la isquemia placentaria. Se han usado con éxito bloqueadores de los canales del calcio en hipertensión inducida por el embarazo, pero su toxicidad potencial para el feto se ha estudiado durante un tiempo más breve que la de otros agentes.^{112,113}

Por el contrario, datos obtenidos en animales y humanos sugieren que la administración de inhibidores de la ECA o nitroprusiato se relaciona con mayor riesgo para el feto. Al parecer aumenta la incidencia de parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte fetal en las pacientes tratadas con estos medicamentos durante el embarazo.^{114,115} Se ha descrito una fetopatía caracterizada por hipotensión, hipoplasia pulmonar, displasia tubular renal e hipocalvaria asociada al uso de inhibidores de la ECA.¹¹⁶ En algunos fetos ha ocurrido reducción importante en la VFG, causando oliguria, oligohidramnios y, por la menor cantidad de líquido amniótico, alteraciones traumáticas del desarrollo.^{117,118} Como resultado de estos

hallazgos, está contraindicada la administración de inhibidores de la ECA durante el embarazo.¹¹⁴ Aunque el riesgo fetal por los inhibidores de la ECA parece ser mayor durante el segundo y tercer trimestres, estos agentes deben suspenderse en cuanto se sospeche o confirme un embarazo.

El nitroprusiato se ha asociado con toxicidad por cianuro tanto en la paciente como en el producto. No debe usarse durante el embarazo a menos que las otras alternativas sean ineficaces.

El tratamiento ideal de la preeclampsia consiste en prevenirla. Las alteraciones frecuentes en el metabolismo de los prostanoïdes y en la función plaquetaria han provocado la realización de estudios aleatorios que evalúan los efectos de la aspirina en dosis bajas (60 a 150 mg/día) en mujeres con mayor riesgo de preeclampsia.¹¹⁹⁻¹²⁴ En los estudios iniciales, el riesgo relativo de hipertensión inducida por el embarazo se redujo en las pacientes tratadas con aspirina, lo mismo que la incidencia de productos de muy bajo peso al nacer y la necesidad de cesáreas. En contraste con estos estudios, el estudio reciente cooperativo sobre aspirina en dosis bajas durante el embarazo (CLASP, por sus siglas en inglés, n. del t.), que estudió a más de 9,000 mujeres con riesgo de preeclampsia, no observó este beneficio.¹²⁵ Es posible que la diferencia sea resultado del menor riesgo de preeclampsia en las pacientes del CLASP (seis a ocho porciento) en comparación con las de otros estudios (17 a 52 porciento). Aunque las discrepancias entre estos estudios no permiten hacer recomendaciones absolutas, al parecer la aspirina en dosis bajas es relativamente segura tanto para la paciente como para el producto.

Además de la aspirina en dosis bajas, se han usado los suplementos de calcio (1.5 a 2.0 g de CaCO_3 /día) en un intento por prevenir las complicaciones hipertensivas durante el embarazo. La justificación de este tratamiento se basa en parte en la acción hipotensora potencial del calcio. Un estudio controlado demostró reducción del riesgo tanto de hipertensión inducida por el embarazo como de preeclampsia en el grupo tratado.¹²⁶ Como en el caso de la aspirina, es necesario definir el papel general de los suplementos de calcio.

PRONOSTICO

La preeclampsia en primigrávidas suele ser una enfermedad autolimitada. La incidencia de hipertensión crónica o nefropatía en estas pacientes no es mayor que en las mujeres embarazadas de edad similar del grupo control.¹²⁷ Además, el riesgo de desarrollar preeclampsia en los siguientes embarazos es bajo. Sin embargo, es posible que estas observaciones generales no se apliquen a primigrávidas con preeclampsia grave o eclampsia o a multigrávidas preeclámplicas; estas mujeres parecen tener un riesgo elevado de hipertensión y preeclampsia recurrente en embarazos posteriores. La hipertensión crónica también es más probable que ocurra en multigrávidas con preeclampsia, que a menudo tienen hipertensión esencial o nefropatía.

La hipertensión leve aislada del embarazo, en la que la presión arterial diastólica es menor de 90 a 95 mm Hg y no existe proteinuria o insuficiencia renal, no tiene efectos adversos sobre el feto o la madre. Sin embargo, es necesaria la vigilancia periódica en vista de que el riesgo de hipertensión de inicio tardío parece estar aumentado, sobre todo en pacientes en las que la presión arterial no se ha normalizado al décimo día del posparto.¹¹¹

Enfermedad tromboembólica de las arterias renales

La formación de trombos o la embolización pueden afectar la circulación venosa o arterial del riñón. Los principales trastornos arteriales incluyen la trombosis, los émbolos de coágulos sanguíneos y la ateroembolia. La principal afección venosa es la trombosis de la vena renal, que ocurre con mayor frecuencia en pacientes con síndrome nefrótico.

La tromboembolia arterial o el aneurisma disecante de la aorta pueden causar infarto o atrofia isquémica de los riñones, dependiendo del grado de oclusión vascular, la rapidez con la que se desarrolla la oclusión y si las lesiones vasculares son resultado de coágulos o ateroembolia. La circulación renal es muy susceptible a las enfermedades embólicas en vista de que los riñones en condiciones normales reciben el 20 por ciento del gasto cardiaco.

OCCLUSION AGUDA NO ATEROMATOSA DE LAS ARTERIAS RENALES

Diversos padecimientos se relacionan con el desarrollo de émbolos o trombosis, que pueden producir oclusión no ateromatosa de las arterias renales. Las principales fuentes de émbolos renales son los trombos murales, que son comunes sobre todo en pacientes con arritmias auriculares o infarto del miocardio previo, y con vegetaciones relacionadas con la endocarditis bacteriana. Los émbolos tumorales o los émbolos de grasa se observan con menos frecuencia. La trombosis de la arteria renal suele agregarse a lesiones ateromatosas estenóticas primarias o aparecer después de desgarros traumáticos de la íntima. En raras ocasiones la trombosis se presenta en forma espontánea.

El infarto en forma de cuña que se extiende hacia afuera del vaso afectado es el hallazgo patológico clásico que se observa en el riñón. La magnitud de la lesión renal depende del grado y la duración de la oclusión vascular. Por lo general se presenta necrosis irreversible si la oclusión total de la arteria renal dura dos horas o más.¹²⁸ Sin embargo, la oclusión total de una duración menor de dos horas puede ocasionar necrosis tubular aguda, más que infarto.

Las manifestaciones clínicas de la oclusión de la arteria renal son variables. Los pacientes pueden estar asintomáticos si la oclusión es incompleta; sin embargo, cuando existen síntomas los más comunes son náusea, vómito, dolor en el flanco y fiebre. A la exploración física puede haber dolor en el flanco o abdominal a la palpación; durante la exploración

debe llevarse a cabo una búsqueda cuidadosa de signos de embolización extrarrenal, como lesiones cutáneas o deficiencias neurológicas focales. Además, a menudo pueden detectarse factores subyacentes que predisponen a la embolización renal, como la fibrilación auricular o los infartos del miocardio recientes. En muchos pacientes la presión arterial aumenta poco tiempo después del infarto agudo como resultado de la estimulación del sistema renina-angiotensina por la isquemia renal. La presión arterial suele regresar al nivel basal después de dos a tres semanas.¹²⁹

La mayor parte de las pruebas de laboratorio de rutina no son diagnósticas. La hematuria macroscópica o microscópica se observa solo en cerca de un tercio de los pacientes; lo frecuente de su ausencia puede reflejar la disminución notable en la irrigación sanguínea de la zona infartada, que ocasiona la interrupción de la filtración glomerular y el flujo de orina.¹³⁰ Sin embargo, en condiciones clínicas apropiadas existe un hallazgo de laboratorio muy sugestivo de infarto renal: la elevación notable (a menudo mayor de cinco veces el límite superior normal) de la concentración de deshidrogenasa láctica (DHL) y, en ocasiones, un aumento leve de la concentración de aminotransferasa sérica.¹³¹ El renograma con radioisótopos es el procedimiento de elección para demostrar la disminución segmentaria o generalizada de la perfusión renal. Además, es un método diagnóstico no cruento que puede evitar la realización de la arteriografía renal o la tomografía computada con material de contraste. Por lo general, la pielografía intravenosa es menos segura y puede ser normal en pacientes con lesiones segmentarias.

Hasta ahora no se ha determinado el tratamiento óptimo para el infarto renal causado por un émbolo, pero por lo general se prefiere el tratamiento médico. Aunque la cirugía puede restaurar la permeabilidad vascular, se relaciona con una mayor mortalidad y no mejor recuperación de la función de la que se observa sólo con el tratamiento anticoagulante.^{130,132} Este último tratamiento puede causar mejoría importante incluso en pacientes con embolia bilateral e insuficiencia renal avanzada. La cirugía temprana sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes con trombosis traumática de la arteria renal, en especial si la cirugía se realiza durante las primeras 24 horas.¹³³

Es conveniente que el tratamiento sea inmediato para conservar el máximo de parénquima renal funcional. Por desgracia, el diagnóstico suele ser tardío por que no se reconocen los datos característicos descritos antes. Por ejemplo, en un estudio de 17 pacientes, el tiempo de diagnóstico fue de tres a seis días, con solo cinco casos diagnosticados el primer día.¹³⁰

El tratamiento anticoagulante más común consiste en la administración de heparina intravenosa seguida de warfarina. Una alternativa tal vez más eficaz es iniciar el tratamiento con un fármaco trombolítico, como la estreptocinasa, con objeto de disolver el coágulo oclusivo.^{134,135} La infusión local intrarterial, en lugar de la administración intravenosa, puede disminuir la dosis total necesaria y, por lo tanto, reducir el riesgo de

hemorragia sistémica.¹³⁵

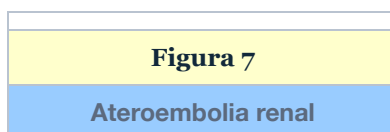
La cirugía, que no suele indicarse como tratamiento inicial para este trastorno, puede considerarse en pacientes con insuficiencia renal grave que no muestran mejoría en la función renal después de cuatro a seis semanas de tratamiento anticoagulante. La embolectomía tardía ha mejorado la función renal en algunos pacientes, indicando que es posible revertir en parte la atrofia isquémica.¹³⁶

A pesar de la eficacia del tratamiento médico, la mortalidad temprana y tardía por los coágulos embólicos sigue siendo alta tanto por la embolización extrarrenal (en especial hacia el cerebro y el intestino) como por la enfermedad subyacente (v.gr., aterosclerosis).¹³⁰

TROMBOEMBOLIA RENAL

La enfermedad ateroembólica renal ocurre en forma característica en pacientes con aterosclerosis ulcerada y generalizada. La mayoría de las veces la ateroembolia clínicamente importante es resultado de la manipulación de la aorta o de otras arterias de gran calibre durante la arteriografía, la angioplastia o la cirugía, incluyendo el trasplante de órganos.¹³⁷⁻¹³⁹ La ateroembolia también puede ser producida por el tratamiento crónico con warfarina, en vista de que la anticoagulación puede interferir con la cicatrización de las placas ateromatosas ulceradas, o por el tratamiento trombolítico intravenoso o intrarterial, ya que la superficie de la placa puede denudarse por la disolución de la fibrina.¹⁴⁰ La ateroembolia espontánea, que en estudios de autopsia se demuestra hasta en el 12 por ciento de los pacientes mayores de 80 años, suele ser asintomática y no se relaciona con una disminución considerable de la función renal.

El examen del tejido renal por microscopía de luz a menudo es patognomónico de ateroembolia. Las muestras características contienen fragmentos de material acelular y hendiduras bicóncavas en las arterias renales de pequeño y mediano calibre [ver *figura 7*]. Las hendiduras bicóncavas representan cristales de colesterol que han sido disueltos durante la fijación con parafina. Los émbolos tienen una forma irregular y no se distienden; como resultado, a menudo producen oclusión incompleta y atrofia isquémica secundaria en lugar de infarto. Con el tiempo suele desarrollarse una reacción a cuerpo extraño, que ocasiona proliferación de la íntima y mayor estrechamiento de la luz del vaso. Es frecuente que existan émbolos similares en otros órganos.



Es importante resaltar que la localización de los émbolos dentro del riñón es regional. Por consiguiente, debido a errores en la selección del sitio adecuado para la biopsia renal percutánea, es posible que no se tomen muestras de lesiones renales características, incluso en pacientes en los que se comprueba en el estudio de autopsia la presencia de ateroémbolos en otros órganos o en el riñón.

La enfermedad vascular erosiva grave que ocasiona la formación de ateroémbolos se observa con mayor frecuencia en pacientes mayores de 50 años de edad. En vista de que la oclusión vascular es incompleta, los ateroémbolos no suelen producir infarto renal ni sus manifestaciones clínicas o hallazgos de laboratorio característicos, incluyendo dolor en flanco y elevación de la concentración de DHL sérica. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes no tienen síntomas relacionados con los riñones.

Los antecedentes clínicos y la exploración física pueden mostrar signos y síntomas característicos de ateroembolia extrarrenal. Puede haber deficiencias visuales, dolor abdominal causado por pancreatitis aguda o infarto esplénico, y mialgias. Otras alteraciones características de embolia periférica que pueden observarse incluyen placas color naranja en las arteriolas de la retina, lívido reticular en las extremidades inferiores y zonas de gangrena en los dedos de los pies en presencia de pulsos pedios normales.¹⁴¹ La hipertensión mediada por los efectos de la angiotensina II también es frecuente y puede ser grave.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos e incluyen el aumento súbito en la concentración de creatinina plasmática poco tiempo después de la realización de procedimientos quirúrgicos o radiológicos. El examen general de orina suele ser normal o casi normal, observándose algunas células o cilindros, que son compatibles con la presencia de atrofia isquémica. Sin embargo, algunos pacientes tienen sedimento urinario activo caracterizado por hematuria y cilindros celulares, incluyendo cilindros eritrocitarios. Es frecuente la presencia de eosinofilia en sangre periférica y en algunos casos puede haber hipocomplementemia; es probable que estos dos hallazgos reflejen activación del sistema inmune por la exposición de la superficie ateroembólica. Es importante distinguir la enfermedad ateroembólica de otros padecimientos que se acompañan de eosinofilia o hipocomplementemia, como glomerulonefritis, vasculitis sistémica y nefritis intersticial aguda.^{142,143}

El desarrollo de insuficiencia después de la realización de cirugía vascular, arteriografía o angioplastia puede sugerir el diagnóstico de ateroembolia renal, aunque en este caso es más probable el diagnóstico de necrosis tubular aguda. Sin embargo, la presencia de embolia extrarrenal favorece el diagnóstico de enfermedad ateroembólica. La ateroembolia renal y la necrosis tubular aguda pueden diferenciarse con mayor precisión por su evolución típica. Los pacientes con necrosis tubular aguda presentan de manera característica un aumento progresivo en la concentración de creatinina plasmática antes de que la función renal se

estabilice, pero al final regresa en forma espontánea al nivel basal en un periodo variable de cuatro a 21 días. Por el contrario, los pacientes con ateroembolia a menudo tienen una disminución aguda en la función renal que, dependiendo del grado de embolización, es autolimitada; sin embargo, en vista de que no es posible la disolución de los ateroémbolos, la insuficiencia renal por lo general es irreversible. En comparación con la insuficiencia renal aguda inducida por medio de contraste, el deterioro en la función renal que ocurre con la ateroembolia suele comenzar varios días después del evento desencadenante (v.gr., angiografía coronaria).¹³⁸ En algunas ocasiones los pacientes pueden tener cierta mejoría en la función renal con el tiempo, tal vez por la resolución de la necrosis tubular aguda coexistente o por el desarrollo de flujo colateral hacia las zonas isquémicas.^{141,144}

El diagnóstico puede ser difícil, sobre todo cuando no es posible identificar factores precipitantes, como ocurre en la ateroembolia espontánea, o cuando la evolución de la enfermedad es atípica. Por ejemplo, puede presentarse insuficiencia renal progresiva subaguda si los pacientes tienen cicatrización fibrótica en respuesta a la ateroembolia o si ocurren episodios nuevos de embolización. En este caso puede ser necesaria la biopsia de un órgano afectado como la piel o el riñón, sobre todo si las manifestaciones extrarrenales, un sedimento urinario activo, hipocomplementemia o eosinofilia, indican un trastorno sistémico. Sin embargo, el resultado negativo de la biopsia renal no excluye necesariamente el diagnóstico de ateroembolia, en vista de que es posible que en la muestra no existan vasos afectados.

Hasta ahora no existe tratamiento específico para la ateroembolia renal. En pacientes con alto riesgo deben evitarse procedimientos como la arteriografía, si existen técnicas menos cruentas que puedan proporcionar la misma información. Además, el tratamiento anticoagulante no está indicado en vista de que puede agravar el trastorno al favorecer la ateroembolia recurrente.¹⁴²

Necrosis de la corteza renal

La necrosis de la corteza renal es un estado clinicopatológico que se caracteriza por insuficiencia renal aguda, por lo general anúrica, y grados variables de necrosis o infarto de los componentes corticales, túbulos y glomérulos. Este trastorno se relaciona con mayor frecuencia con el desprendimiento de placenta o alguna otra complicación al final del embarazo, como la placenta previa. También puede ocurrir en presencia de choque séptico u otros padecimientos que ocasionan hipovolemia, como las quemaduras o la pancreatitis hemorrágica aguda.¹⁴⁵

La principal alteración patológica en esta enfermedad es la necrosis de todos los componentes de la corteza renal. También puede observarse necrosis de los vasos sanguíneos y trombos dispersos en las arterias interlobulares, arteriolas y glomérulos. En casos avanzados la corteza puede estar destruida por completo y las arterias presentar

necrosis y trombosis extensas. Sin embargo, incluso en estos casos suele mantenerse intacto el tejido renal en las zonas justo por abajo de la cápsula, en la región yuxtamedular y en la médula.¹⁴⁶ Las nefronas por abajo de la cápsula no son funcionales, ya que sus segmentos intratorácicos están necrosados. En experimentos realizados en animales, las nefronas corticales profundas se mantienen intactas, tal vez porque las regiones yuxtamedulares son perfundidas por las arterias arcuatas, más que por los vasos interlobulares trombosados. Se desconoce si existen hallazgos similares en humanos que puedan explicar la recuperación parcial de la función renal en algunos pacientes.¹⁴⁷

La patogenia de la necrosis cortical renal no se conoce por completo. Sin embargo, la coagulación intravascular diseminada y la isquemia renal grave se consideran importantes en ella. En los casos de necrosis cortical se encuentran trombos de fibrina en los vasos renales. Este hallazgo es similar al cuadro histológico de la reacción generalizada de Shwartzman, en la que se administran endotoxinas en forma periódica a animales, ocasionando trombosis generalizada y hemorragia que a su vez produce necrosis de la corteza renal. Esta reacción ocurre con más facilidad en animales preñados en comparación con grupos control de animales no preñados.¹⁴⁸ Aunque la mayor parte de las evidencias indican que la isquemia renal grave es el principal mecanismo patogénico en la mayoría de los pacientes que desarrollan necrosis cortical, en algunos casos la coagulopatía producida por la liberación de tromboplastina a la circulación produce depósito de fibrina intravascular y una mayor reducción de la perfusión renal.

La necrosis de la corteza renal se caracteriza por la aparición súbita de oliguria o anuria. También es frecuente que exista hematuria macroscópica, dolor en el flanco e hipertensión arterial. En más del 50 por ciento de los casos este trastorno es causado por el desprendimiento de la placenta u otra complicación del tercer trimestre del embarazo, como la placenta previa.¹⁴⁹

Los hallazgos de laboratorio en la necrosis cortical son inespecíficos. El BUN y la concentración de creatinina plasmática aumentan diariamente, lo cual es reflejo de la disminución aguda de la velocidad de filtración glomerular. Además de la hematuria y la proteinuria leve, el examen general de orina puede mostrar leucocitos, células del epitelio tubular y cilindros granulares. Estos hallazgos son similares a los que se observan en la necrosis tubular aguda. Pueden existir alteraciones hematológicas relacionadas con la coagulación intravascular deseminada, sobre todo en pacientes con complicaciones obstétricas primarias.

El diagnóstico diferencial de la necrosis incluye la necrosis tubular aguda, otras causas de insuficiencia renal aguda al final del embarazo [ver *tabla 4*] y algunas otras causas de anuria. Varias manifestaciones clínicas pueden ayudar a diferenciar la necrosis cortical de la necrosis tubular aguda. En pacientes con necrosis de la corteza renal son comunes el dolor en el flanco, la hematuria macroscópica y la anuria, pero son raros en los casos de

necrosis tubular aguda. Asimismo, en la necrosis tubular aguda la función renal comienza a mejorar en un periodo de cuatro a 21 días y con el tiempo la recuperación es casi completa en la mayoría de los pacientes. Por el contrario, la anuria o la oliguria prolongada es una manifestación característica de la necrosis de la corteza renal, además de la falta de mejoría en la función renal o su recuperación parcial y tardía.¹⁵⁰

Aunque la insuficiencia renal aguda tiene muchas causas, solo algunas se acompañan de anuria. Los padecimientos que deben considerarse en presencia de insuficiencia renal aguda y anuria, además de la necrosis cortical, se incluyen el estado de choque, que puede causar hipoperfusión importante de los riñones y necrosis tubular aguda aguda, la obstrucción completa del aparato urinario, que por lo general puede excluirse mediante la ultrasonografía renal, alguno de los síndromes urémico-hemolíticos [*ver antes*, Síndromes urémico-hemolíticos], y en raras ocasiones, la glomerulonefritis grave, la vasculitis o la oclusión vascular bilateral completa. Las condiciones típicas en las que ocurre la necrosis de la corteza renal a menudo permiten distinguirla de estos trastornos. Sin embargo, cuando el diagnóstico es dudoso pueden estar indicados los estudios radiográficos o la biopsia renal. La observación de calcificaciones renales en la radiografía simple de abdomen sugiere la presencia de necrosis de la corteza renal, aunque es frecuente que no se visualicen depósitos de calcio durante un lapso de uno a dos meses, limitando de esta forma su utilidad como criterio diagnóstico.¹⁵¹

Hasta ahora no se ha demostrado que algún tratamiento específico afecte la evolución de la necrosis cortical. En cerca de una tercera parte de los pacientes la diuresis aumenta y la función renal mejora en un periodo de dos a cuatro meses, estabilizándose a un nivel del 15 al 50 por ciento de lo normal.¹⁵⁰ Esta recuperación parcial, que puede ser suficiente para suspender la diálisis, tal vez ocurre, al menos en parte, gracias a que las nefronas yuxtamedulares no suelen presentar necrosis isquémica irreversible. Sin embargo, la fase de recuperación puede ser seguida por el deterioro gradual de la función renal durante un periodo de algunos años; esta alteración puede reflejar daño hemodinámico que afecta a los glomérulos supervivientes.¹⁵²

Nefropatía por células falciformes

La afección renal es común en los pacientes cuyos eritrocitos contienen hemoglobina S, o hemoglobina falciforme. Este tipo de hemoglobina es responsable de la anemia de células falciformes, el rasgo falciforme y otras hemoglobinopatías. La principal manifestación renal en individuos con el rasgo falciforme es la hematuria recurrente; sin embargo, en personas con anemia de células falciformes se presentan de manera característica diversas alteraciones patológicas y funcionales [*ver tabla 6*]. Por consiguiente, la nefropatía por células falciformes siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial en los pacientes de raza negra que presentan hematuria y necrosis papilar.

Tabla 6 Manifestaciones renales de la anemia de células falciformes

Hematuria

- Se detecta con más frecuencia en el rasgo falciforme que en la enfermedad de células falciformes

Infarto renal y necrosis papilar

- Pueden predisponer a infecciones del aparato urinario

Función tubular anormal

- Capacidad de concentración disminuida
- Menor secreción de ácido y potasio

Síndrome nefrótico

- Puede evolucionar hasta la insuficiencia renal

La médula es la porción del riñón más afectada en la nefropatía por células falciformes. Existen zonas localizadas de hemorragia o necrosis que finalmente producen inflamación intersticial, atrofia tubular y fibrosis. También son comunes las lesiones glomerulares (ver adelante).

El mecanismo patogénico primario en esta nefropatía parece ser la formación de células falciformes a partir de eritrocitos en los capilares medulares. La osmolaridad elevada y la presión arterial de oxígeno baja presentes en esta región contribuyen a la transformación de los eritrocitos en células falciformes. Como resultado de estas alteraciones medulares, puede haber pérdida de la función, lo que ocasiona anomalías tubulares similares a las observadas en los animales después de la extirpación quirúrgica de las papilas. Estas alteraciones tubulares incluyen la disminución en la capacidad de concentración, el deterioro en la acidificación urinaria y la reducción en la secreción de potasio (ver adelante).

Las manifestaciones clínicas de la nefropatía por células falciformes varían desde alteraciones subclínicas en la excreción de agua y potasio hasta hematuria macroscópica o síndrome nefrótico. El diagnóstico de cualquiera de estas alteraciones se basa en la confirmación de la presencia de hemoglobina S mediante estudios apropiados, como la electroforesis de hemoglobina.

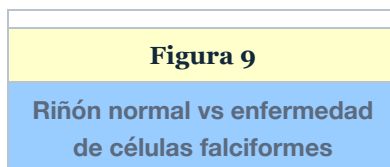
HEMATURIA

La hematuria macroscópica indolora es una de las manifestaciones renales más comunes en pacientes con el rasgo falciforme.¹⁵³ No se conoce con claridad porqué la hematuria es más común en individuos con el rasgo falciforme que en los pacientes con enfermedad de células falciformes, pero tal vez se relaciona con la prevalencia mucho mayor del rasgo falciforme.

La hematuria puede aparecer en forma espontánea o presentarse después de un traumatismo leve. Por lo general es recurrente y a menudo proviene de un solo riñón; puede ser microscópica o macroscópica. En la mayoría de los casos la hematuria es leve y autolimitada, persistiendo varios días o semanas, pero sin requerir tratamiento específico. En algunos individuos, la hemorragia puede ser más profusa o prolongada, por lo que requiere tratamiento.¹⁵⁴

INFARTO RENAL Y NECROSIS PAPILAR

La necrosis papilar es resultado de la trombosis o la precipitación de sedimento en los vasos rectos y constituye una de las manifestaciones más comunes de la anemia de células falciformes [ver figura 9]. La mayoría de los pacientes con esta complicación están asintomáticos y su función renal es normal. Sin embargo, la formación de cicatrices puede predisponer al desarrollo de infecciones del aparato urinario.



Los pacientes con enfermedad de células falciformes o rasgo falciforme pueden presentar infartos renales. En estos casos se ha informado la presencia de grandes hematomas perirrenales. Es posible que los hematomas se desarrollen debido a que las arterias renales principales permanecen permeables y continúan irrigando las zonas infartadas.¹⁵⁵

CAPACIDAD DE CONCENTRACION DISMINUIDA

La disminución en la capacidad para concentrar la orina es un hallazgo general y temprano en pacientes con enfermedad de células falciformes. La formación de células falciformes en los capilares de los vasos interfiere con el intercambio de contracorriente, causando atrapamiento ineficaz de solutos en la médula interna, que es el sitio donde se genera la máxima osmolaridad urinaria en presencia de hormona antidiurética. Por consiguiente, la osmolaridad urinaria máxima en niños de 10 años de edad con anemia de células

falciformes es solo de 400 a 450 mOsm/kg, que es mucho menor que el valor normal de 900 a 1,400 mOsm/kg.¹⁵⁶ Este defecto en la capacidad de concentración es reversible, después de múltiples transfusiones, en pacientes homocigotos para el gen falciforme y menores de 10 ó 15 años de edad, pero es irreversible en individuos de mayor edad. Estas alteraciones son mucho menos graves y aparecen a una edad mayor en individuos con el rasgo falciforme o con la enfermedad de células falciformes-hemoglobina C.

El principal síntoma producido por la alteración en la capacidad para concentrar la orina es la poliuria. Esta manifestación puede ser molesta, sobre todo en la noche por la nicturia intermitente. Sin embargo, puede mantenerse un balance de líquidos normal mientras la sed sea normal y el aporte de agua suficiente.

SECRECIÓN RENAL BAJA DE HIDRÓGENO Y POTASIO

La lesión del tubo colector cortical, que es el sitio de secreción de potasio y acidificación urinaria máxima, puede producir hipercalemia y acidosis metabólica.¹⁵⁷ En vista de que la concentración de aldosterona es normal en la mayoría de los pacientes con anemia de células falciformes, la lesión isquémica de las células es el mecanismo más probable que ocasiona estas alteraciones. Por el contrario, en pacientes con el rasgo falciforme el control del potasio no está afectado.¹⁵⁸

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

En pacientes con enfermedad de células falciformes o con el rasgo falciforme es poco común la disminución rápida de la función renal, pero puede ocurrir en dos situaciones. En primer lugar, la obstrucción completa del aparato urinario, causada en ocasiones por el desprendimiento bilateral de las papilas, produce insuficiencia renal aguda. En segundo lugar, puede ocurrir insuficiencia renal aguda como consecuencia del desarrollo de rabdomiolisis por el ejercicio vigoroso. En este caso la rabdomiolisis es resultado del aumento en la formación de células falciformes, que puede producir isquemia muscular.

Nefritis por radiación

Al igual que otros órganos, los niños son sensibles a la radiación, sobre todo cuando está expuesto a una dosis acumulativa de más de 2,300 cGy (2,300 rads).¹⁵⁹ La nefritis por radiación, que fue un trastorno común en décadas anteriores, en la actualidad se observa en raras ocasiones. La desaparición casi completa de este tipo de nefropatía fue resultado del perfeccionamiento en las técnicas de radioterapia localizada, de la disminución del uso de radiaciones en las enfermedades no malignas y del empleo generalizado de la quimioterapia en lugar de la radiación total del abdomen en los padecimientos malignos intrabdominales. En la actualidad la mayoría de los casos de nefritis por radiación ocurren como resultado de la radioterapia de los tumores malignos retroperitoneales diseminados o después de la

preparación para los trasplantes de médula ósea. En este último caso, que implica el uso de quimioterapia y radioterapia, pueden identificarse lesiones vasculares hasta en el 50 por ciento de los pacientes [ver antes, Síndromes urémico-hemolíticos].

En general, predominan las lesiones vasculares y glomerulares, que son indistinguibles de las lesiones observadas en el síndrome urémico-hemolítico.¹⁶⁰ También suelen existir alteraciones tubulointersticiales de gravedad variable. Con el tiempo, estas alteraciones inflamatorias progresan hasta la fibrosis intersticial, la atrofia tubular y la glomeruloesclerosis. Sin embargo, antes de que sea evidente la disfunción renal hay un intervalo de tiempo variable sin alteraciones. La nefritis aguda por radiación puede aparecer incluso a los seis meses después de la radioterapia, mientras que la nefritis crónica puede presentarse 12 o más años después de la exposición a la radiación.^{161,162}

Además de la insuficiencia renal, también suele observarse hipertensión arterial en pacientes con nefritis por radiación. El aumento de la presión arterial parece ser mediado sobre todo por el sistema renina-angiotensina, por lo que es probable que responda al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.¹⁶³ La hipertensión arterial maligna puede desarrollarse durante el episodio agudo o después de algunos meses o años.

Bibliografía

1. Balow J: Renal vasculitis. *Kidney Int* 27:954, 1985
2. Conn DL: Update on systemic necrotizing vasculitis. *Mayo Clin Proc* 64:535, 1989
3. Jennette JC, Falk RJ: The coming age of serologic testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Mayo Clin Proc* 69:908, 1994
4. Kallenberg C, Brouwer E, Weening J, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 46:1,1994
5. Cohen-Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al: Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 37:799, 1990

- 6. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 87:4115, 1990**
- 7. Ewert B, Jennette J, Falk R: Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. Kidney Int 41:375, 1992**
- 8. Lockwood C: Specificity and pathogenicity of antineutrophil cytoplasm antibodies. Exp Nephrol 1:13, 1993**
- 9. Weiss MA, Crissman JD: Segmental necrotizing glomerulonephritis: diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. Am J Kidney Dis 6:199, 1985**
- 10. Fauci AS, Haynes BF, Katz P: The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med 89:660, 1978**
- 11. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 98:76, 1983**
- 12. Israel H: sulfamethoxazole-trimethoprim therapy for Wegener's granulomatosis. Arch Intern Med 148:2293, 1988**
- 13. Valeriano-Marcet J, Spiera H: Treatment of Wegener's granulomatosis with sulfamethoxazole-trimethoprim. Arch Intern Med 151:1649, 1991**
- 14. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV, et al: Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. Lancet 337:1137, 1991**
- 15. Buckley RH, Schiff RI: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. N Engl J Med 325:110, 1991**
- 16. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al: The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. Arthritis Rheum 35:1322, 1992**

- 17. Andrassy K, Waldherr R, Erb A, et al: De novo glomerulonephritis during remission from Wegener's granulomatosis. Clin Nephrol 38:295, 1992**

- 18. Mathew T: Recurrence of disease after renal transplantation. Am J Kidney Dis 12:85, 1988**

- 19. Steinman T, Jaffe B, Monaco A, et al: Recurrence of Wegener's granulomatosis after kidney transplantation. Am J Med 68:458, 1980**

- 20. Clarke A, Bitton A, Eappen R, et al: Treatment of Wegener's granulomatosis after renal transplantation: is cyclosporine the preferred treatment? Transplantation 50:1047, 1990**

- 21. Aunsholt N, Ahlbom G: Recurrence of Wegener's granulomatosis after kidney transplantation involving the kidney graft. Clin Transplantation 3:159, 1989**

- 22. Stockigt JR, Topliss DJ, Hewett MJ: High-renin hypertension in necrotizing vasculitis (letter). N Engl J Med 300:1218, 1979**

- 23. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore) 63:65, 1984**

- 24. Albert DA, Rimon D, Silverstein MD: The diagnosis of polyarteritis nodosa: I. A literature-based decision analysis approach. Arthritis Rheum 31:1117, 1988**

- 25. Frohnert PP, Sheps SG: Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. Am J Med 43:8, 1967**

- 26. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, et al: Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. N Engl J Med 301:235, 1979**

- 27. Gibson LE: Cutaneous vasculitis: approach to diagnosis and systemic associations. Mayo Clin Proc 65:221, 1990**

- 28.** Rieu P, Pruna A, Nochy D, et al: Henoch-Schönlein nephritis (HSN) in adults (abstr). *J Am Soc Nephrol* 5:359, 1994
- 29.** Cameron JS: Henoch-Schönlein purpura: clinical presentation. *Contrib Nephrol* 40:246, 1984
- 30.** Hené RJ, Velthuis P, van de Wiel A, et al: The relevance of IgA deposits in vessel walls of clinically normal skin. *Arch Intern Med* 146:745, 1986
- 31.** Austin H III, Balow J: Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognostic features and the challenge of therapy. *Am J Kidney Dis* 2:512, 1983
- 32.** Fredenberg M, Malkinson F: Sulfone therapy in the treatment of leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 16:772, 1989
- 33.** Nast C, Ward H, Koyle M, et al: Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schonlein purpura following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 9:39, 1987
- 34.** Hasegawa A, Kawamura T, Ito H, et al: Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Transplant Proc* 21:2130, 1989
- 35.** Mesiani R, Bellavita P, Fenili D, et al: Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 117:573, 1992
- 36.** Agnello V, Chung RT, Kaplan LM: A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 327:1490, 1992
- 37.** D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, et al: Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 35:1004, 1989

38. Frankel AH, Singer DRJ, Winearls CG, et al: Type II essential mixed cryoglobulinemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 82:101, 1992
39. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al: Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 69:287, 1980
40. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, et al: Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 43:246, 1986
41. Bonomo L, Casato M, Afeltra A, et al: Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. *Am J Med* 83:726, 1987
42. Shindo M, Di Bisceglie AM, Cheung L, et al: Decrease in serum hepatitis C viral RNA during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 115:700, 1991
43. Johnson R, Gretch D, Couser W, et al: Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis: effect of (-interferon therapy (abstr). *J Am Soc Nephrol* 5:352, 1994
44. Parker CW: Allergic reactions in man. *Pharmacol Rev* 34:85, 1982
45. Truong L, Kopelman RG, Williams GS, et al: Temporal arteritis and renal disease: case report and review of the literature. *Am J Med* 78:171, 1985
46. Lai KN, Chan KW, Ho CD: Glomerulonephritis associated with Takayasu's arteritis: report of three cases and review of literature. *Am J Kidney Dis* 7:197, 1986
47. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, et al: Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 76:779, 1984
48. Gouge SF, Wilder K, Welch P, et al: Scleroderma renal crisis prior to scleroderma. *Am J Kidney Dis* 14:236, 1989

- 49.** Cannon PJ, Hassar M, Case DB, et al: The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)* 53:1, 1974
- 50.** Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr: Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 119:1005, 1993
- 51.** Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP, et al: Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relationship to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 113:352, 1990
- 52.** Helfrich DJ, Danner B, Steen VD, et al: Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 32:1128, 1989
- 53.** Donohoe J: Scleroderma and the kidney. *Kidney Int* 41:462, 1992
- 54.** Copley JA, Smith BJ: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and scleroderma. *Nephron* 40:353, 1985
- 55.** Paul M, Bear R, Sugar L: Renal transplantation in scleroderma. *J Rheumatol* 11:406, 1984
- 56.** Merino G, Sutherland D, Kjellstrand C, et al: Renal transplantation for progressive systemic sclerosis with renal failure. *Am J Surg* 133:745, 1977
- 57.** Woodhall P, McCoy R, Gunnels C, et al: Apparent recurrence of progressive sclerosis in a renal allograft. *JAMA* 236:1032, 1976
- 58.** Remuzzi G, Tognoni G: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and haemolytic uraemic syndrome (HUS): a clinical puzzle or a methodological challenge? *J Nephrol* 2:77, 1989
- 59.** Moake J, Rudy C, Troll J, et al: Unusually large factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307:1432, 1982

- 60.** Murphy WG, Moore JC, Kelton JG: Calcium-dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 70:1683, 1987
- 61.** Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 30-1991. *N Engl J Med* 325:265, 1991
- 62.** Moore JC, Murphy WG, Kelton JG: Calpain proteolysis of von Willebrand factor enhances its binding to platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: an explanation for platelet aggregation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 74:457, 1990
- 63.** Bergstein JM, Riley M, Bang NU: Role of plasminogen-activator inhibitor type 1 in the pathogenesis and outcome of the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 327:755, 1992
- 64.** Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 33-1994. *N Engl J Med* 331:661, 1994
- 65.** Siddiqui FA, Lian EC- Y: Platelet-agglutinating protein P37 from a thrombotic thrombocytopenic purpura plasma forms a complex with human immunoglobulin G. *Blood* 71:299, 1988
- 66.** Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, et al: Interleukin-8 and polymorphophil leucocyte activation in hemolytic uremic syndrome of childhood. *Kidney Int* 42:951, 1992
- 67.** Morel-Maroger L, Kanfer A, Solez K, et al: Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int* 15:548, 1979
- 68.** Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 45:139, 1966
- 69.** Pavia AT, Nichols CR, Green DP ,et al: Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* 0157:H7 infections in institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations. *J Pediatr* 116:544, 1990

70. Milford DV, Taylor CM, Guttridge B, et al: Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*: I. Clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child* 65:716, 1990
71. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, et al: Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 101:41, 1984
72. Monnens L, Molenaar J, Lambert PH, et al: The complement system in hemolytic-uremic syndrome in childhood. *Clin Nephrol* 13:168, 1980
73. Thompson CE, Damon LE, Reis CA, et al: Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 80:1890, 1992
74. Chauveau D, Dessasis JF, Choukroun G, et al: Hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in seven HIV patients (abstr). *J Am Soc Nephrol* 5:389, 1994
75. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 325:393, 1991
76. Byrnes J, Moake J, Klug P, et al: Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 34:169, 1990
77. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al: Improved survival of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 325:398, 1991
78. Moake J: TTP-desperation, empiricism, progress. *N Engl J Med* 325:426, 1991
79. Resove MH, Ho WG, Goldfinger D: Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 96:27, 1982

- 80.** Onundarson PT, Rowe JM, Heal JM, et al: Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura: a 10-year experience in a single institution. *Arch Intern Med* 152:791, 1992
- 81.** Wong P, Itoh K, Yoshida S: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with intravenous gamma globulin (letter). *N Engl J Med* 314:385, 1986
- 82.** Lind S: Thrombocytopenic purpura and platelet transfusion (letter). *Ann Intern Med* 106:478, 1987
- 83.** Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC-Y, et al: Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 246:1931, 1981
- 84.** Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, et al: Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 118:195, 1991
- 85.** Fitzpatrick M, Shah V, Trompeter R, et al: Long-term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ* 303:498, 1991
- 86.** Remuzzi G: HUS and TTP: variable expression of a single entity. *Kidney Int* 32:292, 1987
- 87.** Kaplan B, Drummund K: The hemolytic-uremic syndrome is a syndrome. *N Engl J Med* 298:964, 1978
- 88.** Brown M, Whitworth J: The kidney in hypertensive pregnancies^{3/4}victim and villain. *Am J Kidney Dis* 20:427, 1992
- 89.** Lindheimer M, Katz A: Sodium and diuretics in pregnancy. *N Engl J Med* 288:891, 1973
- 90.** Gant NF, Worley RJ, Everett RB, et al: Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 18:253, 1980
- 91.** Davison JM, Dunlop W: Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 18:152, 1980

- 92.** Davison JM, Shiells EA, Philips PR, et al: Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *Am J Physiol* 258:F900, 1990
- 93.** Davison JM, Shiells EA, Philips P, et al: Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy: role of human chorionic gonadotrophin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest* 81:798, 1988
- 94.** Lindheimer MD, Barron WM, Davison JM: Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol* 257:F159, 1989
- 95.** Lindheimer M, Barron W, Davison J: Osmotic and volume control of vasopressin release in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 17:105, 1991
- 96.** Davison JM, Shiells EA, Barron WM, et al: Changes in the metabolic clearance of vasopressin and plasma vasopressinase throughout human pregnancy. *J Clin Invest* 83:1313, 1989
- 97.** Durr JA, Hoggard JG, Hunt JM, et al: Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med* 316:1070, 1987
- 98.** Iwasaki Y, Oiso Y, Kondo K, et al: Aggravation of subclinical diabetes insipidus during pregnancy. *N Engl J Med* 324:522, 1991
- 99.** Lim V, Katz A, Lindheimer M: Acid-base regulation in pregnancy. *Am J Physiol* 231:1764, 1976
- 100.** Roberts J, Taylor R, Goldfen A: Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 4:700, 1991
- 101.** Redman C: Platelets and the beginnings of preeclampsia {editorial}. *N Engl J Med* 323:478, 1990

- 102.** Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, et al: An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. JAMA 262:3143, 1989
- 103.** Need JA: Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. Br Med J 1:548, 1975
- 104.** Packham DK, Mathews DC, Fairley KF , et al: Morphometric analysis of pre-eclampsia in women biopsied in pregnancy and post-partum. Kidney Int 34:704, 1988
- 105.** Ihle BU, Long P, Oats J: Early-onset pre-eclampsia: recognition of underlying renal disease. Br Med J 294:79, 1987
- 106.** Fisher KA, Luger A, Spargo BH, et al: Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. Medicine (Baltimore) 60:267, 1981
- 107.** Grunfeld J-P, Pertuiset N: Acute renal failure in pregnancy: 1987. Am J Kidney Dis 9:359, 1987
- 108.** Homans DC, Blake GD, Harrington JT, et al: Acute renal failure caused by ureteral obstruction by a gravid uterus. JAMA 246:1230, 1981
- 109.** Sibai BM, Abdella TM, Anderson GD: Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. Obstet Gynecol 61:571, 1983
- 110.** Ferris TF: Hypertension in pregnancy. The Kidney 23:1, 1990
- 111.** Lindheimer MD, Katz AI: Hypertension in pregnancy .N Engl J Med 313:675, 1985
- 112.** Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, et al: Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 77:331, 1991
- 113.** Carbonne B, Jannet D, Touboul C, et al: Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. Obstet Gynecol 81:908, 1993

- 114.** Are ACE inhibitors safe in pregnancy? (editorial). Lancet 2:482, 1989
- 115.** Millan M, Carvallo P, Izumi -S-I et al: Novel sites of expression of functional angiotensin II receptors in the late gestation fetus. science 244:1340, 1989
- 116.** Pryde P, sedman A, Nugent C, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. J Am Soc Nephrol 3:1575, 1993
- 117.** Schubiger G, Flurry G, Nussberger J: Enalapril for pregnancy-induced hypertension: acute renal failure in a neonate. Ann Intern Med 108:215, 1988
- 118.** Mehta N, Modi N: ACE inhibitors in pregnancy (letter). Lancet 2:96, 1989
- 119.** Benigni A, Gregorini G, Frusca T, et al: Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. N Engl J Med 321:357, 1989
- 120.** Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al: The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and cover the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. N Engl J Med 321:351, 1989
- 121.** Wallenburg HCS, Makovitz JW, Dekker GA, et al: Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. Lancet 1:1, 1986
- 122.** Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, et al: Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet 1:840, 1985
- 123.** McParland P, Pearce JM, Chamberlain GVP: Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. Lancet 335:1552, 1990

- 124.** Imperiale TF, Petrulis AS: A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 266:237, 1991
- 125.** CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin study in Pregnancy) Collaborative Group: CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 343:619, 1994
- 126.** Belzian JM, Villar J, Gonzalez L, et al: Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 325:1399, 1991
- 127.** Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A: Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 155:1011, 1986
- 128.** Hoffman RM, Stieper KW, Johnson RWG, et al: Renal ischemic tolerance. *Arch Surg* 109:550, 1974
- 129.** Margolin E, Merrill J, Harrison J: Diagnosis of hypertension due to occlusion of the renal artery. *N Engl J Med* 292:1387, 1975
- 130.** Lessman RK, Johnson SF, Coburn JW, et al: Renal artery embolism: clinical features and long-term follow-up of 17 cases. *Ann Intern Med* 89:477, 1978
- 131.** Winzelberg GG, Hull JD, Agar JWM, et al: Elevation of serum lactate dehydrogenase levels in renal infarction. *JAMA* 242:268, 1979
- 132.** Moyer JO, Rao CN, Widrich WC, et al: Conservative management of renal artery embolus. *J Urol* 109:138, 1973
- 133.** Crosby RL, Miller PD, Schrier RW: Traumatic renal artery thrombosis. *Am J Med* 81:890, 1986
- 134.** Steckel A, Johnston J, Fraley DS, et al: The use of streptokinase to treat renal artery thromboembolism. *Am J Kidney Dis* 4:166, 1984

- 135.** Fisher C, Konnak J, Cho K, et al: Renal artery embolism: therapy with intra-arterial streptokinase infusion. *J Urol* 125:402, 1981
- 136.** Perkins R, Jacobsen D, Feder F, et al: Return of renal function after late embolectomy. *N Engl J Med* 276:1194, 1967
- 137.** Aujla ND, Greenberg A, Banner BF, et al: Atheroembolic involvement of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 13:329, 1989
- 138.** Smith MC, Ghosé MK, Henry AR: The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. *Am J Med* 71:174, 1981
- 139.** Saklayen M, Suryaprasad A, Gupta S, et al: Incidence of atheroembolic renal failure after coronary angiogram (abstr). *J Am Soc Nephrol* 5:403, 1994
- 140.** Ridker PM, Michel T: Streptokinase therapy and cholesterol embolization. *Am J Med* 87:357, 1989
- 141.** McGowan JA, Greenberg A: Cholesterol atheroembolic renal disease: report of 3 cases with emphasis on diagnosis by skin biopsy and extended survival. *Am J Nephrol* 6:135, 1986
- 142.** Bidani A, Kasinath BS, Corwin MM, et al: Eosinophilia in the diagnosis of atheroembolic renal disease (abstr). *Kidney Int* 27:134, 1985
- 143.** Cosio FG, Zager RA, Sharma HM: Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia. *Lancet* 2:118, 1985
- 144.** Smith MC, Ghose MK, Henry AR: The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. *Am J Med* 71:174, 1981

- 145.** Wells J, Margolin E, Gall E: Renal cortical necrosis: clinical and pathologic features in twenty-one cases. *Am J Med* 29:257 1960
- 146.** Solez K: Cortical necrosis. *Pathology of the Kidney*, 3rd ed. Heptinstall RH, Ed. Little, Brown & Co, Boston, 1983, p 1121
- 147.** Martinez-Maldonado M, López-Novoa JM, Fernández-Repollet E, et al: Functional studies in experimental renal cortical necrosis in the rat. *Am J Physiol* 257:F925, 1989
- 148.** Conger JD, Falk SA, Guggenheim SJ: Glomerular dynamics and morphologic changes in the generalized Schwartzman reaction in postpartum rats. *J Clin Invest* 67:1334, 1981
- 149.** Matlin RA, Gary NE: Acute cortical necrosis: case report and review of the literature. *Am J Med* 56:110, 1974
- 150.** Kleinknecht D, Grunfeld JP, Gomez PC, et al: Diagnostic procedures and long-term prognosis in bilateral renal cortical necrosis. *Kidney Int* 4:390, 1973
- 151.** Smith LE, Adelman RD: Early detection of renal cortical calcification in acute renal cortical necrosis in a child. *Nephron* 29:155, 1981
- 152.** Walser M: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int* 37:1195, 1990
- 153.** Alleyne G, Statius van Eps L, Addae S, et al: The kidney in sickle cell anemia. *Kidney Int* 7:371, 1975
- 154.** Knochel JP: Hematuria in sickle cell trait: the effect of intravenous administration of distilled water, urinary alkalinization, and diuresis. *Arch Intern Med* 123:160, 1969
- 155.** Sickles EA, Korobkin M: Perirenal hematoma as a complication of renal infarction in sickle-cell trait: a case report. *Am J Roentgenol* 122:800, 1974

- 156.** Statius van Eps LW, Schouten H, Haar Romeny-Wachter CC, et al: The relation between age and renal concentrating capacity in sickle cell disease and hemoglobin C disease. *Clin Chim Acta* 27:501, 1970
- 157.** Batlle D, Itsarayoungyuen K, Arruda JAL, et al: Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopathies. *Am J Med* 72:188, 1982
- 158.** Oster JR, Lanier DC Jr, Vaamonde CA: Renal response to potassium loading in sickle cell trait. *Arch Intern Med* 140:534, 1980
- 159.** Kunkler PB, Farr RF, Luxton RW: The limit of renal tolerance to x-rays: an investigation into renal damage occurring following the treatment of tumors of the testis by abdominal baths. *Br J Radiol* 25:190, 1952
- 160.** Keane WF, Crosson JT, Staley NA, et al: Radiation-induced renal disease: a clinicopathologic study. *Am J Med* 60:127, 1976
- 161.** Loescher LJ, Welch-McCaffrey D, Leigh SA, et al: Surviving adult cancers: I. Physiologic effects. *Ann Intern Med* 111:411, 1989
- 162.** Luxton RW: Radiation nephritis: a long term study of 54 patients. *Lancet* 2:1221, 1961
- 163.** Shapiro AP, Cavallo T, Cooper W, et al: Hypertension in radiation nephritis: report of a patient with unilateral disease, elevated renin activity levels, and reversal after unilateral nephrectomy. *Arch Intern Med* 137:848, 1977
- 164.** Laffay D, Tubbs R, Valenzuela M, et al: Chronic glomerular microangiopathy and metastatic carcinoma. *Hum Pathol* 10:433, 1979
- 165.** Antignac C, Gubler MC, Leverger G, et al: Delayed renal failure with extensive mesangiolysis following bone marrow transplantation. *Kidney Int* 35:1336, 1989
- 166.** Love PE, Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*

- 167.** McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, et al: Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: (2-glycoprotein (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 87:4120, 1990
- 168.** Hayslett JP: Postpartum renal failure. *N Engl J Med* 312:1556, 1985
- 169.** Hauglustaine D, van Damme B, van Renterghem Y, et al: Recurrent hemolytic-uremic syndrome during oral contraception. *Clin Nephrol* 15:148, 1981
- 170.** Wolfe J, McCann R, Sanfilippo F: Cyclosporine-associated microangiopathy in renal transplantation: a severe but potentially reversible form of early graft injury. *Transplantation* 41:541, 1986
- 171.** Beaufils H, de Groc F, Gubler M, et al: Hemolytic uremic syndrome in Behçet's disease treated with cyclosporin A: report of 2 cases. *Clin Nephrol* 34:157, 1990
- 172.** Cooper B, Husberg B, Goldstein R, et al: FK506-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transplantation* 55:206, 1993
- 173.** Abramowicz D, Pradier O, Marchant A: Induction of thromboses within renal grafts by high-dose prophylactic OKT3. *Lancet* 339:777, 1992
- 174.** Begue R, Dennehy P, Peter G: Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* (letter). *N Engl J Med* 325:133, 1991
- 175.** Page Y, Tardy B, Zeni F, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 337:774, 1991
- 176.** Aster RH: Quinine sensitivity: a new cause of the hemolytic uremic syndrome. *Ann Intern Med* 119:215, 1993

Figuras

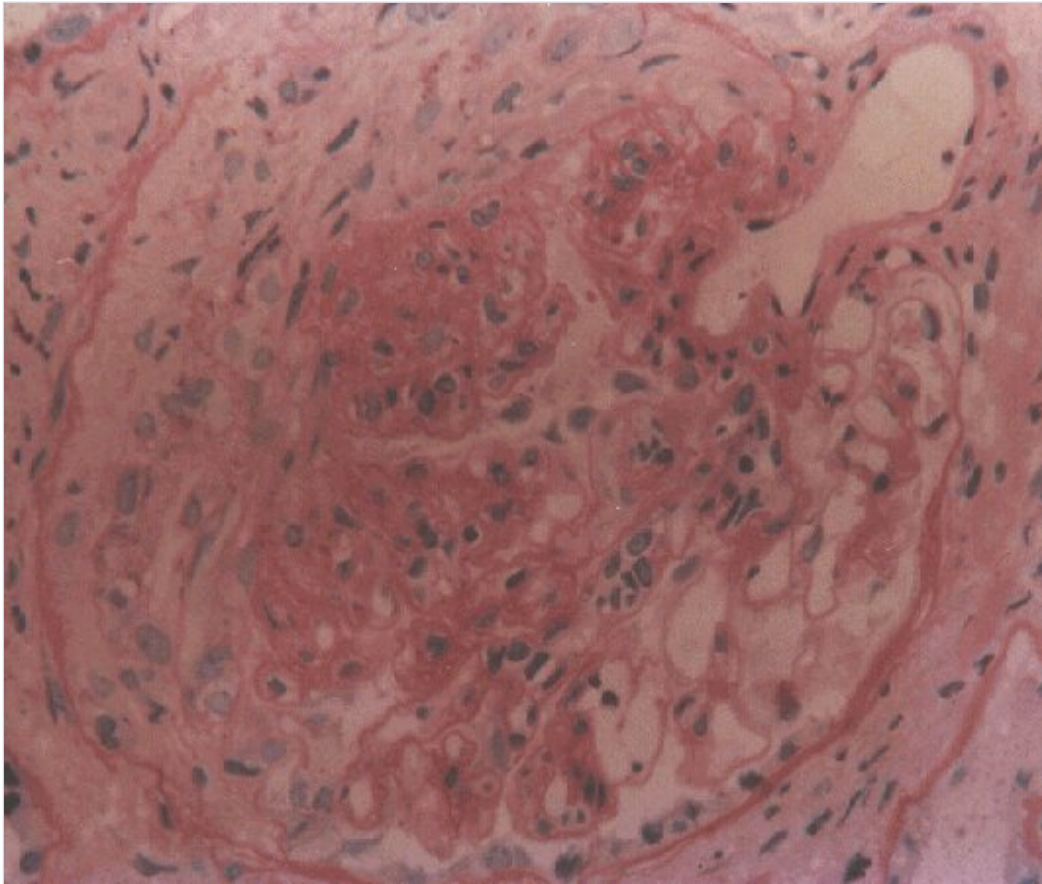


Figura 1 Glomerulonefritis de medias lunas: biopsia La microscopía de luz revela compresión del penacho glomerular por una semiluna en una muestra de tejido renal obtenida por biopsia en un paciente con glomerulonefritis de medias lunas. Aunque puede observarse una lesión idéntica en diversos trastornos, la tinción inmunofluorescente negativa para los complejos antígeno-anticuerpo es muy sugestiva de vasculitis necrosante sistémica, como la granulomatosis de Wegener o la poliarteritis nodosa. La mayoría de las otras causas de glomerulonefritis de medias lunas se caracterizan por los patrones típicos de tinción inmune, como el patrón de inmunofluorescencia lineal en el síndrome de Goodpasture.



Figura 2 Erupción purpúrica en vasculitis por hipersensibilidad En este paciente con vasculitis por hipersensibilidad se observa una erupción purpúrica palpable en las extremidades inferiores. La tinción inmunofluorescente de los vasos dérmicos de la biopsia de piel puede ser diagnóstica. Por ejemplo, en este caso el depósito de IgA es muy sugestivo de púrpura de Henoch-Schönlein.

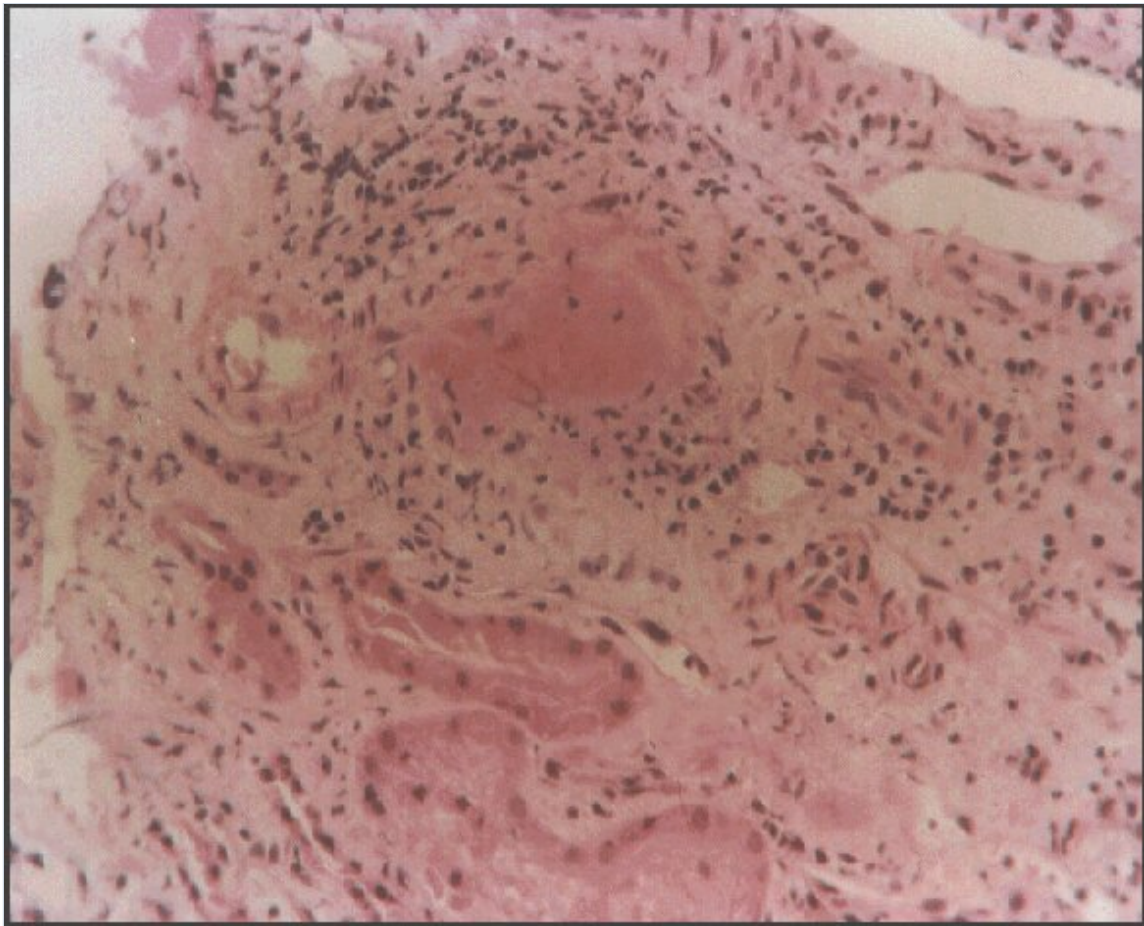


Figura 3 Crioglobulinemia mixta esencial: biopsia La microscopía de luz revela un túbulo renal que contiene complejos de crioglobulinas precipitadas (en el centro) en una muestra de la biopsia renal de un paciente con crioglobulinemia mixta esencial. También se observa una zona circundante de inflamación intersticial en respuesta de la lesión tubular.

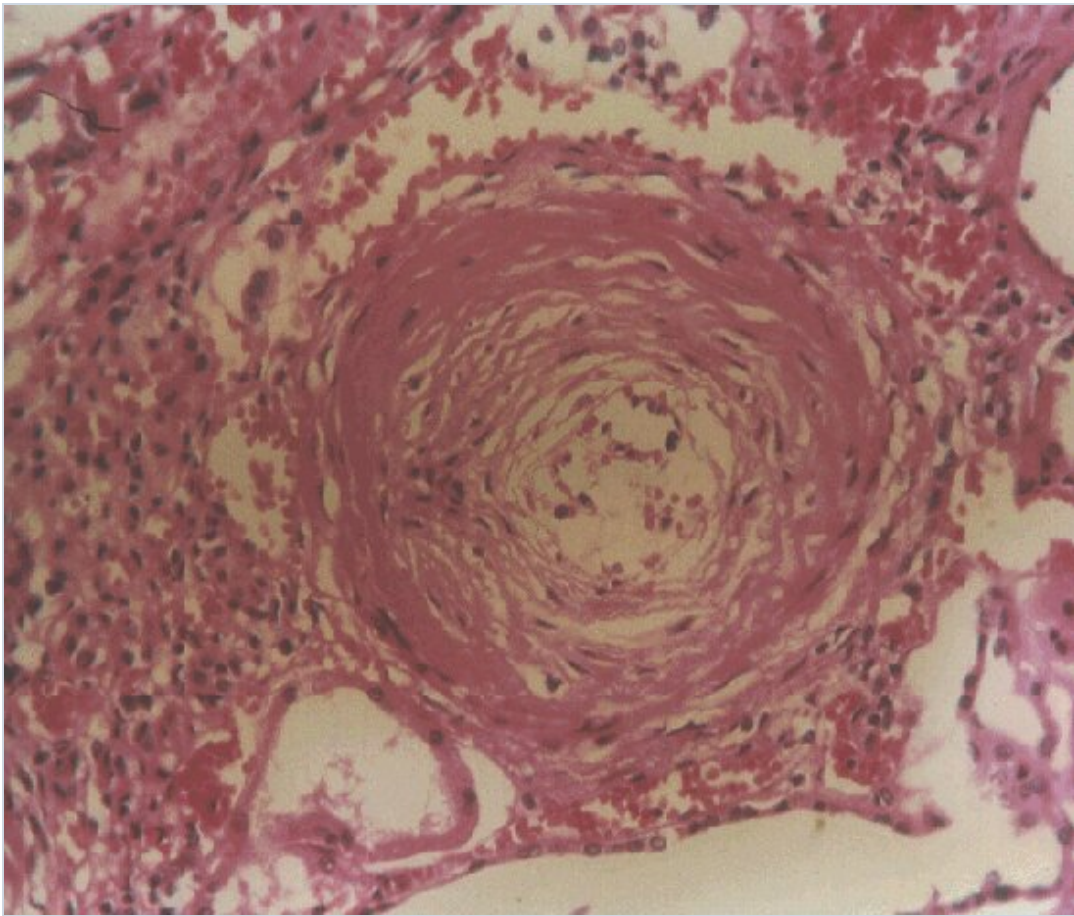


Figura 4 Lesiones en piel de cebolla: esclerodermia La microscopía de luz muestra la lesión característica en capas de cebolla observada en la crisis esclerodérmica renal. Sin embargo, este hallazgo no es diagnóstico de esclerodermia, en vista de que se presentan alteraciones similares en la hipertensión maligna y en los síndromes urémico-hemolíticos.

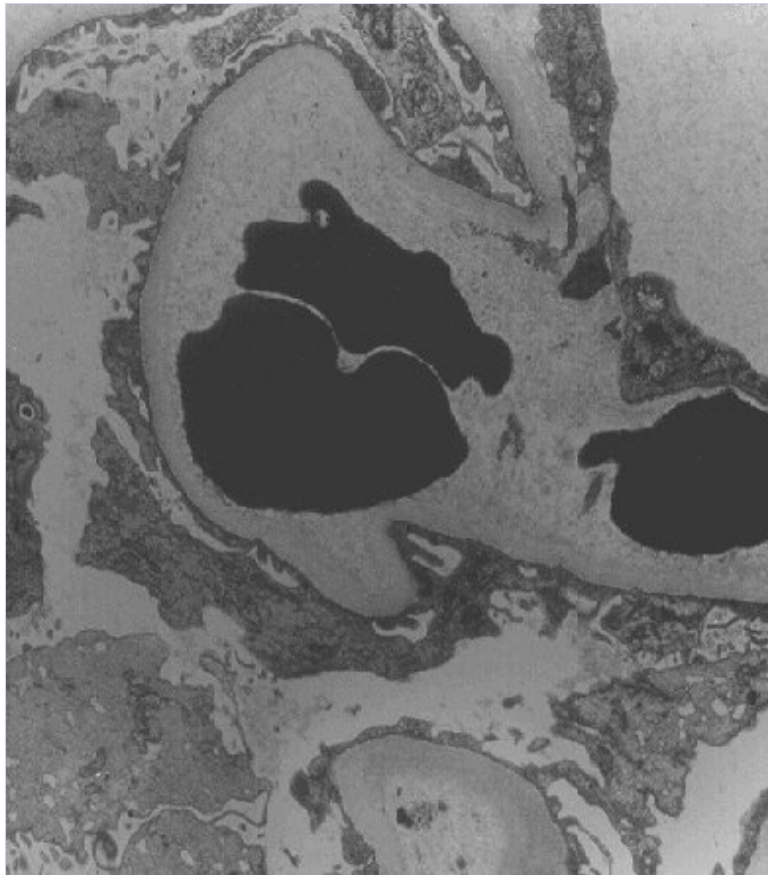


Figura 5 Púrpura trombocitopénica trombótica: daño renal La microscopía electrónica muestra un capilar glomerular de un paciente con púrpura trombocitopénica trombótica. La luz del capilar está en el centro y contiene tres eritrocitos. El material de aspecto vellosa entre los eritrocitos y la membrana basal glomerular es característico de este trastorno y puede representar fibrina no completamente polimerizada. Este material ha separado las células endoteliales de la membrana basal. En casos más crónicos, puede presentarse una lesión vascular similar a la observada en la esclerodermia [ver figura 4].

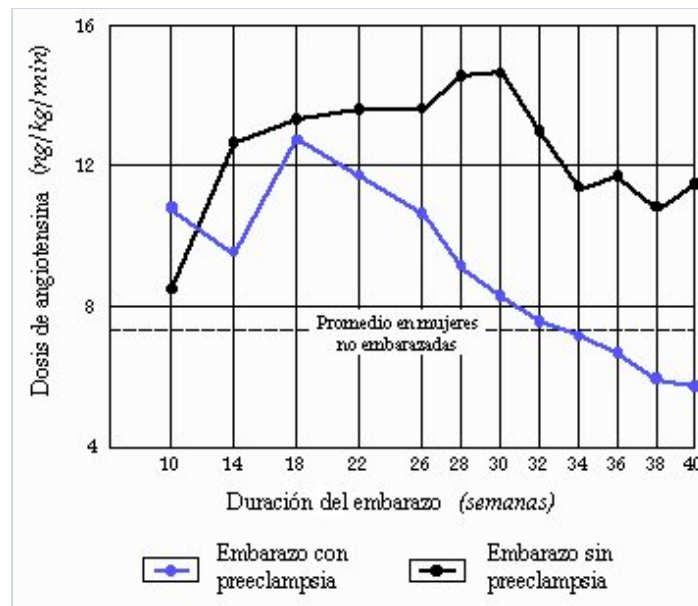


Figura 6 Tensión arterial y embarazo Se muestra la dosis promedio de angiotensina II necesaria para elevar la presión arterial diastólica en 20 mm Hg en primigrávidas. Las mujeres con embarazos normales que no desarrollaron preeclampsia requirieron una dosis mayor de angiotensina II para presentar esta respuesta en la presión arterial que las mujeres con preeclampsia. La diferencia en los valores promedio entre los dos grupos de pacientes fue significativa ($P < 0.01$) después de la 22a semana de gestación y muy significativa ($P < 0.001$) después de la 26a del embarazo. La resistencia a la angiotensina II durante el embarazo normal puede ser mediada por la menor producción de prostaglandinas vasodilatadoras por la placenta. Esta resistencia puede detectarse cerca de la 23a semana de gestación.

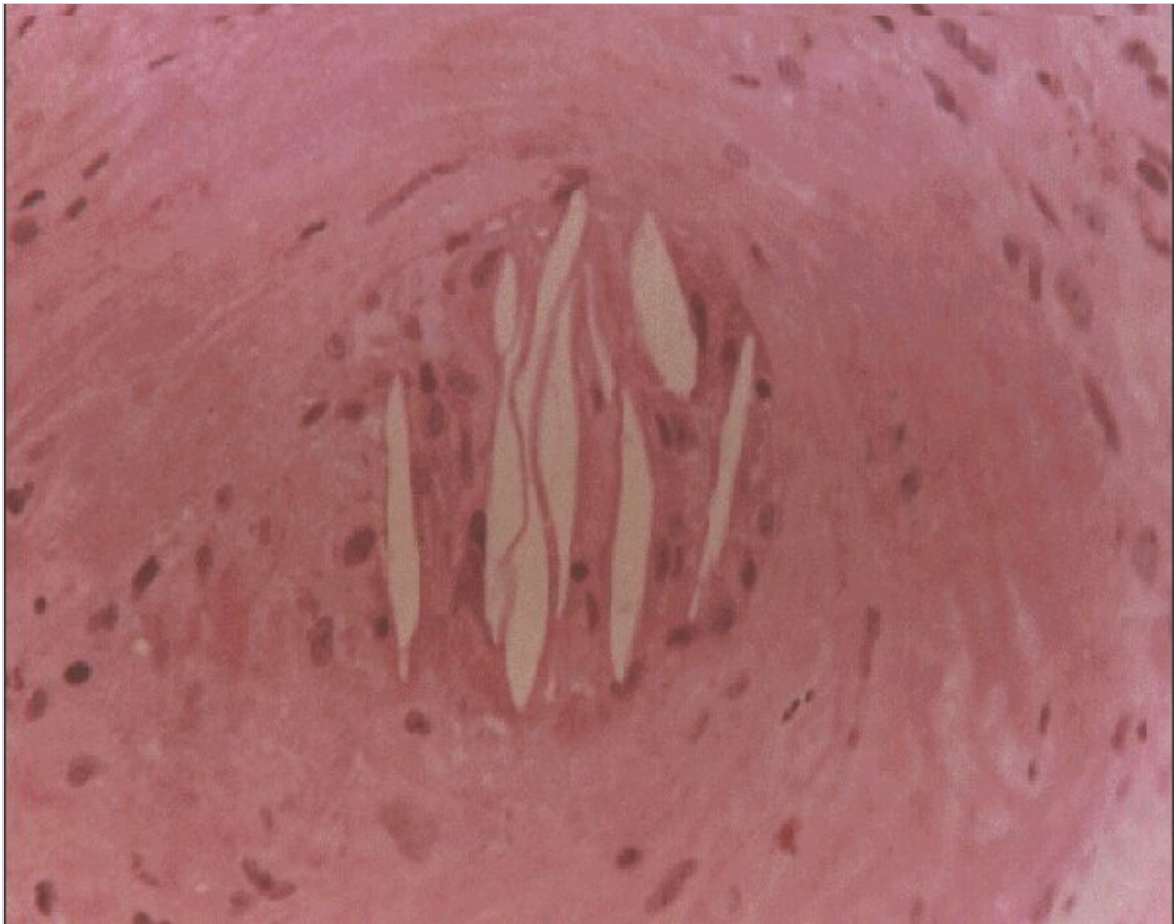


Figura 7 Ateroembolia renal La microscopía de luz muestra un ateroémbolo alojado en una arteria renal pequeña, con oclusión de la luz vascular. Las hendiduras paralelas bicóncavas, que representan cristales de colesterol disueltos durante la fijación con parafina, son características de este trastorno.



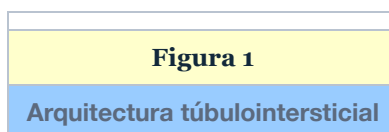
Figura 9 Riñón normal vs enfermedad de células falciformes En la microrradioangiografía con inyección de material de contraste de un riñón normal (a), son visibles los vasos rectos que se extienden hacia la papila renal. Por el contrario, en la microangiorradiografía de un paciente con enfermedad de células falciformes (b), casi no hay vasos rectos.

VIII ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES

DR. GERALD B. APPEL

Generalidades

La nefritis tubulointersticial (NTI) y otras enfermedades tubulointersticiales del riñón se refieren a un amplio grupo de padecimientos que afectan en forma predominante los túbulos y el intersticio (el espacio entre los túbulos), en lugar del glomérulo y los vasos sanguíneos del riñón [ver *figura 1*].¹⁻² Las enfermedades tubulointersticiales pueden ser agudas o crónicas, y pueden causar desde defectos tubulares sutiles hasta insuficiencia renal fulminante. Se ha calculado que hasta el 20 por ciento de los casos de insuficiencia renal crónica y el 10 a 25 por ciento de los casos de insuficiencia renal aguda son causados por una NTI primaria.¹ También pueden ocasionar cambios estructurales o funcionales reversibles o permanentes. La manera como el daño tubulointersticial estimula la producción de citocinas y otros factores que ocasionan fibrosis tubulointersticial crónica es un área de investigación extensa.^{3,4}



Los datos específicos de laboratorio en los pacientes con nefritis tubulointersticial reflejan la causa subyacente [ver *tabla 1*]. El sedimento urinario contiene eritrocitos, leucocitos y cilindros de leucocitos. La proteinuria, cuando existe, es causada por la pérdida de proteínas de bajo peso molecular (v.gr., β -microglobulina), más que de albúmina. Los defectos comunes en la NTI incluyen alteraciones tubulares aisladas (v. gr., acidosis tubular renal), glucosuria, aminoaciduria, pérdida o retención de potasio y pérdida de magnesio) y defectos en la concentración urinaria (que se manifiestan por nicturia y poliuria). La hipertensión suele ser menos grave que en las glomerulonefritis, y la pérdida de sal y la predisposición a la depleción de volumen son frecuentes. La acidosis metabólica, cuando existe, es resultado de una amoniagénesis defectuosa, y se asocia con brecha aniónica normal, más que con aumento en la brecha aniónica, como el que existe en la enfermedad glomerular grave. En la NTI no suelen existir datos típicos de enfermedad glomerular (albuminuria importante [> 2 g/día], cilindros eritrocitarios y cuerpos grasos ovales o cruces de Malta en el sedimento urinario).

Tabla 1 Etiología de la nefritis tubulointersticial

- Nefritis intersticial aguda (NIA) inducida por medicamentos
- Nefritis intersticial crónica relacionada con medicamentos: analgésicos, litio, cisplatino, nitrosureas y ciclosporina
- Factores físicos: nefritis por reflujo, obstrucción y radiación
- Infecciones: pielonefritis e infecciones remotas
- Metabolitos y toxinas: metales pesados, urato, calcio, oxalato e hipocalcemia
- Condiciones vasculares: hipertensión, enfermedad de células falciformes, embolias de colesterol y trombosis de la vena renal
- Disproteinemias
- Enfermedad quística renal
- Otras causas: rechazo de trasplante, nefritis de los Balcanes, enfermedades sistémicas y NIA idiopática

Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos

La nefritis intersticial (NIA) es una forma de daño tubulointersticial agudo que suele relacionarse con el uso de fármacos, y que se asocia con infiltrados inflamatorios intersticiales focales y edema.² Las lesiones glomerulares y vasculares no son frecuentes, pero existen algunas excepciones. Aunque la NIA no es tan frecuente como la azoemia prerrenal o la necrosis tubular aguda, no es una causa rara de disfunción renal aguda. Se encuentra en el 1 a 2 por ciento de todas las biopsias renales, y hasta en el 15 por ciento de las realizadas en pacientes con insuficiencia renal aguda.² Es importante reconocer a la NIA relacionada con medicamentos porque el daño renal severo o irreversible puede muchas veces prevenirse o corregirse. La NIA se ha asociado con el uso de más de 80 medicamentos, y el número de fármacos agresores aumenta al introducirse al mercado nuevos medicamentos.² Estos fármacos han sido clasificados en varias categorías farmacológicas y funcionales [*ver tabla 2*].

Tabla 2 Medicamentos asociados con nefritis intersticial aguda

Antibióticos β -lactámicos

- Meticilina*
- Penicilina G
- Ampicilina
- Flucloxacilina
- Oxacilina
- Nafcilina
- Carbenicilina
- Amoxicilina
- Mezlocilina
- Piperacilina
- Cefalotina
- Cefalexina
- Cefradina
- Cefotaxima
- Cefoxitina
- Cefaclor
- Cefazolina
- Cefotetan

Otros antibióticos

- Sulfonamidas*
- Trimetoprim-sulfametoxazol*
- Rifampicina*
- Sulfato de polimixina
- Etambutol
- Vancomicina
- Cloranfenicol
- Gentamicina?
- Isoniacida?
- Minociclina
- Acido aminosalicílico
- Ciprofloxacina
- Nitrofurantoína
- Norfloxacina
- Eritromicina
- Espiramicina
- Aciclovir
- Foscarnet

Diuréticos

- Tiacidas*
- Furosemide
- Clortalidona

Antiinflamatorios no esteroideos

- Fenoprofen*
- Indometacina
- Naproxen
- Ibuprofen
- Acido mefenámico
- Tolmetin
- Diflunisal
- Piroxicam
- Diclofenaco
- Ketoprofen
- Suprofen
- Sulindac

Otros medicamentos

- Fenitoina*
- Cimetidina*
- Omeprazol
- Sulfipirazona*
- Alopurinol*
- Aspirina
- Carbamacepina
- Clofibrato
- Azatioprina
- Fenilpropanolamina
- Metildopa
- Fenobarbital
- Interferón alfa
- Floctafenina
- Haloperidol
- Warfarina
- Diacepam
- Valproato
- Clorprotixeno
- Captopril
- Propranolol
- Anfetaminas
- Doxepina
- Quinina
- Ranitidina
- Interleucina-2
- Propiltiouracilo

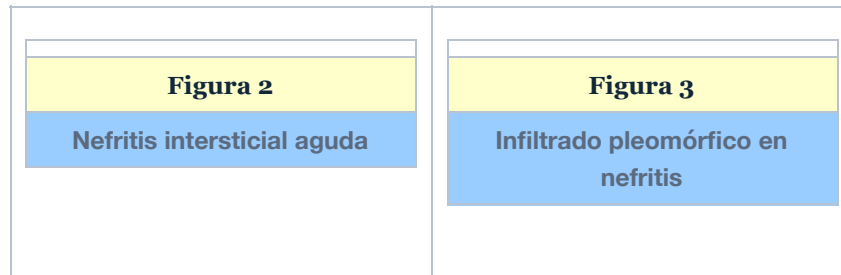
- Triamtireno
- Indapamida

* Agentes causales más frecuentes de NIA. ¿Quizá cause NIA.

ANTIBIOTICOS

Casi cualquier antibiótico β -lactámico (penicilinas y cefalosporinas) puede producir NIA, pero la meticilina es el agente agresor más frecuente dentro de este grupo.^{5,6} Ni los estudios de farmacocinética simple ni los de fijación tisular explican esta predilección. La NIA por antibióticos β -lactámicos puede afectar a hombres y a mujeres de cualquier edad.² Suele ocurrir después de varias semanas de tratamiento antibiótico a dosis altas y, en forma clásica, el paciente presenta una triada de reacción de hipersensibilidad: erupción cutánea, fiebre y eosinofilia.^{2,5,6} La fiebre secundaria asociada con NIA suele ocurrir después de la defervescencia de la enfermedad infecciosa original y durante el inicio de la enfermedad alérgica. La eosinofilia es variable, desde un pequeño porcentaje hasta más del 20 por ciento de la cuenta de leucocitos. Los hallazgos urinarios en los pacientes con NIA incluyen datos no específicos (como piuria estéril y proteinuria leve) y hematuria (que es el dato más específico y que puede ser macroscópica).^{2,5,6} Pueden encontrarse eosinófilos en el sedimento urinario por medio de una tinción de Wright o de Hansel.^{7,8} Aunque la eosinofilia no es específica de la NIA (puede observarse también en la pielonefritis crónica, la glomerulonefritis rápidamente progresiva y la cistitis), es muy sugestiva de NIA en el paciente con insuficiencia renal aguda.⁶⁻⁸ En ocasiones los pacientes presentan sólo defectos tubulares aislados (v.gr., síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal o defectos de excreción de potasio), pero la mayoría de los enfermos sufren insuficiencia renal aguda progresiva, con aumento en las concentraciones de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y de creatinina sérica.² Sólo dos terceras partes de los pacientes con NIA tienen oliguria. El gamagrama con galio puede mostrar captación bilateral intensa y difusa.⁹

Los datos histopatológicos de la NIA asociada con antibióticos β -lactámicos incluyen edema e infiltrados focales que contienen un número variable de eosinófilos, linfocitos y monocitos [ver figuras 2 y 3].² En algunas muestras de biopsia pueden observarse células inflamatorias que invaden el espacio entre las células que se encuentran sobre la membrana basal de los túbulos (la llamada tubulitis), en otras muestras pueden verse granulomas.^{2,10} La microscopía con inmunofluorescencia o electrónica no suele mostrar ningún cambio.²



La patogenia de la NIA sigue siendo desconocida.^{1,2,11} Es claro que la enfermedad no tiene una relación directa con la dosis, y ocurre sólo en un pequeño número de los millones de personas que reciben fármacos β -lactámicos cada año. Puede recurrir o exacerbarse al administrar otro antibiótico β -lactámico. En algunos pacientes con insuficiencia renal aguda y NIA no relacionada con medicamentos existe evidencia de anticuerpos circulantes contra la membrana basal de los túbulos, y que dañan principalmente estas estructuras.^{1,2,11} Sin embargo, en muchos pacientes estos anticuerpos no existen, y la naturaleza de los infiltrados celulares apoyan un mecanismo de inmunidad mediado por células, o incluso mediado por eosinófilos.^{1,2,11} Los estudios sugieren que la respuesta tubulointersticial inmune consiste en varias fases, reconocimiento inmunológico, mecanismos reguladores y vías efectoras, cada una con diversos componentes.^{11,12}

La NIA relacionada con β -lactámicos se trata suspendiendo el fármaco y evitando otros antibióticos del mismo tipo.² La mayoría de los pacientes recuperan la función renal, e incluso mejoran hasta el nivel de función inicial. El tratamiento con diálisis y el de sostén son cruciales para los enfermos con insuficiencia renal grave porque la mayor parte de los pacientes que los reciben recuperarán la función renal. El uso de esteroides para tratar la falla renal asociada con NIA es motivo de controversia.^{2,6} No existen estudios aleatorios y controlados que demuestren que los pacientes tratados con esteroides tiene alguna ventaja sobre la sola suspensión del medicamento agresor.⁶

Otros tipos de antibióticos han causado patrones de insuficiencia renal aguda compatibles con NIA.² Las sulfonamidas, incluyendo la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol, pueden producir el patrón clásico de erupción cutánea, fiebre y eosinofilia. La rifampicina es el fármaco que con más frecuencia se asocia con NIA cuando se usa en forma intermitente (varias veces por semana) o por una segunda ocasión después de un periodo breve de suspensión. Los hallazgos clínicos incluyen insuficiencia renal aguda oligúrica con dolor lumbar, la triada de erupción cutánea, fiebre y eosinofilia, y una imagen compatible con NIA en la biopsia renal. Se desconoce la incidencia de NIA secundaria a los nuevos antibióticos quinolonas, pero se ha reportado NIA en varios pacientes que recibieron ciprofloxacina.¹³

Algunos diuréticos pueden provocar NIA, pero la azoemia prerrenal causada por depleción

de volumen es una causa mucho más frecuente de insuficiencia renal inducida por diuréticos. Otros fármacos, incluyendo la sulfipirazona, la cimetidina y el alopurinol,^{14,15} pueden también causar NIA. El alopurinol puede provocar vasculitis o glomerulonefritis en forma concomitante a la NIA.

ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) producen un cuadro clínico característico de NIA.^{2,16} Los pacientes con NIA inducida por AINE suelen ser ancianos, y han tomado el medicamento por muchas semanas o meses antes de que la reacción ocurra. Puede no existir erupción cutánea, fiebre o eosinofilia, incluso en casos en que existen infiltrados eosinofílicos en la biopsia renal. El hallazgo más característico es la asociación de la NIA con lesiones glomerulares de cambios mínimos y síndrome nefrótico. Aunque se han reportado casos aislados en pacientes que recibían ampicilina, rifampicina, interferón o ranitidina, los AINE son los únicos medicamentos que provocan, en forma típica, proteinuria glomerular intensa y síndrome nefrótico asociados con insuficiencia renal aguda.^{2,16} Al microscopio de luz los glomérulos parecen normales (con el microscopio electrónico se observa la fusión de los procesos podocíticos), y existen los cambios tubulointersticiales de la NIA.^{2,16} La patogenia de la lesión no se conoce. Estudios con anticuerpos monoclonales no han revelado diferencias consistentes entre la NIA causada por β -lactámicos y por AINE respecto al número y tipo de los linfocitos invasores.¹² Suele ocurrir remisión de la falla renal y del síndrome nefrótico después de la suspensión del AINE. Algunos pacientes con insuficiencia renal o síndrome nefrótico persistente han sido tratados con éxito con esteroides por tiempo breve.^{2,16}

Nefritis intersticial crónica inducida por fármacos

Algunos fármacos se han asociado con el desarrollo de insuficiencia renal y daño intersticial crónicos. La relación entre el uso de medicamentos y las lesiones renales en la nefritis intersticial crónica (NIC) ha sido más difícil de definir que en la NIA. La dificultad radica en la evolución lenta e insidiosa del proceso patológico en el padecimiento crónico, y en los regímenes medicamentosos complejos de muchos de los pacientes que desarrollan este tipo de lesión. Entre los medicamentos que causa NIC se incluyen los analgésicos como fenacetina, acetaminofén y aspirina, el litio, los agentes quimioterapéuticos cisplatino, semustina y carmustina, y la ciclosporina.

ANALGESICOS

Los medicamentos analgésicos se utilizan en forma muy extensa en preparaciones que se venden sin prescripción médica, y la preocupación por su nefrotoxicidad potencial ha originado gran controversia.¹⁷ La patogenia de la insuficiencia renal crónica y del daño intersticial producidos por analgésicos está influida por factores sociales, culturales y

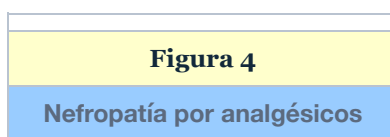
personales, así como por el tipo y dosis del analgésico tomado y la duración del tratamiento.¹⁸⁻²⁰ La incidencia de nefropatía por analgésicos varía mucho entre los países, e incluso entre las diferentes regiones de un país.¹⁸⁻²¹ Por lo general, los países con mayor consumo per capita de fenacetina y otros analgésicos tienen mayor incidencia de nefropatía por analgésicos. Existen estudios que han demostrado que la nefropatía por analgésicos es la principal causa de enfermedad renal terminal (ERT), ocurriendo en más del 15 por ciento de los pacientes en la antes Alemania occidental y en Bélgica. La prevalencia general de nefropatía por analgésicos en Europa es de alrededor del 6 por ciento. La prevalencia en Australia ha disminuido, pero sigue siendo mayor del 10 por ciento. En los Estados Unidos los reportes de prevalencia en la nefropatía por analgésicos varía de más del 10 por ciento en el sureste a menos del 2 por ciento en el resto del país.

Un estudio bien controlado que incluyó más de 600 mujeres suizas trabajadoras de edad media, demostró mayor incidencia de insuficiencia renal, y mayor mortalidad por enfermedades del aparato urinario y padecimientos cardiovasculares, en la población que consumía fenacetina.²² Un estudio retrospectivo con control de casos, que se realizó en Carolina del Norte, encontró también mayor frecuencia de enfermedades en los consumidores de analgésicos que en la población control.²³ El riesgo de enfermedad renal aumentó con el consumo diario de fenacetina y acetaminofén, pero no con el de aspirina. Este estudio confirma el riesgo de daño renal relacionado con la fenacetina (que ha sido eliminada de la mayoría de las preparaciones de analgésicos en los Estados Unidos), pero sugiere que el acetaminofén, principal metabolito de la fenacetina, es también nefrotóxico. Otro estudio reciente ha confirmado la asociación entre el consumo diario de acetaminofén y el riesgo de insuficiencia renal,¹⁸ aunque la evidencia de daño renal por combinaciones de analgésicos es mucho más convincente.^{17,19,24} El acetaminofén puede acumularse en la médula renal, en donde puede oxidarse a intermediarios reactivos que causan necrosis celular, en especial cuando se ha depletado el glutatión reducido. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas y disminuir el flujo sanguíneo renal, algunos agentes analgésicos (v.gr., aspirina) pueden disminuir aún más el aporte de oxígeno a la médula, provocando menores concentraciones de glutatión reducido. Este mecanismo puede ser el culpable de la mayor toxicidad potencial de los analgésicos compuestos que contienen tanto fenacetina como aspirina u otros metabolitos.

La opinión de un grupo de expertos de la Fundación Nacional para el Riñón de los EUA concluyó que la aspirina sola en dosis habituales no altera la función renal en personas normales, que debe evitarse el consumo habitual de acetaminofén y que el uso habitual de analgésicos combinados se asocia con mayor prevalencia de lesión renal e insuficiencia renal crónica.¹²

El paciente típico con nefropatía crónica por analgésicos es una mujer de edad media (la enfermedad es cuatro a siete veces más frecuente en mujeres que en hombres) que tiene cefaleas crónicas o problemas articulares y que ha consumido cantidades de fenacetina,

acetaminofén o aspirina en forma diaria durante muchos años.¹⁸⁻²¹ Se considera que la ingestión de 1 g diario de analgésicos por más de 2 años es la dosis y tiempo mínimos necesarios para que se produzca nefropatía clínica por analgésicos. Los síntomas sistémicos, como malestar general, pérdida de peso, alteraciones emocionales y psiquiátricas, anemia y úlcera péptica, pueden relacionarse en parte a la nefropatía por analgésicos y deberse en parte a las características de la población que usa estos medicamentos en exceso. El diagnóstico puede ser difícil porque la mayor parte de los pacientes no considera que las preparaciones que se expenden sin receta médica son medicamentos, y no informan de modo espontáneo sobre su uso. Los hallazgos renales se explican por la enfermedad intersticial crónica, e incluyen nicturia y poliuria, piuria estéril, infecciones de las vías urinarias, defectos de acidificación, predisposición a depleción de volumen, cólico renal, hematuria, e hipertensión. Puede existir insuficiencia renal en pacientes asintomáticos, que suelen progresar si continúa el consumo de analgésicos. Esta se asocia con fibrosis intersticial e infiltrados inflamatorios crónicos (de linfocitos) discretos en la biopsia renal. La imagen de necrosis papilar por urografía intravenosa (UI) [ver figura 4] o tomografía computada ayuda a establecer el diagnóstico. El ultrasonido no es tan sensible como la UE o la TC para detectar la necrosis papilar renal.²⁵ Los pacientes con nefropatía por analgésicos tiene también mayor incidencia (hasta 8 porciento) de tumores uroepiteliales, y pueden sufrir aterosclerosis acelerada.



El tratamiento de los pacientes con nefropatía por analgésicos incluye el cese total del uso de analgésicos, la hidratación adecuada y el control de la hipertensión. Estas medidas mejoran o estabilizan la función renal en la mayoría de los pacientes. La vigilancia regular de la citología urinaria detectará tumores uroepiteliales, que pueden originarse después de suspendido el agente analgésico.

Varios AINE, incluyendo indometacina, fenilbutazona, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, ácido mefanámico y fenoprofen, se han asociado con el desarrollo de NIC y necrosis papilar renal.^{17,20,25} Un estudio prospectivo de 69 casos nuevos de nefropatía por analgésicos con necrosis papilar confirmada por UE, ultrasonido o TC encontró que el 42 porciento de los pacientes había consumido cantidades excesivas de AINE y un 13 porciento adicional había empleado AINE con otros agentes analgésicos.²⁵ A diferencia de los pacientes típicos con nefropatía por analgésicos (ver antes), a la mayoría de los pacientes se les prescribieron AINE por artritis, cefalea y lumbalgia, fueron más pacientes varones que mujeres y los pacientes no tuvieron síntomas emocionales o psiquiátricos. Además, los estudios epidemiológicos enfatizan que la ingesta acumulada de AINE se asocia con mayor riesgo de insuficiencia renal.^{19,24}

LITIO

Las sales de litio, que son muy utilizadas para tratar desórdenes afectivos y bipolares, se han relacionado con diversas anomalías renales, siendo la principal un síndrome de diabetes insípida nefrogénica y poliuria.²⁶ Aunque se ha atribuido al uso de litio disminución en la velocidad de filtración glomerular (VFG) y nefritis intersticial crónica, la relación no se ha establecido en forma definitiva.^{27,28} Algunos estudios han encontrado que un pequeño porcentaje de los pacientes que reciben litio sufren alteración en la concentración de creatinina en plasma, pero otros estudios no han confirmado este hecho. Una revisión de estudios que incluyeron casi 500 pacientes a los que se administró litio encontró que sólo el 15 a 17 por ciento de ellos tenía disminución de la VFG.²⁶ En los pacientes con menor VFG, la reducción era leve, y la mayoría de los pacientes tuvo una VFG entre 60 y 75 ml/min. La disfunción renal de estos pacientes no pueden atribuirse sólo al uso de litio, porque algunos pacientes psiquiátricos que no recibieron litio también tenían menor VFG y cambios crónicos en la biopsia renal. Muchos de los primeros estudios fueron incapaces de demostrar una relación directa entre la duración del tratamiento con litio y la disminución en la VFG, aunque estudios más recientes, en los que la duración promedio del tratamiento con litio es mayor (6.5 a 10 años) han encontrado una relación positiva.²⁶ Los estudios histológicos renales de los pacientes que reciben litio han encontrado dilatación tubular, formación de microquistes, atrofia tubular y fibrosis intersticial cortical y medular.²⁶⁻²⁸ Estos cambios se han observado tanto en pacientes con VFG normal como disminuida. La mayoría de los estudios han encontrado una relación positiva entre la duración de la administración de litio y el grado de daño tubulointersticial histológico. Sin embargo, sólo algunos estudios demostraron que estos cambios sean mayores que en los pacientes con alteraciones afectivas que fueron tratados con litio en comparación con los que no lo recibieron. Por lo tanto, no es claro si el litio es la causa de daño renal histológico en la mayoría de estos pacientes.

Es probable que el uso de litio durante varios años se asocie con cierta disminución de la VFG y daño intersticial.²⁶ La lesión suele ser leve a moderada. No se sabe si otros medicamentos psicotrópicos u otros factores asociados con los desórdenes afectivos contribuyan o no al daño renal.

AGENTES ANTINEOPLASICOS

El cisplatino, un agente antineoplásico que se usa mucho para tratar carcinomas y tumores de células germinales, puede causar insuficiencia renal aguda y, con menor frecuencia, insuficiencia renal crónica.^{29,30} Se han observado cambios de fibrosis intersticial e inflamación crónica en la biopsia renal de los pacientes que sufren daño renal crónico. Solo en raros casos se ha encontrado insuficiencia renal asociada a carboplatino.³¹ Los estudios muestran que el daño tubulointersticial causado por cisplatino provoca también pérdida

renal de sal, con hipotensión ortostática secundaria, y pérdida de magnesio, que origina hipomagnesemia e hipocalcemia.³⁰

Los compuestos de nitrosourea semustina y carmustina pueden producir nefrotoxicidad relacionada con la dosis y NIC.³² Las biopsias renales de los enfermos con daño renal crónico secundario a estos medicamentos muestran atrofia tubular severa, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial con infiltrados inflamatorios crónicos. En algunos pacientes el daño tubulointersticial crónico causa ERT.

CICLOSPORINA

La ciclosporina, un agente inmunosupresor potente que se usa en forma muy frecuente en los trasplantes, puede causar no sólo daño renal agudo y microangiopatía trombótica, sino también fibrosis tubulointersticial crónica.^{33,34} La fibrosis suele ocurrir después de 6 a 12 meses de tratamiento y se asocia con frecuencia con daño microvascular a las arteriolas renales. La ciclosporina puede provocar una forma crónica de daño tubulointersticial con un patrón en banda (la llamada fibrosis en bandas). Esta lesión se ha observado tanto en pacientes trasplantados como en enfermos sin daño renal previo y que reciben ciclosporina por algún padecimiento autoinmune. En estos últimos la posibilidad de toxicidad por ciclosporina aumenta con la mayor edad, una dosis diaria más alta y un mayor incremento en la concentración sérica de creatinina en relación con la basal cuando se inicia el fármaco.³⁴ La lesión suele asociarse con disminución en la VFG e insuficiencia renal.

Daño intersticial causado por factores físicos

NEFROPATIA OBSTRUCTIVA

La nefropatía obstructiva es causada por alteración en el flujo de la orina.^{35,36} Aunque la obstrucción urinaria puede causar insuficiencia renal aguda, también puede producir daño intersticial crónico, en especial cuando la obstrucción es parcial, o es intermitente y de larga duración, la nefropatía obstructiva es frecuente en la infancia, por anomalías congénitas, y en individuos mayores de 60 años, cuando la hipertrofia prostática y los cánceres ginecológicos y prostáticos se vuelven más comunes. Aunque la obstrucción por cálculos, coágulos y estenosis suele ocasionar insuficiencia renal aguda, también puede causar daño tubulointersticial crónico al riñón.

La fisiopatología de la nefropatía obstructiva incluye aumento en la presión intratubular, isquemia local y, con frecuencia, infección asociada, que se combinan para provocar daño tubulointersticial.^{35,36} La infiltración por células T y macrófagos, la respuesta autoinmune a la mucoproteína urinaria de Tamm-Horsfall (una proteína producida por las células de la rama ascendente del asa de Henle) y hormonas vasoactivas pueden también participar en el daño renal.³⁷ Los datos patológicos consisten en dilatación de los túbulos colectores y

distales, junto con atrofia tubular crónica con escaso daño glomerular. Clínicamente los pacientes tienen síntomas relacionados con disminución en la VFG o defectos tubulares, con pérdida de la capacidad de concentración de la orina (poliuria y nicturia), hipercalemia asociada a acidosis tubular renal tipo 4 y con pérdida de sal que predispone a depleción de volumen.³⁸

El diagnóstico de nefropatía obstructiva se basa en la evidencia de disfunción renal y de bloqueo al flujo de la orina en ausencia de otras causas de daño renal. La ultrasonografía suele mostrar dilatación del sistema colector e hidronefrosis.

El tratamiento consiste en eliminar la obstrucción. Deben hacerse todos los esfuerzos para realizar un diagnóstico y tratamiento correctos y rápidos; los datos de modelos animales y de humanos han demostrado que la función renal puede recuperarse en gran parte, incluso después de obstrucción parcial prolongada de un sólo riñón.^{36,39}

NEFROPATIA POR REFLUJO

El regreso anormal de orina desde la vejiga hacia el aparato urinario superior (i.e., reflujo vesicoureteral) puede también causar daño tubulointersticial crónico, conocido como nefropatía por reflujo.³⁹⁻⁴¹ Varios factores anatómicos parecen participar en la incompetencia de la unión vesicoureteral. Entre ellos se incluyen el túnel ureteral intravesical submucoso más corto, las alteraciones en la cantidad o tipo de fibras musculares que rodean el uréter intravesical, las anomalías del trigono o el aumento crónico de la presión intravesical. En cada caso, la unión vesicoureteral incompetente permite que regrese orina hacia los uréteros y el sistema colector de los riñones. El reflujo puede ser uni o bilateral y su severidad es variable.³⁹⁻⁴¹ Cuando existe alguna infección, incluso la orina que regresa a baja presión hacia el riñón es capaz de producir inflamación intersticial crónica y cicatrización. Sin embargo, no es claro si los episodios repetidos de reflujo estéril a presión alta pueden, por sí solos, dañar el riñón. Se ha propuesto que una respuesta autoinmune inflamatoria contra la proteína de Tamm-Horsfall puede ser un mecanismo de daño del reflujo estéril.

El reflujo en los niños pequeños causa cicatrices irregulares en los polos del riñón, en donde las papilas permiten que las altas presiones del sistema urinario colector se transmitan en forma directa al parénquima renal.³⁹⁻⁴¹ Las áreas de cicatrización se asocian con fibrosis intersticial sobre los cálices deformados del sistema colector. Los glomérulos sólo muestran cambios leves, hasta que existe daño parenquimatoso considerable. En este momento los glomérulos presentan glomeruloesclerosis focal segmentaria, por hiperfiltración y cambios hemodinámicos. Suele existir poca correlación entre la severidad de los síntomas del paciente, el grado del reflujo y el número de infecciones que el enfermo ha sufrido.

Los datos clínicos pueden incluir signos de infección de las vías urinarias, como dolor lumbar o en los flancos, fiebre y disuria. La hipertensión, cuando existe, suele asociarse con concentraciones altas de renina, que pueden provenir de las áreas segmentarias de parénquima cicatrizado. Los pacientes suelen tener defectos de concentración urinaria, lo que causa nicturia y poliuria. La proteinuria es leve, a menos que el enfermo haya desarrollado insuficiencia renal avanzada, con hiperfiltración glomerular y glomeruloesclerosis focal segmentaria.³⁹⁻⁴¹

El diagnóstico de nefropatía por reflujo se basa en la evidencia de reflujo de la orina asociado con los datos parenquimatosos y clínicos característicos. El reflujo se demuestra con un cistouretrograma de vaciamiento, ya sea con medio de contraste o con gamagrama por radionúclidos. En vista de que las infecciones de las vías urinarias pueden asociarse con reflujo, es mejor esperar varias semanas después de tratar la infección urinaria antes de tratar de diagnosticar la nefropatía por reflujo.

El tratamiento del reflujo leve (i.e., sin dilatación importante del sistema colector) suele ser médico: se utiliza tratamiento antibiótico por tiempo prolongado para esterilizar la orina y prevenir la reinfección. Muchos individuos con reflujo leve pueden tener remisión espontánea con el tiempo. El reflujo más grave (i.e., con dilatación importante del sistema colector) requiere de tratamiento quirúrgico, aunque la mayoría de los estudios comparativos no han encontrado ventajas de la intervención quirúrgica sobre el tratamiento médico. Por lo general, los enfermos con proteinuria (> 1.5 g/día), con VFG muy disminuida y con gran cantidad de cicatrización renal, tienen poca respuesta a la cirugía y desarrollan insuficiencia renal progresiva.

NEFRITIS POR RADIACION

El daño renal inducido por radiación constituye una forma rara de daño tubulointersticial. Cuando los riñones se exponen a altas dosis de radiación en un periodo corto de tiempo (típicamente $> 2,300$ cGy en menos de cinco semanas) los enfermos desarrollan varias manifestaciones renales. La incidencia de esta forma de daño renal ha disminuido mucho con la capacidad actual para administrar las dosis altas de radiación en áreas abdominales precisas y con la mejor protección para los riñones contra la exposición. Los casos actuales suelen ocurrir en pacientes que recibieron radiación abdominal difusa a altas dosis, con frecuencia en combinación con agentes quimioterapéuticos radiomiméticos.

El cuadro clínico causado por la lesión por radiación se ha dividido en distintos síndromes clínicos, incluyendo nefritis aguda por radiación, nefritis crónica por radiación, hipertensión benigna, proteinuria e hipertensión severa o maligna. Sin embargo, con frecuencia no existen diferencias clínicas o patológicas entre estas entidades.

La nefritis aguda ocurre 6 a 12 meses después de la exposición a la radiación y se caracteriza

por hipertensión severa, retención de sal, edema, hematuria leve, proteinuria (por lo general < 2 g/día) e insuficiencia renal (i.e., disminución de la VFG). La anemia puede ser desproporcionada en relación con la disminución de la VFG. El daño crónico por radiación ocurre en los enfermos que han sobrevivido al daño agudo o en los que recibieron dosis más pequeñas de radiación (500 a 1,000 cGy) durante periodos más largos. Las manifestaciones clínicas pueden aparecer varios años después de la exposición a la radiación, con inicio insidioso de hipertensión, disfunción renal, defectos en la concentración urinaria y proteinuria leve a moderada (< 2 g/día).

Algunos pacientes presentan hipertensión leve o severa, o proteinuria aislada, después de la exposición a la radiación. En algunos casos se ha demostrado que la hipertensión es causada por secreción excesiva de renina por el riñón cicatrizado y radiado; esta condición responde a la nefrectomía unilateral.

Al examen histopatológico en la nefritis por radiación se observa daño a todos los componentes estructurales.⁴² Pueden existir varios grados de glomerulonefritis proliferativa, así como glomeruloesclerosis, degeneración y atrofia tubular, necrosis fibrinoide, proliferación de la íntima de las arterias pequeñas y arteriolas, edema intersticial y fibrosis. La patogenia de la nefritis por radiación sigue siendo desconocida. El único tratamiento accesible consiste en el control de la hipertensión. Es indispensable prevenir el daño administrando la radiación en forma adecuada, con protección a los riñones.

Nefritis tubulointersticial por infección

Los agentes infecciosos pueden causar daño tubulointersticial agudo y crónico por diferentes mecanismos.^{43,44} Algunos organismos invaden en forma directa el riñón normal, causando pielonefritis bacteriana aguda. Otros invaden el riñón cuando existe obstrucción o reflujo, contribuyendo así al daño tubulointersticial en forma de pielonefritis crónica. Algunas infecciones sistémicas pueden causar una reacción intersticial aguda, sin invasión directa del parénquima renal. El diagnóstico y tratamiento de las infecciones urinarias se analiza en otro capítulo, pero es importante comprender la relación entre estas infecciones y el daño estructural renal.

PIELONEFRITIS BACTERIANA AGUDA

La pielonefritis bacteriana aguda se caracteriza por fiebre, calosfríos, diaforesis y dolor lumbar, abdominal o en el flanco. Puede asociarse con disuria, urgencia y otros síntomas relacionados con infecciones de las vías urinarias bajas. Con frecuencia existe piuria y cilindros leucocitarios en el sedimento urinario. Los cambios histopatológicos consisten en áreas de edema en parches e infiltrados agudos de células inflamatorias (polimorfonucleares, linfocitos y otros tipos celulares) que obliteran la arquitectura

tubulointersticial normal.⁴⁴ Existe atrofia tubular y necrosis en estas áreas, mientras que las regiones tubulointersticiales alejadas de la infección pueden parecer normales. La mayoría de los casos de pielonefritis bacteriana aguda que ocurren en riñones previamente normales se resuelven después del tratamiento sin dejar daño residual. Es poco frecuente que se produzcan cambios de pielonefritis crónica por casos repetidos o no curados de infección aguda en riñones que no tengan obstrucción ni reflujo.⁴⁵

PIELONEFRITIS CRONICA

La pielonefritis crónica, un término utilizado antes en forma errónea para describir a los riñones con daño tubulointersticial de muy diversas causas, debe referirse al daño crónico causado por la infección del sistema pielocalicial y del parénquima renal.⁴⁴ Este padecimiento suele presentarse en forma insidiosa con datos de infección crónica o insuficiencia renal. Por lo tanto, algunos pacientes presentan disuria, fiebre y dolor lumbar o en el flanco mal definido, mientras que otros sufren hipertensión, pérdida de sal, defectos en la concentración urinaria e hipercalcemia. El sedimento urinario suele contener leucocitos, cilindros leucocitarios y cilíndricos céreos, lo que indica la cronicidad del proceso tubulointersticial. La pielonefritis crónica suele ser resultado de infecciones bacterianas crónicas o repetidas que complican el reflujo vesicoureteral, pero también puede ser consecuencia de infecciones en casos de obstrucción o anomalías de la estructura renal. Los riñones son de menor tamaño, y tienen cicatrices corticales asimétricas que corresponden a la deformidad del sistema calicial subyacente. Los datos histopatológicos incluyen atrofia tubular y fibrosis intersticial, con infiltrados de células inflamatorias crónicas, como linfocitos y mononucleares.

PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA

La pielonefritis xantogranulomatosa se refiere a una forma poco usual de infección renal bacteriana crónica y localizada. Se caracteriza por inflamación y formación de granulomas con macrófagos cargados de lípidos y se encuentra en forma típica en riñones con obstrucción y que contienen cálculos. Los síntomas pueden incluir los de la pielonefritis bacteriana aguda (ver antes), así como hipertensión y, en muchos pacientes, la presencia de una masa palpable. El riñón, que puede ser no funcional, contiene un área localizada de absceso que puede ser confundida con un tumor en la urografía intravenosa. La TC y la resonancia magnética pueden ayudar a diagnosticar la naturaleza de esta respuesta inflamatoria poco usual a la infección. La mayoría de los pacientes tienen urocultivos positivos, con frecuencia con más de un organismo. La patogenia de la pielonefritis xantogranulomatosa se desconoce. El tratamiento consiste en antibióticos y resección quirúrgica del área abscedada.

INFLAMACION INTERSTICIAL SECUNDARIA A INFECCION SISTEMICA

Las infecciones distantes al riñón pueden asociarse con una reacción inflamatoria intersticial aguda.² De hecho, los primeros casos bien descritos de nefritis intersticial aguda no fueron secundarios a reacciones adversas por fármacos, sino que se encontraron en autopsias de pacientes que murieron por fiebre escarlatina y difteria. Esta reacción renal adversa se asocia con infecciones bacterianas, virales y parasitarias, incluyendo infecciones estreptocócicas, difteria, leptospirosis, leishmaniasis, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, infecciones por virus Epstein-Barr, sarampión, brucelosis, sífilis, neumonía por micoplasma, infección por VIH, enfermedad de Kawasaki y enfermedad de los Legionarios.² Algunos agentes infecciosos, como los responsables de la leptospirosis, infecciones micobacterianas, infección por citomegalovirus, la fiebre manchada de las Montañas Rocosas y la infección por virus Hantaan, pueden afectar el riñón en forma directa y causar inflamación intersticial durante el curso de la infección sistémica.⁴³ En estos casos el infiltrado inflamatorio agudo se compone de linfocitos, células plasmáticas, monocitos y polimorfonucleares, pero los eosinófilos son raros.⁴⁶ La disfunción aguda se manifiesta por disminución súbita en la VFG o por defectos tubulares aislados. Las manifestaciones suelen desaparecer por completo si la infección sistémica se trata con éxito.

Nefritis tubulointersticial metabólica y tóxica

Diversas alteraciones metabólicas, incluyendo los padecimientos que afectan el metabolismo del oxalato, calcio, ácido úrico y potasio, pueden producir anomalías renales tubulointersticiales.⁴⁶ La exposición a ciertos metales pesados, como el plomo o cadmio, puede también causar daño renal crónico.⁴⁷

HIPEROXALURIA

El ácido oxálico es un producto dicarboxílico final del metabolismo que es eliminado del organismo por excreción renal. La excreción urinaria normal del ácido oxálico varía entre 15 y 50 mg diarios. El oxalato es muy insoluble cuando se combina con calcio, y la extracción urinaria de cantidades mayores que las normales de oxalato sobrepasan la capacidad de solubilidad del oxalato de calcio. La precipitación de oxalato de calcio puede causar nefrolitiasis, insuficiencia renal aguda o daño tubulointersticial crónico.⁴⁸ Las características histopatológicas del daño tubulointersticial crónico por depósito de oxalato consisten en la presencia de cristales de oxalato de calcio (que son birrefringentes bajo luz polarizada) en la luz tubular y el intersticio, rodeados de inflamación (que puede incluir células gigantes) y fibrosis intersticial.⁴⁸

La excreción excesiva de oxalatos puede ser causada por tres padecimientos genéticos: la hiperoxaluria primaria 1, 2 y 3 (HP1, HP2 e HP3).^{2,3,49} La HP1 y la HP2 son causadas por defectos enzimáticos autosómico recesivos en la vía metabólica del ácido glicólico. En ambos, la excreción de oxalato suele variar entre 100 mg a más de 250 mg al día. La HP1,

que es la más frecuente, es ocasionada por un defecto genético en el cromosoma 2 que causa deficiencia de la enzima alanino-glioxalato aminotransferasa, con excreción excesiva de glicolato, glioxalato y oxalato. El oxalato de calcio se precipita en el riñón, así como en el sistema cardiaco, articulaciones, vasos sanguíneos periféricos y otros órganos. Los pacientes pueden tener hematuria, cólico renal por cálculos de oxalato, infecciones urinarias, piuria, hipertensión, y acidosis tubular renal. La mayoría de los pacientes desarrollan ERT para los 20 años de edad. La HP2 es causada por la deficiencia de la D-glicerato deshidrogenasa y la glioxalato reductasa, lo que causa excreción excesiva de oxalato y L-glicerato. También ocasiona nefrolitiasis e insuficiencia renal. La HP3 provoca mayor reabsorción intestinal de oxalato en ausencia de patología intestinal, con formación subsecuente de cálculos de oxalato de calcio.

El metabolismo de sustancias exógenas a oxalato o la absorción excesiva de éste del intestino puede también causar daño inducido por oxalato.⁴⁸ La ingestión de etilenglicol y la anestesia con metoxifluorano, aunque suelen asociarse con insuficiencia renal aguda, también pueden causar daño tubulointersticial residual en los pacientes que se recuperan del daño agudo. Los enfermos que ingieren grandes cantidades de ácido ascórbico pueden metabolizarlo a glioxalato y oxalato, lo que causa tanto cálculos como daño renal. Los pacientes con esteatorrea por diversos padecimientos intestinales, incluyendo la enfermedad celiaca, la enfermedad de Crohn, la resección del intestino delgado y la cirugía de derivación por obesidad, pueden hiperabsorber oxalato del colon. La patogenia de la mayor absorción de oxalato incluye la fijación anormal del calcio de la luz intestinal a las grasas, lo que libera mayor cantidad de oxalato que está disponible para ser absorbido. Además, el efecto solubilizante de las sales bilaterales en el colon permite una mayor absorción de oxalato. El resultado puede ser nefrolitiasis, insuficiencia renal aguda, o daño tubulointersticial crónico.⁴⁸

El tratamiento del daño renal crónico por depósito de oxalato consiste, cuando es posible, en la corrección de la causa primaria (v.gr., suspendiendo la ingestión excesiva de ácido ascórbico o evitando la esteatorrea en los padecimientos gastrointestinales). Otras medidas incluyen la ingesta de una dieta baja en oxalato, el aumento en la ingesta de líquidos para aumentar el volumen urinario, el aumento en el calcio oral para fijar el oxalato del intestino y la administración de suplementos de piridoxina. En los casos en que la hiperoxaluria primaria progresa a ERT, el trasplante de hígado (realizado para corregir el defecto metabólico), junto con trasplante renal, ha sido útil para evitar el depósito de oxalato en el nuevo riñón.^{48,49}

HIPERURICEMIA E HIPERURICOSURIA

La hiperuricemia y la hiperuricosuria pueden causar la formación de cálculos de ácido úrico e insuficiencia renal aguda oligúrica por depósito de urato. Estas condiciones ocurren después de la liberación masiva de ácido úrico, como en los padecimientos

mieloproliferativos y el síndrome de lisis tumoral. Es menos claro si los pacientes con gota de larga evolución o hiperuricemia asintomática crónica tienen mayor incidencia de daño tubulointersticial crónico por la excreción de urato. Siempre se había pensado que los pacientes con gota o hiperuricemia asintomática que sufren disfunción renal tienen nefropatía gotosa, caracterizada por depósito de cristales de urato en el intersticio, atrofia tubular, infiltrados inflamatorios crónicos y fibrosis. Sin embargo, estudios recientes sugieren que gran parte de la disfunción renal que se observa en los enfermos con gota o hiperuricemia crónica puede explicarse por la presencia simultánea de hipertensión, isquemia, diabetes y otras causas de daño renal. Algunos pacientes tienen concentraciones excesivas de plomo cuando se les estudia por medio de una carga de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Se ha sugerido que estos enfermos en realidad tienen nefropatía crónica por plomo (ver adelante), más que nefropatía gotosa.⁴⁷ Aún más, muchas enfermedades tubulointersticiales se asocian con menor excreción de urato y, por tanto, mayor incidencia de hiperuricemia y gota. Si la hiperuricemia y la gota crónicas producen daño renal crónico, son sólo dos de los muchos factores que pueden influir en este tipo de pacientes. Por lo tanto, el tratamiento debe enfocarse a todos los aspectos de este padecimiento multifactorial, y no sólo a disminuir la concentración de ácido úrico.

HIPERCALCEMIA E HIPERCALCIURIA

La hipercalcemia e hipercalciuria pueden también producir diversos efectos renales adversos. La hipercalcemia puede contribuir a la hipertensión al causar vasoconstricción, y puede también ocasionar nefrolitiasis y defectos en la concentración urinaria resistentes a vasopresina. El depósito de sales de calcio en los túbulos y las regiones intersticiales pueden asociarse con inflamación intersticial crónica, atrofia tubular y fibrosis. En algunos pacientes se desarrollan nefrocalcinosis y disminución de la VFG. Otros enfermos presentan poliuria y nicturia por el defecto de concentración, pérdida de sal y pérdida urinaria de magnesio o potasio, y acidosis tubular renal.

HIPOCALEMIA CRONICA

Las concentraciones persistentemente bajas de potasio sérico, como las observadas en pacientes que abusan de lactantes o diuréticos, se han asociado con cambios estructurales y fisiológicos del riñón.⁴⁶ En modelos animales la hipocalemia crónica puede causar daño tubulointersticial. En los humanos la hipocalemia crónica se asocia con vacuolización prominente de las células de los túbulos proximales, causada por dilatación de los espacios intercelulares, pliegues basales, o dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico. La hipocalemia crónica se asocia con deterioro de la concentración urinaria, menor capacidad para conservar sal cuando la dieta es hiposódica e hipertensión por menor capacidad para excretar una carga de sal. No se conoce de qué manera la hipocalemia crónica no complicada causa daño tubulointersticial crónico. Se han observado cambios intersticiales inflamatorios y fibrosis en las biopsias de riñón de los pacientes con hipocalemia crónica, y

pueden formarse quistes en la médula renal.

EXPOSICION A PLOMO O CADMIO

Dos metales pesados, el plomo y el cadmio, producen en forma evidente daño tubulointersticial.⁴⁷ Otros metales y elementos que causan daño tubular e insuficiencia renal aguda (v.gr., mercurio, arsénico), pueden asociarse con daño tubulointersticial residual después de que el paciente se recupera del episodio agudo.

La exposición a plomo puede ocurrir por la ingestión de pinturas que contienen este metal, el almacenamiento de bebidas alcohólicas en garrafas hechas con plomo, la producción de whisky ilegal en destiladores que contienen plomo, la manufactura o destrucción de baterías de plomo o la ingestión de aerosoles que contienen plomo en el área laboral.⁴⁷ El plomo se acumula en los túbulos proximales del riñón y puede causar daño celular y defectos tubulares, como síndrome de Fanconi, aminoaciduria y glucosuria renal. La toxicidad aguda por plomo se asocia con dolor abdominal, anemia y encefalopatía, pero no es claro si estos cambios, que son causados por las concentraciones altas de plomo en suero, pueden causar daño renal crónico. La exposición crónica a plomo puede ocasionar insuficiencia renal, hipertensión y gota saturnina por la menor excreción renal de ácido úrico.^{47,50,51} Dos estudios epidemiológicos confirman una relación inversa entre los niveles de plomo en sangre y la función renal.^{50,51} Los cambios histopatológicos de la nefropatía por plomo recuerdan a los de la NIC. El diagnóstico no puede hacerse con base en las concentraciones séricas, pero sí demostrando una excreción urinaria excesiva de plomo quelado después de la administración intravenosa o intramuscular de EDTA.⁴⁷

El cadmio, utilizado en la metalurgia, puede provocar daño tubulointersticial crónico después de una exposición prolongada. Algunos pacientes tienen defectos tubulares como el síndrome de Fanconi, glucosuria, aminoaciduria y proteinuria tubular con excreción de β -microglobulina. Otros enfermos tienen disminución de la VFG. El diagnóstico se basa en la evidencia de concentraciones excesivas de cadmio en la orina.

Enfermedad intersticial asociada con daño vascular

HIPERTENSION

La nefroesclerosis hipertensiva se asocia, en un principio, con cambios predominantes en las arteriolas aferentes e interlobulares renales. La isquemia subsecuente puede causar atrofia tubular y daño intersticial caracterizado por cambios inflamatorios crónicos en parches y fibrosis de la corteza renal.^{52,53} La médula renal suele conservarse, lo que distingue este proceso de la pielonefritis crónica. Es frecuente que la hipertensión maligna o acelerada se asocie con este tipo de cambios intersticiales.⁵³ La hipertensión es la principal alteración clínica, y las pruebas de laboratorio suelen demostrar azoemia y

proteinuria, que pocas veces alcanza los rangos nefróticos.

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

Los pacientes con anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías pueden tener diversas manifestaciones renales fisiológicas, morfológicas y clínicas.^{54,55} Casi el ocho por ciento de los afroamericanos porta el rasgo falciforme, y el 0.2 por ciento tiene anemia de células falciformes. Otros afroamericanos de raza negra tienen enfermedad falciforme y hemoglobina C, u otras hemoglobinopatías asociadas con deformaciones de los eritrocitos. Los niños y los adolescentes con enfermedad de células falciformes pueden tener algunas alteraciones renales clínicas, pero el conjunto de anomalías tubulointersticiales es más frecuente en los adultos. Los eritrocitos falciformes impiden la circulación sanguínea en la microcirculación renal, al igual que en otros órganos, causando isquemia e infartos locales.^{54,55} La isquemia es más prominente en el ambiente hipertónico, acidótico y relativamente hipoxémico de los vasos rectos de la médula renal. Los infartos medulares renales causan áreas de necrosis tubular, fibrosis intersticial y, al final, necrosis papilar. Los pacientes con enfermedad de células falciformes presentan menor capacidad para concentrar la orina, lo que causa poliuria y nicturia.^{54,55} La pérdida de líquido y volumen predispone a disminución aguda de la VFG cuando otras enfermedades ocasionan desequilibrio entre la ingesta de líquidos y las pérdidas urinarias. Es frecuente la hematuria micro y macroscópica, secundaria a microinfartos de la médula renal; en los adultos se observa con frecuencia acidosis tubular distal, o tipo 4, con acidosis metabólica hiperclorémica y alteración de la excreción de potasio.^{54,55} Ocurre necrosis papilar en la mayoría de los adultos con esta enfermedad, pero ésta causa uropatía obstructiva (por desprendimiento papilar) o disminución importante de la VFG en muy pocas ocasiones. Es raro que los pacientes con enfermedad de células falciformes lleguen a tener enfermedad renal terminal, pero sí presentan lesiones glomerulares asociadas o infartos de los vasos renales de gran calibre.

El tratamiento de la nefropatía secundaria a enfermedad de células falciformes consiste en la corrección de la depleción de volumen y del desequilibrio electrolítico.^{54,55} Los episodios de hematuria macroscópica deben estudiarse para descartar patología asociada de las vías urinarias, pero la mayoría de los pacientes solo requieren de tratamiento sintomático con hidratación y transfusiones que corrijan la pérdida de sangre y aumenten el número de eritrocitos no falciformes. La nefrectomía debe evitarse porque la hematuria suele ser autolimitada y porque los pacientes pueden desarrollar hematuria macroscópica proveniente del otro riñón.

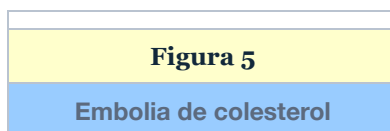
EMBOLIA DE COLESTEROL

Las embolias de colesterol pueden causar tanto insuficiencia renal aguda como crónica, asociada con daño a la región tubulointersticial del riñón.⁵⁶⁻⁵⁸ Pueden ocurrir embolias

ateromatosas renales que contienen cristales de colesterol en pacientes ancianos con placas ateroescleróticas importantes en la aorta y los vasos principales. También se presentan embolias de colesterol en enfermos sometidos a procedimientos angiográficos o cirugías vasculares. La incidencia de embolias renales de colesterol, según estudios de autopsia, es proporcional al grado de aterosclerosis aórtica del individuo.

Los síntomas y signos de la embolia incluyen fiebre, mialgias, lívedo reticularis en las extremidades inferiores, petequias cutáneas, isquemia digital y amaurosis fugaz u otras deficiencias neurológicas temporales.⁵⁶⁻⁵⁸ Los pacientes pueden tener leucocitosis, eosinofilia o eosinofilia transitorias, hipocomplementemia, trombocitopenia y aumento en la velocidad de sedimentación globular. Cuando los émbolos de colesterol se asocian con un procedimiento quirúrgico o angiográfico, los pacientes desarrollan, en forma típica, hipertensión e insuficiencia renal progresiva, con aumento del BUN y de la creatinina sérica, varias semanas después del procedimiento.

Las embolias de colesterol pueden producir una gran variedad de alteraciones renales funcionales que van desde la insuficiencia renal estable y leve, hasta la falla renal terminal.⁵⁶⁻⁵⁸ Las características histopatológicas consisten en oclusión de la luz de las arterias pequeñas y de las arteriolas por detritos ateromatosos. Los cristales de colesterol se disuelven durante los procesos de fijación tisular, dejando espacios bicóncavos con contornos de aguja en el centro de los vasos ocluidos [ver figura 5]. La embolia desencadena una intensa reacción, que causa obliteración de la luz e inflamación perivascular extensa. Puede existir fibrosis intersticial por la combinación de la isquemia y del daño inflamatorio residual. El diagnóstico de embolia renal de colesterol es sugerido por los datos clínicos y la afección (demostrada por oftalmoscopia) de los vasos retinianos. Las embolias de colesterol se confirman por histología al encontrar los espacios bicóncavos en los pequeños vasos de muestras de biopsia de músculo, piel, riñón u otros órganos. No existe un tratamiento eficaz para las embolias renales de colesterol; el tratamiento incluye el control de la hipertensión, la suspensión de la anticoagulación, que puede empeorar la disfunción renal, y el manejo de sostén.⁵⁶⁻⁵⁸ En algunos pacientes que reciben tratamiento de apoyo puede ocurrir disminución gradual de los síntomas e incluso de la insuficiencia renal grave.⁵⁸



TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

Las manifestaciones de la trombosis de la vena renal pueden variar desde la ausencia de síntomas en un paciente con síndrome nefrótico, hasta la insuficiencia renal aguda

oligúrica en un niño depletado de volumen.⁵⁹ La mayoría de los enfermos con trombosis de la vena renal tienen nefrosis subyacente, tumores renales que invaden las venas renales, o anomalías de la coagulación que predisponen a hipercoagulabilidad (v.gr., síndrome anticardiolipina o deficiencia de proteína C o S). Las manifestaciones clínicas y los efectos fisiopatológicos dependen de la rapidez y magnitud de la oclusión de la vena renal. Las trombosis que evolucionan en forma lenta permiten el desarrollo de una circulación colateral adecuada, e independientemente de la posibilidad de embolia pulmonar, ocurren pocas manifestaciones renales. Las oclusiones que progresan con rapidez o que son casi totales pueden causar disminución en la VFG, aumento de la proteinuria en el paciente nefrótico y retención de líquidos. Los cambios histopatológicos de la trombosis aguda de la vena renal incluyen edema intersticial con infiltrado celular escaso; por el contrario, la trombosis crónica se asocia con atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Enfermedad tubulointersticial causada por disproteinemias y otros tumores

El mieloma múltiple y otras disproteinemias, que se caracterizan por la producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales o sus fragmentos, pueden ocasionar daño tanto glomerular como tubulointersticial en el riñón.^{32,60} Mientras que las glomerulopatías se asocian principalmente con precipitación glomerular de las paraproteínas, el daño tubulointersticial puede ser causado por un mecanismo semejante o por diversos factores metabólicos o complicaciones, como la hipercalcemia y la hiperuricemia.^{32,60}

MIELOMA MÚLTIPLE

Aunque los datos clínicos del mieloma múltiple suelen ser principalmente extrarrenales, la insuficiencia renal y la falla renal aguda contribuyen en forma frecuente a la morbi-mortalidad.^{60,61} La mayoría de los enfermos tienen proteinuria aislada como primera manifestación renal de la disproteinemia. Los datos clínicos que sugieren que un paciente con enfermedad renal inexplicable tiene mieloma múltiple incluyen (1) proteinuria discreta al medir con cinta reactiva pero proteinuria importante en la medición cuantitativa de 24 horas (la cinta reactiva detecta principalmente albúmina, no proteínas de Bence Jones), (2) una brecha aniónica baja (causada por las cargas catiónicas de algunas inmunoglobulinas monoclonales), (3) hipercalcemia en presencia de insuficiencia renal y concentración alta de fosfato en suero, y (4) anemia no proporcional al grado de insuficiencia renal.^{32,60} El diagnóstico de mieloma múltiple se establece al detectar la presencia de proteína M anormal en el suero u orina, o por el hallazgo de que la hiperplasia de la línea germinal plasmática en la médula ósea tiene origen monoclonal. La insuficiencia renal es una manifestación frecuente de mieloma, y existe en más del 50 por ciento de los pacientes con esta enfermedad.⁶⁰⁻⁶³ Los enfermos con insuficiencia renal tienen una menor supervivencia que los que poseen función renal normal. La insuficiencia renal puede ser indolente, crónica y progresiva, o rápidamente progresiva.^{60,63} El grado de insuficiencia suele correlacionar en forma estrecha con la excreción de proteínas de cadenas ligeras. Se

encuentra una concentración plasmática de creatinina mayor de 2 mg/dl en alrededor de 30 por ciento de los pacientes durante la primera consulta, y en el 50 por ciento durante la evolución posterior. Un porcentaje pequeño de pacientes presenta insuficiencia renal aguda.⁶⁰

La producción excesiva y la filtración de las cadenas monoclonales ligeras (proteína de Bence Jones) puede causar daño directo a las células tubulares, así como obstrucción tubular por cilindros.⁶⁴⁻⁶⁷ Cuando se inyectan a modelos animales, sólo algunas proteínas de Bence Jones humanas se unen con las glucoproteínas de Tamm-Horsfall) (que son secretadas con condiciones normales por los túbulos) para formar cilindros que obstruyen los túbulos distales.⁶⁶ En el riñón del mieloma el órgano es dañado por un gran número de cilindros refráctiles y de apariencia fracturada, en especial en la luz de los túbulos distales.^{32,65,67} Estos cilindros pueden causar daño a las células tubulares, con infiltrados inflamatorios peritubulares compuestos de neutrófilos y monoclonales. Alrededor de algunos túbulos existen células gigantes [ver figura 6]. Los cilindros pueden encontrarse libres en el intersticio, rodeados sólo por tejido fibroso y algunas pocas células inflamatorias crónicas.^{32,65,67} Las disproteinemias también pueden asociarse con la precipitación tubulointersticial de cristales de urato, causada por sobreproducción de éste o por lisis de las células plasmáticas. El área tubulointersticial puede también dañarse por el depósito de cristales de calcio secundario a hipercalcemia por lisis de lesiones óseas y por factores humorales que movilizan calcio.³² Las infecciones de las vías urinarias superiores e inferiores son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple (por supresión de la inmunidad humoral normal), y pueden causar daño tubulointersticial agudo y crónico. En pocas ocasiones las células plasmáticas anormales infiltran el área intersticial del riñón, causando insuficiencia renal.^{32,60} Por último, muchos agentes terapéuticos causan toxicidad renal (v.gr., aminoglucósidos y otros antibióticos y medios de contraste), en especial cuando se usan en pacientes con mieloma que están deshidratados y con depleción de volumen. El tratamiento para el daño renal inducido por el mieloma consiste en hidratación adecuada, corrección de la hipercalcemia y otras anomalías metabólicas, y métodos para disminuir la producción y excreción renal de paraproteínas anormales (i.e., quimioterapia o plasmaféresis cuando existe insuficiencia renal aguda).

Figura 6
Nefropatía con cilindros de Bence Jones

AMILOIDOSIS

La amiloidosis, que es causada por el depósito extracelular de proteínas en forma de una lámina plegada β , ocasiona, en forma típica, glomerulopatía con albúmina importante. Sin

embargo, puede ocurrir depósito tubular e intersticial, causando daño tubulointersticial y defectos tubulares aislados.^{32,60} Se ha notificado acidosis tubular renal proximal y distal, y diabetes insípida nefrótica resistente a vasopresina, en pacientes con amiloidosis. En la amiloidosis asociada con precipitación de proteína de amiloide sérico A (SAA), en especial en los adictos crónicos a heroína, suele existir una prominente reacción inflamatoria tubulointersticial. Pueden existir infiltrados inflamatorios intersticiales y fibrosis en la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, en la que cadenas ligeras que no tienen la configuración ni las propiedades tintoriales del amiloide se depositan en el riñón y en otros órganos y tejidos.⁶⁰

En la macroglobulinemia de Waldenström se deposita IgM en el glomérulo, pero la enfermedad también se asocia con la presencia de acúmulos de linfocitos atípicos en las regiones intersticiales de la corteza y médula renal.

Otros tumores pueden causar daño tubulointersticial a través de alteraciones metabólicas secundarias a hiperuricemia e hiperuricosuria, hipocalcemia, e hipercalcemia e hipercalcemia.³² Las alteraciones metabólicas pueden ser causadas por la elaboración de sustancias hormonales, productos tumorales o por la quimioterapia. La invasión directa del tumor, demostrada por autopsia, es frecuente en las leucemias, y menos en los linfomas. Sólo algunos pocos pacientes con leucemia o linfoma tienen riñones aumentados de tamaño o insuficiencia renal.

Enfermedad quística del riñón

Hasta hace poco tiempo existía gran confusión sobre el patrón de herencia, espectro clínico e incluso terminología de la enfermedad quística renal. Al aumentar el conocimiento sobre los aspectos genéticos de este grupo de padecimientos se ha aclarado el espectro clínico y la terminología. Las formas frecuentes de afección quística renal incluyen los quistes simples, la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD), la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, la enfermedad quística adquirida, la enfermedad quística de nefronoptosis medular, y el riñón esponjoso medular. Cada una de estas enfermedades tiene características clínicas e histopatológicas específicas.

QUISTES RENALES SIMPLES

Los quistes renales simples, también conocidos como quistes solitarios o únicos, son cavidades llenas de líquido cubiertas por epitelio. Estas lesiones se encuentran en alrededor del 25 a 30 por ciento de los pacientes mayores de 50 años por ultrasonido o TC, y en el 50 por ciento de ellos en la autopsia. Casi todos los quistes de este tipo son asintomáticos. En raras ocasiones se asocian con hematuria, dolor, hipertensión o infección.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA

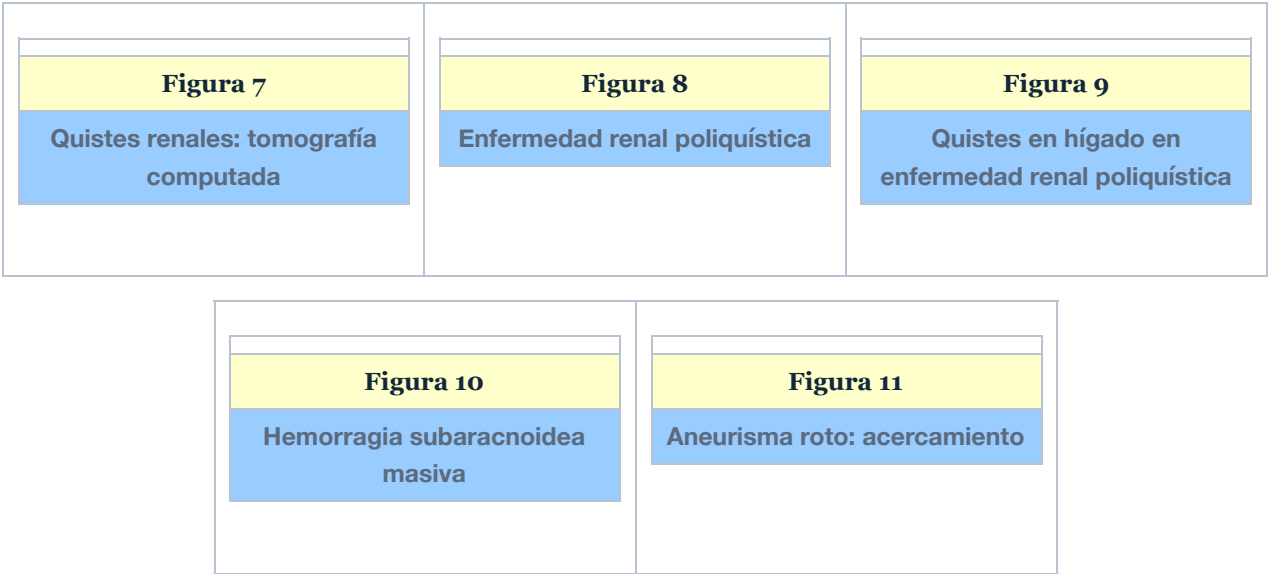
La ERPAD es un padecimiento sistémico hereditario que afecta principalmente el riñón, pero puede incluir otros órganos y sistemas.⁶⁸⁻⁷⁰ Casi el 90 por ciento de los pacientes con ERPAD tiene un gen anormal en el brazo corto del cromosoma 16 (el locus ADPKD1).⁶⁸⁻⁷¹ Este gen codifica la policisteína, una proteína de la membrana plasmática que se expresa en la mayoría de los epitelios quísticos de los pacientes con ADPKD1. El resto de los pacientes tienen la alteración denominada no-ADPKD1 y distinta evolución clínica. En algunos pacientes se ha encontrado un locus para esta alteración en el cromosoma 4. Hasta el 75 por ciento de todos los pacientes con ERPAD tienen historia familiar positiva. La ERPAD es muy prevalente entre blancos en los Estados Unidos, ocurriendo en 1 de cada 1,000 a uno de cada 400 individuos; se transmite al 50 por ciento de los herederos de las personas afectadas.⁶⁸⁻⁷⁰

En la ERPAD los quistes se originan de protuberancias del túbulo renal y del espacio de Bowman.^{72,73} Están cubiertos por epitelio y contienen líquido que proviene del filtrado glomerular, modificado por la acción del epitelio tubular que cubre el quiste. La formación de los quistes comienza in utero, y los quistes aumentan de tamaño y número al crecer el paciente. La mayoría de los enfermos solicitan atención médica durante la edad media.⁶⁸⁻⁷⁰ Al crecer los quistes, comprimen el tejido normal adyacente y causan cicatrización intersticial. Aunque no se conoce el mecanismo exacto que es responsable de este daño intersticial, existe disminución de la velocidad de filtración glomerular. Los síntomas incluyen dolor lumbar o en el flanco, masas abdominales, hematuria macroscópica, infecciones de las vías urinarias y litiasis. Los pacientes tienen, en forma típica, menos anemia que lo esperado para el grado de insuficiencia renal. La hipertensión, que se relaciona con mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe en el 60 a 75 por ciento de los adultos con ERPAD y es una manifestación temprana de la enfermedad.^{68-70,73}

Aunque la TC puede ser un método más sensible para el diagnóstico de la ERPAD, el ultrasonido suele ser el procedimiento diagnóstico de elección porque es sensible y económico, además de que no expone al paciente a radiación.⁶⁸⁻⁷⁰ La presencia de por lo menos tres quistes en cada riñón de un paciente con historia familiar de ERPAD confirma el diagnóstico, y la presencia de cualquier quiste en el ultrasonido de un niño con historia familiar de ERPAD es muy sugestiva. La ausencia de quistes en el ultrasonido a los 30 años de edad excluye el diagnóstico en prácticamente el 100 por ciento de los pacientes.

Los riñones aumentan de tamaño conforme el paciente y los quistes crecen,⁶⁸⁻⁷⁰ pudiendo alcanzar proporciones enormes, lo que causa distensión abdominal [ver figuras 7 y 8]. La mitad de las personas afectadas por la alteración ADPKD1 tienen insuficiencia renal. El promedio de edad a que se presenta la falla renal terminal en los enfermos con ADPKD1 es de 55 a 60 años, comparado con 70 años en los pacientes no-ADPKD1. Otros factores que influyen en una enfermedad renal progresiva más rápida son el diagnóstico a menor edad,

la raza negra, el sexo masculino, el mayor volumen renal y la presencia de hipertensión, quistes hepáticos (en la mujer) y hematuria macroscópica. Puede haber también quistes en el hígado, páncreas y bazo [ver figura 9].^{73,74} Otros datos sistémicos que ocurren en pacientes con enfermedad renal poliquística son los aneurismas saculares del círculo de Willis [ver figuras 10 y 11], que se presentan en 2 a 10 porciento de los enfermos; el prolapso de la válvula mitral, que se demuestra por ecocardiografía hasta en el 25 porciento de los casos; y hernia hiatal, diverticulosis y diverticulitis colónica.^{73,75}



No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Las infecciones ascendentes pueden tratarse con antibióticos convencionales, pero los quistes infectados deben tratarse con antibióticos liposolubles, como el trimetoprim-sulfametoxazol, el cloranfenicol y la ciprofloxacina.^{68-70,73} El control de las infecciones y la hipertensión puede retrasar la progresión de la insuficiencia renal. Aunque los primeros estudios sugirieron un beneficio de la dieta con restricción de proteínas, esto no se ha confirmado en estudios extensos.⁷⁶ La punción de los quistes o la descompresión quirúrgica puede ayudar a aliviar los síntomas por presión, aunque no alteran la evolución del padecimiento.⁷⁷ El consejo genético es útil ahora que puede detectarse la alteración cromosómica responsable en casi todos los pacientes con ERPAD.

La enfermedad renal poliquística autosómico recesiva, antes denominada enfermedad poliquística infantil, es un padecimietno raro con incidencia de uno en 40,000 a uno en 10,000 personas.⁷⁸ Se caracteriza por afección quística grave en la infancia o niñez temprana, puede asociarse con quistes hepáticos, fibrosis e hipertensión portal, y causa insuficiencia renal severa progresiva. Con frecuencia ocurre la muerte a edad temprana.

La enfermedad quística adquirida se diagnostica cuando los pacientes con insuficiencia o falla renal tienen más de cinco quistes por riñón en ausencia de antecedentes familiares.⁷⁹ En la enfermedad quística adquirida, a diferencia de la ERPAD, los riñones no están aumentados de tamaño, sino que son pequeños y con cicatrices, además no existen manifestaciones sistémicas asociadas. Este tipo de quistes se desarrollan en alrededor del 20 a 25 por ciento de los pacientes en diálisis, y hasta en el 50 por ciento de los que han sido sometidos a este procedimiento por más de 5 años.⁷⁹ Los quistes son mucho más frecuentes en varones que en mujeres. Se originan de los túbulos renales, en especial de los proximales, y varían en tamaño, de microscópicos hasta de varios centímetros de diámetro. Aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad quística adquirida no tiene síntomas relacionados con los quistes, algunos sufren hematuria, dolor, fiebre con infección y eritrocitosis. Pueden desarrollarse tumores renales dentro de los quistes.^{79,80} La incidencia de adenomas entre los pacientes en diálisis es de 5 a 10 por ciento, y de adenocarcinomas es de 1.5 por ciento. La incidencia de tumores malignos aumenta mientras mayor sea la duración de la diálisis.

Se han descrito múltiples quistes en pacientes con hipocalcemia e hiperaldosteronismo. Estos quistes pueden desaparecer después de la extirpación exitosa de un adenoma suprarrenal y por lo general no tienen mayor importancia.

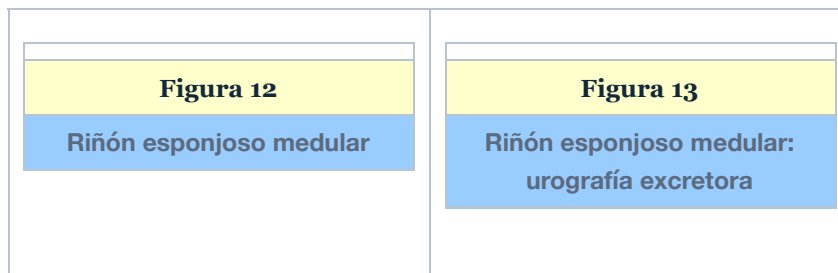
ENFERMEDAD QUISTICA DE NEFRONOPTISIS-MEDULAR

La enfermedad quística de nefronoptisis medular incluye un grupo de padecimientos quísticos caracterizados por afección quística de la médula renal y progresión insidiosa a falla renal terminal. La nefronoptisis ocurre, en forma típica, en las primeras dos décadas de la vida. Se hereda como un rasgo autosómico recesivo y, en algunos pacientes se asocia con degeneración pigmentaria de la retina (i.e., síndrome de displasia retinaria-renal). La enfermedad quística medular se presenta en la tercera o cuarta década de la vida, y se hereda como un rasgo autosómico dominante. Los riñones de los dos grupos de pacientes están contraídos, con adelgazamiento de la corteza y con formación de quistes en la médula que están rodeados por cicatrización y fibrosis intersticial. Los pacientes suelen presentar poliuria, polidipsia y nicturia, que son consecuencia de una menor capacidad de concentración de la orina. Estos pacientes pierden grandes cantidades de sodio en la orina, lo que ocasiona depleción de volumen en circunstancias de ingesta limitada de líquido. Ambos padecimientos progresan en forma invariable hasta la insuficiencia renal; la anemia de los pacientes es proporcional al grado de falla renal.

RIÑON ESPONJOSO MEDULAR

En el riñón esponjoso medular se forman pequeñas protuberancias quísticas en los túbulos colectores de la papila renal. En algunos casos las familias tienen un patrón de herencia dominante, pero otros casos son esporádicos. Las protuberancias tienen de 1 a 7 mm de

longitud, y suelen ser asintomáticas, detectándose en los túbulos colectores al realizar una urografía excretora. Dan a la papila una apariencia llamada de brocha de pintor. En ocasiones pueden observarse calcificaciones dentro de los conductos en las radiografías simples de abdomen [ver figuras 12 y 13]. El riñón esponjoso medular puede asociarse con hematuria micro o macroscópica, hipercalcemia, nefrocalcinosis y litiasis de calcio y, en forma menos frecuente, con defectos tubulares aislados (i.e., acidosis tubular distal) y defectos de excreción y conservación de potasio. La enfermedad no causa disminución importante en la velocidad de filtración glomerular, ni ocasiona insuficiencia renal.



Otras enfermedades asociadas con nefritis tubulointersticial

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA IDIOPATICA

Los pacientes con NIA demostrada por biopsia y que no están tomando medicamentos ni tienen infecciones renales o sistémicas se clasifican como con NIA idiopática.² En algunos enfermos la presencia de anticuerpos circulantes contra la membrana basal tubular, o la demostración de inmunofluorescencia lineal a lo largo de la membrana basal del túbulo renal, demuestra la naturaleza inmunológica del daño. Otros pacientes tienen depósitos inmunes granulares, o no tienen depósitos inmunes, lo que no orienta hacia la patogenia. Los enfermos suelen tener insuficiencia renal aguda o falla renal, con menos frecuencia se presentan defectos tubulares aislados. En ocasiones la insuficiencia renal aguda responde en forma dramática a tratamientos breves con esteroides u otros fármacos inmunosupresores.

Un pequeño grupo de pacientes, sobre todo mujeres jóvenes, han presentado nefritis intersticial aguda eosinofílica, asociada con una combinación variable de anemia, azoemia, uveitis, eosinofilia periférica y granulomas de la médula ósea o de los ganglios linfáticos.² Estos pacientes pueden tener defectos tubulares o insuficiencia renal aguda, y suelen mejorar con el tratamiento esteroideo.

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO Y OTRAS ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNES

Aunque el lupus eritematoso se asocia más con lesiones glomerulares, las biopsias renales muestran también con frecuencia nefritis tubulointersticial o depósito de complejos

inmunes a lo largo de la membrana basal tubular.⁸¹ En la nefritis lúpica grave, el 60 a 70 por ciento de los enfermos tienen afección intersticial. Es raro que ocurra nefritis tubulointersticial sin cambios glomerulares asociados. Por lo general, el grado de inflamación intersticial correlaciona con el de disfunción renal, la presencia de hipertensión, y la gravedad del daño glomerular. Esta inflamación predice también un mayor descenso en la función renal, que es independiente de la histología glomerular. En comparación, el depósito de complejos inmunes a lo largo de las membranas basales tubulares se relaciona con la actividad serológica (títulos altos de anticuerpos anti-ADN y baja concentración de complemento), pero no con otros datos clínicos. Es probable que el depósito de complejos inmunes sea sólo uno de los muchos mecanismos que causan el daño tubulointersticial. En raras ocasiones los pacientes con lupus tienen defectos tubulares aislados de acidificación o de excreción de potasio. En pacientes con crioglobulinemia mixta o síndrome de Sjögren pueden encontrarse infiltrados intersticiales agudos y crónicos en el riñón con o sin características clínicas de disfunción renal, y trastornos tubulares como el síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal distal, la diabetes insípida nefrogénica y la hipocalemia.

SARCOIDOSIS

La NIC es frecuente en la sarcoidosis.⁸² La afección renal incluye en forma típica granulomas intersticiales difusos no caseosos que desplazan e interrumpen el parénquima renal, nefrocalcinosis secundaria a hipercalcemia e hipercalciuria, e infiltrados inflamatorios intersticiales agudos con linfocitos y células gigantes. La inflamación intersticial suele ser asintomática y hasta el 20 por ciento de los enfermos sin enfermedad renal clínica tienen granulomas intersticiales en la autopsia. Los pacientes suelen tener proteinuria leve, defectos tubulares, piuria estéril y defectos de concentración y acidificación. Con menos frecuencia existe insuficiencia renal aguda asociada con inflamación intersticial severa y formación de granulomas, que pueden responder en forma dramática al tratamiento con esteroides.

NEFROPATIA DE LOS BALCANES

La nefropatía de los Balcanes es una forma de nefritis intersticial progresiva crónica de etiología desconocida que se observa entre los habitantes de las áreas rurales que rodean los ríos tributarios del Danubio.⁸³ Para contraer la enfermedad los pacientes deben vivir por lo menos 10 a 15 años en el área endémica, lo que sugiere que el agente causal es una toxina ambiental crónica. Los enfermos presentan diversos síntomas hacia el final de la vida, incluyendo cefalea, debilidad y dolor abdominal. Suele existir proteinuria tubular, glucosuria, acidosis tubular renal y azoemia progresiva. La histopatología renal se caracteriza por atrofia de la corteza, degeneración tubular grave y fibrosis intersticial. En más de la tercera parte de los pacientes se desarrollan cánceres uroepiteliales de la pelvis renal y los ureteros.

RECHAZO AGUDO DE TRASPLANTE RENAL

El rechazo celular agudo del aloinjerto renal se caracteriza por la presencia de infiltrados intersticiales y perivasculares de linfocitos, con invasión de linfocitos en los espacios entre las células que cubren los túbulos (tubulitis linfocítica) y arteritis de la íntima.⁸⁴ El rechazo celular agudo se asocia con disminución en la VFG, y es una forma potencialmente tratable de rechazo de trasplante. Si el episodio de rechazo no cede con esteroides u otros inmunosupresores, puede causar grados diversos de fibrosis intersticial crónica y cicatrización.

Bibliografía

1. Meyers CM, Neilson EG: Immunopathogenesis of tubulointerstitial disease. Massry & Glassock's Textbook of Nephrology, 3rd ed., Vol 2. Massry SG, Glassock RJ, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p 671
2. Appel GB: Acute interstitial nephritis. Immunologic Renal Diseases. Neilson EG, Couser WG, Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, p 1221
3. Kuncio GS, Neilson EG, Haverty T: Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. Kidney Int 39:550, 1991 [PMID 2062038]
4. Border WA, Noble NA: TGF-beta in kidney fibrosis. Kidney Int 51:1388, 1997 [PMID 9150449]
5. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, et al: Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. N Engl J Med 279:1245, 1988
6. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, et al: Acute interstitial nephritis due to methicillin. Am J Med 65:756, 1978 [PMID 707534]
7. Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM: Clinical correlates of eosinophiluria. Arch Intern Med 145:1097, 1985 [PMID 4004436]
8. Nolan CR 3rd, Anger MS, Kelleher SP: Eosinophiluria: a new method of detection and definition of the clinical spectrum. N Engl J Med 315:1516, 1986
9. Linton AL, Richmond JM, Clark WF, et al: Gallium-67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. Clin Nephrol 24:84, 1985

- 10.** Laberke HG, Bohle A: Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. Clin Nephrol 14:263, 1980
- 11.** Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int 35:1257, 1989
- 12.** D'Agati VD, Theise ND, Pirani CL, et al: Interstitial nephritis related to nonsteroidal anti-inflammatory agents and beta-lactam antibiotics: a comparative study of the interstitial infiltrates using monoclonal antibodies. Mod Pathol 2:390, 1989 [PMID 2788274]
- 13.** Bailey JR, Trott SA, Philbrick JT: Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. Am J Nephrol 12:271, 1992 [PMID 1481877]
- 14.** Makino H, Haramato T, Sasaki T, et al: Massive eosinophil infiltration in a patient with the nephrotic syndrome and drug induced interstitial nephritis. Am J Kidney Dis 26:67, 1995
- 15.** Rosen H, el-Hemmaray AS, Greenberg S, et al: Acute interstitial nephritis associated with ticlopidine. Am J Kidney Dis 25:934, 1995 [PMID 7771492]
- 16.** Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS: The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Kidney Dis 28(suppl):S56, 1996 [PMID 8669431]
- 17.** Henrich W, Agoda LE, Barrett B, et al: Analgesics and the kidney. National Kidney Foundation Position Paper. Am J Kidney Dis 27:162, 1996
- 18.** Buckalew VM: Habitual use of acetaminophen as a risk factor for chronic renal failure: a comparison with phenacetin. Am J Kidney Dis 28(suppl):S7, 1996
- 19.** Barrett BJ: Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes: an appraisal of the epidemiologic evidence. Am J Kidney Dis 28(suppl):S14, 1996
- 20.** Duggin GG: Combination analgesic-induced kidney disease: the Australian experience. Am J Kidney Dis 28(suppl):S39, 1996
- 21.** Elseviers MM, DeBroe ME: A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. Kidney Int 48:1912, 1995 [PMID 8587252]
- 22.** Dubach UC, Rosner B, Sturmer T: An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs: effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity. N Engl J Med 324:155, 1991
- 23.** Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al: Analgesic use and chronic renal disease. N Engl J Med 320:1238, 1989 [PMID 2651928]

- 24.** Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 331:1675, 1994
- 25.** Segasothy M, Samad SA, Zulfigar A, et al: Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 24:17, 1994 [PMID 8023820]
- 26.** Boton R, Gaviria M, Battle DC: Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 10:329, 1987 [PMID 3314489]
- 27.** Walker RG: Lithium nephrotoxicity. *Kidney Int* 42(suppl):S93, 1993
- 28.** Lokkegard H, Anderson NF, Henriksen E, et al: Renal function in 153 manic-depressive patients treated with lithium for more than five years. *Acta Psychiatr Scand* 71:347, 1985
- 29.** Sheikh-Hamad D, Timmins K, Jalali Z: Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by *N*-acetylcysteine treatment. *J Am Soc Nephrol* 8:1640, 1997 [PMID 9335396]
- 30.** Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, et al: Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med* 108:21, 1988 [PMID 3337511]
- 31.** McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, et al: Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 90:386, 1991 [PMID 2003521]
- 32.** Pirani CL, Silva FG, Appel GB: Tubulo-interstitial diseases in multiple myeloma and other non-renal neoplasms. *Tubulo-interstitial Nephropathies: Contemporary Issues in Nephrology*, Vol 10. Brenner BM, Stein JH, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1983, p 287
- 33.** Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, et al: Chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 50:1089, 1996 [PMID 8887265]
- 34.** Feutren G, Mihatsch MJ: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases: International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 326:1654, 1992 [PMID 1588978]
- 35.** Klahr S: Pathophysiology of obstructive nephropathy: a 1991 update. *Semin Nephrol* 11:156, 1991
- 36.** Klahr S: Obstructive nephropathy. *Massry & Glasscock's Textbook of Nephrology*, 3rd ed., Vol 2. Massry SG, Glasscock RJ, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p 1014

37. Klahr S, Pukerson ML: The pathophysiology of obstructive nephropathy: the role of vasoactive compounds in the hemodynamic and structural abnormalities of the obstructed kidney. *Am J Kidney Dis* 23:219, 1994 [PMID 8311078]
38. Batlle DC, Arruda JA, Kurtzman NA: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med* 304:373, 1981 [PMID 7453754]
39. Linshaw M: Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int* 50:312, 1996
40. Pope JC IV, Brock JW III: Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *The Principles and Practice of Nephrology*. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, New York, 1995, p 306
41. Walker RD: Renal functional changes associated with vesicoureteral reflux. *Urol Clin North Am* 17:307, 1990
42. Crosson JT, Keane WF, Anderson WR: Radiation nephropathy. *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, 2nd ed., Vol 1. Tisher CC, Brenner BM, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1994, p 937
43. Virus-Related Renal Diseases: Satellite Symposium to the XIth International Congress of Nephrology (entire supplement). Ko KW, Park HC, Eds. *Kidney Int* 40(suppl 35), 1991
44. Svanborg C, de Man P, Sandberg T: Renal involvement in urinary tract infection. *Kidney Int* 39:541, 1991 [PMID 2062037]
45. Stamm W: Bacterial urinary tract infections. *The Principles and Practice of Nephrology*. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, New York, 1995, p 480
46. Weiner ID, Wingo CS: Hypokalemia: consequences, causes, and correction. *J Am Soc Nephrol* 8:1179, 1997
47. Wedeen RP: Environmental renal disease: lead, cadmium, and Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 40(suppl):4, 1991
48. Chesney RW: Hyperoxaluria and other chronic tubulointerstitial diseases. *Primer on Kidney Diseases*. Greenberg A, Ed. Academic Press, San Diego, 1994, p 168
49. Farrell J, Shoemaker JD, Otti T, et al: Primary hyperoxaluria in an adult with renal failure, livedo reticularis, retinopathy, and peripheral neuropathy. *Am J Kidney Dis* 29:947, 1997
50. Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet JP, et al: Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. *N Engl J Med* 327:151, 1992 [PMID 1608406]
51. Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. *JAMA* 275:1177, 1996

52. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ, et al: Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 340:1435, 1992 [PMID 1360561]
53. Freedman BI, Iskander SS, Appel RG: The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25:202, 1995
54. Allon M: Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 150:501, 1990
55. Diederich D: The kidney and sickle cell disease. *The Principles and Practice of Nephrology*. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, New York, 1995, p 246
56. Greenberg A, Bastacky SI, Iqbal A, et al: Focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in cholesterol embolization: clinicopathologic correlations. *Am J Kidney Dis* 29:334, 1997
57. Haqqie SS, Urizar RE, Singh J: Nephrotic range proteinuria in renal atheroembolic disease. *Am J Kidney Dis* 28:493, 1996 [PMID 8840937]
58. Mannesse CK, Blankestijn PJ, Man in 't Veld AJ, et al: Renal failure and cholesterol crystal embolization: a report of 4 surviving cases and a review of the literature. *Clin Nephrol* 36:240, 1991 [PMID 1752074]
59. Pollak VE, Weiss MA: Renal vein thrombosis. *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, 2nd ed., Vol 2. Tisher CC, Brenner BM, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1994, p 1185
60. Appel GB: Renal disease in the dysproteinemias. *Primer on Kidney Diseases*. Greenberg A, Ed. Academic Press, San Diego, 1994, p 117
61. Bataille R, Harousseau JL: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 336:1657, 1997 [PMID 9171069]
62. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma, plasmapheresis, hemodialysis, chemotherapy. *Arch Intern Med* 150:863, 1990
63. Pozzi C, Pasquali S, Donini U, et al: Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: a review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 28:1, 1987
64. Gabow PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 329:332, 1993
65. Fick GM, Gabow PA: Natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 45:23, 1994 [PMID 8198379]

66. Grantham JJ: The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis* 28:788, 1996
67. Geng L, Segal Y, Peissel B, et al: Identification and localization of polycystin, the *PKD1* gene product. *J Clin Invest* 98:2674, 1996 [PMID 8981910]
68. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, et al: Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 42:1259, 1992 [PMID 1453612]
69. Sanders PW, Booker BB: Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 89:630, 1992 [PMID 1737851]
70. Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, et al: Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma: Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 27:222, 1987 [PMID 3109793]
71. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA: Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 324:1845, 1991 [PMID 1904132]
72. Pirani CL, Silva F, D'Agati V, et al: Renal lesions in plasma cell dyscrasias: ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis* 10:208, 1987 [PMID 3115092]
73. Watson ML: Complications of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 51:353, 1997
74. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al: Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 11:1033, 1990 [PMID 2365280]
75. Chapman AB, Rubenstein D, Hughes R, et al: Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 327:916, 1992 [PMID 1513348]
76. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 5:2037, 1995
77. Elzinga LW, Barry JM, Bennett WM: Surgical management of painful polycystic kidneys. *Am J Kidney Dis* 22:532, 1993 [PMID 8213792]
78. Shaikewitz ST, Chapman A: Autosomal recessive polycystic kidney disease: issues regarding the variability of clinical presentation. *J Am Soc Nephrol* 3:1858, 1993 [PMID 8338916]
79. Fick GM, Gabow PA: Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int* 46:951, 1994
80. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, et al: Renal neoplasm in acquired kidney disease. *Am J Kidney Dis* 26:1, 1995 [PMID 7611240]

- 81.** D'Agati VD, Appel GB, Estes D, et al: Monoclonal antibody identification of infiltrating mononuclear leukocytes in lupus nephritis. *Kidney Int* 30:573, 1986 [PMID 3537453]
- 82.** Casella FJ, Allon M: The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 3:1555, 1993 [PMID 8507810]
- 83.** Balkan Endemic Nephropathy (entire supplement). Hall PW, Batuman V, Eds. *Kidney Int* 40(suppl 34), 1991
- 84.** Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44:411, 1993 [PMID 8377384]

Figuras



Figura 1 Arquitectura túbulointersticial En esta microfotografía puede observarse la arquitectura túbulointersticial normal. Los túbulos, que se delinean en negro por la tinción de plata, están en contacto unos con otros (flecha). El intersticio es el espacio entre estos túbulos, los vasos y los glomérulos.

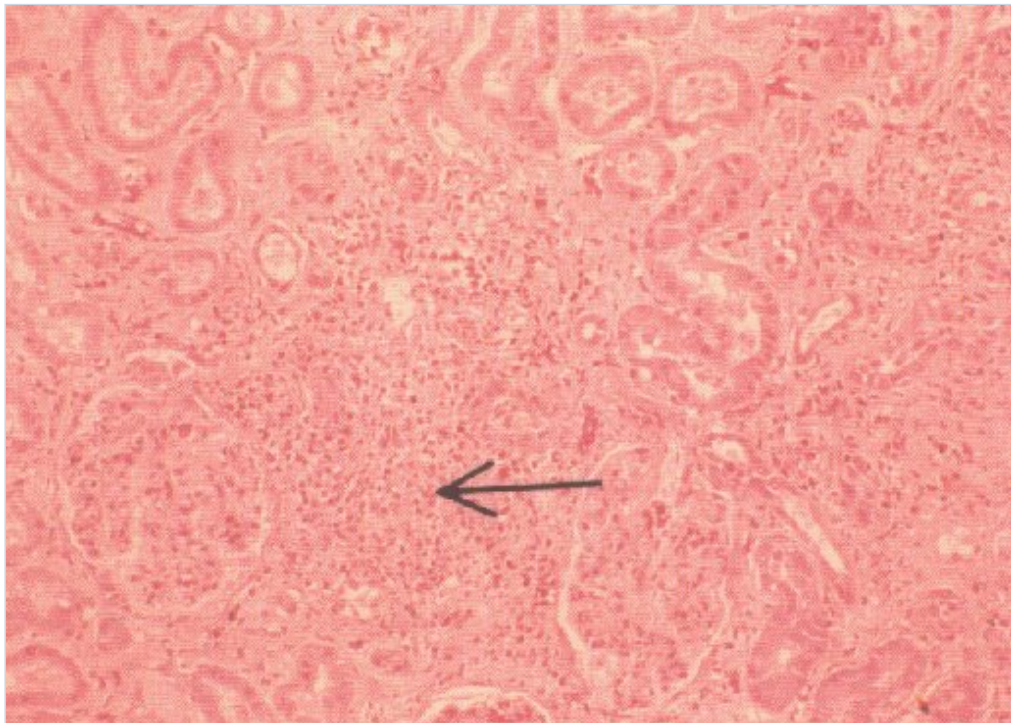


Figura 2 Nefritis intersticial aguda En esta microfotografía de luz a seco débil puede observarse la nefritis intersticial aguda (NIA) causada por un antibiótico β -lactámico. El infiltrado en parches (flecha) oscurece parte, pero no toda, la arquitectura tubular.

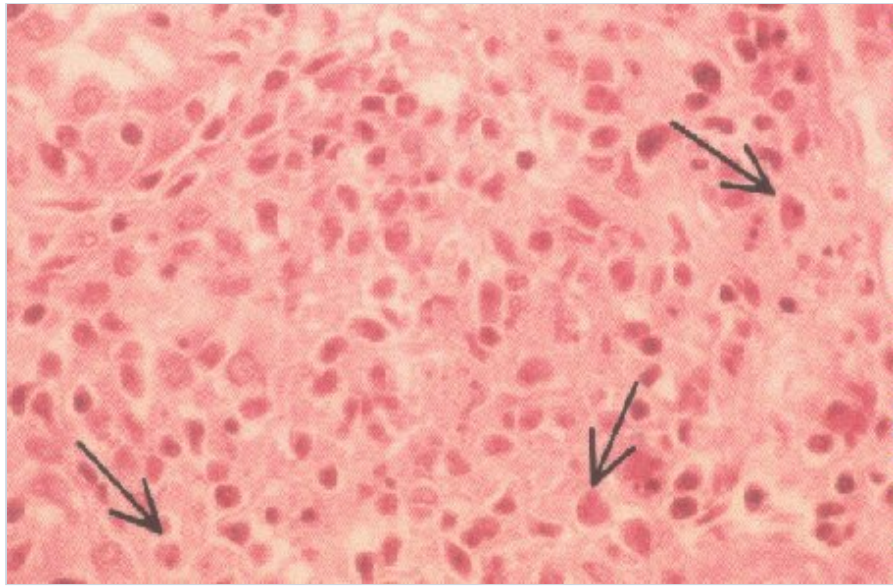


Figura 3 Infiltrado pleomórfico en nefritis En esta microfotografía de luz a seco fuerte puede observarse el infiltrado pleomórfico, incluyendo eosinófilos binucleados (flecha), que es característico de la NIA inducida por fármacos.

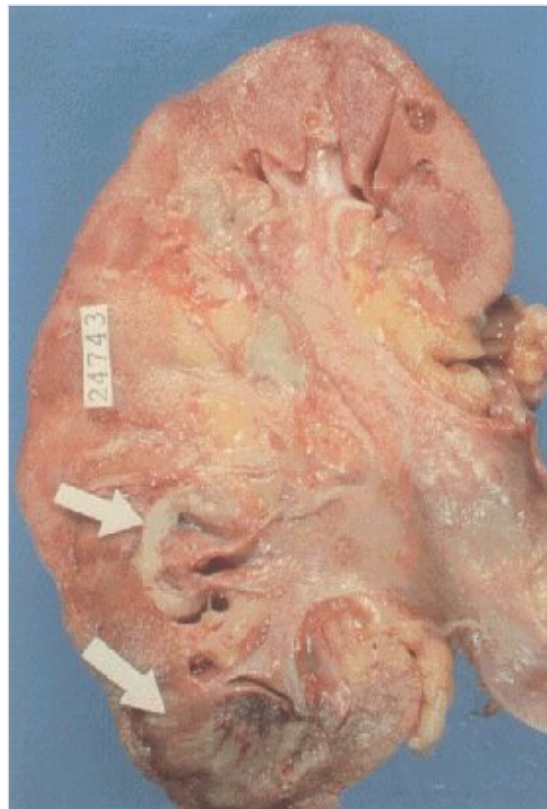


Figura 4 Nefropatía por analgésicos En este corte de riñón se observan áreas de necrosis papilar (flechas) que se desarrollaron en forma secundaria a una nefropatía por analgésicos y nefritis túbulointersticial crónica.

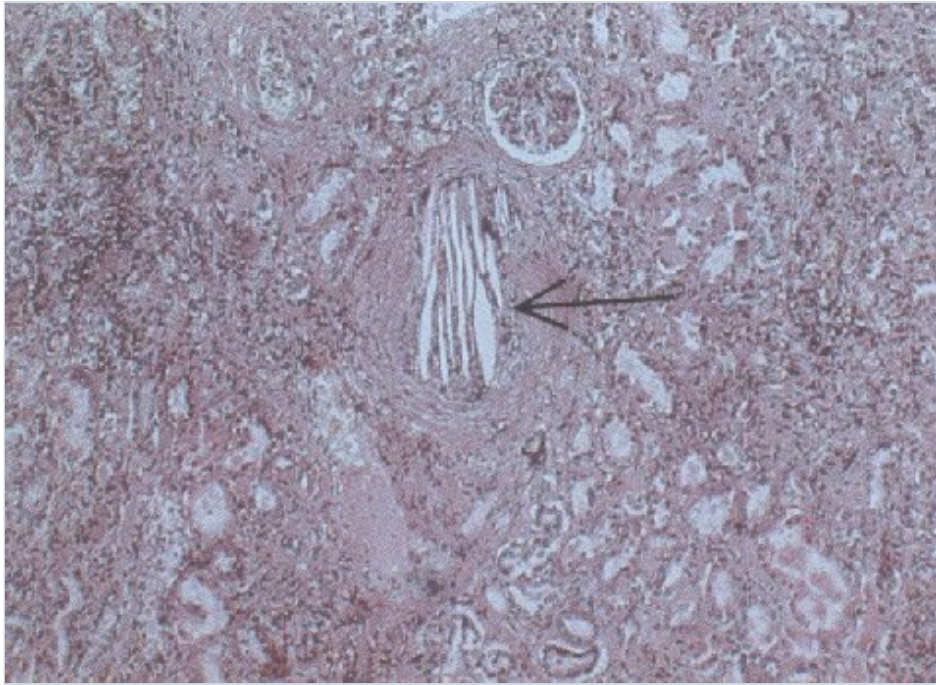


Figura 5 Embolia de colesterol Se observa una embolia de colesterol (flecha) que ocluye un vaso de tamaño medio; también puede apreciarse la intensa reacción intersticial inflamatoria en el área intersticial circundante.

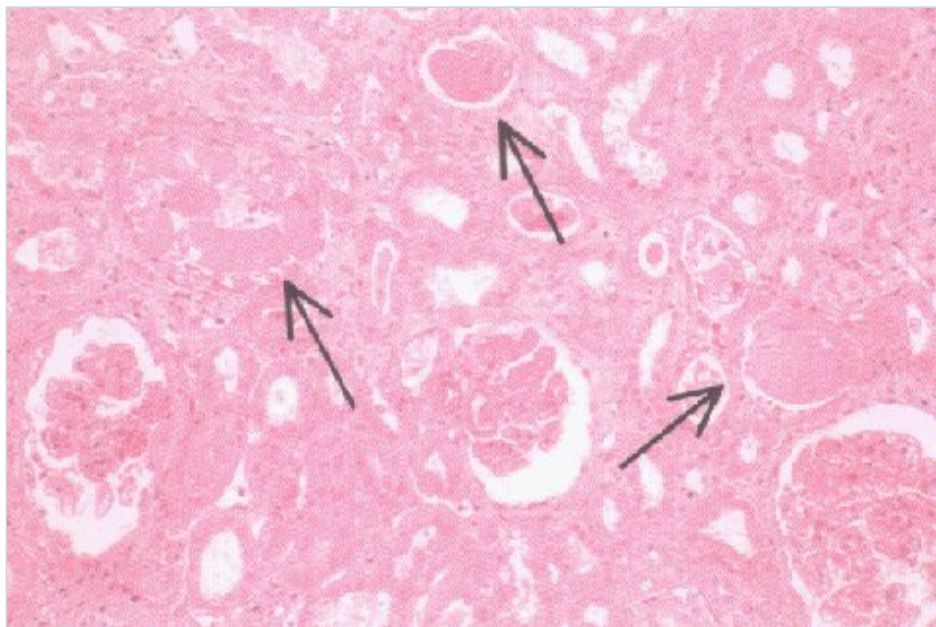


Figura 6 Nefropatía con cilindros de Bence Jones La nefropatía con cilindros de Bence Jones en el mieloma múltiple se asocia con cilindros con aspecto vidrioso que ocluyen la luz tubular (flechas). Células gigantes multinucleadas rodean algunos cilindros.



Figura 7 Quistes renales: tomografía computada Tomografía computada de abdomen que muestra múltiples quistes renales bilaterales en un paciente con enfermedad renal poliquística autosómico dominante.



Figura 8 Enfermedad renal poliquística En este corte macroscópico de los riñones de un paciente con enfermedad poliquística autosómico dominante pueden observarse quistes múltiples de todos tamaños.



Figura 9 Quistes en hígado en enfermedad renal poliquística Se aprecian quistes en el hígado de un paciente con enfermedad renal poliquística autosómico dominante.

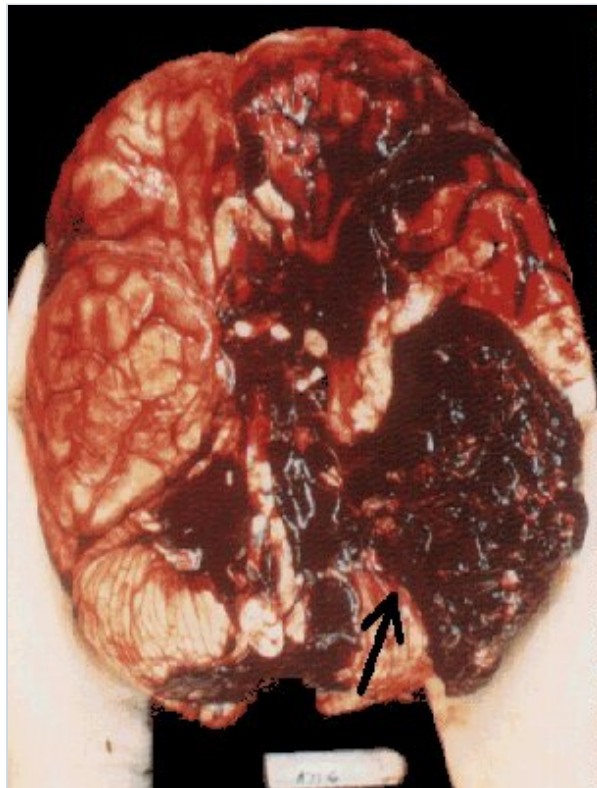


Figura 10 Hemorragia subaracnoidea masiva En esta muestra de autopsia de un paciente con enfermedad renal poliquística autosómico dominante se observa una hemorragia subaracnoidea masiva (flecha) causada por la ruptura de un aneurisma sacular del polígono de Willis.



Figura 11 Aneurisma roto: acercamiento Un acercamiento al círculo de Willis mostrado en la figura 10 revela el aneurisma roto (flecha).

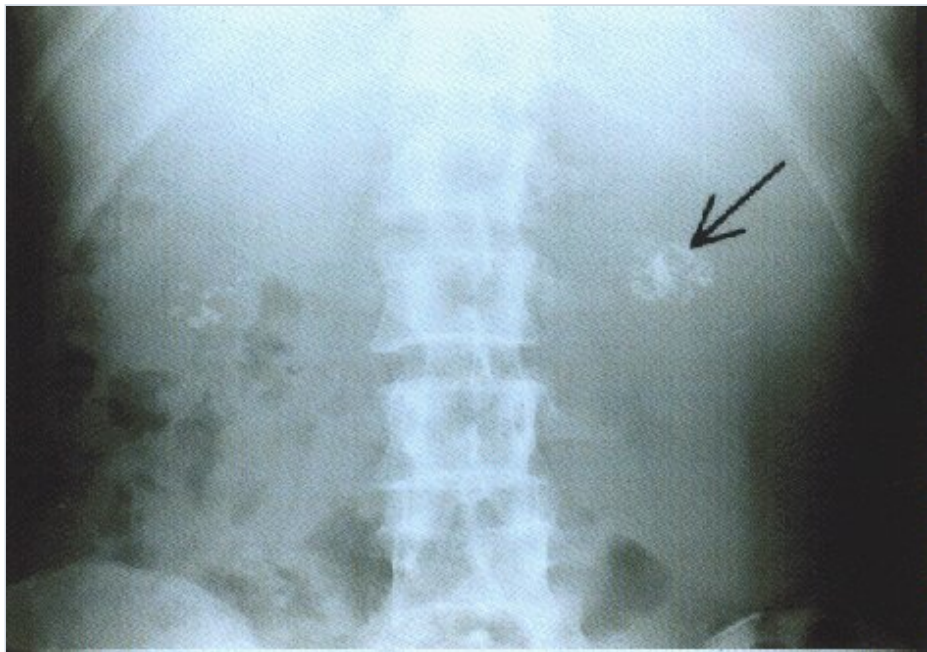


Figura 12 Riñón esponjoso medular Esta radiografía simple de abdomen muestra calcificaciones (flecha) en los conductos colectores dilatados en un riñón esponjoso medular.



Figura 13 Riñón esponjoso medular: urografía excretora Urografía intravenosa en un paciente con riñón esponjoso medular que revela las dilataciones llamadas en brocha de pintor de los conductos colectores de Bellini (flecha).

IX ENFOQUE FARMACOLOGICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL

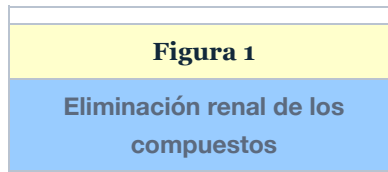
DRA. SUZANNE K. SWAN

El metabolismo y eliminación de muchos agentes farmacológicos depende de la función renal normal, en parte porque estos agentes tienen metabolitos farmacológicamente activos que se excretan a través de este órgano. Además, muchas sustancias que no sufren eliminación renal del organismo pueden causar efectos adversos en los pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se requiere ajustar la dosis de muchos medicamentos en los pacientes con insuficiencia renal para prevenir la toxicidad y asegurar la eficacia. El clínico que prescribe tratamientos para pacientes con alteración de la función renal debe estar familiarizado con los principios farmacológicos básicos porque estos pacientes con frecuencia tienen una ventana terapéutica angosta y debe prevenirse tanto el acúmulo del medicamento como la dosificación subterapéutica.

Esta subsección analiza los parámetros farmacológicos que se alteran por la disfunción renal y presenta un enfoque sistemático y gradual para ajustar las dosis. También se describen la eliminación de medicamentos por diálisis y algunas consideraciones farmacológicas específicas. Las recomendaciones de las dosis aparecen en forma tabulada como un apéndice a esta subsección y representan una guía para administrar tratamiento a los pacientes con insuficiencia renal. Estas recomendaciones de dosis derivan de una base de datos extensa proveniente de la literatura médica que con frecuencia puede ser conflictiva, se aplica a poblaciones de pacientes diversas y rara vez se basa en estudios prospectivos y controlados. Por lo tanto, el clínico no debe basarse solo en estas tablas o nomogramas de dosificación, sino que la información debe constituir el punto de partida del tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal.

Principios farmacológicos alterados en la falla renal

Un determinado compuesto puede viajar a través de varios compartimientos del organismo antes de ser eliminado [ver *figura 1*]. Las alteraciones en la función renal afectan varios factores farmacocinéticos, incluyendo la biodisponibilidad, el volumen de distribución (V_D), la unión a proteínas y la biotransformación.



BIODISPONIBILIDAD

La biodisponibilidad de un fármaco se refiere a la fracción, expresada como un porcentaje, de una determinada dosis que alcanza la circulación sistémica. Está determinada principalmente por la velocidad y vía de administración. En general, un medicamento que se administra por vía intravenosa tiene biodisponibilidad de 100 por ciento porque toda la dosis llega a la circulación sistémica; cuando se administra por vía oral, intramuscular o subcutánea, es un porcentaje menor de la dosis la que alcanza los tejidos blanco. Por ejemplo, el furosemide tiene un 100 por ciento de biodisponibilidad cuando se administra por vía intravenosa, pero solo 50 por ciento cuando se administra por vía oral. Por esto es que suele duplicarse la dosis de furosemide cuando se cambia a un paciente de vía intravenosa a oral.

La absorción del medicamento determina la biodisponibilidad y puede alterarse en pacientes con falla renal. Puede disminuir la absorción por vómito inducido por uremia o gastroparesia causada por los cambios neuropáticos asociados con la diabetes mellitus o el envejecimiento. El edema de la pared intestinal que con frecuencia se presenta en los pacientes con cirrosis, nefrosis o insuficiencia cardiaca congestiva puede también alterar la absorción. La administración concomitante de ciertos medicamentos, como los fijadores de fosfato que contienen aluminio o calcio con antibióticos o suplementos de hierro, puede ocasionar la formación de complejos insolubles que limiten la absorción y disminuyan la motilidad intestinal. La absorción también se altera por la administración concomitante de medicamentos que aumentan el pH gástrico, que incluyen fijadores de fosfato y bloqueadores de los receptores H_2 , como ranitidina y cimetidina.

VOLUMEN DE DISTRIBUCION

El V_D de un agente farmacológico no se refiere a un compartimiento anatómico específico, sino que es un valor que se obtiene de dividir la cantidad total de medicamento en el organismo entre su concentración en sangre. Clínicamente puede usarse para calcular la dosis requerida para alcanzar la concentración sistémica deseada. Como regla, existe una relación inversa entre la concentración sérica y el V_D . Las alteraciones en el volumen de líquido extracelular pueden afectar el V_D : la contracción de volumen corresponde a una reducción del V_D con un aumento correspondiente en la concentración sérica, en especial

de los compuestos hidrofílicos como los aminoglucósidos. Por el contrario, el edema y la ascitis tienden a aumentar el V_D de estos agentes, con lo que disminuye la concentración sérica. Tanto la digoxina como la insulina tienen un V_D muy disminuido en los pacientes urémicos, que se manifiesta por aumento en la concentración sérica.

UNION A PROTEINAS

La porción de un agente determinado que se fija a proteínas puede considerarse como el sitio de almacenamiento del fármaco. Aunque los compuestos circulan en sus formas tanto unidas como libres, solo la unión libre se distribuye y es biológicamente activa. La insuficiencia renal tiende a disminuir la unión a proteínas de la mayoría de los agentes [ver *tabla 1*] porque los productos de desecho orgánico bloquean los sitios de unión en las proteínas transportadoras y desplazan a los agentes farmacológicos. Como resultado, una mayor proporción del medicamento circula en forma libre activa. Debido a que las mediciones estándar de los medicamentos consideran la concentración total del fármaco (i.e., fracción tanto unida como no unida), puede ser prudente vigilar en forma específica las concentraciones de medicamento libre (v.gr., en el caso de un paciente que recibe fenitoína) cuando el índice terapéutico sea angosto.

Tabla 1 Compuestos con menor unión a proteínas en los pacientes urémicos	
Cefalosporinas Clofibrato Diacepam Diazóxido Furosemide Morfina Penicilinas Fenobarbital	Fenitoína Primidona Salicilato Sulfonamida Teofilina Acido valproico Warfarina

BIOTRANSFORMACION

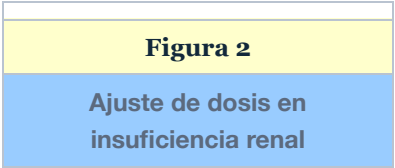
La biotransformación de un medicamento es la conversión bioquímica de una forma química a otra. La biotransformación suele ocurrir por alguna de las vías metabólicas hepáticas, como oxidación, reducción, acetilación o hidrólisis, y produce un metabolito más polar, menos liposoluble y de más fácil excreción. Pueden formarse metabolitos farmacológicamente activos que dependen de la excreción renal para su eliminación del

organismo, como en el caso de la N-acetilprocainamida, el metabolito activo de la procainamida, un antiarrítmico [ver tabla 2]. También pueden formarse metabolitos tóxicos que requieran excreción renal. Por ejemplo, la meperidina, un narcótico que se prescribe con frecuencia, se metaboliza a normeperidina, que sufre excreción renal. Aunque el metabolito tiene poco efecto narcótico, disminuye el umbral convulsivo cuando se acumula en pacientes urémicos.

Tabla 2 Medicamentos con metabolitos activos o tóxicos excretados por el riñón	
Acebutolol Alopurinol Cefalosporinas Clorpropamida Clofibrato Daunorrubicina Diacepam Digoxina Doxorrubicina Enalapril Fluracepam	Imipramina Meperidina Metildopa Nitrofurantoína Prednisona Procainamida Propoxifeno Rifampicina Nitroprusiato de sodio Succinilcolina Sulfonamida

Enfoque gradual para el ajuste de dosis

Los siguientes cinco pasos constituyen una guía para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal [ver figura 2]. Debe hacerse énfasis en que esta guía solo es el paso inicial a partir del cual debe vigilarse en forma estrecha el ajuste de la dosis, modificando si es necesario en cada paciente.



PASO 1: HISTORIA CLINICA Y EXAMEN FISICO

La realización de una historia clínica y examen físico son los primeros pasos para

determinar la necesidad de ajustar la dosis en cualquier paciente. La disfunción renal debe definirse como aguda y crónica y, si es posible, se establecerá la causa de la disfunción. También debe investigarse si el paciente tiene historia de intolerancia previa a fármacos, alergia o nefrotoxicidad. El médico debe revisar los medicamentos que el paciente recibe, tanto prescritos como no, para identificar posibles nefrotóxicos.

En este momento debe calcularse el peso corporal ideal del paciente (PCI) usando la estatura: para las mujeres el PCI es de 45.5 kg más 2.3 kg por cada 2.5 cm por arriba de 152 cm, y para hombres el PCI es de 50 kg más 2.3 kg por cada 2.5 cm por arriba de 152 cm. También debe calcularse el estado volumétrico del paciente porque el V_D de un medicamento puede alterarse cuando existen cambios en el volumen de líquido extracelular. Por último, debe estudiarse si el paciente tiene disfunción hepática además de daño renal porque esto requerirá un mayor ajuste de la dosis.

PASO 2: EVALUACION DE LA FUNCION RENAL

Debido a que la eliminación de los medicamentos por el riñón correlaciona con la velocidad de filtración glomerular (VFG), es lógico usar esta medida para guiar el ajuste de la dosis. En forma tradicional se emplea la depuración de creatinina (D_{Cr}) como guía de la VFG porque los valores de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y de creatinina sérica (S_{Cr}) son solo marcadores burdos de la función renal. La fórmula de Cockcroft-Gault¹, que incluye como variables la edad (en años), el PCI (en kilogramos) y la S_{Cr} (en miligramos por decilitro), se usa para calcular la D_{Cr} (en mililitros por minuto):

D_{Cr}	=	$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{PCI}}{72 \times S_{Cr}}$

En las mujeres el resultado debe multiplicarse por 0.85. Es importante recordar que la C_{Cr} sobrestima la filtración glomerular. Para fines de ajuste de dosis, debe suponerse que los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen una C_{Cr} de menos de 10 ml/min.

El iohexol es un nuevo marcador de la VFG que se emplea en la actualidad tanto en el área de investigación como clínica para cuantificar en forma exacta y eficaz la función renal sin exponer al paciente a material radiomarcado.^{2,3}

PASO 3: DOSIS INICIAL

En pacientes con función renal normal se logra una concentración de equilibrio del fármaco después de alrededor de 3.3 vidas medias. En los pacientes con falla renal, la vida media de un medicamento puede prolongarse mucho, y si no se administra una dosis inicial de carga el estado de equilibrio y la eficacia terapéutica pueden retrasarse mucho. En general, la dosis de carga estándar que se administra a pacientes con función renal normal es adecuada para los pacientes con insuficiencia renal, de modo que puedan alcanzarse niveles terapéuticos con rapidez. La digoxina constituye una excepción importante a esta regla: solo debe administrarse el 50 a 75 por ciento de la dosis de impregnación habitual a los pacientes con falla renal porque el medicamento tiene una reducción muy importante en su V_D en estos pacientes.

La dosis inicial puede calcularse con la siguiente fórmula, en la que el V_D se expresa en litros por kilogramo, el PCI en kilogramos y $[C_p]$ es la concentración plasmática deseada en miligramos por litro:

Dosis inicial	=	$V_D \times \text{PCI} \times [C_p]$

PASO 4: DOSIS DE MANTENIMIENTO

Pueden usarse dos métodos para ajustar la dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal. Uno incluye prolongar el intervalo de las dosis en función del grado de daño renal según la fórmula:

Intervalo de dosis	=	$D_{Cr \text{ normal}}$	x	intervalo normal
		$D_{Cr \text{ del paciente}}$		

Por lo tanto, si la D_{Cr} del paciente es de alrededor de 50 ml/min y la D_{Cr} normal debe ser de 100 a 120 ml/min, el intervalo de dosificación debe duplicarse.

En forma alternativa, la dosis puede disminuirse en proporción con el grado de daño renal sin cambiar el intervalo de dosificación, como se muestra en la siguiente fórmula:

Dosis	=	D _{Cr} del paciente	x	dosis normal
		D _{Cr} normal		

En este caso, suponiendo que el paciente tiene una D_{Cr} de 50 ml/min y la D_{Cr} normal es de 100 ml/min, la dosis estándar debe disminuirse a la mitad, administrándola en el mismo intervalo que en los pacientes con función renal normal.

El primer método, o de variación de intervalo, puede proporcionar concentraciones máximas adecuadas de un medicamento aunque pone al paciente en riesgo de tener periodos de niveles subterapéuticos. El segundo método, de variación de la dosis, proporciona niveles del fármaco más constantes, pero aumenta el riesgo de toxicidad causado por concentraciones mínimas más altas.

PASO 5: VIGILANCIA DE LA CONCENTRACION DEL FARMACO

La variación de la dosis o del intervalo de dosificación para un agente determinado puede no ser suficiente para evitar la toxicidad y garantizar la eficacia terapéutica en pacientes con falla renal. La vigilancia de las concentraciones mejora el tratamiento del paciente, en especial cuando existe daño renal. La interpretación de las concentraciones requiere del conocimiento de la dosis exacta administrada, la vía de administración empleada, el tiempo transcurrido desde que se administró la última dosis y la vida media de eliminación del medicamento.

La vigilancia de los niveles del fármaco debe realizarse después de que se ha administrado una dosis inicial adecuada y tres o cuatro dosis de mantenimiento para asegurar que se ha alcanzado un estado de equilibrio. Las concentraciones máximas reflejan la mayor concentración alcanzada después de una fase de distribución inicial rápida y tienden a correlacionar con la eficacia del medicamento. Los niveles mínimos suelen obtenerse inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis para evaluar la menor concentración del medicamento en el organismo y así la depuración sistémica. Los niveles mínimos suelen usarse como marcadores de toxicidad.

Aunque la vigilancia de los niveles séricos puede ayudar a asegurar eficacia y seguridad terapéuticas, esto es costoso y no siempre disponible. Además, para algunos tipos de medicamentos, como los antibióticos aminoglucósidos, la vigilancia de las concentraciones no ha reducido la incidencia de toxicidad por la poca correlación entre los niveles séricos y la captación del medicamento en ciertos tejidos, como la corteza renal y el oído interno. La

interpretación de las concentraciones de medicamentos debe ir aunada a una evaluación clínica continua del paciente porque puede ocurrir toxicidad incluso con concentraciones del fármaco dentro del rango terapéutico. Por ejemplo, puede ocurrir intoxicación digitalica a pesar de concentraciones séricas terapéuticas si el paciente tiene hipocalcemia o alcalosis metabólica. En forma semejante, el aumento en la fracción no unida a proteínas, biológicamente activa, de un agente farmacológico puede no ser evidente al medir la concentración sérica porque en la mayoría de las pruebas se determina la concentración total (i.e., fracciones tanto unida a proteínas como libre).

Depuración de medicamentos con la diálisis

Los pacientes que reciben diálisis requieren atención especial en relación con la administración de medicamentos y pueden requerir dosis suplementarias de los agentes que son eliminados por la diálisis. En general, siempre que sea posible los medicamentos deben administrarse después de terminado el tratamiento dialítico. Si esto no es factible y se sabe que el tratamiento dialítico aumenta la depuración total del organismo en 30 por ciento o más, pueden estar indicadas dosis suplementarias.

El peso molecular, magnitud de unión a proteínas e hidrosolubilidad de un compuesto son los principales determinantes de la dializabilidad: los medicamentos pequeños (< 500 daltons), hidrofílicos y no unidos se depuran con facilidad. Las otras propiedades de los fármacos que afectan la depuración por diálisis son la carga iónica del medicamento, el V_D , la excreción no renal y la distribución en eritrocitos. Las propiedades del dializado (v.gr., velocidad de flujo, temperatura, composición de la solución, pH y, en pacientes que reciben diálisis peritoneal, volumen) y de la membrana de diálisis (v.gr., velocidad de flujo de la sangre, tamaño de los poros y área de superficie) también afectan la depuración.

Los tratamientos de remplazo renal continuo (TRRC) como la hemofiltración venovenosa continua (HFVVC) y la hemofiltración arteriovenosa continua (HFAVC), se usan cada vez más en las unidades de cuidado intensivo médico y quirúrgico y logran tasas de D_{Cr} hasta de 20 a 30 ml/min. Durante los TRRC se eliminan los solutos y los agentes farmacológicos por transporte convectivo. A menos que estén fijos a proteínas, los solutos y medicamentos disueltos en el plasma cruzan la membrana de diálisis durante la filtración del plasma, y la concentración del medicamento en el ultrafiltrado equivale a concentración plasmática multiplicada por el porcentaje de medicamento no unido. Los agentes farmacológicos también pueden eliminarse del organismo por unión a la membrana. Debido a que existen pocos datos sobre la eliminación del fármaco y el ajuste de la dosis durante el TRRC se requiere vigilancia estrecha del estado clínico del paciente, así como de las concentraciones de los medicamentos.

Consideraciones farmacológicas específicas

Varios agentes farmacológicos pueden dar resultados aberrantes en las pruebas de función renal. Estos resultados pueden ocasionar preocupación innecesaria y orillar a evaluaciones costosas si el clínico no está familiarizado con las causas ficticias de elevación en la S_{Cr}, el BUN o ambos.

Existen varios mecanismos por los que varios compuestos interfieren con los marcadores de laboratorio de la función renal [ver *tabla 3*]. Los medicamentos que pueden aumentar la S_{Cr} lo hacen al interferir con el estudio cromógeno o al inhibir la secreción tubular de creatinina. Los clínicos pueden suspender estos medicamentos, por lo menos de modo temporal, si se encuentra un aumento inesperado en la S_{Cr}. Varios medicamentos pueden también aumentar el BUN al interferir con los diferentes métodos de medición del mismo.

Tabla 3 Medicamentos que interfieren con las pruebas de función renal		
	Medicamento	Prueba y mecanismo de interferencia
Aumento en la concentración de creatinina	Acido ascórbico	Eleva el cromógeno total
	Levodopa Metildopa	Interfiere con el método de autoanálisis
	Aspirina Cimetidina Trimetoprim	Bloquea la secreción tubular de creatinina
	Cefotetan Cefoxitina	Interfiere con la reacción de Jaffé
Aumento en el BUN	Acetaminofén Aminofilina Acido ascórbico Salicilatos	Interfiere con el método no enzimático
	Metildopa	Interfiere con el método de fosfotungstato
	Levodopa	Interfiere con el método de autoanálisis
BUM- nitrógeno de urea en sangre		

Muchos pacientes con reducción de la función renal pueden ser capaces de mantener un

balance metabólico mientras se eviten ciertos medicamentos, debido a la menor masa de nefronas, los pacientes pueden no ser capaces de satisfacer las demandas de excreción de estos agentes. Algunos medicamentos pueden ocasionar cargas metabólicas de exceso de ácido, álcali, magnesio, potasio o sodio, sobrepasando la capacidad excretora renal. Otros pueden inducir cargas metabólicas al aumentar la producción de creatinina, urea o ambos (v.gr., glucocorticoides y andrógenos) o pueden alterar la capacidad del paciente para excretar agua libre (v.gr., medicamentos antiinflamatorios no esteroides).

Por lo tanto, las respuestas al tratamiento farmacológico en pacientes con insuficiencia renal son complejas y heterogéneas, y requieren conocer los principios farmacológicos básicos. Además, estos pacientes necesitan vigilancia estrecha, no solo de la concentración de los medicamentos, sino de su estado clínico. Aunque las reducciones en la VFG son el principal factor en la estrategia de ajuste de la dosis, este cálculo es solo un paso inicial y deben considerarse muchos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que influyen en la farmacoterapia de los pacientes con disfunción renal.

Apéndice A Tratamiento farmacológico en la enfermedad renal

[Adaptado en parte de *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*, 3ª edición, por W. M. Bennett, G. R. Aronoff, T. A. Golper, y cols. American College of Physicians, Philadelphia, 1994]

Las diversas categorías farmacológicas aparecen en el orden siguiente:

- Agentes antimicrobianos (Parte 1)
- Agentes antimicrobianos (Parte 2)
- Agentes antimicrobianos (Parte 3)
- Agentes cardiovasculares y antihipertensivos (Parte 1)
- Agentes cardiovasculares y antihipertensivos (Parte 2)
- Agentes diversos

Bibliografía

- 1. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16:31, 1976**
- 2. Gaspari F, Perico N, Ruggenti P, et al: Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. J Am Soc Nephrol 6:257, 1995**
- 3. Swan SK, Holstenson CE, Kasiske BL, et al: Determination of residual renal function with iohexol clearance in hemodialysis patients. Kidney Int (in press)**

Figuras

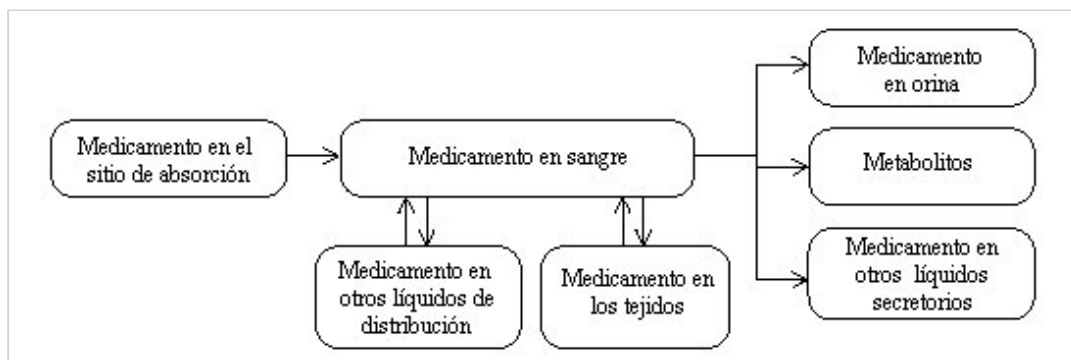


Figura 1 Eliminación renal de los compuestos Los compuestos pueden atravesar diferentes compartimientos en el organismo antes de ser eliminados. Los cambios en la función renal afectan factores farmacocinéticos, que con frecuencia ameritan ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

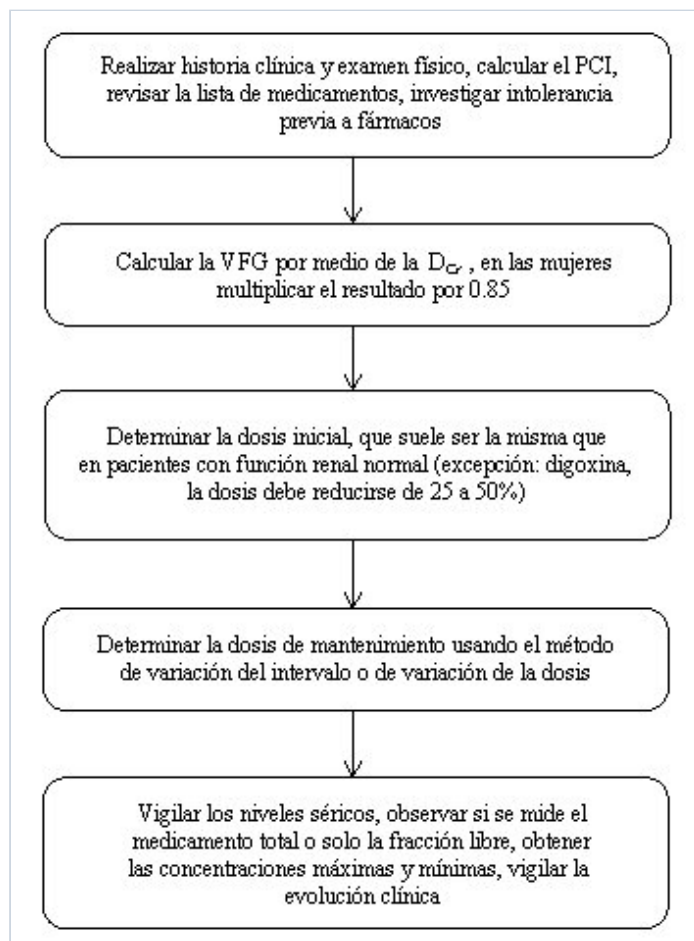


Figura 2 Ajuste de dosis en insuficiencia renal Enfoque por pasos para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. PCI = peso corporal ideal, VFG = velocidad de filtración glomerular, D Cr = depuración de creatinina.

X INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

DRA. NINA E. TOLKOFF-RUBIN

DR. MANUEL PASCUAL

La insuficiencia renal crónica es un estado de deterioro progresivo e irreversible de la función renal como consecuencia de un amplio espectro de enfermedades [ver *tabla 1*]. Aunque con frecuencia existen evidencias del proceso patológico primario, la etiología es difícil de determinar en la insuficiencia renal avanzada. Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal crónica son independientes del proceso patológico inicial que afectó a los riñones y en cambio reflejan la incapacidad general de los riñones para excretar los desechos nitrogenados, regular el equilibrio hidroeléctrico y secretar hormonas.

Tabla 1 Principales causas de insuficiencia renal crónica

GLOMERULOPATIAS

- ***Enfermedades glomerulares primarias***
 - Glomeruloesclerosis focal
 - Nefropatía membranosa
 - Nefropatía por IgA
 - Glomerulonefritis membranoproliferativa
 - Glomerulonefritis idiopática con formación de medias lunas
- ***Glomerulopatías relacionadas con enfermedades sistémicas***
 - Diabetes
 - Amiloidosis
 - Glomerulonefritis posinfecciosa
 - Lupus eritematoso diseminado
 - Granulomatosis de Wegener
 - Síndrome hemolítico-urémico

ENFERMEDADES TUBOLOINTERSTICIALES

- Nefropatía por analgésicos
- Nefropatía por reflejos con pielonefritis
- Riñón del mieloma
- Sarcoidosis
- Nefropatía tóxica (v.gr., plomo, cadmio)
-

ENFERMEDADES HEREDITARIAS

- Enfermedades renal poliquística
- Síndrome de Alport
- Enfermedad quística medular

HIPERTENSION

ENFERMEDADES RENOVASCULARES

UROPATIA OBSTRUCTIVA

Progresión de la enfermedad renal: Patogenia y prevención

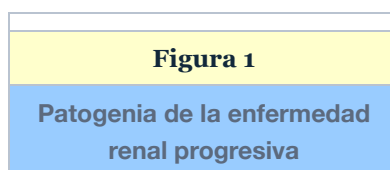
En la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de su etiología, la reducción de la velocidad de filtración glomerular (VFG) a menos de 25 ml/min

se caracteriza por deterioro progresivo de la función renal que lleva eventualmente a insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis o trasplante. Esta pérdida de la función renal suele ocurrir a una velocidad constante en cada paciente y continúa incluso cuando el proceso que inició el daño renal (como un proceso inmunológico, uropatía obstructiva, diabetes, hipertensión o nefropatía tóxica) no está ya activo.¹ Por lo tanto, parece ser que después de la pérdida inicial de la función renal se desencadenan nuevos mecanismos fisiopatogénicos no relacionados con la enfermedad primaria, que son responsables de la progresión inexorable a la insuficiencia renal terminal.¹⁻⁶

HIPERFILTRACION, HIPERTENSION GLOMERULAR E HIPERTENSION SISTEMICA

Varios estudios experimentales han incriminado las adaptaciones hemodinámicas intrarrenales como principales culpables en la progresión de la enfermedad renal.⁴ Se ha supuesto que en respuesta a un daño importante en el riñón, las nefronas restantes sufren cambios estructurales y funcionales que promueven la lesión glomerular, intersticial o ambas. Pronto después de que ocurre el daño inicial al riñón, la hiperfunción e hipertrofia de las nefronas restantes parecen ser benéficas porque tienden a normalizar la función renal. Sin embargo, en los modelos de ablación renal en ratas estas adaptaciones tienen efectos dañinos a largo plazo porque puede presentarse glomeruloesclerosis focal y segmentaria y enfermedad renal terminal.^{1,2}

¿Cómo puede la ablación renal provocar estos cambios? Aunque no se ha definido el mecanismo preciso, un modelo animal ha demostrado que la nefrectomía parcial causa reducción en la resistencia vascular preglomerular en las nefronas restantes.² Esta disminución en la resistencia vascular preglomerular provoca aumento en el flujo plasmático en los capilares glomerulares y un aumento concomitante en el gradiente de presión a través de las paredes capilares glomerulares (hipertensión glomerular). El resultado neto de estos cambios es que ocurre hiperfiltración en las nefronas restantes, lo que origina cicatrización progresiva del glomérulo.^{1,2} La hipertensión sistémica, la diabetes mellitus y otras enfermedades renales pueden asociarse con adaptaciones hemodinámicas intrarrenales que son semejantes a las observadas en animales parcialmente nefrectomizados [ver *figura 1*].



También se ha identificado a la hipertensión sistémica como un factor de riesgo importante en la progresión de la enfermedad renal.^{7,8} Su papel es especialmente importante por la alta incidencia de hipertensión en pacientes que sufren de insuficiencia renal crónica de

diversas causas. Cuando la hipertensión sistémica no se controla (i.e., existe hipertensión acelerada o maligna), puede ocurrir pérdida rápida y progresiva de la función renal. Por lo tanto, es muy importante la vigilancia estrecha de la presión arterial en pacientes con insuficiencia renal crónica.

La hipertensión sistémica también puede ser la causa principal de la insuficiencia renal, en especial en afroamericanos.^{8,9} Los factores genéticos pueden ser críticos para determinar si se desarrolla enfermedad renal en un paciente hipertenso.⁹ Esta hipótesis es apoyada por el hecho de que la hipertensión leve a moderada de larga evolución rara vez se asocia con pérdida progresiva de la función renal.⁸⁻¹⁰

Puede lograrse reducción de la hipertensión glomerular, así como de la hipertensión sistémica, administrando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).^{8,11} Esta reducción, que causa vasodilatación de la arteriola eferente, es mediada por menor formación de angiotensina II, que regula el tono posglomerular de la arteriola eferente.¹¹ Sin embargo, estas modificaciones de la hemodinámica intraglomerular proporcionan solo una explicación parcial para el efecto renoprotector de los inhibidores de la ECA.

Los estudios realizados en ratas parcialmente nefrectomizadas han demostrado que la administración de un inhibidor de la ECA también reduce de modo significativo la proteinuria y la progresión de lesiones escleróticas.^{8,11} Por el contrario, un esquema triple de otros antihipertensivos que disminuya la presión arterial sistémica a un nivel similar al logrado con la inhibición de la ECA no afecta la excreción proteica o la progresión de la lesión renal. Estudios recientes en humanos confirmaron estos efectos benéficos. En 1993, los resultados de un estudio de cuatro años dirigido por el *Collaborative Study Group* de los EUA demostró que el inhibidor de la ECA captopril disminuye en forma significativa la velocidad de progresión de la insuficiencia renal en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID).¹² Aún más, el número de pacientes que fallecieron o requirieron diálisis o trasplante fue 50 por ciento menor en el grupo tratado con captopril que el del grupo tratado con placebo. Los resultados de este estudio prospectivo, aleatorio y controlado con placebo indican en forma clara que el captopril puede proteger la función renal en pacientes con DMID. Además, sugieren que el efecto renoprotector del captopril no solo se debe al control de la presión arterial sistémica, porque ambos grupos del estudio tuvieron presiones semejantes.¹² En los pacientes no diabéticos, los inhibidores de la ECA fueron superiores a los beta bloqueadores para retrasar la progresión de la insuficiencia renal.¹³

Por lo tanto, los datos de estudios clínicos y experimentales indican que todos los antihipertensivos no tienen los mismos efectos y que propiedades únicas de los inhibidores de la ECA pueden ser las responsables de su efecto para retrasar la progresión del daño renal. La eficacia de los inhibidores de la ECA puede deberse no solo a sus propiedades

hemodinámicas (i.e., su capacidad para disminuir la hipertensión tanto sistémica como glomerular) sino también a su capacidad para reducir la proteinuria y para interferir con la regulación de la expresión de factores de crecimiento críticos, como el factor de transformación de crecimiento- β (FTC- β)^{1,5,6} (ver adelante).

Los datos experimentales sugieren que los bloqueadores de los canales del calcio pueden también ser eficaces en caso de insuficiencia renal crónica.^{14,15} Estos medicamentos pueden disminuir la proteinuria y la lesión glomerular renal al inhibir el crecimiento renal compensatorio, disminuyendo la presión intraglomerular.^{14,15}

FACTORES DIETETICOS

Durante muchos años los investigadores han sospechado que los factores dietéticos, en especial la ingesta de proteínas, tiene influencia en la progresión de la enfermedad renal.^{16,17} Los resultados de estudios que usan modelos animales han demostrado que la ingesta de proteínas puede causar hipertensión glomerular que puede ser dañina para el riñón.^{2,16,17} Después de la ingestión proteica, la presión capilar glomerular y la VFG típicamente aumentan, creando un estado de hiperfiltración.

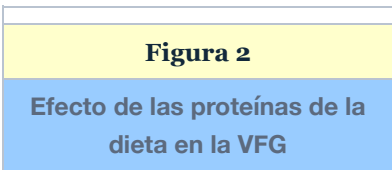
En modelos animales de enfermedad renal, las dietas bajas en proteínas retrasan la progresión de la insuficiencia renal.² Se ha sugerido que los efectos benéficos de la restricción proteica son causados por mejoría en la hemodinámica intraglomerular en las nefronas no lesionadas, lo que disminuye la proteinuria y retrasa la glomeruloesclerosis progresiva. Además, el contenido proteico de la dieta puede influir en la expresión de factores de crecimiento, como el FTC- β , que se relacionan con la cicatrización progresiva del riñón.¹⁸

Aunque existe evidencia intensa de que la restricción proteica retrasa la progresión de la insuficiencia renal en modelos experimentales, los datos de estudios en humanos son menos concluyentes. Varios estudios en pacientes diabéticos han sugerido que la restricción proteica tiene un efecto benéfico,¹⁹⁻²³ pero hasta hace poco existían solo algunos estudios aleatorios y prospectivos que habían evaluado grandes poblaciones de pacientes no diabéticos y que usaron métodos sensibles para medir el cumplimiento y la VFG.

En 1994 se reportaron los muy esperados resultados del Estudio de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD), patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud de los EUA.²⁴ En este estudio se distribuyó en forma aleatoria a pacientes no diabéticos con insuficiencia renal moderada (VFG de 25 a 55 ml/min/1.73 m²) para recibir una dieta baja en proteínas (0.6 g/kg/día) o una dieta normal en proteínas (1.3 g/kg/día). Los pacientes con insuficiencia renal severa (VFG de 13 a 24 ml/min/1.73 m²) recibieron una dieta baja en proteínas (0.6 g/kg/día) o una dieta muy baja en proteínas (0.3 g/kg/día), ningún paciente

en esta categoría recibió dieta normal.

A los tres años de seguimiento, este estudio prospectivo y multicéntrico no pudo demostrar con claridad que la restricción proteica beneficiara a los pacientes no diabéticos con insuficiencia renal moderada de diversas etiologías.²⁴ Aunque los pacientes que recibieron la dieta restringida en proteínas tuvieron una reducción inicial rápida de la VFG (hallazgo semejante al observado en estudios en animales), la reducción posterior en la VFG fue más lenta en los pacientes con restricción proteica que en los que recibieron una dieta normal [ver figura 2]. Este dato sugiere que un seguimiento más prolongado puede revelar un mayor beneficio de la restricción proteica. También serán interesantes los resultados del análisis de los diferentes subgrupos.



En los pacientes con insuficiencia renal severa que participaron en este estudio, la dieta muy baja en proteínas no se asoció con menor progresión del daño renal comparado con la dieta baja en proteínas.²⁴ Sin embargo, el estudio MDRD sí muestra que disminuir la presión arterial (con cifra ideal de 125/75) redujo la progresión de la enfermedad renal en pacientes con proteinuria mayor de 1 g/día. La disminución de la presión arterial también produjo una tendencia hacia un mayor beneficio en los afroamericanos con insuficiencia renal moderada.

Se ha sugerido que otros factores dietéticos, en especial la ingesta de fosfato, también puede participar en la progresión del daño renal. Los resultados de estudios en animales han demostrado que la restricción de fosfatos en la dieta puede retrasar la progresión de la enfermedad renal, quizá por limitar la calcificación del tejido renal (nefrocalcinosis) que depende de la alta concentración de fosfato de calcio.^{25,26} Sin embargo, aún no existen evidencias definitivas en humanos de que la restricción en la ingesta de fosfato retrase la progresión de la nefropatía. Del mismo modo, muchos de los datos sobre el papel de los lípidos provienen de estudios en animales. Por ejemplo, un modelo de rata nefrectomizada ha demostrado que la intervención farmacológica para reducir la concentración de lípidos retrasa la progresión de la insuficiencia renal.¹⁶ Sin embargo, no existen evidencias clínicas controladas en humanos de que la restricción de lípidos en la dieta sea benéfica para la insuficiencia renal,¹⁶ y se requieren estudios clínicos prospectivos y aleatorios sobre dietas bajas en colesterol, tratamiento reductor de lípidos o ambos. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal progresiva, parece prudente tratar la hiperlipidemia significativa en los pacientes que tengan un perfil de lípidos aterogénico.

CONTROL DE LA HIPERGLUCEMIA

Los resultados recientes del Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) de los EUA han demostrado en definitiva que el control intensivo de la glucemia en pacientes con DMID (i.e., con intento de mantener el nivel de hemoglobina A_{1c} cerca del rango normal) puede retrasar de modo eficaz el inicio de la proteinuria y, más importante, la progresión de la nefropatía, retinopatía y neuropatía.²⁷ El tratamiento intensivo requiere con frecuencia de la administración de tres o más inyecciones de insulina por día o del uso de una bomba de insulina, con vigilancia estrecha de la glucemia. Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que la hiperglucemia está implicada en la patogenia de las complicaciones a largo plazo de la DMID y que el control estricto de la glucemia tiene un impacto importante para prevenir o retrasar el inicio de las complicaciones diabéticas.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Durante los años recientes se ha vuelto evidente que los factores de crecimiento, en especial el FTC-b, pueden tener importancia crucial en la fisiopatología de la enfermedad renal y pueden contribuir a la progresión de la insuficiencia renal.^{1,3,5,8,28} Por ejemplo, los estudios que emplearon un modelo de rata de glomerulonefritis inmune mostraron que el FTC-b es un mediador importante de la lesión renal.^{3-5,28} En este modelo ocurre proliferación de la matriz extracelular en el glomérulo, y la expresión de FTC-β aumenta en forma simultánea. El papel crítico del FTC-b en este modelo se ha demostrado por el hallazgo de que al administrar anticuerpos específicos contra el FTC-b puede prevenirse el desarrollo de enfermedad renal.^{3,5,28} Se ha observado expresión progresiva y constante del FTC-b en un modelo de glomerulonefritis crónica, que causa glomeruloesclerosis y proteinuria.^{3,5,28} Además, se ha implicado a la mayor expresión de FTC-b en la fibrosis intersticial que ocurre en la uropatía obstructiva,^{6,29} la nefropatía diabética,²⁸ y en la glomerulonefritis focal asociada con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).³⁰

¿Cómo puede la expresión exagerada de FTC-b causar glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial? El FTC-b es un polipéptido que tiene muchas acciones biológicas, incluyendo quimiotaxis, regulación de la síntesis de otros factores de crecimiento, inhibición de la función de células T y B, inducción e inhibición de la proliferación celular y fibrogénesis.^{5,6,28} La inducción de la formación y depósito de matriz extracelular es una característica constante de las varias acciones del FTC-b^{5,28}; este factor de crecimiento estimula a las células para aumentar la síntesis de componentes de la matriz extracelular y puede disminuir la producción de proteasas degradadoras de la matriz, causando un desplazamiento del balance hacia la fibrogénesis.^{3,6,28,30} Además, recientemente se ha demostrado que la angiotensina II puede actuar como un factor de crecimiento que induce

la expresión de FTC-b en células del músculo liso vascular y células mesangiales, causando hipertrofia de estas células.^{4,6,28,31} Por lo tanto, puede ser que la eficacia de los inhibidores de la ECA para prevenir la progresión de la insuficiencia renal derive no solo de los efectos de estos agentes sobre la hemodinamia sistémica e intraglomerular, sino también de regular en forma inhibitoria el FTC-b al reducir la angiotensina II.^{5,28,31} Sin duda las investigaciones actuales aclararán estas interesantes hipótesis.

Es posible que otras citocinas y factores de crecimiento jueguen un papel en la progresión inexorable de la enfermedad renal. Se ha identificado al factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), otro polipéptido multifuncional, como un mediador importante.^{1,32} Este es una glucoproteína que tiene potente actividad mitogénica y vasocactiva, y que regula la respuesta inflamatoria y el metabolismo extracelular,³¹ expresándose en varios tipos diferentes de células en el riñón.³³ Un estudio reciente encontró que tanto el FCDP como el FTC-b median la producción de colágena por células mesangiales que son expuestas a niveles altos de glucosa o a productos terminales de la glucosilación. Este dato puede ser especialmente importante en la patogenia de la nefropatía diabética, que se caracteriza por depósito anormal de la matriz en el mesangio, causando glomeruloesclerosis progresiva.³³ Otro factor de crecimiento peptídico, el factor de crecimiento semejante a insulina-1 (FCI-1), puede también contribuir a la glomeruloesclerosis. In vitro, el FCI-1 aumenta la producción de matriz mesangial y estimula la hiperplasia.³⁴

Sin embargo, la inducción de un estado profibrogénico incluye no solo el depósito de matriz extracelular, sino también la desregulación de las proteasas degradadoras. Estas enzimas son capaces de degradar tanto los componentes colágena como no colágena de la matriz extracelular y están íntimamente involucrados en la regulación de la remodelación tisular. Se ha sugerido que la disminución en estas enzimas o un aumento en los inhibidores de proteasa específicos de tejido pueden contribuir también a aumentar la fibrosis y la progresión de la enfermedad renal.^{6,29}

Adaptación a la insuficiencia renal crónica

El riñón normal controla con precisión la concentración de solutos y el volumen de agua, a pesar de las grandes variaciones en la ingestión diaria. En las enfermedades renales crónicas los pacientes aún pueden excretar solutos y volúmenes de agua sin alterar significativamente su dieta, incluso cuando la velocidad de filtración glomerular (VFG) está muy disminuida. De hecho, muchos pacientes permanecen relativamente asintomáticos hasta que la función renal disminuye por debajo del 10 por ciento de lo normal,³⁵ lo que demuestra la capacidad de adaptación del riñón a la lesión. Para mantener la homeostasis del agua y los electrolitos cuando la ingestión no es regulada y hay una disminución del número de nefronas, la tasa de excreción de las nefronas aumentará mientras que el funcionamiento de los glomérulos permanezca estrechamente integrado (balance

glomerulotubular).³⁵⁻³⁷

Existen tres mecanismos principales de adaptación al deterioro progresivo de la función renal. El primer mecanismo se observa con sustancias como la urea y la creatinina, cuya excreción urinaria depende en gran medida de la VFG. De esta manera, cuando la VFG disminuye, los niveles de estas sustancias empiezan a aumentar. Sin embargo, los niveles plasmáticos no son directamente proporcionales al grado del deterioro de la VFG; mejor dicho, la relación entre los niveles plasmáticos y la VFG sigue una relación hiperbólica. En las etapas iniciales de la insuficiencia renal existen cambios mínimos en la concentración sérica de creatinina, a pesar de la disminución de la VFG en más del 50 por ciento; esta estabilidad se debe principalmente a la secreción en el túbulo proximal. Sin embargo, más allá de este punto, cuando la reserva renal se agota, incluso mínimas reducciones de la VFG producen elevaciones importantes de las concentraciones séricas de urea y creatinina. Los síntomas urémicos tienen un patrón similar: a pesar de la reducción importante en la función renal, existe un prolongado estado asintomático que es seguido por el aumento en el número y la gravedad de los síntomas relacionados con la elevación de las concentraciones séricas de urea y creatinina.^{35,36}

El segundo mecanismo de adaptación al deterioro renal progresivo se observa con solutos como el potasio. La concentración sérica de potasio se mantiene dentro de los límites normales hasta que la reducción de la VFG se aproxima al 10 por ciento de lo normal, momento en el que puede presentarse hipercalemia. Normalmente, el potasio es filtrado del suero y reabsorbido en los túbulos proximales y el asa de Henle. Por lo tanto, el potasio urinario deriva principalmente de la secreción de los túbulos colectores. Cuando algunas nefronas se han dañado, las nefronas intactas aumentan la secreción de potasio por medio del aumento del flujo sanguíneo y el aumento de la carga de sodio a los túbulos colectores.³⁸ Además, debido a que la secreción de aldosterona aumenta en los pacientes con insuficiencia renal, hay una pérdida mayor de potasio a través del tubo digestivo.³⁸ Este sistema de mayor excreción gastrointestinal funciona razonablemente bien cuando la ingestión de potasio en la dieta es normal. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden llegar a tener hipercalemia cuando la vía se somete a un esfuerzo adicional por una carga endógena de potasio liberado en forma aguda (v.gr., secundaria a rabdomiólisis o hemólisis) o por una carga exógena (v.gr., por el aumento en el consumo de frutas y vegetales, la administración de sales de potasio o el uso de ciertos fármacos).

El tercer mecanismo de adaptación se observa en la homeostasis del sodio y la regulación del volumen extracelular. Comparado con los niveles de otros solutos, el balance de sodio permanece por lo general normal a lo largo de la evolución de la insuficiencia renal, a pesar de una ingestión constante,³⁵ reflejando una impresionante adaptación biológica a la lesión. La tasa de la excreción del sodio depende de la cantidad de la carga filtrada que no es reabsorbida. Cuando la VFG disminuye, la filtración de la carga de sodio también lo hace. Sin embargo, la excreción fraccional de sodio aumenta notablemente para mantener la

homeostasis. De hecho, la excreción fraccional de sodio en la insuficiencia renal crónica puede aumentar desde el uno al 25 por ciento.^{35,36} Es evidente que este mecanismo es eficaz en la adaptación a la VFG disminuida sin modificar el consumo de sodio en la dieta; los pacientes pueden mantener el balance de sodio, incluso en etapas avanzadas de las enfermedades renales, si disminuyen gradualmente el consumo de sodio.³⁹ No obstante, la capacidad de adaptación de los riñones a la insuficiencia renal progresiva es limitada. El sistema puede ser sobrepasado por una restricción sódica severa, lo que lleva a la depleción del volumen del líquido extracelular o por una saturación de sodio, que da lugar a sobrecarga del volumen.

Estudio del paciente con insuficiencia renal crónica

Una vez establecida la insuficiencia renal crónica, independientemente de su etiología, se presenta un inexorable deterioro de la función en las nefronas restantes. La depuración de inulina y de diversos compuestos radiactivos, como el iotalamato (que es más fácil de medir que la inulina en suero y en orina), parece ser el método más sensible disponible para medir la VFG y evaluar la progresión de la insuficiencia renal.^{40,41} Sin embargo, aunque estas técnicas deben ser el estándar de oro para evaluar los cambios en la función renal en los estudios clínicos, la medición de la creatinina sérica y de la depuración de creatinina proporcionan un índice útil de la VFG en la práctica. Estas pruebas siguen siendo una herramienta útil para el clínico por su comodidad y bajo costo, además de que pueden realizarse y repetirse con facilidad, lo que permite vigilar en forma estrecha los cambios significativos en la función renal.^{1,40-42} Un cambio repentino en la concentración de creatinina sérica debe hacer sospechar la posibilidad de un proceso agudo potencialmente reversible como uropatía obstructiva, factores prerrenales, hipercalcemia y respuestas adversas a los medicamentos (nefrotoxicidad o nefritis intersticial aguda), o enfermedad renovascular bilateral importante. Esta última debe sospecharse en cualquier paciente con hipertensión resistente al tratamiento e insuficiencia renal, debido a que la angioplastia y la revascularización quirúrgica pueden mejorar la función renal.⁴³ Por esta razón debe considerarse la angiografía.

De este modo, el estudio inicial del paciente con insuficiencia renal crónica debe orientarse hacia la identificación de cualquier elemento potencialmente reversible que pueda contribuir a la insuficiencia renal o a precipitar su progresión⁴⁴ [ver tabla 2]. Después es importante dirigir el tratamiento hacia las consecuencias del deterioro de la función renal.

Tabla 2 Recomendaciones para la prevención de la progresión de la insuficiencia renal crónica

PACIENTES DIABETICOS

- Instituir control de glucosa con vigilancia de la glucemia
- Administrar inhibidores de la ECA a los pacientes con microalbuminuria persistente, albuminuria franca o hipertensión*
- Administrar una dieta restringida en proteínas (0.6 g/kg/día)

PACIENTES NO DIABETICOS

- Instituir manejo nutricional
 - Los pacientes con insuficiencia renal moderada (VFG de 13-24 ml/min) deben recibir una dieta normal en proteínas (>0.8 g/kg/día)
 - Los pacientes con insuficiencia renal severa (VFG de 13-24 ml/min) deben recibir una dieta restringida en proteínas (0.6 g/kg/día)

Instituir control de la presión arterial

- La presión ideal debe ser de 130/80-85 mm Hg
- En pacientes con proteinuria > 1 g, la presión arterial ideal es de 125/75 si no existe contraindicación (v.gr., enfermedad cerebrovascular)
- De preferencia, administrar inhibidores de la ECA, a menos que estén contraindicados

ECA- enzima convertidora de angiotensina, VFG- velocidad de filtración glomerular *Deben vigilarse los niveles de potasio. Los inhibidores de la ECA están contraindicados en pacientes embarazadas y deben emplearse con precaución en enfermos con lesión bilateral de la arteria renal y en los que tienen un solo riñón.

SINDROME UREMICO

Patogenia

El síndrome urémico es un conjunto de signos y síntomas producidos por la incapacidad progresiva del riñón para realizar las funciones de excreción, secreción y regulación. Estos síntomas incluyen anorexia, náusea, vómito, laxitud, prurito, espasmos mioclónicos (temblor involuntario muscular), anemia y tendencia hemorrágica. La búsqueda de las llamadas toxinas urémicas continúa en un intento por explicar las múltiples manifestaciones que caracterizan al síndrome urémico y que afecta virtualmente a todo el

organismo. Se ha implicado a muchas sustancias (v.gr., fenoles, ácidos orgánicos, urea, guanidina y las llamadas moléculas medianas, que tienen un peso molecular de cerca de 500 a 2,000 daltons), pero no se ha identificado un compuesto único que reproduzca el cuadro clínico completo.⁴⁵ Aunque todavía se duda del hecho de que la urea por sí misma produzca las alteraciones observadas (excepto en concentraciones muy altas), los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN) constituyen un indicador clínico útil de la gravedad del estado urémico y de la respuesta de los pacientes al tratamiento.⁴⁵ Por el contrario, los niveles séricos de creatinina, aunque constituyen un buen indicador de la VFG, correlacionan poco con los síntomas urémicos.

Tratamiento

Durante más de un siglo el tratamiento de insuficiencia renal crónica y de los síntomas urémicos se ha centrado en la restricción proteica en la dieta. Debido a que la mayoría de las posibles toxinas urémicas se derivan del metabolismo proteico, se considera que al disminuir el consumo de proteínas se disminuirá la formación de estas sustancias,⁴⁶ y por lo tanto los síntomas urémicos mejorarán. Algunos investigadores han demostrado que una dieta baja en proteínas (0.6 g/kg/día o 20 a 25 g de proteínas de alto valor biológico con suplementos de aminoácidos esenciales) produce disminución de los niveles de BUN, disminuyendo la anorexia, náusea, vómito, y convierte el balance nitrogenado negativo en positivo.⁴⁷⁻⁴⁹ La eficacia de una dieta baja en proteínas se debe a la reducción del catabolismo proteico y de la velocidad de formación de urea.

HIPERCALEMIA

Patogenia y diagnóstico

En los pacientes con insuficiencia renal aguda oligúrica, la hipercalemia es una urgencia médica que normalmente requiere tratamiento inmediato para evitar las complicaciones que ponen en peligro la vida, como el paro cardíaco y la parálisis muscular. Por el contrario, los riñones de los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden adaptarse aumentando la secreción de potasio. En general, el desarrollo de la hipercalemia es más gradual y mejor tolerado en las etapas tardías de la evolución de la enfermedad, siempre y cuando se restrinja el potasio en la dieta (generalmente a menos de 2 g/día) y se eviten los fármacos que afectan a la homeostasis del potasio. Hay tres tipos de fármacos que afectan la homeostasis del potasio: 1) fármacos que proporcionan un aporte exógeno de potasio, como los complementos de sales de potasio y la penicilina potásica, 2) fármacos que afectan la excreción del potasio, como el triamterene, la espironolactona y los antiinflamatorios no esteroideos, y 3) fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, como los beta bloqueadores y los inhibidores de la ECA.³⁸

Cualquier paciente con insuficiencia renal crónica cuyo consumo dietético de potasio,

especialmente en frutas y verduras, exceda la tasa de excreción, puede evolucionar peligrosamente hacia la hipercalemia. Además, la acidosis severa, las infecciones agudas con una respuesta catabólica importante, la rabdomiolisis, la hemólisis aguda, la hiperglucemia severa o cualquier complicación añadida que causen oliguria pueden producir el desarrollo rápido de hipercalemia que pone en peligro la vida de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

La hipercalemia también se presenta en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en las nefritis intersticiales o en los pacientes con diabetes mellitus.³⁸ En muchos de estos pacientes la secreción de renina y aldosterona están disminuidas y no responden al estímulo del volumen. En algunos pacientes el defecto primario es el deterioro en la liberación de renina. Otros pacientes tienen, al parecer, un defecto a nivel de las suprarrenales que inhibe la síntesis de aldosterona.³⁸ El resultado es la disminución de la reabsorción de sodio y de la secreción de potasio en los túbulos colectores, produciendo de esta manera la hipercalemia. Además, los pacientes con alteraciones en las glándulas suprarrenales pueden presentar una respuesta tubular inadecuada a los mineralocorticoides. Pueden requerirse dosis elevadas de fludrocortisona (0.4 a 1.0 mg/día) para corregir el defecto (la dosis normal de sustitución es de 0.1 mg/día).³⁸

Tabla 3 Tratamiento de la hipercalcemia

<i>Tratamiento</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Tiempo para el efecto</i>	<i>Comentarios</i>
Gluconato de calcio (10-20 ml de Solución al 10 por ciento por vía(I.V.)	Antagonista directo en el miocardio	Inmediato, pero de duración muy breve	Si los niveles de fosfato están elevados, se pueden precipitar calcificaciones metastásicas ; es peligroso administrar digitálicos simultáneamente.
Bicarbonato de sodio (50-100 mEq por vía I.V)*	Corrige la acidosis, facilita el paso del K⁺ el interior de la célula	Minutos, pero de corta duración	Aumenta la carga de sodio
Glucosa (50ml de solución al 50 por ciento) e insulina IZC (10U)*	Permite el paso de K al interior de la célula	Minutos, 4-6 horas de duración	Riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia
Resinas de intercambio iónico (sulfonato sódico de poliestireno 25-50g) y sorbitol, por vía oral o por enema	Elimina el K⁺ del Organismo	1-2 horas	Aumenta la carga de sodio; síntomas gastrointestinales
Diuréticos	Aumenta la secreción de K⁺	-	Es eficaz sólo cuando se mantiene la diuresis; depende de la tasa del flujo y de los niveles de sodio
Diálisis	Elimina el K⁺ del Organismo	Minutos	Es necesario instalar una vía de acceso, lleva tiempo iniciarla; tratamiento excelente a largo plazo

IZC-insulina zinc cristalina

* Estos tratamientos se deben realizar mientras se esperan los efectos de las resinas de intercambio de iones o de la diálisis.

Los cambios electrocardiográficos (ECG) continúan siendo el mejor método de vigilancia para instituir el tratamiento. La primera alteración que se observa es la presencia de ondas

T acuminadas; si esta alteración no se trata, los cambios ECG progresan y se manifiestan por ensanchamiento del complejo QRS y del intervalo P-R, con aplanamiento de las ondas P. Se puede presentar paro cardíaco con fibrilación ventricular o bloqueo.

Tratamiento

Si los niveles de potasio son superiores a 6.5 mEq/L o se presenta cualquiera de los cambios ECG mencionados, se debe iniciar de inmediato el tratamiento de la hipercalemia [ver *tabla 2*]. El tratamiento inicial de la hipercalemia debe dirigirse a antagonizar los efectos del potasio en el corazón (mediante la administración intravenosa de calcio) y a facilitar el transporte del potasio al interior de la célula en forma rápida (mediante la infusión de una solución de glucosa, insulina y bicarbonato).

Debido a que estas medidas para el control de la hipercalemia sólo son transitorias, simultáneamente deben comenzarse esfuerzos para eliminar el potasio del organismo. El potasio puede eliminarse eficazmente mediante la administración de iones de intercambio, como son las resinas de poliestireno de sulfonato sódico (25 a 50 g), junto con sorbitol por vía oral o como enema de retención para estimular un proceso diarreico. Aproximadamente se extrae 1 mEq de potasio por cada gramo de resina administrada, y por cada miliequivalente de potasio eliminado mediante el intercambio iónico de la resina se absorbe 1 mEq de sodio, por lo que se debe tener en cuenta la sobrecarga de sodio. Si estas medidas conservadoras no reducen adecuadamente los niveles séricos de potasio, se debe realizar diálisis (ver adelante).

ACIDOSIS

Patogenia

Los riñones eliminan 50 a 100 mEq/día de ácido producido por el metabolismo de las proteínas de la dieta. En la insuficiencia renal crónica las nefronas intactas mantienen esta excreción aumentando la producción de amonio hasta que la velocidad de filtración glomerular disminuye a menos de 40 a 50 ml/minuto.^{35,36} Por debajo de este punto el tejido renal indemne no puede compensarlo completamente y se presenta acidosis metabólica como resultado de la disminución de la excreción de amonio y fosfato y del acúmulo de ácidos orgánicos, lo que trae como consecuencia el desarrollo de acidosis metabólica con aumento de la brecha aniónica.

En contraste, algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada secundaria a una enfermedad tubulointersticial crónica pueden desarrollar acidosis hiperclorémica sin aumento de la brecha aniónica; esta entidad parece ser resultado del deterioro en la capacidad de los túbulos renales para aumentar la producción de amonio en las etapas iniciales de la enfermedad.³⁵

Tratamiento

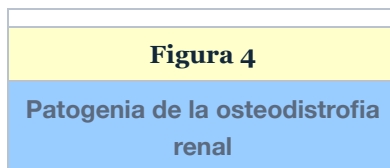
La acidosis metabólica crónica (pH sérico < 7.3) produce síntomas como fatiga y letargo, aumento del esfuerzo respiratorio y sensibilidad a las catecolaminas, estimula la degradación de las proteínas⁵⁰ y agrava la osteodistrofia renal.⁵¹ Por consiguiente, debe administrarse bicarbonato de sodio (1.2 a 2.4 g/día por vía oral) para mantener los niveles séricos de bicarbonato entre 18 y 20 mEq/L. Debido a que el citrato aumenta notablemente la absorción intestinal de aluminio, se debe evitar el uso de citrato sódico en los pacientes con insuficiencia renal crónica que toman fijadores de fosfato a base de aluminio.⁵²

Se debe tener cuidado y evitar una corrección demasiado rápida de la acidosis, en particular si existe hipocalcemia. La acidosis disminuye la excitabilidad neuromuscular y protege contra los efectos de las concentraciones séricas demasiado bajas de calcio; de esta manera, los pacientes con insuficiencia renal pueden tener una hipocalcemia importante sin datos clínicos de tetania. Cuando la acidosis se corrige con demasiada rapidez, los niveles séricos de calcio ionizado disminuyen como resultado de la unión del calcio libre a las proteínas. Debido a que el calcio libre ionizado es muy importante para la función neuromuscular, la hipocalcemia puede desencadenar convulsiones.⁵³

OSTEODISTROFIA RENAL

Patogenia y diagnóstico

La osteodistrofia renal es la complicación más importante de la insuficiencia renal crónica y es el resultado de una compleja interacción entre hiperparatiroidismo secundario, disminución de la producción renal de vitamina D y, en algunos pacientes, toxicidad por aluminio⁵⁴⁻⁵⁹ [ver figura 4]. A medida que disminuye la VFG, existe un descenso en la eliminación del fosfato y un aumento en la concentración sérica del mismo, que ocasiona disminución recíproca de la concentración del Ca^{2+} sérico. La hipocalcemia estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), produciendo resorción ósea (imagen histológica que corresponde a osteítis fibrosa) y liberación de calcio.



Un segundo factor que contribuye al metabolismo anormal del calcio y a la enfermedad ósea de tipo urémico es la disminución de la producción renal de 1,25-dihidroxitamina D_3

(1,25-(OH)₂D₃) o calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D. El riñón con pérdida del parénquima funcional tiene una menor capacidad para convertir la 25-hidroxivitamina D₃ [25-(OH)₂D₃] en el metabolito polar más activo 1,25-(OH)₂D₃. Esta hidroxilación también puede ser suprimida por los niveles tisulares elevados de fosfato. Como resultado de la disminución de la producción renal de 1,25-(OH)₂D₃, la absorción intestinal de calcio decrece, causando hipocalcemia, que disminuye la mineralización ósea y aumenta el estímulo para la liberación de PTH.^{54,56}

La enfermedad ósea hiperparatiroidea es la forma más frecuente de osteodistrofia urémica; se diagnostica desde el punto de vista radiológico por la presencia de una notable desmineralización ósea con resorción de las clavículas y la imagen llamada en "sal y pimienta" del esqueleto, además de resorción subperióstica que se identifica con mayor facilidad en la porción radial de la falange media del dedo índice y de los dedos medios. El extremo de la falange distal también puede estar erosionado.^{54,55} En los pacientes con hiperparatiroidismo severo, cuando el producto de las concentraciones de fosfatos y los iones de calcio están muy elevados (por lo general más de 70), pueden presentarse calcificaciones metastásicas en las arterias y los tejidos blandos, que se manifiestan desde el punto de vista clínico por lesiones dérmicas dolorosas y necrosis isquémica de los dedos, o como depósitos periarticulares.

El diagnóstico de hiperparatiroidismo se confirma por los niveles séricos elevados de PTH. Sin embargo, es importante reconocer que la interpretación de los niveles de PTH en los pacientes con insuficiencia renal crónica depende del tipo de prueba usado para su determinación. Las pruebas para detectar la porción C-terminal de la PTH no son adecuadas, debido a que no sólo cuantifican la hormona activa, sino también los metabolitos inactivos. Puesto que estos metabolitos son excretados en condiciones normales por el riñón, los niveles de PTH cuantificados por este tipo de pruebas son, por lo general, mayores en los pacientes con insuficiencia renal crónica, independientemente del estado de las glándulas paratiroides. Las pruebas para detectar la porción N-terminal de la PTH reflejan mejor la actividad de la paratiroides en los niveles esqueléticos, debido a que sólo se cuantifica la hormona activa.⁵⁶ Aunque se pueden observar valores del doble de los normales en los pacientes bien compensados, los valores superiores a cinco o diez veces más sugieren la presencia de hiperparatiroidismo clínicamente importante.⁵⁶

Otra forma de enfermedad ósea identificada en los pacientes con insuficiencia renal crónica, sobre todo en los pacientes sometidos a diálisis, es la secundaria al acúmulo de aluminio. Estos pacientes presentan con frecuencia dolor óseo grave e incapacitante, fracturas y debilidad.⁵⁶ Aunque los niveles basales de aluminio, medidos por espectroscopía de absorción atómica, pueden proporcionar información útil si los niveles de aluminio están aumentados (>100 µg/ml), se considera a la prueba de la desferroxamina como el mejor indicador del depósito de aluminio corporal total.^{55,57} La desferroxamina es un

compuesto quelante que libera aluminio de los depósitos corporales, algunos pacientes con enfermedad ósea importante relacionada con aluminio tienen niveles séricos bajos de aluminio debido al depósito de éste en los tejidos blandos y el hueso.

En la prueba de desferroxamina, ésta se administra en una dosis de 40 mg/kg por vía I.V. durante un periodo de 30 minutos después de la diálisis. Los niveles basales del aluminio se comparan con los niveles máximos que aparecen 48 horas después de la administración de desferroxamina. La prueba se considera indicativa de toxicidad por aluminio cuando la diferencia entre las dos cifras supera los 200 µg/L.⁶⁰ La biopsia ósea puede ayudar a confirmar el diagnóstico de enfermedad ósea relacionada con el aluminio; se observa con frecuencia osteomalacia con zonas extensas de material osteoide. La velocidad de la formación ósea, detectada por tetraciclina marcada, está disminuida y aparecen depósitos de aluminio a lo largo de la zona de calcificación principal.⁵⁵

Al parecer, el hiperparatiroidismo protege contra la enfermedad ósea inducida por el aluminio. De hecho, se observa frecuentemente un agravamiento de la enfermedad en los pacientes después de la paratiroidectomía.⁵⁶ Por lo tanto, debe quedar clara la naturaleza de la enfermedad ósea mediante biopsias óseas, y debe tratarse la toxicidad por aluminio.

Es especialmente importante definir el tipo de enfermedad ósea en vista de la menor frecuencia actual de la enfermedad relacionada al aluminio y al surgimiento de una nueva forma de osteodistrofia renal, la enfermedad ósea adinámica (aplásica). Esta es una lesión de recambio lento que se presenta en pacientes sin evidencia de acúmulo de aluminio u osteoide.^{58,61,62}

La patogenia de la enfermedad ósea adinámica está mal comprendida. La enfermedad es más frecuente en pacientes con enfermedad renal terminal que reciben diálisis y que no tienen hiperparatiroidismo secundario (después de la paratiroidectomía), que han sido tratados con calcio y vitamina D o que tienen diabetes mellitus o intoxicación previa por aluminio.^{55,58,62,63} Se ha descrito asociación entre la diálisis peritoneal continua ambulatoria y la enfermedad ósea adinámica, que puede atribuirse a una mayor eficacia de la transferencia de calcio del dializado peritoneal al paciente, con supresión de la secreción de PTH en esta forma de diálisis.⁶⁴ La presencia de enfermedad ósea adinámica en pacientes con función paratiroidea normal sugiere mayor producción de un inhibidor de la formación ósea o que no se producen factores de crecimiento para la formación ósea. También indica que puede requerirse de hipersecreción de PTH para mantener tasas normales de formación ósea en pacientes con enfermedad renal terminal y que la necesidad de mantener la remodelación ósea a un nivel normal puede ser un estímulo inherente para el hiperparatiroidismo en estos pacientes.^{55,61}

Tratamiento

El tratamiento de la osteodistrofia renal debe dirigirse en primer lugar a evitar las complicaciones esqueléticas [ver *tabla 4*]. La restricción de fosfatos es crucial para mantener los niveles normales de calcio sérico y minimizar el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.^{54-56,59} Este control es importante, puesto que el aumento de los niveles de fosfato sérico puede aumentar el riesgo de calcificaciones metastásicas si las concentraciones de calcio sérico son normales (ver antes). Los niveles de fosfato sérico deben mantenerse entre 4 y 6 mg/dl.⁶³

<i>Tabla 4 Manejo del paciente con osteodistrofia renal</i>
<i>Reducir los niveles de fosfato a 4-6 mg/dl</i> • Restricción del fosfato en la dieta a 800-1,000 mg/día • Uso de suplementos de calcio (sales de carbonato o acetato) con las comidas para quelar fosfatos • Minimizar el uso de quelantes de fosfatos que contengan aluminio, en especial en los niños <i>Control del hiperparatiroidismo secundario</i> • Si los niveles de calcio sérico son bajos o normales, tratar con análogos de la vitamina D, 1,25-(OH)₂D₃, 0.25-1.0 µg/día o DHT, 0.2-1.0 mg/día; el calcio sérico debe controlarse para evitar la hipercalcemia; el DHT tiene una vida media más larga que la 1,25-(OH)₂D₃, por lo que la hipercalcemia puede persistir 1-2 semanas después de suspender el tratamiento con DHT. • La 1,25-(OH)₂D₃ por vía intravenosa (0.75-4.0 µg tres veces a la semana) puede disminuir directamente la PTH y los niveles de fosfatasa alcalina y mejorar la osteopatía, incluso si se desarrolló hipercalcemia por el tratamiento con 1,25-(OH)₂D₃ por vía oral. <i>Disminución de la sobrecarga de aluminio, detectada mediante prueba de desferoxamina positiva o por biopsia ósea.</i> • Tratamiento con agentes quelantes
1,25-(OH) ₂ D ₃ - 1,25-dihidroxitamina D ₃ DHT- dihidrotaquisterol PTH-hormona paratiroidea

Se debe intentar reducir el consumo dietético de fosfatos con una dieta de 800-1,000 mg/día. Por desgracia, tal restricción no es muy aceptada, y en su lugar se pueden administrar antiácidos para unirse a los fosfatos en el intestino. Debido a que los antiácidos contienen magnesio, pueden producir hipermagnesemia en los individuos incapaces de

excretar esta carga de magnesio; los antiácidos que contienen aluminio se han usado hasta hace poco como tratamiento estándar. Además de que estos compuestos producen un intenso estreñimiento, actualmente se sabe que inducen una absorción importante de aluminio.⁶³ En consecuencia, la administración de aluminio como quelante de fosfatos debe ser mínima, sobre todo en los niños. Diversos investigadores son partidarios del uso de complementos de calcio (carbonato de calcio y acetato de calcio, pero no de citrato de calcio) como quelantes de fosfatos para evitar la toxicidad por aluminio.^{54-56,59,63} Se puede comenzar con dosis de 1 a 2 g/día, controlando el tratamiento mediante los niveles de fosfato en sangre. Normalmente, los complementos de calcio para corregir la hipocalcemia se administran lo más separado posible de las comidas. Sin embargo, cuando se usan para quelar fosfatos se deben administrar con las comidas para elevar al máximo el grado de fijación de fosfatos y evitar la hipercalcemia.⁵⁵ Los niveles de calcio deben vigilarse estrechamente. Del creciente interés por la toxicidad del aluminio han surgido recomendaciones para el uso de menores concentraciones de calcio en las soluciones peritoneales y de hemodiálisis. Tales acciones previenen el desarrollo de hipercalcemia y permiten la administración de dosis mayores de calcio complementario por vía oral.⁵⁵

Los análogos de la vitamina D también tienen un papel importante en el tratamiento de la osteodistrofia renal.^{55,59} Los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden ser resistentes a las dosis habituales de vitamina D₃ (400 U/día). Por lo tanto, la administración de 1,25-(OH)₂D₃ en dosis de 0.25 a 1.0 µg/día por vía oral o dehidrotaquisterol, un análogo sintético que no requiere de hidroxilación renal, en dosis de 0.2 mg/día puede aumentar la absorción intestinal de calcio, aumentando sus niveles séricos.

Existen cada vez más datos de que el 1,25-(OH)₂D₃ por vía intravenosa actúa a nivel del ARN mensajero, inhibiendo directamente la secreción de PTH, independientemente del efecto sobre los niveles séricos de calcio.⁶⁵ Los estudios sugieren que la administración de 1,25-(OH)₂D₃ en pulsos por vía intravenosa tiene un efecto superior a la administración continua por vía oral en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes con hipercalcemia por la administración oral de vitamina D.⁶⁶ La administración en pulsos produce una importante disminución en los niveles de PTH y fosfatasa alcalina en los pacientes en diálisis, así como una mejoría de la osteítis fibrosa, corroborada desde el punto de vista histológico, sin hipercalcemia concomitante.⁶⁶

Debido a que la vitamina D aumenta la absorción intestinal de fosfato,⁵⁶ es importante llevar un control de los niveles séricos de fosfato antes de instituir el tratamiento con vitamina D; de otro modo pueden presentarse calcificaciones metastásicas.

Si todos los métodos conservadores fracasan en el control del hiperparatiroidismo secundario y la hipercalcemia persiste (v.gr., si las concentraciones de calcio permanecen >

12 mg/dl) después de suspender el tratamiento con complementos de calcio y vitamina D y si en la biopsia ósea no se demuestran datos de toxicidad por aluminio, se debe considerar entonces la paratiroidectomía subtotal para el tratamiento de la osteítis fibrosa severa, las calcificaciones metastásicas o el prurito intratable.⁵⁴⁻⁵⁶

Si se demuestra toxicidad por aluminio con la prueba de desferoxamina⁵⁷ y se confirma mediante biopsia ósea, el tratamiento quelante con desferoxamina debe mejorar los síntomas y los datos histológicos de la osteomalacia inducida por aluminio.⁵⁵

El tratamiento de la enfermedad ósea adinámica sigue siendo un enigma. Sin embargo, la enfermedad puede relacionarse con la supresión excesiva de PTH por el calcio y la vitamina D. Es claro que aún se requiere mucho para saber más de esta nueva entidad.^{55,61,62}

ANEMIA

Patogenia

La anemia ha sido reconocida desde hace mucho tiempo como una complicación de la insuficiencia renal crónica y puede además ser la causa de muchos de los síntomas relacionados con el síndrome urémico, como la fatiga, la debilidad y la reducción de la tolerancia al ejercicio.

La evaluación hematológica de los pacientes con insuficiencia renal crónica muestra anemia normocítica normocrómica en el frotis de sangre periférica.⁶⁷ En ocasiones se observan células en erizo o en casco. Los niveles de hierro sérico, transferrina y ferritina son generalmente normales, salvo que se presenten hemorragias digestivas. En los pacientes con insuficiencia renal avanzada la vida media de los eritrocitos puede estar acortada.⁶⁷ Algunos investigadores han sugerido que las toxinas presentes en el suero urémico pueden actuar como inhibidores de la producción eritroide o de su función. Las poliaminas espermina y espermidina han sido implicadas como toxinas.⁶⁸ Sin embargo, estas moléculas parecen ser inhibidores generales de la hematopoyesis, más que inhibidores específicos de la eritropoyesis.⁶⁷ La PTH también ha sido considerada como supresora de la eritropoyesis. Aunque la paratiroidectomía subtotal algunas veces puede producir aumento en la cantidad de los eritrocitos, la PTH no parece tener un efecto tóxico directo sobre la producción de eritrocitos; más bien, el exceso de PTH parece contribuir a la anemia al reemplazar la médula ósea por tejido fibroso (osteítis fibrosa), limitando la producción celular de la serie eritroide.⁶⁹

Actualmente está claro que la anemia de la insuficiencia renal crónica se debe principalmente a la deficiencia en la producción renal de eritropoyetina. Los niveles séricos de eritropoyetina en los pacientes urémicos suelen estar disminuidos de forma inadecuada

para el grado de anemia.⁶⁷ Además, el tratamiento sustitutivo con eritropoyetina humana recombinante corrige la anemia.⁷⁰

Tratamiento

La eritropoyetina, uno de los factores estimuladores de colonias, es una glucoproteína que actúa como el mejor regulador de la producción de eritrocitos, y se libera en respuesta a la anoxia.⁷⁰ Al parecer estimula a la célula progenitora de la serie eritroide para diferenciarse en normoblastos, y también aumenta el reservorio de células formadoras de colonias. Aunque el hígado fetal es capaz de producir eritropoyetina, el riñón produce más del 90 por ciento en los adultos. Las células endoteliales de los túbulos proximales o de los capilares peritubulares son considerados como los principales sitios de producción.⁷⁰

Muchos estudios han confirmado que la eritropoyetina humana recombinante puede corregir la anemia en la insuficiencia renal crónica en etapas terminales y elimina virtualmente la necesidad de transfusiones en los pacientes que requieren diálisis.⁷⁰⁻⁷² Se administra por vía intravenosa o subcutánea en dosis de 50 a 100 U/kg tres veces a la semana hasta llegar a una cifra de hematocrito de 30 a 35. El fármaco parece tener una toxicidad mínima y no se han detectado anticuerpos contra la eritropoyetina humana recombinante. Debido al aumento en la utilización del hierro, estimulado por la eritropoyesis, los depósitos de hierro deben remplazarse, vigilándose en forma estrecha los niveles de hierro, capacidad de fijación de hierro y ferretina.⁷⁰⁻⁷² En la mayoría de los pacientes los suplementos de hierro por vía oral son suficientes (sulfato o gluconato ferroso, 325 mg o más, según tolerancia, tres veces al día). Sin embargo, si los niveles de ferritina son menores a 100 mg/ml se requiere tratamiento con hierro por vía parenteral.⁷³

No sólo se ha demostrado objetivamente la eficacia de la eritropoyetina humana recombinante, sino que también han sido notables la mejoría subjetiva de los síntomas y de la calidad de vida.⁷⁴ Los pacientes presentan una mejoría general notable, se sienten bien, mejoran su apetito, energía, libido, concentración y nivel de actividad.^{74,75} La anemia puede contribuir mucho más al síndrome urémico de lo que se pensaba, y su corrección ayuda en la rehabilitación de los pacientes con nefropatías en estado terminal.

La eritropoyetina humana recombinante también puede corregir la anemia y disminuye la necesidad de las transfusiones en los pacientes con insuficiencia renal moderada;^{76,77} esto reduce los riesgos de infecciones virales asociadas a transfusión (v.gr., citomegalovirus, hepatitis B y VIH) y la posible sensibilización de los candidatos a trasplantes.

El desarrollo de hipertensión o la exacerbación de la hipertensión previa, que requiere tratamiento antihipertensivo, se ha reconocido como un efecto colateral del uso de eritropoyetina en los pacientes en diálisis^{71,72} o que se van a someter a diálisis.⁷⁶⁻⁷⁸ Otra

importante consideración es el efecto de la eritropoyetina en la evolución de la nefropatía moderada. Aunque estudios en animales han sugerido que el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica con eritropoyetina puede exacerbar la velocidad de deterioro de la función renal,^{79,80} datos de estudios clínicos indican que no ocurre deterioro más rápido cuando se controla bien la presión arterial.⁷⁶⁻⁷⁸

TRASTORNOS HEMORRAGICOS POR UREMIA

Patogenia

Es bien conocido que los pacientes con insuficiencia renal crónica tienden a sangrar a pesar de tener tiempos de protrombina y tromboplastina parcial y un número de plaquetas normales. Los episodios hemorrágicos siguen siendo un factor importante que contribuye a la morbilidad relacionada con la uremia.^{81,82} Aunque la hemorragia de la mucosa gastrointestinal es la manifestación más frecuente de hemorragia urémica, también se presenta epistaxis, pericarditis hemorrágica y hematomas subdurales. La prueba de laboratorio que mejor se correlaciona con la tendencia a la hemorragia es el tiempo de sangrado.⁸³

Aunque la naturaleza de la tendencia hemorrágica de la uremia continúa siendo difícil de describir, se han identificado alteraciones hemostáticas que incluyen defectos en la producción del factor 3 plaquetario, agregación plaquetaria subnormal, aumento en la producción de prostaciclina y la liberación de un complejo anormal del Factor VIII-von Willebrand (FvW) por el endotelio vascular.⁶⁷

Tratamiento

Varias medidas terapéuticas se han utilizado para el tratamiento de la hemorragia urémica [ver tabla 5].

Tabla 5 Tratamiento de la hemorragia urémica

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Inicio de la actividad</i>	<i>Actividad máxima</i>	<i>Duración de la actividad</i>
Crioprecipitados	10 U I.V. durante 30 minutos	< 1h	4-12 h	12-18h
DDAVP (desmopresina)	0.3 µg/kg I.V. o S.C	< 1h	1-4 h	4-8 h
Estrógenos conjugados	0.6 mg/kg/día durante 5 días	~ 6h	Días 5-7	14 días

Diálisis Se ha sugerido que las alteraciones en la agregación plaquetaria pueden estar mediadas por moléculas que se encuentran en el suero de los individuos urémicos y que inhiben la actividad del factor 3 plaquetario. Se ha implicado al ácido guanidinsuccínico, a diversos compuestos fenólicos y a la urea. Debido a que estas toxinas potenciales son dializables, tradicionalmente se ha recomendado la diálisis para mejorar la función plaquetaria en la uremia.⁶⁷ Sin embargo, este tratamiento no reduce significativamente el tiempo de sangrado ni las hemorragias clínicas en los pacientes urémicos. De hecho, la hemodiálisis puede aumentar el riesgo de hemorragia si se requieren anticoagulantes sistémicos para evitar la formación de trombos por el dializador.

Crioprecipitados Los crioprecipitados son concentrados multiméricos del complejo Factor VIII-FvW y se considera que el trastorno funcional de este complejo en la uremia explica la prolongación del tiempo de sangrado y la tendencia a las hemorragias. Las infusiones de crioprecipitados acortan el tiempo de sangrado y ayudan a controlar los episodios de hemorragias clínicas durante 12 a 18 horas, y los efectos son reproducibles.⁸⁴ Las principales desventajas del tratamiento con crioprecipitados son la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos como el virus de la hepatitis y el VIH, además del costo para los pacientes.⁸⁴

1-Desamino-8-D-arginina vasopresina El principal avance en el tratamiento de la hemorragia urémica ha sido el uso de 1-desamino-8-arginina vasopresina (DDAVP).⁸⁵ Este análogo de la hormona antidiurética se ha usado para tratar la enfermedad de von Willebrand, puesto que aumenta los niveles circulantes del complejo factor VIII-FvW y disminuye el tiempo de sangrado.^{67,85}

En los pacientes con uremia, la infusión de DDAVP (0.3 a 0.4 µg/kg en 20 ml de solución salina, administrados durante un periodo de treinta minutos) reduce notablemente el tiempo de sangrado y ha sido útil sobre todo para la prevención de las hemorragias clínicas producidas cuando se utilizan procedimientos invasivos como la obtención de biopsias o en cirugías.

El efecto máximo de la DDAVP se observa una o dos horas después de la infusión y tiene una duración de seis a ocho horas.⁸⁵ Por desgracia, los efectos de la DDAVP se atenúan con las dosis repetidas.

El mecanismo mediante el cual la DDAVP corrige el tiempo de sangrado en los pacientes urémicos no está claro. Aunque la infusión de DDAVP se relaciona con un aumento en los niveles del complejo factor VIII-FvW, por lo general se encuentran niveles normales o elevados en los pacientes urémicos. Por lo tanto, se ha sugerido que la DDAVP puede actuar aumentando o cambiando los receptores de membrana de las plaquetas a los cuales se unen estos complejos, o por la inducción de la aparición de formas multiméricas mayores que puedan ser más activas.⁸⁵

Estrógenos conjugados Aunque tanto los crioprecipitados como la DDAVP pueden corregir el tiempo de sangrado y permitir que se lleven a cabo intervenciones quirúrgicas sin hemorragias excesivas en los pacientes con insuficiencia renal, los efectos de ambos compuestos duran sólo unas pocas horas. Varios estudios han propuesto que los estrógenos conjugados (0.6 mg/kg/día durante cinco días), pueden acortar el tiempo de sangrado y mejorar la diátesis hemorrágica durante periodos más largos.^{86,87} Los efectos benéficos de los estrógenos comienzan seis a 24 horas después de su administración y el efecto máximo se observa en cinco a siete días. El efecto de la infusión de estrógenos durante cinco días puede durar hasta 14 días.

Los estrógenos conjugados no parecen afectar los niveles circulantes del factor VIII-FvW o cambiar la estructura multimérica. El mecanismo de acción todavía no está bien aclarado.⁸⁷

Eritropoyetina Durante las pruebas con eritropoyetina para el tratamiento de la anemia de los pacientes en diálisis se observó que el tiempo de sangrado se acortaba.^{88,89}

Curiosamente, se había observado previamente que las transfusiones administradas a los pacientes urémicos aumentaban el hematocrito a niveles mayores del 30 por ciento y también corregían el tiempo de sangrado.⁸⁹ No está claro si el efecto de la eritropoyetina es similar al observado con las transfusiones, pero el acortamiento del tiempo de sangrado puede ser un beneficio adicional de la eritropoyetina humana recombinante. El uso de la eritropoyetina para el control de las hemorragias también evita los riesgos de las transfusiones.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Los trastornos neurológicos pueden ser los primeros síntomas que se observan en los pacientes con insuficiencia renal progresiva. Los síntomas iniciales pueden ser leves y consisten en disminución del pensamiento abstracto y de la concentración, irritabilidad, e insomnio, pero conforme avanza la insuficiencia renal se presentan síntomas más importantes que incluyen disminución de los reflejos tendinosos profundos con clonus, asterixis, convulsiones y depresión de las funciones mentales, con obnubilación progresiva hasta el estupor y el coma.⁹⁰

La principal complicación potencialmente incapacitante de la insuficiencia renal crónica avanzada es el desarrollo de una polineuropatía distal simétrica de tipo mixto, sensorial y motora. Esta entidad puede presentarse como el llamado síndrome de las piernas inquietas (incapacidad para controlar la actividad de las extremidades inferiores), como parestesias o hiperestesias de los pies, secundaria a neuropatía sensorial, o como debilidad distal de las extremidades inferiores.⁹⁰

Debido a que las alteraciones en las funciones mentales (encefalopatía urémica) y algunos aspectos de la neuropatía urémica pueden corregirse mediante la diálisis, la presencia de síntomas neurológicos es una indicación clara de diálisis. Las secuelas neurológicas observadas en los pacientes en diálisis, tales como síndromes de desequilibrio y demencia por toxicidad del aluminio se revisan en otra parte de la obra.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Las complicaciones cardiovasculares continúan siendo las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Hipertensión

Más del 80 por ciento de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal padecen de hipertensión; este es el factor de riesgo más importante de la uremia y contribuye a la insuficiencia renal cardiaca, la enfermedad cardiovascular y a la coronopatía observadas.⁹¹ La hipertensión no controlada acelera el descenso de la VFG. Dos mecanismos indudables contribuyen a la patogenia de la hipertensión en la insuficiencia renal: 1) la expansión de volumen por la notable retención de sal y agua, y 2) la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁹¹ Ambos mecanismos pueden estar presentes en un mismo paciente, pero la diferenciación entre estos mecanismos patogénicos es útil en la clínica.

Cerca del 30 al 40 por ciento de los pacientes urémicos, en particular los que están en tratamiento con diálisis, pueden lograr un control excelente de la presión arterial por medio de la eliminación del exceso de líquido con diuréticos o diálisis para lograr el llamado

peso seco, con lo que se disminuye el uso de agentes hipertensivos. En comparación, en los pacientes que parecen tener como base un mecanismo dependiente de renina, la hipertensión requiere con frecuencia de dosis altas de agentes antihipertensivos a pesar de los intentos rigurosos para la eliminación de los líquidos mediante la diuresis o la diálisis.

Los inhibidores de la ECA deben usarse con precaución en los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, con arteria única congénita o con estenosis unilateral del riñón trasplantado.^{92,93} En esta situación, la VFG depende considerablemente del aumento en la vasoconstricción arteriolar eferente mediada por la angiotensina II. Cuando se administran inhibidores de la ECA se presenta vasodilatación arteriolar, lo que causa disminución de la VFG y deterioro agudo de la función renal. Aún más, el potasio debe vigilarse con cuidado en los pacientes que reciben inhibidores de la ECA. Estos medicamentos están contraindicados en pacientes embarazadas.

Enfermedad pericárdica

La pericarditis urémica fue descrita inicialmente por Bright en su monografía clásica sobre la uremia en 1836.⁹⁴ Los pacientes presentan de forma característica malestar torácico, frote pericárdico que se puede detectar en la exploración física, y con frecuencia arritmia auricular. El diagnóstico se hace mediante ultrasonografía cardíaca, que permite calcular el volumen del líquido pericárdico de forma no invasiva y sus efectos sobre la contractilidad del miocardio. Aunque la mayor parte de los pacientes con pericarditis tienen una pequeña cantidad de líquido en la parte posterior, la presencia de un derrame moderado en la parte anterior sugiere taponamiento cardíaco (ver adelante).

Tratamiento La presencia de pericarditis urémica es una indicación para iniciar la diálisis [ver figura 5]; la respuesta a este tratamiento ha sugerido que las toxinas urémicas dializables son factores patogénicos importantes.⁹¹ Se puede presentar hemopericardio, en particular cuando los pacientes reciben anticoagulantes sistémicos; por lo tanto, no debe usarse heparina en la hemodiálisis, o bien debe realizarse diálisis peritoneal.

Figura 5
Tratamiento de la pericarditis en la insuficiencia renal crónica

El tamaño del volumen pericárdico debe vigilarse en forma estrecha por medio de ultrasonido cardíaco. Se debe realizar punción y drenaje si se desarrolla inestabilidad hemodinámica o si el derrame es importante después de un tratamiento agresivo con diálisis durante un periodo de dos semanas (ver adelante).^{95,97} El desarrollo de hipotensión

que no responde a la administración de líquidos durante la hemodiálisis es un dato importante que señala la presencia de taponamiento cardíaco.

Los pacientes también pueden desarrollar pericarditis después de la diálisis; esta complicación suele ocurrir en los casos de cirugía mayor, infecciones o en la diálisis inadecuada. En este tipo de pacientes la diálisis intensiva sólo es eficaz en el 60 por ciento de los casos y con frecuencia es necesario un método más agresivo, como el drenaje pericárdico.⁹⁵⁻⁹⁷

Los agentes antiinflamatorios no esteroides pueden proporcionar alivio sintomático del dolor y la fiebre asociadas con pericarditis aguda relacionada a la diálisis, pero un estudio aleatorio, prospectivo y doble ciego mostró que la indometacina no afecta la historia natural de este padecimiento.⁹⁶

De igual modo, aunque los esteroides sistémicos pueden producir alivio sintomático, no tienen efecto sobre el derrame, el taponamiento o el desarrollo de pericarditis constrictiva.⁹⁷

El taponamiento pericárdico agudo es la complicación más grave de la pericarditis, y pone en peligro la vida. Por lo tanto, está indicado el drenaje en los pacientes que no responden al tratamiento intensivo con diálisis durante un periodo de dos semanas y si hay evidencias de que el derrame anterior persiste o se expande. Se debe colocar una sonda pericárdica percutánea que permita el drenaje y la instilación de esteroides no absorbibles, como acetato de triamcinolona (100 mg cada ocho horas durante 48 horas).⁹⁸ Aunque la sonda puede ocasionar complicaciones de tipo técnico, suele tolerarse bien y es muy eficaz. En los casos en los que el paciente no responde a este tratamiento debe realizarse un drenaje quirúrgico abierto con la creación de una ventana pericárdica o una pericardiectomía.⁹⁵⁻⁹⁷

Bibliografía

1. Hunsicker LG, Levey AS: Progression of chronic renal disease: mechanisms, risk factors, and testing of interventions. The Principles and Practice of Nephrology, 2nd ed. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1995, p 622
2. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med 307:652, 1982

- 3. Yamamoto T, Noble NA, Miller DE, et al: Sustained expression of TGF-beta 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. Kidney Int 45:916, 1994**
- 4. Couser WG, Johnson RJ: Mechanisms of progressive renal disease in glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 23:193, 1994**
- 5. Border W A, Noble NA: Cytokines in kidney disease: the role of transforming growth factor-beta. Am J Kidney Dis 22:105, 1993**
- 6. Klahr S, Ishidoya S, Morrissey J: Role of angiotensin II in the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. Am J Kidney Dis 26:141, 1995**
- 7. Brazy PC, stead WW , Fitzwilliam JF: Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. Kidney Int 35:670, 1989**
- 8. Anderson S, Levey AS: Hypertension and progressive renal disease. The Principles and Practice of Nephrology , 2nd ed. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1995, p 632**
- 9. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG: The link between hypertension and nephrosclerosis. Am J Kidney Dis 25:207, 1995**
- 10. Weisstuch JM, Dworkin LD: Does essential hypertension cause endstage renal disease? Kidney Int 36(suppl):S33, 1992**
- 11. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 77:1993, 1986**
- 12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP , et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 329:1456, 1993**
- 13. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al: Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. BMJ 309:833, 1994**

- 14.** Dworkin LD, Benstein JA, Parker M, et al: Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int* 43:808, 1993
- 15.** Brown SA, Walton CL, Crawford P, et al: Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 43:1210, 1993
- 16.** Keane WF, Levey AS: Effects of diet and lipid-lowering agents on the progression of renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology*, 2nd ed. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1995, p 640
- 17.** Klahr S, Buerkert J, Purkerson ML: Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. *Kidney Int* 24:579, 1983
- 18.** Okuda S, Nakamura T, Yamamoto T, et al: Dietary protein restriction rapidly reduces transforming growth factor-beta 1 expression in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:9765, 1991
- 19.** Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, et al: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 321:1773, 1989
- 20.** Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 324:78, 1991
- 21.** Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al: Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 337:1299, 1991
- 22.** Evanoff G, Thompson C, Brown J, et al: Prolonged dietary protein restriction in diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 149:1129, 1989
- 23.** Anderson S: Low protein diets and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 10:287, 1990

- 24.** Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877, 1994
- 25.** Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM, et al: Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int* 29:658, 1986
- 26.** Harris DC, Falk SA, Conger JD, et al: Phosphate restriction reduces proteinuria of the uninephrectomized, diabetic rat. *Am J Kidney Dis* 11:489, 1988
- 27.** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977, 1993
- 28.** Ketteler M, Noble NA, Border WA: Increased expression of transforming growth factor-beta in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:446, 1994
- 29.** Diamond JR: Macrophages and progressive renal disease in experimental hydronephrosis. *Am J Kidney Dis* 26:133, 1995
- 30.** Border WA, Noble NA: Mechanism of disease: transforming growth factor-beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 331:1286, 1994
- 31.** Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ: Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: autoimmune transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 90:456, 1992
- 32.** Throckmorton D, Brogdon AP, Min B, et al: PDGF and TGF- β mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int* 48:111, 1995
- 33.** Gesualdo L, Di Paolo S, Milani S, et al: Expression of platelet-derived growth factor receptors in normal and diseased human kidney: an immunohistochemistry and in situ hybridization study. *J Clin Invest* 94:50, 1994

- 34. Feld S, Hirschberg R, Artishevsky A: Insulin-like growth factor I induces mesangial proliferation and increases mRNA and secretion of collagen. Kidney Int 48:45, 1995**
- 35. Fine LG, Kurtz I, Woolf AS, et al: Pathophysiology and nephron adaptation in chronic renal failure. Diseases of the Kidney, 5th ed., Vol 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1993, p 2703**
- 36. Meyer TW, Baboolal K, Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury. The Kidney, 5th ed., Vol 2. Brenner BM, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 2011**
- 37. Bricker NS, Fine LG, Kaplan M, et al: "Magnification phenomenon" in chronic renal disease. N Engl J Med 299:1287, 1978**
- 38. Rosa R, Battle D: Hyperkalemia. The Principles and Practice of Nephrology, 2nd ed. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby Year Book, St. Louis, 1995, p 911**
- 39. Danovitch GM, Bourgoignie J, Bricker NS: Reversibility of the "salt-losing" tendency of chronic renal failure. N Engl J Med 296:14, 1977**
- 40. Levey AS, Perrone RD, Madias NE: Serum creatinine and renal function. Annu Rev Med 39:465, 1988**
- 41. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 38:167, 1990**
- 42. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, et al: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. Lancet 2:1326, 1976**
- 43. Ying CY, Tiffet CP, Gavras H, et al: Renal revascularization in the azotemic hypertensive patient resistant to therapy. N Engl J Med 311:1070, 1984**
- 44. Jacobson HR, Striker GE: Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 25:103, 1995**

- 45.** May RC, Mitch WE: Pathophysiology of uremia. The Kidney, 5th ed., Vol 2. Brenner BM, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 2148
- 46.** Mitch WE, Walser M. Nutritional therapy of the uremic patient. The Kidney, 5th ed., Vo 2. Brenner BM, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 2382
- 47.** Giovannetti S, Maggiore Q: A low nitrogen diet with proteins of high biologic value for severe chronic uremia. Lancet 1:1000, 1964
- 48.** Kopple JD: Dietary considerations in patients with advanced chronic renal failure, acute renal failure, and transplantation. Diseases of the Kidney, 5th ed., Vol 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1993, p 3167
- 49.** Giordano C: Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. J Lab Clin Med 62:231, 1963
- 50.** May RC, Kelly RA, Mitch WE: Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia: influence of metabolic acidosis. J Clin Invest 79:1099, 1987
- 51.** Lefebvre A, de Vemejoul MC, Gueris J, et al: Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. Kidney Int 36:1112, 1989
- 52.** Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TH, et al: Citrate: a major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. Kidney Int 36:949, 1989
- 53.** Leaf A, Cotran RS: Renal pathophysiology. Chronic Renal Failure, 3rd ed. Oxford University Press, New York, 1985, p 191
- 54.** Andress DL, Sherrard DJ: The osteodystrophy of chronic renal failure. Diseases of the Kidney, 5th ed., Vol 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1993, p 2759
- 55.** Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. N Engl J Med 333:166, 1995

- 56.** Coburn JW, Slatopolsky E: Vitamin D, parathyroid hormone, and the renal osteodystrophies. *The Kidney*, 4th ed., Vol 2. Brenner BM, Rector FC Jr, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1991, p 2036
- 57.** Nebeker HG, Coburn JW: Aluminum and renal osteodystrophy. *Annu Rev Med* 37:79, 1986
- 58.** Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure³/₄an evolving disorder. *Kidney Int* 43:436, 1993
- 59.** Malluche HH, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193, 1990
- 60.** Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM: Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 101:775, 1984
- 61.** Hercz G, Pei Y, Greenwood C, et al: Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney Int* 44:860, 1993
- 62.** Malluche HH, Monier-Faugere MC: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 38(suppl):S62, 1992
- 63.** Coburn JW, Salusky IB: Control of serum phosphorus in uremia. *N Engl J Med* 320:1140, 1989
- 64.** Coburn JW: Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis. *Kidney Int* 40(suppl):S92, 1993
- 65.** Delmez J, Tindira C; Groorns P, et al: Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 83:1349, 1989
- 66.** Andress DL, Norris KC, Coburn JW , et al: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321:274, 1989

- 67.** Eschbach JW , Adamson JW: Hematologic consequences of renal failure. The Kidney, 4th ed., Vol 2. Brenner BM, Rector FC Jr, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1991. p 2019
- 68.** Segal GM, Stueve T, Adamson JW: Spermine and spermidine are nonspecific inhibitors of in vitro hematopoiesis. *Kidney Int* 31:72, 1987
- 69.** Barbour GL: Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 139:889, 1979
- 70.** Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134, 1989
- 71.** Eschbach JW , Egrie JC, Downing MR, et al: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316:73, 1987
- 72.** Nissenson AR, Nimer SD, Wolcott DL: Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy and nervous system effects. *Ann Intern Med* 114:402, 1991
- 73.** Van Wyck DB, Stivelman JC, Ruiz J. et al: Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 35:712, 1989
- 74.** Eschbach JW , Adamson JW : Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology .*Am J Kidney Dis* 11:203, 1988
- 75.** Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 111:992, 1989
- 76.** Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, et al: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 321:158, 1989

77. The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 18:50, 1991
78. Lim Vs, DeGowin RL, Zavala D, et al: Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients: a double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 110:108, 1989
79. Garcia DL, Anderson S, Rennke HG, et al: Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6142, 1988
80. Lafferty HM, Anderson S, Brenner BM: Anemia: a potent modulator of renal hemodynamics in models of progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 17(suppl 1):2, 1991
81. Carvalho ACA: Bleeding in uremia: a clinical challenge. *N Engl J Med* 308:38, 1983
82. Deykin D: Uremic bleeding. *Kidney Int* 24:698, 1983
83. Steiner RW, Coggins C, Carvalho AC: Bleeding time in uremia. a useful test to assess clinical bleeding. *Am J Hematol* 7:107, 1979
84. Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, et al: Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* 303:1318, 1980
85. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308:8, 1983
86. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG: Treatment of uraemic bleeding with conjugated estrogen. *Lancet* 2:887, 1984
87. Livio M, Mannucci PM, Vigano G, et al: Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 315:731, 1986

- 88.** Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, et al: Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2:1227, 1987
- 89.** Vigano G, Benigni A, Mendogni D, et al: Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *Am J Kidney Dis* 18:44, 1991
- 90.** Fraser CL, Arieff AI: Nervous system manifestations of renal failure. *Diseases of the Kidney*, 5th ed., Vol 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1993, p 2789
- 91.** Kim KE, Swartz C: Cardiovascular complications of end-stage renal disease. *Diseases of the Kidney*, 5th ed., Vol 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1993, p 2817
- 92.** Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med* 308:373, 1983
- 93.** Curtis JJ, Luke RG, Whelchel JD, et al: Inhibition of angiotensin-converting enzyme in renal-transplant recipients with hypertension. *N Engl J Med* 308:377, 1983
- 94.** Bright R: Tabular view of the morbid appearance in 100 cases connected with albuminous urine: with observations. *Guys Hosp Rep* 1:380, 1836
- 95.** Rutsky EA, Rostard SG: Pericarditis in end stage renal disease: clinical characteristics and management. *Seminars in Dialysis* 2:25, 1989
- 96.** Spector D, Alfred H, Siedleck M, et al: A controlled study of the effect of indomethacin in uremic pericarditis. *Kidney Int* 24:663, 1983
- 97.** Ventura SG, Garech GS: The management of pericardial disease in renal failure. *Seminars in Dialysis* 3:21, 1990

- 98.** Buselmeier TJ, Davin m, Simmons RL, et al: Treatment of intractable uremic pericardial effusion: avoidance of pericardiectomy with local steroid instillation. JAMA 240:1358, 1978

Figuras

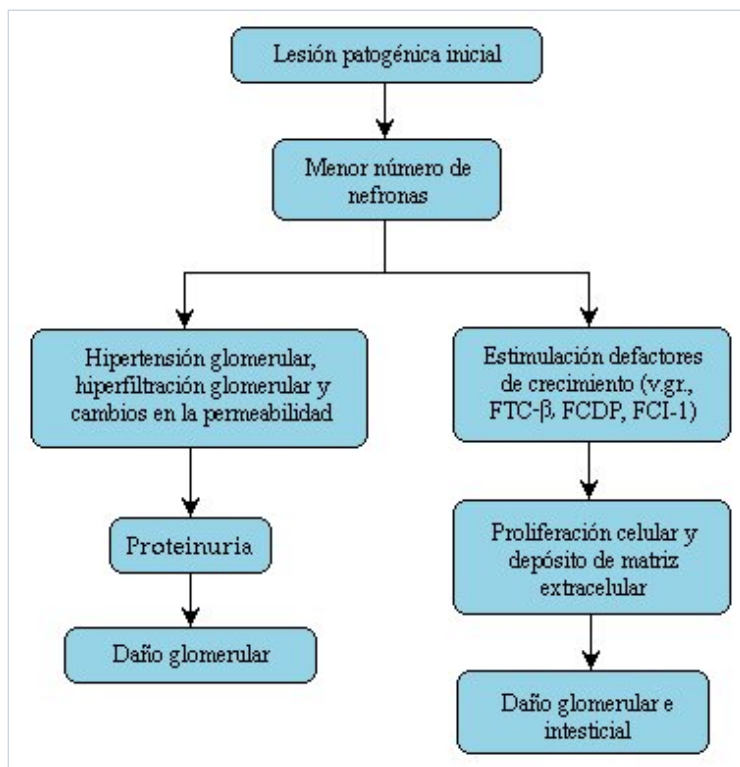


Figura 1 Patogenia de la enfermedad renal progresiva. Posible mecanismo patogénico de la enfermedad renal progresiva. FTC-β= factor transformador de crecimiento β, FCDP= factor de crecimiento derivado de plaquetas, FCI-1= factor de crecimiento semejante a insulina-1.

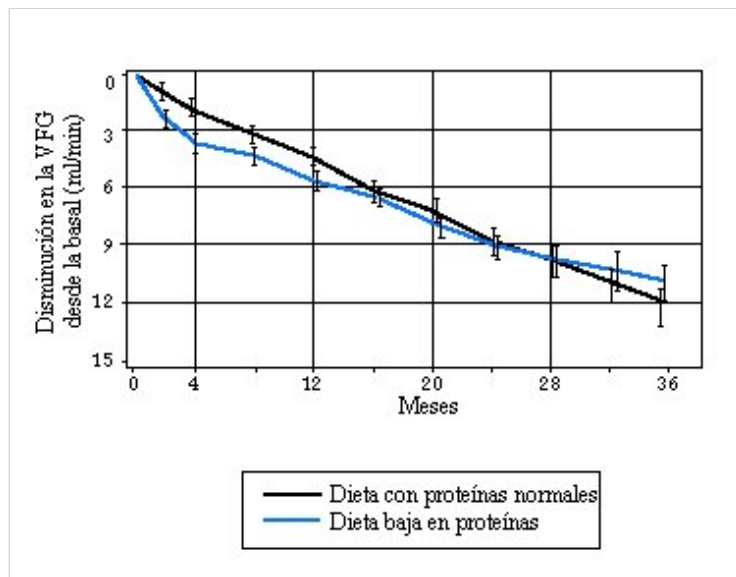


Figura 2 Efecto de las proteínas de la dieta en la VFG Efecto de la restricción de proteínas en la dieta sobre el deterioro (promedio $\pm$ DE) de la velocidad de filtración glomerular (VFG) en el Estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal de EUA, en pacientes con una VFG inicial de 25 a 55 ml/min/1.73 m². Comparado con la dieta normal en proteínas (1.3 g/kg/día), la dieta baja en proteínas (0.6 g/kg/día) se asoció con una reducción inicial más rápida y menor reducción subsecuente. A tres años de seguimiento no existió diferencia significativa entre los dos grupos.

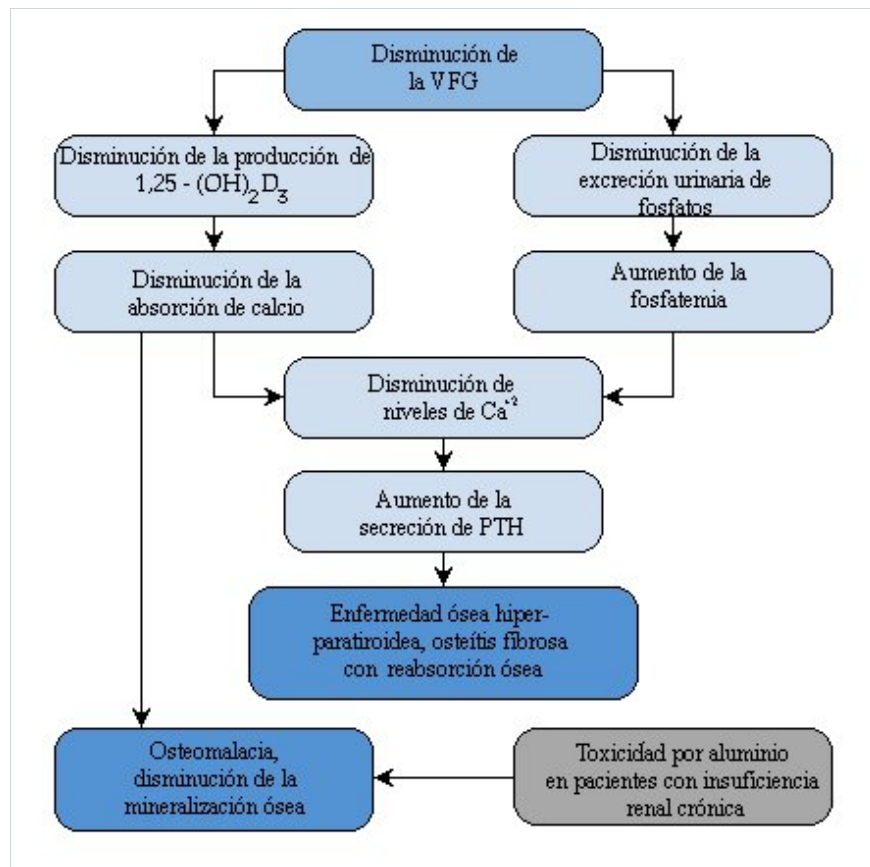


Figura 4 Patogenia de la osteodistrofia renal. Se muestra la patogenia de la osteodistrofia renal. 1,25-(OH)₂D₃ es 1,25-dihidroxitamina D₃, PTH es hormona paratiroidea.

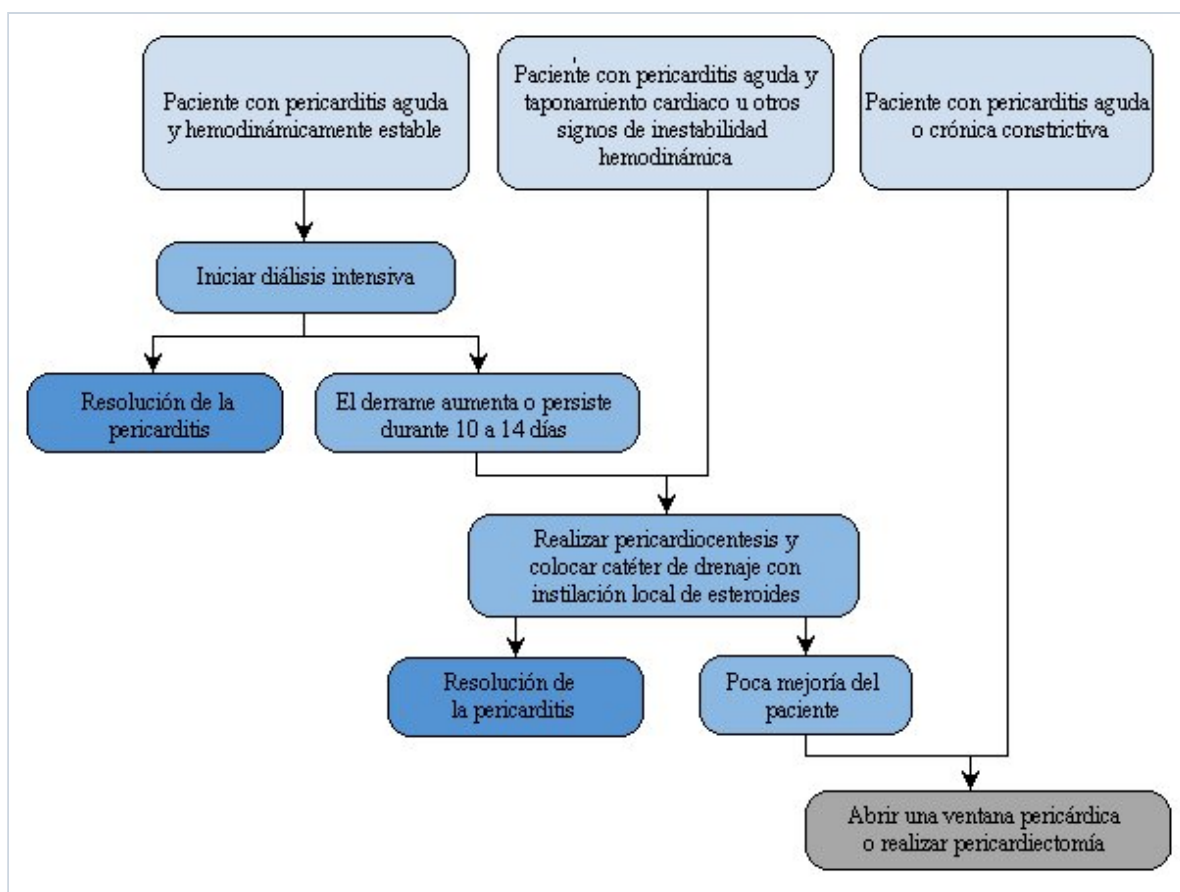


Figura 5 Tratamiento de la pericarditis en la insuficiencia renal crónica Tratamiento de la pericarditis en los pacientes con insuficiencia renal crónica en etapa terminal.

XI DIALISIS Y TRASPLANTE

DRA. NINA E. TOLKOFF-RUBIN

Hemodiálisis

PRINCIPIOS DE LA HEMODIALISIS

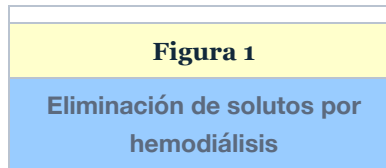
Cuando los riñones con deterioro funcional ya no pueden excretar de manera adecuada los productos de desecho, regular al equilibrio ácido-base y mantener la homeostasis del sodio y del agua, se deberá iniciar la diálisis. Los principales objetivos de la diálisis son regular la concentración de solutos de la sangre y eliminar el exceso de líquido. Los métodos para llevar a cabo el tratamiento sustitutivo de la función renal incluyen la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Deben utilizarse otros métodos para sustituir las funciones endócrinas del riñón.

Remoción de solutos

En la hemodiálisis, la remoción de solutos ocurre sobre todo por difusión, que es el movimiento de solutos (v.gr., urea o potasio) del compartimiento de la sangre hacia el compartimiento del dializado a través de una membrana semipermeable. La depuración de un determinado soluto depende de una serie de factores:^{1,2}

- 1.El área de superficie de la membrana: el flujo neto de un soluto aumenta a medida que se incrementa el área de superficie de la membrana.
- 2.La permeabilidad de la membrana para el soluto: la permeabilidad depende de las características específicas de la membrana.
- 3.El gradiente de concentración entre la sangre y el dializado: cuando el gradiente de concentración es mayor, la difusión será más rápida.
- 4.Las velocidades del flujo sanguíneo y del dializado: normalmente la sangre y el dializado circulan en direcciones opuestas (flujo de contracorriente) para mantener el máximo gradiente para la difusión a través de la membrana de diálisis.
- 5.El tamaño de las moléculas: la depuración es mayor para las moléculas más pequeñas y

menor para las moléculas más grandes [ver figura 1].



El movimiento de los solutos a través de la membrana también puede ocurrir por ultrafiltración [ver adelante, Eliminación de líquido].² Cuando el agua del plasma pasa a través de la membrana de diálisis, hay un movimiento considerable de solutos junto con el agua. Este proceso, denominado transferencia de masa por convección, ocurre debido a que las fuerzas de fricción entre el solvente y el soluto, denominado arrastrador del solvente, impulsan a las moléculas del soluto a través de la membrana a medida que el agua la atraviesa. En este proceso, la eliminación del soluto no depende de los gradientes de concentración entre la sangre y el dializado.

Aunque la transferencia convectiva de los solutos es mínima durante la hemodiálisis convencional, este mecanismo desempeña una función más importante en los nuevos dializadores de flujo alto y muy permeables que tienen velocidades elevadas de ultrafiltración.²

Eliminación de líquido

La eliminación de líquido en la hemodiálisis ocurre al aplicar un gradiente de presión hidrostática a través de la membrana de diálisis. En un proceso denominado ultrafiltración, el líquido se mueve a través de la membrana del lado de presión alta al de presión baja. El líquido extracelular excesivo puede extraerse al aplicar presión positiva al compartimiento de la sangre o presión negativa al compartimiento del dializado. La suma de estas dos presiones se denomina presión transmembrana. Uno de los principales determinantes de la velocidad de ultrafiltración es el coeficiente de ultrafiltración del dializador. Este coeficiente indica la cantidad de agua que puede extraerse de la sangre durante un periodo determinado a una presión transmembrana específica.

Hasta hace poco, el médico determinaba la presión transmembrana requerida para lograr una pérdida de peso específica durante la sesión de hemodiálisis al decidir el coeficiente de ultrafiltración específico del dializador disponible. Los nuevos sistemas para el control de la ultrafiltración de las máquinas actuales de diálisis pueden ser programadas para una pérdida de peso deseada; la máquina de diálisis ajustará de manera continua la presión transmembrana a través de la membrana de diálisis, de acuerdo a la velocidad del flujo sanguíneo y a las presiones del dializado, para extraer el volumen adecuado.

La diálisis y la ultrafiltración suelen proseguir al mismo tiempo. Sin embargo, se ha observado que la separación de la ultrafiltración de la diálisis (i.e., ultrafiltración y diálisis secuencial) permite una extracción de líquido más rápida y eficaz.³ Este proceso es mejor tolerado por los pacientes, causando menos hipotensión, dolor abdominal, náusea y vómito. Parece que durante la ultrafiltración aislada, a pesar de la disminución del gasto cardiaco y del volumen latido, aumenta la resistencia vascular sistémica; por consiguiente la presión arterial permanece estable. Por el contrario, cuando se efectúa una ultrafiltración intensa durante la diálisis de difusión, la disminución del gasto cardiaco y del volumen latido suele acompañarse de reducción en la resistencia vascular sistémica y en la presión arterial.³

Acceso vascular

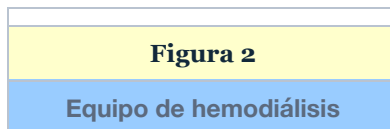
Uno de los obstáculos iniciales para el uso generalizado de la diálisis a largo plazo fue la dificultad para lograr acceso repetido a la circulación. Actualmente, la colocación percutánea de catéteres de doble luz en las venas femoral, yugular interna o subclavia mediante la técnica de Seldinger modificada es el procedimiento de elección para el acceso vascular temporal en pacientes con insuficiencia renal crónica o aguda que requieren hemodiálisis.⁴ Con estos catéteres se tiene acceso inmediato, repetido y adecuado a la circulación y por lo general se obtiene un flujo sanguíneo mayor de 200 ml/min. Las complicaciones potenciales de la colocación de catéteres por vía subclavia incluyen neumotórax, hemorragia, laceración arterial, lesión del nervio braquial, estenosis de la vena subclavia y sepsis por el catéter.⁴

Uno de los principales adelantos en el acceso vascular en pacientes con insuficiencia renal crónica se logró con el desarrollo de la fístula arteriovenosa (AV) en 1966 por Brescia y Cimino.⁵ Esta técnica consiste en la anastomosis quirúrgica de la arteria radial y la vena cefálica en el tejido subcutáneo, con la arterialización subsecuente de las venas superficiales del antebrazo. En vista de que la fístula AV por lo general requiere de tiempo para "madurar", es decir, para que el calibre de los vasos aumente lo suficiente y permita el flujo sanguíneo adecuado, este acceso no puede utilizarse de inmediato, y debe efectuarse por lo menos ocho semanas antes de que se requiera. Por lo tanto, el acceso vascular debe crearse en el momento en que la concentración sérica de creatinina llegue a 8 mg/dl. En vista de que la fístula es interna, existe menor riesgo de traumatismos, hemorragia e infecciones. Aunque la fístula continúa siendo el mejor método de acceso vascular en pacientes en hemodiálisis a largo plazo,⁶ puede ser necesario el uso de injertos protésicos para el acceso vascular en pacientes con fístulas no funcionales y en ancianos o en diabéticos con vasos sanguíneos de pequeño calibre.⁴

Hemodializadores

Las máquinas modernas de diálisis están compuestas del dializador (i.e., la membrana de diálisis), la bomba que regula la velocidad del flujo sanguíneo y el sistema de suministro de

la solución de diálisis. Además, existe una serie de monitores de seguridad que determinan de manera continua las presiones arterial y venosa, la conducción de la solución de diálisis y la temperatura del agua. Estos monitores también detectan fugas de sangre o aire dentro del circuito extracorpóreo [ver figura 2].



El dializador de fibra hueca es el que se utiliza con mayor frecuencia. Está formado de miles de tubos capilares paralelos. La sangre circula a través de los tubos y el dializado alrededor de ellos. Las ventajas de este dializador incluyen el pequeño volumen de carga, el bajo índice de fugas, la predecibilidad de la depuración y de la ultrafiltración, la facilidad para volver a utilizarlo, la eficacia y el bajo costo.¹

La membrana del dializador es el componente principal del sistema de diálisis. Existen tres aspectos que deben tomarse en cuenta al evaluar las membranas de diálisis: el funcionamiento (permeabilidad), la biocompatibilidad y el precio.^{3,7} Las membranas de diálisis convencionales están elaboradas de cuprofano o acetato de celulosa. Con estas membranas la depuración de moléculas pequeñas es excelente, pero la depuración de moléculas medianas resulta deficiente. Está bien establecido que la membrana de cuprofano y otras membranas de celulosa regenerada activan la vía alterna del complemento. Cuando se utilizan de nuevo las membranas de celulosa, al parecer disminuyen las manifestaciones producidas por el primer uso y aumenta la biocompatibilidad.⁸ También se ha demostrado que las membranas de cuprofano pueden estimular la producción de interleucina-1 (IL-1), de manera directa al activar a los monocitos adherentes o en forma indirecta por medio de la activación del complemento, con liberación de C5a.^{9,10} Se considera que las interleucinas pueden ser responsables de varias manifestaciones agudas y crónicas observadas en pacientes dializados con membranas de celulosa regenerada (v. gr., hipotensión y acumulación de β_2 -microglobulina).¹¹

En la actualidad existen nuevas membranas sintéticas hechas de policarbonato, poliacrilonitrilo (PAN) y polimetil metacrilato. Estas membranas no solo tienen una capacidad de depuración elevada de moléculas grandes e índices de ultrafiltración más altos, sino también tienen menor probabilidad de producir activación del complemento y sus consecuencias. Sin embargo, recientemente se han reportado reacciones anafilactoides cuando pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son dializados con membranas de PAN. Parece ser que la carga negativa de superficie de estas membranas es capaz de generar bradicinina a través de la activación de la vía de la

calicreína. Normalmente la ECA es la responsable de degradar la bradina y la presencia de inhibidores de la misma permite concentraciones aún mayores de bradina, que pueden causar hipotensión y broncoconstricción.³

Varios estudios aleatorios, prospectivos y controlados sugieren que el tipo de membrana de diálisis puede ser importante para determinar la morbilidad de los pacientes en hemodiálisis con insuficiencia renal aguda.^{10,12} Los pacientes dializados con membranas de bajo flujo biocompatibles tienen una mejoría significativa en la supervivencia y recuperación de la función renal en comparación con los pacientes con severidad de la enfermedad semejante según la calificación de la Evaluación de la Fisiología Aguda y Salud Crónica II (APACHE II, por sus siglas en inglés, n. del t.), que son dializados con membranas de cuprofano biocompatibles.^{10,11} Las diferencias parecen ser especialmente importantes en pacientes no oligúricos al inicio de la diálisis.¹¹ En un estudio, los pacientes dializados con membranas de cuprofano requirieron más sesiones de diálisis y tuvieron una tasa menor de supervivencia que los pacientes dializados con una membrana biocompatible de PAN de alto flujo (tasa de supervivencia de 38 contra 65 por ciento, respectivamente), con una mayor proporción de pacientes que fallecieron por sepsis al usar membranas de cuprofano (71 contra 40 por ciento).¹²

Anticoagulación

Las membranas de diálisis convencionales activan no solo la cascada del complemento sino también el mecanismo de coagulación. Es necesaria la anticoagulación para impedir la coagulación de la sangre dentro del sistema dializador. En la hemodiálisis a largo plazo, por lo general se efectúa anticoagulación sistémica con heparina por medio de bolos repetidos o infusión continua, junto con la medición del tiempo de tromboplastina parcial en sangre total o del tiempo de coagulación activado (TCA).^{12,13} Se han elaborado varios protocolos¹⁴⁻¹⁷ para disminuir el riesgo de anticoagulación sistémica en pacientes con un riesgo alto y que requieren hemodiálisis, como aquéllos con pericarditis o hemorragia del tubo digestivo o los pacientes en el posoperatorio, que tienen un riesgo alto de presentar hemorragia.

Se han publicado protocolos en los que se utiliza la anticoagulación con citrato.^{13,18} En un procedimiento, la sangre se anticoagula en el circuito extracorpóreo disminuyendo la concentración de calcio ionizado. Este protocolo requiere de la infusión de citrato de sodio (que forma complejos con el calcio indispensable para la coagulación) en la línea arterial y emplea un dializado libre de calcio. El sistema requiere también la infusión de cloruro de calcio en la línea venosa distal al dializador para mantener la concentración sérica de calcio. El procedimiento puede realizarse con flujos bajos, pero requiere dos infusiones (una de citrato y otra de calcio) y debe vigilarse la concentración sérica de calcio en forma estrecha.^{13,18}

Soluciones de diálisis

La solución de diálisis consiste en una solución balanceada de sales con un amortiguador apropiado. En la actualidad la mayor parte de los equipos de diálisis utilizan concentrados que están diluidos, en proporción de 1:34, con agua que es purificada mediante ósmosis inversa para eliminar los oligoelementos potencialmente peligrosos, como el aluminio, el cobre y el fluoruro. La concentración de sodio del dializado por lo general varía de 135 a 150 mEq/L. Pueden utilizarse concentraciones de sodio más altas en el dializado para contrarrestar la hipotensión arterial, los calambres musculares, la náusea, los vómitos y la cefalea que se observan a menudo con el desplazamiento rápido de líquido.¹⁸ La concentración alta de sodio parece aumentar la tolerancia a la diálisis al evitar la disminución súbita y notable en la osmolalidad sérica.¹⁸

La concentración ordinaria de potasio en la solución de diálisis es de 2.0 mEq/L, aunque puede ser modificada para ajustarse a los requerimientos del paciente. En vista de que la extracción rápida de potasio puede producir arritmias, es necesaria la vigilancia electrocardiográfica estricta, sobre todo cuando el paciente recibe digitálicos.

A la solución de diálisis se agrega un amortiguador, acetato o bicarbonato, para corregir la acidosis metabólica producida por la uremia.

El acetato es metabolizado en el organismo a través del ciclo de Krebs, produciéndose bicarbonato. Esta reacción se lleva a cabo sobre todo en el hígado y en el músculo. Aunque los individuos sanos pueden metabolizar cantidades considerables de acetato (cerca de 300 mEq/hr), a menudo el flujo de acetato puede superar en gran medida esta capacidad durante la hemodiálisis.¹⁹ En forma simultánea, el acetato se acumulará en la sangre y el bicarbonato se eliminará en la solución de diálisis. Este proceso ocurre en pacientes dializados con un flujo sanguíneo alto y flujo de diálisis elevado, y resulta importante sobre todo en pacientes graves con sepsis, acidosis láctica, diabetes mellitus o insuficiencia hepática. En estos trastornos las vías metabólicas normales están alteradas de manera notable y la cantidad de acetato en la solución de diálisis supera la capacidad del organismo para utilizarlo.³ Como resultado, los pacientes desarrollan intolerancia al acetato, que se manifiesta por exacerbación de la acidosis metabólica, náusea, vómito, calambres, cefalea e inestabilidad hemodinámica importante.²⁰⁻²⁵ La inestabilidad puede ser causada por los efectos vasodilatador y depresor del miocardio del acetato; por lo tanto, las concentraciones elevadas de acetato pueden ser mal toleradas en pacientes con deterioro de la función cardíaca.^{1,3}

Las soluciones de diálisis que contienen acetato pueden contribuir a la hipoxemia por diálisis. La tensión de oxígeno (PO₂) puede descender en 15 a 30 mm Hg durante la hemodiálisis.²⁶ Aunque esta disminución no es importante en pacientes estables hemodializados a largo plazo, puede ser de crucial importancia en individuos con

enfermedad pulmonar o coronaria de fondo, en los que esta disminución en la PO₂ puede precipitar la necesidad de intubación.

Dos factores contribuyen al desarrollo de hipoxemia relacionada con la diálisis: la membrana y la solución de diálisis.³ Como se describió anteriormente, la membrana de diálisis activa la cascada del complemento, que produce agregación de leucocitos, secuestro de émbolos de leucocitos en los pulmones e hipoxia. Este fenómeno, que por lo general aparece en término de 15 minutos después de comenzar la diálisis, es mucho más frecuente con las membranas sintéticas y parece disminuir al reutilizar el dializador.⁷

Cuando se utiliza en la hemodiálisis la solución con acetato, la sangre que fluye a través del dializador transfiere CO₂ hacia la solución de diálisis, lo que ocasiona hipocapnia. Esta disminución produce hipoventilación para mantener normal la PCO₂ de la sangre, exacerbando de esta manera la hipoxemia.³ Por el contrario, la PCO₂ permanece constante con la solución de bicarbonato, en la cual existe una producción continua de CO₂.²⁶

Por lo tanto, en algunos pacientes específicos se prefiere la diálisis con bicarbonato. Las soluciones con bicarbonato son más eficaces que las soluciones que contienen acetato en la corrección de la acidosis metabólica en pacientes graves y en individuos en los que se utilizan dializadores de permeabilidad alta; además, puede lograrse una mejor estabilidad hemodinámica con la diálisis con bicarbonato, en vista de que permite velocidades de ultrafiltración mayores.²⁶ El riesgo de hipoxemia producida por diálisis también disminuye con las soluciones de bicarbonato. Los estudios doble ciego^{24,25} muestran que, en pacientes hemodializados a largo plazo y en pacientes con padecimientos agudos, la hemodiálisis con soluciones que contienen bicarbonato se relaciona con disminución en la frecuencia de los síntomas asociados, como náusea, vómito, cefalea y calambres, en comparación con la diálisis con soluciones que contienen acetato. Además, los resultados de las pruebas de desempeño de actividades son peores después de la diálisis con acetato que con la diálisis con bicarbonato.^{24,25}

INDICACIONES DE HEMODIALISIS

Existen cinco indicaciones principales para realizar la hemodiálisis: uremia, hipercalemia, sobrecarga de volumen, acidosis y pericarditis urémica. Las indicaciones más frecuentes de tratamiento con hemodiálisis son las manifestaciones del síndrome urémico, como náusea, vómito, anorexia, fatiga progresiva o alteraciones en el estado mental (letargo, confusión, convulsiones o coma). Aunque la mayoría de los médicos suele comenzar la diálisis cuando la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) es mayor de 125 mg/dl, es más importante la presencia de síntomas y signos de síndrome urémico que las concentraciones de BUN y creatinina.

La hipercalcemia es otra indicación para iniciar la hemodiálisis, sobre todo cuando hay cambios electrocardiográficos, oliguria, hipercatabolismo severo o fracaso del tratamiento conservador. Las medidas conservadoras incluyen la disminución del potasio de la dieta hasta 2 g/día, la administración oral de resinas de intercambio iónico o la administración de glucosa, insulina o bicarbonato a corto plazo.

La hemodiálisis también está indicada en pacientes con sobrecarga de líquidos que no responde a los diuréticos. En pacientes con edema pulmonar o con hipertensión arterial severa dependiente de volumen será necesaria la ultrafiltración de urgencia. La detección de frote pericárdico, que indica la presencia de pericarditis urémica, es otra indicación de diálisis. En los pacientes con acidosis metabólica severa suele ser necesario el tratamiento con hemodiálisis para extraer suficiente cantidad de líquido que permita la administración adicional de bicarbonato de sodio.

También está indicada la hemodiálisis aguda en las intoxicaciones por fármacos de bajo peso molecular e hidrosolubles, como metanol, etilenglicol, carbonato de litio y salicilatos [ver tabla 1].^{1,2,27} Por el contrario, los fármacos liposolubles como glutetimida, metacuolona y barbitúricos son eliminados con mayor eficacia mediante hemoperfusión.²⁷

Tabla 1 Eliminación de toxinas por hemodiálisis y hemoperfusión

<i>Fármaco</i>	<i>Concentración tóxica</i>	<i>Procedimiento</i>	<i>Signos y síntomas</i>
Salicilatos	80 mg/dl	Hemodiálisis	Alcalosis respiratoria persistente y acidosis metabólica con brecha aniónica Toxicidad del SNC
Litio	2.5-3.5 mEq/L	Hemodiálisis	Ataxia, coma, convulsiones Arritmias, hipotensión arterial
Fenobarbital	10 mg/dl	Hemodiálisis o hemoperfusión	Sedación, coma
Metanol	> 50 mg/dl	Hemodiálisis*	Acidosis metabólica con brecha aniónica alta por acúmulo de ácido fórmico Brecha osmolar (31 mOsm por 100 mg/dl de metanol) Alteraciones visuales
Etilenglicol (anticongelante)	50 mg/dl	Hemodiálisis*	Acidosis metabólica con brecha aniónica y brecha osmolar altas Cristales de oxalato en orina
Teofilina	30-40 µg/dl	Hemoperfusión (preferida) o hemodiálisis	Arritmias cardíacas Toxicidad del SNC: convulsiones, agitación psicomotriz, coma

*Procedimiento adicional: infusión de etanol para competir por la alcohol deshidrogenasa, que disminuye el metabolismo del metanol a ácido fórmico y el metabolismo del etilenglicol a ácido oxálico (dosis de impregnación de 6 g/kg; dosis de mantenimiento de 70-140 mg/kg/hr); el agente alternativo es 4-metilpirazol, inhibidor de la alcohol deshidrogenasa (en fase experimental).

Desequilibrio dialítico

Los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica que comienzan a ser hemodializados con concentraciones muy elevadas de BUN tienen riesgo de presentar desequilibrio dialítico.²⁸⁻³¹ Este síndrome se manifiesta por náusea, vómito, contracciones musculares, confusión y, en ocasiones, convulsiones generalizadas.²⁹ Muchos factores contribuyen al desequilibrio dialítico; sin embargo, el aumento súbito en el volumen de agua en el cerebro parece ser el principal mecanismo patológico. Durante la hemodiálisis intensiva, cuando la osmolaridad plasmática y la concentración de urea disminuyen con rapidez, el plasma se vuelve hipotónico en relación con el tejido cerebral, lo que ocasiona edema cerebral.^{29,30}

Además, a pesar de que la diálisis corrige la acidosis metabólica sistémica, se desarrolla acidosis paradójica en el líquido cefalorraquídeo.³¹ Esto ocurre debido a que el CO₂ difunde con mayor rapidez a través de la membrana hematoencefálica que el bicarbonato. Como resultado, el pH del líquido cefalorraquídeo y de las células del cerebro permanece bajo. Esta disminución en el pH parece alterar la unión de algunos cationes intracelulares, lo que ocasiona aumento del gradiente osmótico entre el cerebro y la sangre y edema cerebral subsecuente.^{29,31}

En vista de que el síndrome de desequilibrio dialítico ocurre con mayor frecuencia durante la hemodiálisis intensiva y rápida, la medida más importante es la prevención: las sesiones iniciales de hemodiálisis más lentas, de menor duración pero más frecuentes, con velocidades de flujo sanguíneo menores, evitarán la disminución inicial y rápida de la osmolalidad sérica.²⁹⁻³¹ La incidencia del desequilibrio dialítico también puede reducirse al mínimo por medio del uso de soluciones de diálisis con una concentración alta de sodio y mediante la administración intravenosa de manitol (en dosis de 1 g/kg) durante el transcurso de la diálisis.³² El manitol, que es un agente con actividad osmótica, contrarrestará el efecto de la disminución rápida en la concentración de BUN, manteniendo de esta manera la osmolaridad sérica en un nivel relativamente constante. No existen estudios controlados que demuestren la eficacia de los anticonvulsivantes en la profilaxis del desequilibrio dialítico.

Hipotensión arterial

La hipotensión arterial es la principal complicación de la hemodiálisis en pacientes estables y en individuos con enfermedades agudas.^{3,26,33} La hipotensión arterial es resultado, con mayor frecuencia, de la ultrafiltración y de la disminución del volumen; y se corrige con la infusión de solución salina, con la regulación de la velocidad de ultrafiltración y con el

ajuste apropiado del peso del paciente.³⁴ Como se describió anteriormente en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, el uso de ultrafiltración aislada sin diálisis permite la eliminación más rápida y eficaz de líquido sin causar hipotensión al mantenerse estable la osmolalidad sérica y la resistencia vascular sistémica.

Aunque la reducción en el volumen del líquido extracelular continúa siendo la causa más común de hipotensión en pacientes dializados, la presión arterial puede disminuir cuando los mecanismos vasoconstrictores del organismo están alterados. Esta alteración puede ser resultado del efecto de los medicamentos antihipertensivos tomados antes de la sesión de diálisis, del efecto de las soluciones de diálisis que contienen acetato y de la presencia de neuropatía autonómica, sobre todo en diabéticos, que afecta la respuesta de los receptores alfa.^{2,18,26,28} La diálisis elimina a los moduladores noradrenalina y adrenalina, que son indispensables para la respuesta vasoconstrictora.¹⁸ La hipotensión arterial también puede ser parte del síndrome de primer uso que se observa con las membranas de cuprofano o acetato de celulosa.^{3,26}

La hemorragia, la isquemia aguda del miocardio, las arritmias, la sepsis y el derrame pericárdico deben tenerse en cuenta como causa de hipotensión arterial en los pacientes que no responden con rapidez a la reposición de volumen.^{2,18} En cualquier paciente que presente inestabilidad cada vez mayor durante la diálisis, sin causa aparente, deberá realizarse ultrasonografía cardíaca para excluir la presencia de taponamiento cardíaco, que puede ser una complicación aguda que ponga en peligro de vida.

Embolia aérea

Una serie de problemas técnicos pueden complicar el procedimiento de hemodiálisis: el uso de soluciones de diálisis inadecuadas o la temperatura alta producen hemólisis,³⁵⁻³⁷ las soluciones de diálisis contaminadas ocasionan sepsis,^{2,35} y las fugas del sistema provocan hemorragias² o contaminación del agua.³⁸ Sin embargo, la complicación más grave por problemas técnicos son las embolias aéreas, que cuando no se identifican y se tratan de inmediato pueden ocasionar la muerte.^{2,26,35} Los detectores de aire de las máquinas de hemodiálisis disminuyen de manera importante la posibilidad de que el aire dentro del circuito de sangre llegue al paciente. Cuando se detecta aire, un sensor cierra automáticamente la línea venosa e interrumpe el funcionamiento de la bomba de sangre. Sin embargo, a pesar de este mecanismo de seguridad, el uso frecuente de catéteres por vía subclavia en el acceso temporal para la diálisis y la conexión y desconexión repetidas de las líneas para la administración intravenosa de líquidos, pueden introducir una pequeña cantidad de aire en la circulación sanguínea.

Las manifestaciones de una embolia aérea dependen de la posición del paciente.³⁵ Cuando el paciente está sentado en una silla, el aire que entra en la circulación llegará hasta el

cerebro a través de la vena yugular. Pueden ocurrir deficiencias neurológicas, convulsiones y pérdida del estado de conciencia. Cuando el paciente está en decúbito, el aire pasará al ventrículo derecho, donde forma microburbujas y puede ocasionar arritmias y deterioro de la función miocárdica. El paciente puede manifestar agitación notable, disnea severa, tos y dolor torácico. A la auscultación puede detectarse un sonido de turbulencia peculiar.^{18,35}

El tratamiento inmediato resulta crucial. El paciente debe colocarse en decúbito lateral izquierdo, con la cabeza y el tórax más abajo que el abdomen, para atrapar el aire en el ventrículo derecho. Además, debe administrarse oxígeno al 100 por ciento a través de una mascarilla o de una cánula endotraqueal.^{26,35}

La prevención tiene la misma importancia. Durante la diálisis no deben utilizarse frascos de vidrio con válvulas; todos los líquidos por vía intravenosa deben administrarse en bolsas colapsables. Siempre debe existir un detector de aire en la línea venosa y la administración de líquidos a través de la máquina de diálisis debe vigilarse de manera estricta.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Anemia

Patogenia La anemia continúa siendo una de las principales complicaciones a largo plazo en individuos dializados. En la actualidad está comprobado que la producción baja de eritropoyetina es el principal factor que contribuye al desarrollo de anemia en la insuficiencia renal crónica.³⁹⁻⁴¹ Sin embargo, algunos otros factores relacionados con el procedimiento de diálisis pueden contribuir al desarrollo de este padecimiento. La deficiencia de hierro en pacientes dializados puede ser ocasionada por hemorragia del tubo digestivo, toma de muestras de sangre o pérdida de sangre hacia el dializador o en los sitios de fístulas.² También habrá deficiencia de folato en vista de que esta vitamina se pierde durante la diálisis. Debido a que se requiere folato para la eritropoyesis, es necesaria su reposición.

Aunque es rara, la hemólisis relacionada con la diálisis puede contribuir en la disminución del hematócrito. La hemólisis puede ser causada por varios factores, incluyendo la contaminación del suministro de agua por cobre⁴² o cloramina,^{43,44} el uso de soluciones de diálisis con calentamiento excesivo o hipotónicas^{36,37} y la contaminación por formaldehído.⁴⁵

La toxicidad por aluminio, por la contaminación del suministro de agua con aluminio o por el uso de agentes fijadores de fosfato, ha sido relacionada con la anemia microcítica observada en los pacientes dializados a largo plazo con reservas de hierro normales.⁴⁶ Se piensa que el aluminio interfiere con la captación de hierro por los glóbulos rojos, lo que

ocasiona deficiencia relativa de hierro intracelular y anemia microcítica.^{39,46} Este trastorno responde al tratamiento quelante con desferroxamina.⁴⁶

Aunque estas alteraciones relacionadas con la diálisis intervienen en la patogenia de la anemia en casos específicos, el principal factor responsable de la anemia hipoproliferativa en los pacientes dializados es la baja producción de eritropoyetina.^{39,47}

Tratamiento Hasta hace poco, el tratamiento de la anemia en los pacientes con enfermedad renal en fase terminal era más bien limitado y dirigido a los padecimientos asociados, como la anemia por deficiencia de hierro o la toxicidad por aluminio, y a la eliminación de las toxinas potenciales de la solución de diálisis.^{39-41,47} En algunos pacientes se administraron andrógenos para aumentar la eritropoyesis.

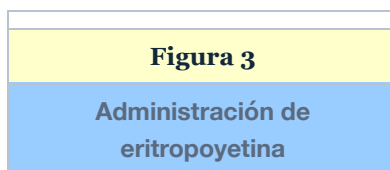
Las transfusiones han sido el tratamiento principal en los pacientes dializados con anemia sintomática, sobre todo en aquéllos con angina de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva o síntomas severos de debilidad y fatiga progresiva. Sin embargo, las transfusiones tienen muchas consecuencias potenciales.⁴⁸

La adición más importante y significativa al tratamiento de la anemia en los pacientes dializados a largo plazo es la eritropoyetina humana recombinante, que fue aprobada en 1989 para uso clínico. Una serie de estudios^{39-41,49-53} indican que la eritropoyetina corrige con eficacia la anemia en los pacientes hemodializados cuando se excluye la presencia de anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de folato, toxicidad por aluminio, infecciones y hemorragia.⁵⁰ El hematocrito aumenta en relación con la dosis; las dosis entre 50 y 150 U/kg parecen ser suficientes para aumentar el hematocrito al nivel normal.⁵⁰ Cuando no hay hemorragias, la necesidad de transfusiones periódicas casi se ha eliminado con la administración de eritropoyetina. Un beneficio adicional en algunos individuos hemodializados ha sido la normalización del tiempo de sangrado.⁵³

Muchos investigadores refieren que los pacientes presentan bienestar progresivo, disminución de la fatiga y mejoría en las funciones neuroconductual, cognoscitiva, sexual, cardiopulmonar y en la calidad de vida, con la administración de eritropoyetina.^{49-52,54-57}

Los pacientes que reciben tratamiento con eritropoyetina requieren grandes cantidades de hierro para satisfacer las demandas de la eritropoyetina activa.⁴⁰ El no proporcionar un suplemento adecuado de hierro a la médula ósea es la causa más común de una respuesta subóptima a la eritropoyetina. Por lo tanto, es indispensable evaluar las reservas de hierro antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetina, y deberán vigilarse en forma continua las concentraciones del mismo durante el tratamiento. En los pacientes con reservas bajas de hierro será necesario el tratamiento de reposición con este elemento para cubrir las demandas de la eritropoyesis estimulada⁴¹ [ver figura 3]. Con un nivel de saturación de

transferrina por arriba del 20 por ciento o una concentración de ferritina en más de 100 unidades se garantiza un aporte de hierro adecuado en la mayoría de los pacientes.³⁹ (El nivel de saturación de transferrina se define como la capacidad de fijación de hierro sérico/hierro total x 100 por ciento). Además, la eritropoyetina disminuirá con eficacia las concentraciones de hierro en pacientes con sobrecarga de hierro y hemosiderosis.



Se han identificado varios factores que modulan la respuesta a la eritropoyetina, que pueden ser responsables de las diferentes dosis requeridas por los pacientes. Además de la deficiencia de hierro, el hiperparatiroidismo severo y los estados inflamatorios concomitantes (causados por infecciones, incluso de las vías respiratorias superiores, o cirugía) pueden bloquear en forma significativa la respuesta a la eritropoyetina.^{51,52}

Aunque un informe preliminar⁵⁰ indica un posible aumento en las concentraciones prediálisis de creatinina, BUN y potasio en los pacientes tratados con eritropoyetina, los estudios adicionales en los que se utilizaron dializadores convencionales y de flujo alto no demostraron elevaciones importantes.^{58,59} Los hallazgos en los informes preliminares tal vez reflejan el aumento en la ingestión de proteínas y potasio que es resultado del aumento del apetito y de la sensación de bienestar, más que la disminución de la depuración dialítica.

Una serie de efectos adversos potenciales han sido detectados.⁴⁹⁻⁵² Se ha demostrado con claridad aumento en la presión arterial, que requiere de tratamiento inicial con antihipertensivos o la administración adicional de antihipertensivos hasta en el 30 al 40 por ciento de los pacientes dializados bajo tratamiento con eritropoyetina.^{49-52,60} Esta elevación puede ser causada por el aumento en la resistencia vascular periférica, que es mediado por la vasoconstricción arteriolar activa que ocurre cuando se corrige la vasodilatación dependiente de la anemia.⁶¹ Por otra parte, el aumento de la viscosidad también puede contribuir.⁶² El efecto hipertensivo no necesariamente impide la administración de eritropoyetina a los pacientes dializados. Más bien, se recomienda la administración gradual del medicamento, con la intención de aumentar el hematocrito en uno por ciento a la semana.

Se han observado convulsiones en los pacientes dializados con encefalopatía hipertensiva y en aquéllos que tienen solo hipertensión arterial moderada.⁴⁹⁻⁵² No se han observado convulsiones en pacientes sin uremia tratados con eritropoyetina, como los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se desconoce si las

convulsiones están relacionadas con el fármaco o con la uremia primaria y su tratamiento.⁴⁹⁻⁵²

Los estudios iniciales acerca de la eritropoyetina también encontraron un aumento en la incidencia de trombosis en el acceso vascular en asociación con el aumento progresivo del hematocrito.⁵⁰ Aunque este hallazgo no se ha observado en estudios multicéntricos subsecuentes cuando el hematocrito deseado se mantiene por abajo de 35 por ciento,⁵² los requerimientos promedio de heparina por hora han aumentado en algunos pacientes que reciben eritropoyetina y que son sometidos a diálisis convencional o de flujo alto.^{52,63,64} Este hallazgo sugiere que ocurre aumento de la coagulación dentro del dializador en asociación con el uso de eritropoyetina.

Las complicaciones potenciales del tratamiento con eritropoyetina parecen relacionarse en forma directa con el nivel de hematocrito y con la rapidez en que éste aumenta.^{51,52} Por ello, en la actualidad los médicos tienen como meta lograr un hematocrito entre 30 y 33 por ciento, más que entre 35 y 40 por ciento. Además, se ha sugerido que la dosis de eritropoyetina debe ajustarse para evitar que el hematocrito aumente más de cuatro a seis por ciento durante un periodo de dos semanas. Se espera que estas medidas permitan los efectos benéficos del tratamiento con eritropoyetina y disminuyan al máximo los efectos colaterales potenciales de hipertensión y aumento en la viscosidad. Esto último puede causar trombosis vascular y mayor progresión de la aterosclerosis.⁵²

Existen cada vez más evidencias de que la administración de una dosis de eritropoyetina por vía subcutánea que es 30 a 50 por ciento menos que la dosis intravenosa habitual puede lograr el mismo aumento en el hematocrito. Aunque la biodisponibilidad de la eritropoyetina es menor si se administra por vía subcutánea, los niveles en plasma son más duraderos, lo que puede explicar su mayor eficacia.⁵² Esta observación es de especial importancia porque se han desarrollado estrategias para optimizar el uso de eritropoyetina dentro de los límites establecidos por las políticas de reembolso de Medicare (en los EUA, n. del t.).

Amiloidosis relacionada con la hemodiálisis

Los pacientes hemodializados a largo plazo (durante más de siete años) presentan síndromes musculoesqueléticos característicos, como el síndrome del túnel del carpo, artropatías y fracturas patológicas, que al parecer no son causados por hiperparatiroidismo o acúmulo de aluminio.⁶⁵ Una variedad distinta de amiloide ha sido aislada de los tejidos de estos pacientes. El término amiloidosis relacionada con hemodiálisis se utiliza para describir la diversidad de los hallazgos clínicos.^{65,66}

El amiloide aislado de la sinovia y del hueso de los pacientes dializados se tiñe con rojo

Congo, exhibe birrefringencia color manzana bajo la luz polarizada y muestra la configuración de hoja plegada- β en espiral en la cristalografía por rayos X, pero su estructura química es muy diferente de la proteína amiloide de la amiloidosis primaria o secundaria.^{65,66}

En el síndrome de amiloide relacionado con hemodiálisis la subunidad proteica parece ser una beta2-microglobulina.^{65,66} En condiciones normales, esta proteína se encuentra sobre las membranas celulares (excepto en los glóbulos rojos) y constituye la cadena β de la molécula clase I del HLA necesaria para el reconocimiento célula-célula. La β_2 -microglobulina es metabolizada y depurada en gran parte por el riñón, y su concentración plasmática está muy elevada en los pacientes en diálisis.⁶⁶

Varios investigadores han observado una relación entre la concentración de β_2 -microglobulina y la composición química de la membrana de diálisis.^{65,66} Las concentraciones séricas prediálisis de β_2 -microglobulina en pacientes dializados con membranas de cuprofano solo son un poco mayores que las concentraciones en pacientes dializados con membranas de poliacrilonitrilo. Sin embargo, durante una sesión de diálisis, la concentración sérica de β_2 -microglobulina disminuye con una membrana sintética, aunque en realidad puede aumentar cuando se utiliza una membrana de cuprofano.^{7,66} Esta membrana puede activar el sistema de complemento, con la producción subsecuente de IL-1, que provoca aumento en la estimulación y la síntesis de β_2 -microglobulina.⁹

Toxicidad por aluminio

En condiciones normales, los riñones son la principal vía de excreción de aluminio, que ingresa al organismo por vía oral o parenteral.⁶⁷ En los individuos dializados, en los cuales la excreción renal de aluminio y de otros solutos está afectada, las principales fuentes de aluminio son el agua utilizada para preparar la solución de diálisis y los fijadores de fosfato administrados por vía oral y que contienen aluminio.⁶⁷⁻⁶⁹

La toxicidad del aluminio en los pacientes dializados se manifiesta por encefalopatía por diálisis, osteomalacia resistente a la vitamina D y anemia microcítica.^{67,68}

Encefalopatía por diálisis La encefalopatía por diálisis es un síndrome bien definido. Los pacientes manifiestan cambios sutiles en la personalidad, disminución de la memoria anterógrada y disartria, que al principio ocurren al finalizar la diálisis y eventualmente persisten. Pueden aparecer espasmos mioclónicos en cara, brazos, piernas y tronco. También pueden ocurrir crisis convulsivas mayores, que a menudo producen deterioro progresivo del estado mental y demencia global. El electroencefalograma puede mostrar un patrón característico: descargas episódicas de actividad de espigas de alto voltaje sobre un fondo de actividad de ondas lentas. Al examen microscópico no se ha encontrado ninguna

alteración patológica específica en el tejido cerebral de estos pacientes.^{67,68,70}

Toxicidad ósea El acúmulo de aluminio también puede causar osteomalacia resistente a la vitamina D.^{67,68} Este síndrome óseo se caracteriza por concentraciones bajas de hormona paratiroidea (PTH), ligero aumento en las concentraciones de calcio, miopatía proximal y fracturas patológicas. La biopsia de hueso muestra disminución notable en la formación ósea, con depósitos de aluminio a lo largo de la superficie trabecular.^{68,71} El acúmulo de aluminio en la zona de calcificación puede inhibir el depósito de calcio y fósforo.⁷¹ Los datos que señalan al aluminio como la causa potencial de este síndrome óseo provienen de estudios epidemiológicos y son parecidos a los hallazgos observados en la encefalopatía por diálisis: se detectaron concentraciones altas de aluminio en el agua utilizada para preparar las soluciones de diálisis y se observó mejoría en el síndrome óseo cuando se eliminó al aluminio del suministro de agua^{67,68,72} y se administró desferroxamina.⁷¹

Anemia microcítica También se ha demostrado que el acúmulo de aluminio produce anemia microcítica en individuos con reservas adecuadas de hierro y concentraciones normales de ferritina.^{73,74} Al parecer, el aluminio interfiere con la utilización de hierro, que puede corregirse con el tratamiento con desferroxamina.⁶⁸

Diagnóstico En los pacientes dializados se recomienda la medición de las concentraciones séricas de aluminio dos veces al año, sobre todo cuando los pacientes toman fijadores de fosfato que contienen aluminio.⁷⁵ Las muestras deben almacenarse en tubos de plástico cerrados que previamente fueron revisados para determinar la cantidad de aluminio que liberan.⁷⁵ La concentración sérica normal de aluminio es menor de 10 µg/L, medida por medio de espectroscopía de absorción de átomos, mientras que en la mayoría de los pacientes dializados la concentración sérica de aluminio varía de 30 a 100 µg/L. Las concentraciones mayores a 100 µg/L suelen asociarse con acúmulo de aluminio en hueso o cerebro clínicamente significativa.^{61,75}

Aunque las concentraciones séricas parecen reflejar la exposición al aluminio y pueden ser indicadores útiles de toxicidad, tienen una utilidad limitada para indicar la carga total de aluminio en el organismo; esto es, las concentraciones séricas pueden ser normales aún cuando las concentraciones en tejidos blandos y en cerebro estén elevadas.^{61,75} Por lo tanto, se considera que la prueba terapéutica con desferroxamina es mejor indicador de la cantidad de aluminio depositado en los tejidos que la concentración sérica de aluminio basal.^{75,76} Esta prueba debe realizarse en todos los pacientes dializados con síntomas o signos indicativos de intoxicación por aluminio. La prueba terapéutica con desferroxamina se considera positiva cuando el incremento en el aluminio sérico es mayor de 200 µg/L.^{75,76}

Tratamiento La purificación del agua utilizada para la diálisis por medio de ósmosis inversa o deionización casi ha erradicado la epidemia de encefalopatía por diálisis.^{67,68,74} Es

indispensable la evaluación periódica para garantizar que el sistema de tratamiento del agua está funcionando en forma apropiada.⁷⁵ En la actualidad, la mayor parte de los casos de sobrecarga de aluminio son resultado de la ingestión de fijadores de fosfato que contienen aluminio. Deben realizarse todos los esfuerzos para suspender la administración de estos medicamentos y sustituirlos con preparaciones que contengan calcio.^{68,77}

La depuración por medio de la hemodiálisis es mínima en vista de que el aluminio está muy unido a las proteínas.⁷⁸ Por consiguiente, cuando existe toxicidad debe iniciarse el tratamiento con desferroxamina. Este agente quelante se une al aluminio, formando el complejo desferroxamina-aluminio. Puede administrarse por vía intravenosa (en dosis de 2 g) al final de la sesión de hemodiálisis o por vía intraperitoneal, permaneciendo toda la noche, en los pacientes con diálisis peritoneal.⁷⁵ El complejo desferroxamina-aluminio puede ser eliminado mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Puede lograrse la eliminación rápida del complejo al utilizar un cartucho de hemoperfusión con carbón junto al dializador.⁷⁹ Una serie de estudios han demostrado mejoría en la enfermedad ósea relacionada con el aluminio después de seis meses de tratamiento con desferroxamina. Las muestras de las biopsias de hueso han mostrado disminución en la tinción de aluminio, aumento en la formación de hueso y en la actividad osteoblástica y osteoclástica.^{71,80-82}

Por desgracia, se han observado varios efectos adversos con la desferroxamina.⁷⁵ El fármaco debe administrarse con precaución durante media hora al final de la sesión y debe vigilarse de manera minuciosa el desarrollo de signos de hipotensión aguda. Con la administración a largo plazo se ha observado toxicidad retineana y auditiva. Además, se ha informado del aumento en la predisposición a desarrollar mucormicosis y sepsis por *Yersinia* con el uso de este medicamento.⁸³⁻⁸⁵ Asimismo, la desferroxamina puede precipitar o exacerbar la encefalopatía por diálisis.⁷⁵

GRADO ADECUADO DE DIALISIS

Parámetros clínicos

El síndrome urémico aún es poco comprendido a nivel molecular. La diálisis elimina solutos tóxicos conocidos y desconocidos, y se ha demostrado en forma empírica que mejora los síntomas de la uremia. Sin embargo, aún no es claro cuál debe ser el grado adecuado de la diálisis y que métodos son los mejores para evaluar su eficacia y vigilar que el tratamiento sea el óptimo.

Aunque ha sido motivo de gran controversia durante los últimos 15 años, por lo general se acepta que la urea, que puede ser medida con facilidad y cuyos niveles correlacionan con los síntomas urémicos, es un indicador molecular útil para evaluar lo adecuado de la diálisis.

La concentración de BUN en los pacientes con hemodiálisis intermitente depende de dos procesos: la disminución que ocurre durante el tratamiento con diálisis y el aumento que se presenta durante el periodo interdialis. Cualquier modelo que analiza el grado adecuado de diálisis tiene que considerar ambos aspectos y debe incluir la ingestión de proteínas y el estado nutricional del paciente.

El modelo de cinética de la urea es un método que en la actualidad se utiliza para evaluar el grado adecuado de diálisis.⁸⁶⁻⁸⁸ Este método utiliza la depuración de urea por periodo de tratamiento, establecida conforme al volumen de distribución de la urea (KT/V , donde K = depuración de urea de dializador, T = tiempo de tratamiento y V = volumen de distribución de la urea). Varios estudios han demostrado correlación entre el índice de urea (KT/V) y los síntomas y complicaciones del paciente.⁸⁶⁻⁹¹ Este modelo ha sido empleado para reanalizar los datos del grupo del *National Cooperative Dialysis Study* (Estudio de cooperación nacional sobre diálisis en los EUA, n. del t.).^{86,87} El análisis demostró con claridad que los pacientes con KT/V menor de 0.8 tuvieron mayor probabilidad de muerte, hospitalizaciones y abandono de la diálisis por razones médicas que aquéllos con KT/V entre 0.9 y 1.5. La relación de reducción de urea (RRU), que es el porcentaje de reducción del BUN durante un solo episodio de diálisis, puede usarse también para evaluar lo adecuado del procedimiento. Este cálculo utiliza el BUN prediálisis y el BUN medido cinco minutos después de terminada la diálisis ($1 - \text{BUN posdiálisis} / \text{BUN prediálisis}$). La RRU depende de la depuración de urea de la sangre por el líquido de diálisis, del tiempo de tratamiento individual, del flujo sanguíneo y del volumen de distribución de la urea en un paciente en particular. La RRU puede usarse como medición en un modelo de cinética de urea.⁹²

El procedimiento dialítico mínimo debe causar una KT/V de 1.2 y una RRU de 60 por ciento. La meta debe ser lograr una RRU mayor de 65 por ciento, una KT/V de 1.4 o ambas, para disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes en diálisis.⁹³⁻⁹⁵

De estos estudios ha surgido el concepto de que es mejor para los pacientes estar bien nutridos (i.e., lograr una velocidad catabólica de 1) y tener un tiempo de diálisis más prolongado, que estar desnutridos, con BUN bajo, velocidad de catabolismo de proteínas baja y someterse a tiempos de diálisis más cortos.⁹³⁻⁹⁵

La disponibilidad de dializadores de flujo elevado y la reducción asociada en el tiempo de diálisis hacen todavía más importante evaluar la diálisis en forma cuantitativa. Sin embargo, es indispensable reconocer que no todos los errores ocurren en el momento de prescribir el procedimiento de diálisis, y que pueden existir también errores en el momento de aplicar el tratamiento. Debe ponerse gran atención para identificar los problemas de acceso que pueden disminuir el flujo sanguíneo o la recirculación, así como los cambios en los filtros de diálisis causados por el reprocesamiento y uso repetido.

Evolución a largo plazo

Aunque es evidente que la hemodiálisis es un método eficaz para tratar la insuficiencia renal terminal, se ha observado una tendencia preocupante en los Estados Unidos: la mortalidad anual entre los pacientes en diálisis aumentó en forma constante de 20 por ciento en 1983 a 24 por ciento en 1988, y es la más alta entre los países desarrollados.⁹⁶ Las complicaciones cardiovasculares continúan siendo la causa principal de muerte, sobre todo los padecimientos cerebrovasculares y el infarto del miocardio, que son resultado de hipertensión arterial y enfermedad vascular crónicas. Las infecciones y la pérdida del acceso vascular también son complicaciones importantes.⁹⁶ La interrupción de la hemodiálisis se está convirtiendo cada vez más en una causa de muerte, lo cual indica que aun cuando este procedimiento mantenga a los pacientes vivos en forma satisfactoria, la calidad de vida en muchos enfermos está deteriorada, con limitaciones importantes en la dieta y en los viajes e imposibilidad de regresar al trabajo.^{96,97}

Las presiones económicas y las preferencias del paciente se combinan para favorecer una tendencia a acortar la diálisis en los Estados Unidos. Varios estudios han demostrado que el tiempo de diálisis más corto constituye un factor de predicción significativo en la morbilidad del paciente.^{89-91,97} Los datos más indicativos provienen de un estudio nacional, aleatorio, que incluyó a 600 pacientes en diálisis, y que fue controlado para diversas variables clínicas y demográficas. Los investigadores encontraron que, después de ajustar otras variables, los pacientes con tiempo promedio de diálisis menor de 3.5 horas tuvieron un riesgo significativamente mayor de mortalidad comparado con los enfermos que fueron dializados durante más de 3.5 horas.⁸⁹ Los resultados de estos estudios tienen implicaciones importantes para la atención del paciente. Indican que es necesario evaluar con cuidado si la diálisis es adecuada, así como determinar si la prescripción se está administrando en la forma correcta. Por ejemplo, ¿Se están sobrestimando los flujos sanguíneos (por problemas en el acceso)? ¿Se sobreestiman los filtros del dializador después de que han sido usados en forma repetida? Los tiempos de diálisis cortos con depuración de urea alta causan depuración inadecuada de los solutos de mayor tamaño, lo que puede ser muy importante. ¿Son no fisiológicos los desplazamientos rápidos de solutos y líquido?

Además, debe analizarse el posible origen económico de los problemas clínicos asociados con tiempos de diálisis más cortos. El programa de enfermedad renal terminal (ERT) es único desde el punto de vista de que es el único programa de Medicare (en EUA) cuya descripción se basa solamente en el diagnóstico de una condición médica. Sin embargo, los gastos nacionales de Medicare para este programa han excedido con mucho las predicciones iniciales; la *Health Care Financing Administration* (Administración financiera de cuidados para la salud de los EUA, n. el t.) gastó más de 9.47 billones de dólares en 1992.⁹⁸ En consecuencia, existen grandes presiones para reducir estos costos. El Instituto de Medicina de los EUA ha realizado la siguiente pregunta, ¿Han afectado la calidad de la atención estos cambios financieros?⁹⁹ Por ejemplo, ¿Existen presiones para acortar el tiempo de

tratamiento dialítico con objeto de disminuir el costo por tratamiento y distribuir el capital y otros costos fijos en un tratamiento base más prolongado? Es evidente que esta área debe ser motivo de preocupación y análisis.^{89-96,98,99}

Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal es una forma alternativa de tratamiento sustitutivo de la función renal y consiste en introducir solución de diálisis que contiene glucosa (dextrosa) en la cavidad peritoneal. Los productos tóxicos de desecho y el exceso de líquido pasan de la sangre hacia la solución de diálisis por difusión y ultrafiltración a través de la membrana peritoneal.¹⁰⁰ En la diálisis peritoneal la ultrafiltración osmótica se logra al agregar glucosa en concentraciones cada vez mayores a la solución de diálisis. La presión osmótica generada por la glucosa extrae agua de la sangre y de los tejidos, la cual pasa al dializado.¹⁰⁰ A medida que transcurre el tiempo, la glucosa es absorbida de la cavidad peritoneal; por lo tanto, el efecto osmótico es transitorio. A diferencia de la hemodiálisis, en que el tamaño de los poros de la membrana impide casi por completo el paso de moléculas mayores de 1,300 daltons, en la diálisis peritoneal ocurre cierto grado de transporte de moléculas de mayor tamaño, incluyendo proteínas.

La diálisis peritoneal ha sido una técnica aceptada en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda durante más de dos décadas. Esta modalidad resulta útil sobre todo en pacientes graves, en vista de que limita los cambios notables en la presión arterial y las fluctuaciones químicas causadas por la hemodiálisis. Además, la diálisis peritoneal puede realizarse con seguridad en pacientes con riesgo alto de hemorragia porque no requiere del uso de heparina.¹⁰⁰ Sin embargo, solo hasta hace poco ha surgido la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) como un método factible en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal.⁹⁶

En la DPCA la solución de diálisis se administra desde bolsas de plástico colapsables hacia la cavidad abdominal, donde permanece o se conserva durante un periodo determinado y después se drena. Por lo general se efectúan tres a cinco recambios por día, con estancia en cavidad durante toda la noche. Aunque en la actualidad existen numerosos catéteres peritoneales, el diseñado por Tenckhoff continúa siendo el más utilizado.

La diálisis peritoneal continua ambulatoria tiene una serie de ventajas médicas y psicológicas sobre la hemodiálisis en el tratamiento a largo plazo:¹⁰⁰

1. La diálisis peritoneal no requiere acceso vascular; el evitar los riesgos potenciales y las complicaciones del acceso vascular es muy importante en los niños y en los pacientes con aterosclerosis severa o diabetes mellitus. No se requiere anticoagulación.
2. La diálisis peritoneal es un procedimiento más lento y menos cruento; por lo tanto, no

ocasiona cambios súbitos en los parámetros bioquímicos y es mucho menos probable que ocurra desequilibrio dialítico.

3. Los cambios hemodinámicos disminuyen de manera importante durante la diálisis peritoneal; por consiguiente, este procedimiento es mucho mejor tolerado por los niños y por los ancianos con angina de pecho o con deterioro de la función cardíaca.

4. La diálisis peritoneal puede mejorar la calidad de vida del paciente. Este procedimiento puede realizarse en el hogar, produciendo una sensación mayor de independencia y participación en los pacientes. La dieta puede ser más liberal en relación a la ingestión de proteínas, sal, potasio y líquido. El hematocrito tiende a ser más elevado en los pacientes con diálisis peritoneal a largo plazo; por lo tanto, la necesidad de efectuar transfusiones es menor.¹⁰⁰ Además, con el uso de los nuevos cicladores automatizados, la diálisis puede realizarse durante la noche mientras el paciente duerme, evitando de esta manera la interrupción de las actividades laborales o escolares.

5. La diálisis peritoneal es el método preferido de tratamiento en los niños ya que, además de las razones mencionadas anteriormente, la DPCA elimina la necesidad de utilizar las guías metálicas para las fistulas y, aún más importante, permite el crecimiento.¹⁰⁰

COMPLICACIONES

La diálisis peritoneal está contraindicada en los individuos que no pueden realizar con seguridad el procedimiento (sin contaminación) por deficiencia visual, falta de destreza manual o por presentar múltiples intervenciones quirúrgicas en abdomen y adherencias. Además, a pesar de sus numerosas ventajas, la diálisis peritoneal ocasiona varias complicaciones, incluyendo problemas técnicos en la colocación del catéter o disfunción del mismo, dificultades en la entrada o la salida del líquido de diálisis, fugas del dializado, alteraciones en la permeabilidad de la membrana peritoneal e infecciones.¹⁰⁰

Existen otros problemas relacionados con la diálisis peritoneal a largo plazo:^{100,101}

1. Ocurre pérdida de proteínas como resultado de la permeabilidad alta de la membrana peritoneal.

2. La absorción de glucosa del dializado puede ocasionar aumento de peso y dificultar aún más el control de la glucemia en los diabéticos.

3. El desarrollo de complicaciones metabólicas a largo plazo, incluyendo la hiperlipidemia.

4. El aumento de la presión intrabdominal por el líquido de diálisis puede ocasionar hernia abdominal.

5. Por último, y de mayor importancia, la diálisis peritoneal debe realizarse cuatro a cinco veces al día, interfiriendo de esta manera con las actividades cotidianas. Este requerimiento ocasiona una incidencia alta de abandonos (15 a 20 porciento) en el primer año de tratamiento.¹⁰⁰

Por consiguiente, la DPCA no es una panacea. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento es una alternativa excelente en los niños y en los ancianos, y representa una alternativa terapéutica en todos los pacientes con enfermedad renal en fase terminal. Es necesario realizar estudios a largo plazo que comparen las tasas de supervivencia de los pacientes en DPCA con la de los individuos hemodializados, así como estudios que evalúen los beneficios de la DPCA.^{102,103} Los datos¹⁰⁴ sugieren que no existe una diferencia clara en la mortalidad en el primero o segundo año entre los pacientes diabéticos en hemodiálisis y los enfermos en diálisis peritoneal. Sin embargo, puede existir un mayor riesgo para los pacientes diabéticos ancianos sometidos a DPCA en comparación con los sometidos a hemodiálisis, y el riesgo de muerte parece menor en los diabéticos más jóvenes en DPCA.¹⁰⁴ Por desgracia, no existen estudios de casos y controles que comparen la DPCA con la hemodiálisis en la población diabética. Se requieren más estudios para determinar si las diferencias pueden ser resultado de enfermedades concomitantes previas en los dos grupos.^{96,100}

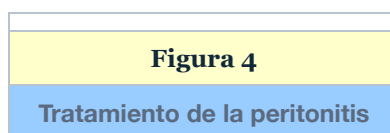
Infecciones

Las infecciones pueden desarrollarse en el sitio de salida del catéter, en el túnel o dentro de la cavidad peritoneal. Por lo general las infecciones en el sitio de salida son causadas por microorganismos que suelen encontrarse en la piel (*Staphylococcus aureus* o *S. epidermidis*) y deben ser tratadas en forma agresiva para evitar la contaminación contigua del cojinete o del túnel. Las infecciones del túnel se manifiestan por fiebre, dolor y edema a lo largo del trayecto subcutáneo del catéter. Además del tratamiento con antibióticos suele ser necesario retirar el catéter para erradicar la infección.^{100,101}

La peritonitis es la complicación infecciosa más grave asociada con la diálisis peritoneal a largo plazo.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵ La incidencia de peritonitis es de cerca de un episodio por paciente por año, aunque varía de 0.22 a 4.0 episodios por paciente por año.¹⁰⁰ El primer signo de peritonitis es la turbidez del líquido de diálisis que contiene más de 100 leucocitos polimorfonucleares/mm³, con o sin dolor abdominal o fiebre.¹⁰⁵ Debe realizarse tinción de Gram y cultivo del dializado. La identificación bacteriológica del microorganismo es crucial para el tratamiento. Más del 70 porciento de los casos de peritonitis son producidos por microorganismos gram positivos; los principales gérmenes son *S. epidermidis* y *S. aureus*. El 25 porciento de los episodios de peritonitis son ocasionados por microorganismos gram negativos y menos del cinco porciento son causados por hongos o bacterias anaeróbicas.⁹⁸⁻

La alta incidencia de peritonitis con cultivos negativos anteriormente publicada (hasta del 20 por ciento de los casos) era resultado con toda probabilidad del procesamiento inadecuado del líquido de diálisis. El diagnóstico bacteriológico puede mejorar de manera importante al cultivar el dializado en medios de cultivo con sangre.¹⁰⁸

Se han propuesto varios esquemas de antibióticos en el tratamiento de la peritonitis en pacientes con DPCA [ver figura 4].¹⁰⁵ La mayoría de los esquemas utilizan combinaciones de antibióticos administrados por vía intravenosa o intraperitoneal que en teoría erradican a los microorganismos más frecuentes (*S. epidermidis*, *S. aureus* y gérmenes gram negativos).⁹⁸⁻¹⁰⁷ Ya no se recomiendan los lavados peritoneales frecuentes. Después de efectuar varios recambios para disminuir la respuesta inflamatoria y aliviar el dolor abdominal, se reanuda la DPCA regular. Puede ser necesario agregar heparina (en dosis de 500 U/L de dializado) para disminuir la formación de fibrina.¹⁰⁷



La peritonitis por hongos representa un reto terapéutico.^{107,109-111} Las levaduras son los hongos más frecuentes y las especies de *Candida* son las que predominan; en algunas ocasiones se observan hongos filamentosos. Aunque se ha publicado una tasa de curación de cerca de 60 por ciento con anfotericina B (dosis total de 1.5 a 2.0 g), por lo general es necesario retirar el catéter cuya luz está colonizada por hifas; sin embargo, existe una frecuencia alta de recaídas después de suspender el tratamiento con antimicóticos.¹⁰⁹ Dos casos de peritonitis por *Candida* han sido tratados en forma satisfactoria con fluconazol.¹¹² Si estos resultados se confirman, puede desarrollarse un antimicótico oral más adecuado. En ambos casos, también fue necesario retirar el catéter. Resulta notable que en ambos pacientes fue posible reanudar la DPCA en forma satisfactoria después del tratamiento, sin el desarrollo de adherencias peritoneales.¹¹²

En algunas ocasiones puede ocurrir peritonitis por contaminación fecal como resultado de la perforación de un divertículo o del apéndice, o por colitis isquémica. Debe sospecharse peritonitis por contaminación fecal cuando los cultivos muestran múltiples gérmenes con más de una especie de bacterias gram negativas o anaerobias. El tratamiento incluye no solo la administración de antibióticos adecuados (incluyendo la cobertura de anaerobios) sino también la exploración quirúrgica para determinar el sitio de la perforación.

Trasplante renal

Durante las últimas tres décadas, el trasplante renal ha evolucionado desde un experimento en la biología humana hasta un tratamiento establecido para la enfermedad renal en fase terminal. Cuando resulta satisfactorio, el trasplante renal proporciona a los pacientes la mejor oportunidad de reanudar su vida normal y lograr la rehabilitación completa. Sin embargo, a pesar de los adelantos técnicos y de la mejoría en la supervivencia del injerto y del paciente, persisten dos problemas graves e interrelacionados: el rechazo y las infecciones. Cuando un individuo recibe un aloinjerto renal de donador vivo o de cadáver, el organismo reconoce el tejido como extraño y desarrolla una respuesta inmune. Para suprimir el mecanismo de rechazo es necesario el uso de medicamentos inmunosupresores. Aunque estos fármacos se administran con el objetivo de prevenir el rechazo, también suprimen los mecanismos de defensa del organismo contra la infección. Por lo tanto, el trasplante requiere de acciones continuas que permitan la aceptación del injerto sin inhibir el sistema inmune del organismo.

Debe tenerse en cuenta que es mejor sacrificar un riñón trasplantado cuando existe rechazo importante que exponer al paciente al riesgo de una inmunosupresión excesiva. Esto es, que en lugar de poner en peligro la vida del paciente con la administración continua de dosis altas de inmunosupresores, resulta más seguro reanudar la diálisis y esperar que en el futuro el trasplante sea satisfactorio. Este enfoque ha disminuido la mortalidad después de un año a menos del cinco por ciento en pacientes que reciben un riñón de un donador vivo relacionado y a menos del 10 por ciento en individuos que reciben un riñón de cadáver, lo cual resulta un logro notable.⁹⁶

También ha habido una mejoría importante en la supervivencia del injerto durante los últimos cinco años. Los resultados de los trasplantes de órganos de donadores vivos relacionados continúan siendo excelentes (supervivencia del injerto de 85 a 95 por ciento después de un año, dependiendo del grado de compatibilidad genética), aunque el resultado más impresionante es la mejoría en la supervivencia del aloinjerto de cadáver. En 1983 la supervivencia del injerto de cadáver fue del 61 por ciento después de un año. En 1995, con el uso limitado de esteroides y la administración de ciclosporina, la supervivencia del injerto de cadáver fue de 85 por ciento después de un año en la institución del autor. Esta mejoría en los índices de supervivencia apoya la idea de que el trasplante representa una alternativa excelente, en pacientes seleccionados en forma adecuada (ver adelante), para el tratamiento de la enfermedad renal en fase terminal.

EVALUACION DEL RECEPTOR

El receptor potencial del trasplante debe ser evaluado de manera detallada y satisfacer los siguientes criterios: presencia de enfermedad renal en fase terminal establecida sin componentes potencialmente reversibles, ningún dato de infección activa que pudiera agravarse por la inmunosupresión y ninguna evidencia de enfermedad maligna activa.^{113,114} También es importante la evaluación psiquiátrica para determinar la motivación, la

disponibilidad y la ausencia de adicción o alcoholismo activos. La falta de interés es una de las principales causas de la pérdida del aloinjerto a largo plazo.^{115,116}

La mayoría de los receptores de órganos tienen entre 15 a 50 años de edad, aunque este rango continúa ampliándose, incluyendo a pacientes muy jóvenes (menores de dos años) e individuos mayores de 65 años que se encuentran estables. De hecho, se han publicado resultados y rehabilitación excelentes en pacientes de edad avanzada.¹¹⁷

La evaluación preoperatoria requiere un estudio completo para excluir padecimientos coexistentes, como enfermedades cardíacas o pulmonares, que aumentarían de manera notable el riesgo de la cirugía. Además, es muy importante excluir cualquier trastorno potencial que pudiera exacerbarse con el tratamiento inmunosupresor. Por ejemplo, en los pacientes con úlcera péptica asintomática sin datos de hemorragia, ya no se recomienda la cirugía antes del trasplante por la existencia de los bloqueadores H₂ y de los inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, los pacientes con enfermedad diverticular activa deben someterse a colectomía antes del trasplante para eliminar el riesgo de perforación o absceso intrabdominal producido por el tratamiento con esteroides después del trasplante renal.

En general, los únicos pacientes que deben someterse a nefrectomía antes del trasplante son aquéllos con infecciones renales activas (v.gr., enfermedad renal poliquística o pielonefritis crónica con nefropatía por reflujo) que no pueden erradicarse con antibióticos. Los pacientes con infecciones aisladas y latentes tienen riesgo de presentar sepsis posoperatoria importante.

Es indispensable examinar la anatomía del aparato urinario inferior para determinar si existe reflujo. Esta información será una guía para definir la vía de acceso quirúrgico; esto es, si se realiza pieloureterostomía utilizando el uréter del paciente o se implanta un injerto ureteral (ureteroneocistostomía), insertando el nuevo uréter en la vejiga del receptor.

Aunque no siempre se dispone de la información necesaria, resulta de utilidad conocer la enfermedad primaria que ocasionó la insuficiencia renal. Por ejemplo, en pacientes con síndrome de Goodpasture, es importante esperar hasta que el título de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) se vuelva negativo antes de realizar el trasplante para evitar la recurrencia de la enfermedad en el aloinjerto.¹¹⁸⁻¹²⁰ Por lo general, en pacientes con lupus eritematoso se recomienda que la enfermedad esté clínica y serológicamente inactiva antes de realizar el trasplante.^{121,122} Varias glomerulopatías también pueden volver a desarrollarse en el aloinjerto renal. Estas glomerulopatías incluyen la glomerulosclerosis, la glomerulonefritis membranosa y la nefropatía membranoproliferativa.^{118-121,123} Aunque estas enfermedades no necesariamente impiden el trasplante y no siempre ocasionan la pérdida del injerto, es importante que los candidatos a trasplante estén informados del riesgo de recurrencia.

Deben determinarse antes del trasplante los títulos de los anticuerpos contra el virus varicela-zoster (VVZ), el citomegalovirus (CMV), el virus de la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana. Los pacientes inmunosuprimidos que son seronegativos para el VVZ tienen un riesgo elevado de presentar varicela fulminante, con infiltrados pulmonares intersticiales y pancreatitis cuando hay exposición a este virus. Por lo tanto, hasta que se disponga de una vacuna, se debe informar a los pacientes que son seronegativos para el VVZ acerca de este riesgo y deben recibir inmunoglobulina antivaricela zoster (IAVZ) al efectuar el trasplante. Sin embargo, la IAVZ solo tiene una eficacia de cerca del 75 por ciento, y es indispensable la vigilancia clínica minuciosa en vista de que la IAVZ puede atenuar el exantema sin modificar la afección visceral mortal. La administración intravenosa de dosis altas de aciclovir puede salvar la vida del paciente; cuando este tratamiento se administra al inicio de la enfermedad, puede prevenir el desarrollo de pancreatitis fulminante y coagulación intravascular diseminada.¹²⁴

Los receptores de trasplantes que son seronegativos para el CMV también tienen el riesgo de sufrir infecciones graves por este virus (manifestadas como enfermedad febril parecida a la mononucleosis, leucopenia, neumonía o hepatitis) por infección a través del órgano del donador seropositivo. Los receptores seropositivos tienen el riesgo de presentar infecciones por CMV, por la reactivación del virus latente o por la presencia de una cepa diferente de virus del donador seropositivo. Los anticuerpos anti-CMV no confieren protección. Los estudios recientes indican que el tratamiento profiláctico con ganciclovir, 2.5 mg/kg, administrados diario durante los cursos de tratamiento con anticuerpos antilinfocito, reduce la ocurrencia excesiva de enfermedad por CMV en receptores de trasplante renal que eran positivos para anticuerpos contra este virus (ocurrencia de 14 por ciento de enfermedad en los pacientes tratados contra 33 por ciento en los sujetos controles).¹²⁵

Cuando los pacientes provienen de una región en donde las infecciones por parásitos como *Strongyloides* o *Schistosoma* son endémicas, deben revisarse muestras de excremento para detectar huevos y parásitos. Si se identifican estas infecciones los pacientes deben ser tratados antes del trasplante.

Debe evaluarse la presencia de tuberculosis por medio de la prueba cutánea con tuberculina utilizando grupos control apropiados y mediante una radiografía de tórax. Los pacientes con una prueba cutánea positiva y una radiografía de tórax normal pueden ser vigilados con atención en el posoperatorio para detectar signos de reactivación. Cuando los pacientes tienen datos radiográficos de tuberculosis y una prueba cutánea positiva, debe proporcionarse tratamiento profiláctico con isoniácida durante un año, comenzando un mes después del trasplante. Debe evaluarse con cuidado la función hepática y las concentraciones de ciclosporina.¹²⁴

Tipificación tisular

Un elemento indispensable de la evaluación pretrasplante es la tipificación tisular.¹²⁶⁻¹²⁸ El primer paso es la determinación del grupo sanguíneo del paciente, ya que el receptor debe recibir un órgano de un donador con grupo sanguíneo compatible para evitar el rechazo irreversible del aloinjerto. No es necesario que el factor Rh sea compatible. Enseguida se realizan las pruebas de histocompatibilidad para evaluar el grado de compatibilidad genética entre el donador y el receptor. Este procedimiento consiste en utilizar leucocitos de sangre periférica para definir por métodos serológicos el fenotipo HLA de un individuo.

Los antígenos HLA son los antígenos de trasplante principales, su estructura es determinada por un complejo de genes localizado en el cromosoma 6 en un sitio denominado complejo mayor de histocompatibilidad. Estos genes especifican el código genético de dos clases de antígenos HLA. Los antígenos HLA clase I (HLA A, B y C) pueden ser detectados en la mayoría de las células y parecen ser los objetivos principales de las reacciones mediadas por anticuerpos y por células contra los tejidos trasplantados.¹²⁸ Por el contrario, los antígenos HLA clase II (HLA DR) están limitados a las células B, a los monocitos y a las células parenquimatosas que han sido activadas. Al parecer, participan en el reconocimiento inmune y en la regulación de la respuesta inmune.

La compatibilidad HLA es de gran importancia cuando se evalúa a familiares del paciente como donadores del riñón. El trasplante de órganos entre gemelos, que son inmunogenéticamente idénticos, no requiere inmunosupresión; el éxito del trasplante en este caso solo está limitado por las complicaciones técnicas o por alguna otra enfermedad. El trasplante de órganos de donadores vivos relacionados que no son gemelos idénticos puede dividirse en dos grupos: el trasplante de órganos de hermanos con HLA idéntico, que tiene un índice de éxito de cerca de 95 por ciento a un año, y el trasplante de órganos de familiares con HLA diferente, que tiene una tasa de éxito de 85 a 90 por ciento a un año. Por lo tanto, el grado de compatibilidad es un aspecto importante cuando se selecciona al donador adecuado entre varios miembros de la familia.

La importancia de la compatibilidad HLA en el trasplante de órganos de cadáveres es motivo de controversia.¹²⁶⁻¹³¹ En vista de que la supervivencia del injerto ha aumentado con la administración de ciclosporina, algunos centros de trasplantes han puesto en duda la utilidad de compartir órganos HLA compatibles entre las instituciones, ya que este método implica la espera prolongada del riñón y mayor riesgo de que no sea funcional al trasladarlo desde una zona lejana después de la extirpación.

En todos los receptores potenciales de trasplante renal es importante determinar y vigilar con atención el nivel de presensibilización a los antígenos HLA. Las transfusiones de sangre, el embarazo y los trasplantes previos fallidos pueden ocasionar la formación de anticuerpos contra los antígenos HLA, que producen la destrucción inmediata del aloinjerto

(rechazo inmediato).¹²⁶⁻¹²⁸ Para evaluar el grado de sensibilización del paciente, cada mes se exponen algunas muestras de suero a un grupo ordinario de células T que poseen una gran variedad de antígenos HLA. Cuando el paciente está sensibilizado a más del 50 por ciento del grupo, se considera que el individuo tiene un grado muy alto de sensibilización. Es importante determinar a cuales antígenos ha sido sensibilizado el individuo, de manera que puedan evitarse en un donador potencial. Sin embargo, el grado de presensibilización puede disminuir. Esto ocurre a menudo cuando pueden evitarse las transfusiones (i.e., por medio de la administración de eritropoyetina) y transcurre suficiente tiempo. Aún cuando el grado de sensibilización no disminuya, puede llevarse a cabo el trasplante de manera satisfactoria realizando los dos pasos siguientes: determinar con precisión los antígenos a los que está sensibilizando el receptor, de manera que estos antígenos puedan evitarse, y utilizar una técnica de compatibilidad cruzada muy sensible. En la prueba de compatibilidad cruzada las células del donador potencial son mezcladas con el suero recién obtenido del receptor y con complemento. Una prueba cruzada positiva para células T, demostrada por lisis celular, indica la presencia de anticuerpos HLA en el suero del receptor que están dirigidos contra el donador. La prueba cruzada positiva de células T es una contraindicación absoluta para el trasplante. Por el contrario, la importancia de una prueba cruzada positiva para células B es motivo de controversia.

SELECCION DEL DONADOR

Una tercera parte de los riñones trasplantados en los Estados Unidos provienen de donadores vivos relacionados; el resto procede de cadáveres. Debido al grado elevado de compatibilidad genética, la tasa de supervivencia de los injertos de donadores vivos relacionados es más alta y en estos casos puede ser posible disminuir la inmunosupresión posoperatoria. Otra ventaja de trasplantar riñones de donadores vivos relacionados es que la cirugía puede ser programada en el momento óptimo para el donador y el receptor.

La decisión de trasplantar un riñón de un donador vivo relacionado requiere de atención meticulosa no solo en la evaluación médica y la histocompatibilidad sino también en los aspectos psicológico y ético.¹³² La donación de órganos es una situación única; un individuo sano es sometido a una cirugía, que tiene un bajo riesgo, pero real, para el beneficio de alguien más. Aunque la donación de órganos es voluntaria, el equipo de trasplante tiene la obligación de garantizar que no existe coerción por parte del receptor o de la familia. Además, el donador debe saber que aún cuando la mayoría de los aloinjertos de donadores vivos relacionados tienen una supervivencia alta, no existe garantía de que el riñón trasplantado funcionará y no habrá rechazo.

Los donadores potenciales deben tener las siguientes características: compatibilidad del grupo ABO, excelente estado de salud general con presión arterial normal y función renal normal, ninguna contraindicación para la anestesia general o para la cirugía y aceptación para someterse a la nefrectomía. La vigilancia a largo plazo de los donadores (20 años o

más) ha demostrado una elevación ligera en el grado de excreción de proteínas, pero ningún aumento importante en la incidencia de nefropatía.^{133,134}

Aunque la tasa de éxito del trasplante de órganos de cadáver ha aumentado, el número de donadores disponibles continúa siendo limitado. Por lo tanto, existe la necesidad de aumentar el número disponible de órganos.

Debido a la falta de cadáveres donadores, una serie de centros de trasplantes han utilizado donadores vivos no relacionados, como los esposos, en casos muy bien seleccionados.^{135,136} Son necesarias evaluaciones psiquiátricas y médicas intensivas. En estos casos, por lo general el trasplante ha sido precedido de transfusiones de donadores específicos e inmunosupresión del receptor para evitar el riesgo de sensibilización.¹³⁷ Con este protocolo se ha logrado una tasa de supervivencia del injerto de 85 a 90 por ciento a un año.^{136,138}

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Rechazo

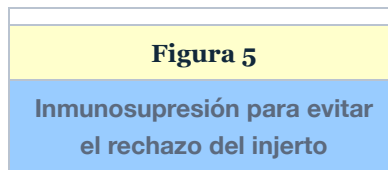
El rechazo del aloinjerto renal es mediado por mecanismo humorales y celulares.¹³⁹ El rechazo humoral agudo (rechazo inmediato) suele ser un proceso severo e irreversible que ocurre cuando los riñones son trasplantados a receptores que tienen anticuerpos citotóxicos preformados contra los antígenos ABO o HLA del aloinjerto del donador. El riñón puede presentar edema y coloración azul por trombosis microvascular y dejar de funcionar mientras el paciente aún se encuentra en el quirófano. Ninguna combinación de fármacos inmunosupresores puede cambiar por completo la evolución de este rápido proceso. La mejor prevención de este trastorno se logra por medio de la revisión cuidadosa de la compatibilidad del grupo sanguíneo y del procedimiento de pruebas cruzadas.

También puede ocurrir una forma más crónica de rechazo humoral que ocasiona la pérdida lenta pero inevitable del injerto. Los anticuerpos por lo general están dirigidos contra el endotelio vascular del aloinjerto renal y el trastorno suele ser refractario al tratamiento.

Por el contrario, el rechazo celular agudo, caracterizado sobre todo por inflamación tubulointersticial, responde al tratamiento con fármacos inmunosupresores. Las manifestaciones clínicas del rechazo agudo incluyen fiebre, edema y dolor a la palpación del injerto, oliguria y aumento en las concentraciones de BUN y creatinina.

Tanto el rechazo humoral como el celular es resultado de la activación de clonas específicas de células T del receptor (células T citotóxicas CD8+ y células T cooperadoras CD4+) dirigidas contra los antígenos de histocompatibilidad del donador (clase I y clase II). Ocurre un complejo proceso de amplificación cuando los antígenos del injerto interactúan con las células T y los macrófagos del receptor, estimulando la producción de linfocinas, IL-1 e IL-2.

Estos factores estimulan la proliferación clonal de células T y la activación de células B y macrófagos.¹³⁹ Los agentes inmunosupresores específicos pueden bloquear esta cascada en diferentes puntos [ver figura 5].



TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Esteroides

La prednisona ha sido el fármaco principal del tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal. Además de producir inmunosupresión inespecífica y efectos antiinflamatorios, se considera que la acción de los esteroides consiste en bloquear la transcripción de IL-1, evitando de este modo la transmisión de la señal que en condiciones normales ocasiona la activación de las células T.^{139,140} Los esteroides también inhiben la migración de monocitos y macrófagos a los sitios de inflamación.

Sin embargo, el tratamiento prolongado con esteroides se acompaña de complicaciones. La prednisona produce supresión general de los mecanismos de defensa del huésped, lo que predispone al desarrollo de infecciones, sobre todo por virus y hongos. Los esteroides ocasionan múltiples efectos metabólicos: exacerbación de la hipertensión arterial, hiperglucemia, aumento notable de peso y cambios en la apariencia facial, retraso en la cicatrización de heridas, irritación de la mucosa gástrica y cataratas subcapsulares. Además, es posible que causen trastornos psiquiátricos, como fluctuaciones en el estado afectivo, alucinaciones, insomnio y psicosis. Muchos pacientes trasplantados sufren osteodistrofia renal, que puede agravarse por el tratamiento con esteroides y ocasionar necrosis aséptica de la cadera o de las rodillas. Cierta tipo de miopatía también puede ser resultado del tratamiento prolongado con dosis altas de esteroides. En vista de que la mayor parte de los efectos colaterales de los esteroides tienden a estar relacionados con las dosis, los esquemas inmunosupresores actuales disminuyen la dosis de los esteroides al nivel mínimo. Esta cuestión es muy importante en los niños, cuyo crecimiento se retrasará a menos que pueda disminuirse todo lo posible la dosis del esteroide.

Azatioprina

La azatioprina ha sido otro pilar del tratamiento inmunosupresor desde el comienzo de los trasplantes renales.¹¹³ La dosis de mantenimiento varía de 75 a 125 mg/día por vía oral. La azatioprina es un derivado del antimetabolito 6-mecaptopurina, que inhibe la síntesis de

ADN y ARN e interfiere con la proliferación de las células T.¹⁴⁰ La complicación más común de la azatioprina es la leucopenia. Esta alteración suele ser reversible y dependiente de la dosis. Por lo tanto, la dosis de azatioprina se ajusta de acuerdo con la cuenta total de leucocitos; el tratamiento se pospone cuando la cuenta de leucocitos es inferior de 3,000/mm³. Debe evitarse la administración simultánea de alopurinol o disminuirse en forma notable la dosis de azatioprina, en vista de que el alopurinol bloquea el metabolismo de la azatioprina y ocasiona depresión grave de la médula ósea. Otros efectos tóxicos potenciales de la azatioprina incluyen trombocitopenia, anemia, alteración de las pruebas de función hepática (por lo general con un patrón obstructivo) y aumento en la incidencia de carcinoma de células epidermoides y linfoma.

Ciclosporina

La administración de ciclosporina, que es un endecapéptido cíclico derivado de un metabolito de un hongo, ha transformado por completo el trasplante renal y de todos los tipos de órganos sólidos.^{140,141} Múltiples estudios clínicos han demostrado un aumento extraordinario en la supervivencia del aloinjerto renal en pacientes tratados con ciclosporina y prednisona en comparación con los pacientes tratados con azatioprina y prednisona.¹⁴¹⁻¹⁴⁷ En la institución de los autores, los receptores de trasplantes de cadáver tratados con prednisona y ciclosporina tienen en la actualidad una tasa de supervivencia del injerto de 83 por ciento después de un año y una tasa de supervivencia del paciente de 94 por ciento.

La ciclosporina también disminuye la morbilidad por el trasplante, la duración de la hospitalización inicial y la frecuencia de reingresos.¹⁴⁸ Además, el uso de la ciclosporina permite la disminución de la dosis de esteroides y los efectos colaterales relacionados con estos; en la actualidad la dosis de prednisona puede reducirse con seguridad a 20 mg/día al final de la primera semana después del trasplante. Antes de que se usara la ciclosporina, transcurrían seis meses para que la dosis de prednisona pudiera reducirse a este nivel.

La ciclosporina es metabolizada en el hígado por el citocromo P₄₅₀ y excretada a través de las vías biliares. Existen variaciones notables en la farmacocinética del medicamento entre los individuos. Se recomienda la medición de las concentraciones de ciclosporina por medio de radioinmunoanálisis o cromatografía líquida de alta eficiencia¹⁴¹ para mantener concentraciones séricas mínimas dentro del rango terapéutico de 100 a 250 ng/ml. Sin embargo, la correlación entre las concentraciones sanguíneas y el estado clínico es variable y pueden presentarse efectos tóxicos con concentraciones sanguíneas supuestamente normales. Con objeto de individualizar los esquemas de dosificación de ciclosporina, se ha sugerido determinar la farmacocinética antes del trasplante,¹⁴⁹ aunque esta medida no se ha adoptado en forma generalizada.

La administración simultánea de medicamentos que interactúan con el sistema citocromo P₄₅₀ afecta las concentraciones de ciclosporina.¹⁴¹ Por ejemplo, los inhibidores del citocromo P₄₅₀ como la eritromicina, los anticonceptivos orales y los bloqueadores de los canales de calcio aumentan las concentraciones de ciclosporina. El diltiazem parece tener mayor efecto inhibitor que la nicardipina o el verapamil. La nifedipina carece de este efecto. Algunos investigadores sugieren la combinación de eritromicina y ciclosporina para lograr concentraciones sanguíneas terapéuticas con dosis menores de ciclosporina, disminuyendo de esta manera el costo.¹⁵⁰ Por el contrario, los fármacos que estimulan la síntesis de enzimas del citocromo P₄₅₀ como la rifampicina, el fenobarbital, la difenilhidantoína, la carbamacepina y el valproato, disminuyen las concentraciones de ciclosporina y aumentan el riesgo de rechazo.¹⁴¹

Se ha informado de algunas otras interacciones farmacológicas. En varios pacientes con trasplante cardíaco que reciben lovastatin, con o sin gemfibrozil, y ciclosporina, se ha observado el desarrollo de rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda mioglobinúrica.^{151,152} Además, diversos fármacos que son nefrotóxicos o afectan la hemodinamia renal pueden agravar la nefrotoxicidad por ciclosporina. Estos fármacos incluyen anfotericina B, agentes antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos y material de contraste. Así mismo, varios informes indican que el uso de trimetoprim con sulfametoxazol en dosis altas produce elevaciones importantes en las concentraciones séricas de creatinina cuando se utiliza con ciclosporina.¹⁵³

Por lo tanto, debe recordarse que la adición de cualquier medicamento nuevo al esquema farmacológico de un paciente que recibe ciclosporina resulta peligrosa, ocasionando una incidencia mayor de rechazo o toxicidad producida por el medicamento. Por lo tanto, es indispensable evaluar los estudios de la función renal y medir las concentraciones de ciclosporina. En los últimos años se ha introducido una nueva fórmula de ciclosporina.¹⁵⁴ La absorción de la preparación estándar es lenta e incompleta, y los niveles séricos pueden variar mucho de un día a otro. Estudios aleatorios, doble ciego, prospectivos y controlados han demostrado que la absorción de la nueva preparación es más rápida, más completa y relativamente independiente del flujo sanguíneo y biliar. El rechazo agudo se ha reducido en forma significativa con la nueva preparación comparada con la estándar (44 contra 60 por ciento, respectivamente). El seguimiento a largo plazo no mostró diferencias en la incidencia de hipertensión, infección o neoplasias, y no existen evidencias de mayor nefrotoxicidad u otros eventos adversos en pacientes que reciben trasplantes o en pacientes estables.¹⁵⁴

La característica distintiva de la ciclosporina radica en que inhibe de manera selectiva el proceso inmune relacionado con la respuesta de rechazo. Específicamente, la ciclosporina parece inhibir la producción de los factores de crecimiento de las células T, sobre todo la liberación de IL-2 e interferón gama de las células T cooperadoras activadas, disminuyendo

así la señal para la activación de las células T y la expansión clonal de las células T cooperadoras, inductoras y citotóxicas.¹⁴¹ La ciclosporina parece no afectar las células T (células CD8+) ni las respuestas de las células B mediadas por anticuerpos e independientes de células T. Una de las principales ventajas de la ciclosporina es que logra su efecto inmunosupresor sin la supresión de la médula ósea; la función de los granulocitos permanece intacta.

Complicaciones A pesar del impacto de la administración de ciclosporina en la supervivencia del aloinjerto renal, el fármaco continúa siendo muy costoso (cerca de 7,000 dólares durante el primer año de tratamiento) y produce una serie de efectos colaterales importantes. La nefrotoxicidad es la principal complicación de la administración de ciclosporina y se manifiesta por tres formas diferentes:^{126,127,141} aguda (disfunción postrasplante inmediata), subaguda (disfunción postrasplante temprana) y crónica (fibrosis intersticial).

La disminución en la velocidad de filtración glomerular puede ocurrir inmediatamente después del trasplante o durante la primera semana después del trasplante. Esta forma aguda de nefrotoxicidad por ciclosporina ocurre con más frecuencia cuando el riñón ha sufrido isquemia prolongada a temperatura corporal o por preservación prolongada, o cuando la realización de la anastomosis renovascular requirió por lo menos 45 minutos. En estos casos la ciclosporina tiende a retrasar la resolución de la necrosis tubular aguda. Por lo tanto, varios grupos de trasplante administran suero antilinfocito o anticuerpos monoclonales en forma profiláctica en pacientes con retraso inicial en la función del injerto para evitar exponerlos a la ciclosporina. Una vez que se ha corregido la oliguria, se inicia el tratamiento de mantenimiento con ciclosporina;^{155,156} otra solución sería comenzar con dosis de ciclosporina menores que las habituales una vez que la diuresis fuera adecuada.

La nefrotoxicidad subaguda suele observarse en las primeras semanas o meses después del trasplante renal; a menudo no resulta claro si la disfunción del aloinjerto renal es resultado del rechazo celular agudo o de la toxicidad de la ciclosporina. Con frecuencia se requiere de una biopsia renal para definir el tratamiento [ver figura 6]. Aunque no existen alteraciones histológicas patognomónicas de la toxicidad de la ciclosporina, el diagnóstico se basa en la presencia de lesiones tubulares (vacuolización), atrofia, edema y microcalcificaciones, y en la ausencia de infiltrados celulares recientes, que son característicos del rechazo agudo. Otras alteraciones de toxicidad aguda incluyen hipercalemia, hipertensión arterial, temblores, convulsiones, hirsutismo, hipertrofia gingival y fibroadenomas en mamas. Por lo general, las formas inmediata y temprana de la nefrotoxicidad responden de manera satisfactoria a la disminución en la dosis de ciclosporina.

Figura 6
Evaluación del rechazo del aloinjerto renal

Una manifestación menos común de nefrotoxicidad de la ciclosporina es la vasculopatía renal.^{157,158} Esta forma de toxicidad se manifiesta por deterioro rápido en la función renal y un cuadro histológico parecido al que se observa en el síndrome urémico-hemolítico: proliferación de la capa íntima, depósito de fibrina y oclusión trombótica en las arterias arciformes e intralobulares de la corteza renal. También puede ocurrir trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. La insuficiencia renal suele ser progresiva a pesar de la suspensión de la ciclosporina.

La forma crónica de la nefrotoxicidad se caracteriza por fibrosis intersticial crónica y disminución lenta pero progresiva de la función renal. Este trastorno no solo se ha observado en pacientes con trasplante renal sino también en individuos con trasplante cardíaco¹⁵⁹ y en pacientes con uveítis tratados con ciclosporina.¹⁶⁰ Se desconoce qué tanto efecto produce la toxicidad crónica de la ciclosporina en la función del aloinjerto renal a largo plazo. Evidentemente será necesario comparar con cuidado el riesgo de nefrotoxicidad crónica de la ciclosporina con el riesgo de rechazo; cerca del 15 por ciento de los pacientes con trasplante renal presentan rechazo del injerto cuando se sustituye la ciclosporina por azatioprina.

Una serie de estudios experimentales han definido los mecanismos hemodinámicos de las formas aguda y subaguda de la nefrotoxicidad. La ciclosporina aumenta la resistencia vascular, lo que ocasiona disminución en el flujo sanguíneo renal y en la velocidad de filtración glomerular e hipertensión arterial sistémica. La vasoconstricción tiende a ser dependiente de la dosis y es reversible después de la suspensión o de la disminución en la dosis de ciclosporina. El mecanismo exacto por el cual ocurre la vasoconstricción no se conoce por completo. En vista de que el aumento en la vasoconstricción ocurre incluso en los aloinjertos renales denervados, no puede atribuirse una función importante al sistema nervioso simpático.¹⁴¹ Los estudios realizados indican que la endotelina, que es un péptido vasoconstrictor producido por las células endoteliales, puede ser un mediador de la respuesta vasoconstrictora inducida por la ciclosporina.¹⁶¹

Uno de los hallazgos más preocupantes de los primeros estudios de la ciclosporina fue la incidencia muy alta de linfomas, que a menudo se detectaban poco después de los trasplantes.^{162,163} Sin embargo, la reducción de la dosis de ciclosporina (a 12-15 mg/kg) ha disminuido la toxicidad y la incidencia de enfermedades linfoproliferativas. La experiencia reciente con dosis menores de ciclosporina indica que la incidencia de enfermedades

linfoproliferativas no es mayor que la observada con otros fármacos inmunosupresores.¹⁶³ Los síndromes linfoproliferativos que se desarrollan parecen estar relacionados con el efecto inmunosupresor total (estado neto de inmunosupresión), más que con las dosis altas de ciclosporina. En la actualidad, la mayoría de los pacientes que desarrollan síndromes linfoproliferativos han recibido ciclosporina, azatioprina, prednisona y tratamiento para el rechazo agudo, sobre todo con una preparación de anticuerpos antilinfocitos.

Cada vez es más evidente la participación del virus de Epstein-Barr (VEB) en el desarrollo de linfomas de células B relacionados con la ciclosporina.¹²⁴ En condiciones normales las células T citotóxicas son responsables de la vigilancia y la destrucción de las células B infectadas por VEB. La ciclosporina afecta este mecanismo de vigilancia, lo que ocasiona proliferación de las células infectadas por el virus. Estas células parecen sufrir un cambio citogenético, con cambio de proliferación clonal a la aparición de un estado monoclonal. El tipo de clonalidad de estos tumores tiene implicaciones terapéuticas. En algunos tumores policlonales relacionados con el VEB, el tratamiento con aciclovir en dosis altas¹⁶⁴ y la disminución de la inmunosupresión total produjo remisión.¹⁶⁵ Sin embargo, la tasa de respuesta de este tratamiento ha sido muy baja en los tumores monoclonales, aún cuando los pacientes sean tratados con radioterapia, quimioterapia o cirugía. En la actualidad se investiga la profilaxis antiviral para la infección por VEB, en especial cuando se emplean preparaciones antilinfocito.

Nuevos agentes inmunosupresores

Dos nuevos macrólidos, el FK506 (tacrolimus) y el sirolimus, resultan prometedores como fármacos inmunosupresores.^{154,166-170} El FK506 es un macrólido lactona. Aunque la ciclosporina y el FK506 son diferentes desde el punto de vista estructural, comparten un mecanismo común de actividad biológica.¹⁶⁶

La síntesis de citocinas por las células T ocurre a través de una vía dependiente de señales de calcio, que activa la calcineurina y después factores de transcripción que a su vez causan la activación de la IL-2.¹⁶⁶ Tanto la ciclosporina como el FK506 inhiben a la calcineurina. En consecuencia, se inhibe la transducción de señales dependientes de calcio y se evita la transcripción del ARN mensajero (ARNm) para citocinas, con lo que se inhibe la activación de linfocitos, la expansión clonal y el desarrollo de células T citotóxicas. Los eventos posteriores a la activación genética no parecen afectarse por la ciclosporina o el FK506.^{166,167}

Mientras que la ciclosporina se une a la proteína del receptor intracelular ciclofilina, el FK506 se une a la proteína fijadora FK, otra inmunofilina. Tanto el complejo FK506/proteína fijadora FK como el complejo ciclosporina/ciclofilina inhiben la calcineurina, afectando la transcripción genética de las citocinas.¹⁶⁵

El desarrollo clínico inicial del FK506 se enfocó a la prevención primaria y rescate en pacientes con trasplante hepático. Sin embargo, estudios posteriores sugieren que puede ser útil en el trasplante renal. Este agente también ha sido empleado para rescatar algunos trasplantes renales en los que la ciclosporina ha fallado.^{154,166,168}

Debido a que la inhibición de la calcineurina es el modo común de acción biológica de la ciclosporina y el FK506, no es sorprendente que se superpongan las toxicidades de estos medicamentos. Es común observar nefrotoxicidad en pacientes tratados con FK506 o ciclosporina. La neurotoxicidad, en especial alucinaciones, parecen más comunes con el FK506 que con la ciclosporina. El hirsutismo y los fibroadenomas mamarios se observan solo en pacientes que reciben ciclosporina, y la hipertensión también es más frecuente en este grupo. Sin embargo, ciertos efectos adversos de la ciclosporina y del FK506 parecen ser únicos a cada medicamento [ver tabla 2].¹⁶⁵

Tabla 2 Toxicidad de la ciclosporina A y del FK506		
	Ciclosporina A	FK506
Nefrotoxicidad	+++	++
Neurotoxicidad	+	++
Hipertensión	+++	+
Fibroadenomas (mama)	+	0
Diabetogenicidad	+++	+
Hirsutismo	+++	0
Hiperplasia gingival	++	0

El sirolimus es otro antibiótico macrólido nuevo, con propiedades inmunosupresoras semejantes a las del FK506. El sirolimus se une a la misma inmunofilina que el FK506, pero también se une a una proteína blanco que causa la activación de enzimas que controlan la transición de la fase G₁ a S en el ciclo celular.^{166,169} Mientras que la ciclosporina y el FK506 inhiben la producción de IL-2, el sirolimus actúa más allá de ese punto en la vía de señales e inhibe las respuestas de proliferación linfocitaria, reduciendo la expansión clonal de células tanto T como B.¹⁶⁶ Se han completado ya estudios de fase II, que sugieren que el sirolimus puede usarse en conjunto con la ciclosporina. Sin embargo, este medicamento parece ser antagonista del FK506.^{167,170} Aún no se determina el papel final del sirolimus en el

armamentario inmunosupresor.

El micofenolato mofetil es un nuevo inmunosupresor que recién se autorizó para su uso en pacientes con trasplantes.¹⁷¹⁻¹⁷³ Este compuesto se convierte en vivo en ácido micofenólico, un inhibidor no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa. El ácido micofenólico es el responsable de la conversión de monofosfato de inosina a monofosfato de guanosina (GMP), que se requiere para la producción de ácidos nucleicos y en otros pasos cruciales de la activación celular. Los linfocitos requieren de la síntesis de novo de GMP; por lo tanto, el ácido micofenólico inhibe en forma significativa la función celular T y B. Debido a que la mayoría de las otras células poseen una vía de salvamento que les permite la resíntesis de los derivados de guanina, las células que no son linfocitos son relativamente resistentes a la acción del ácido micofenólico.^{154,171}

Varios estudios en receptores de trasplante renal han empleado el micofenolato mofetil.^{171,172} Ya sea que se emplee como tratamiento inicial o de salvamento, la incidencia y severidad del rechazo agudo y la necesidad de tratamiento antirechazo adicional se ha reducido en forma significativa en los pacientes que reciben este compuesto.^{172,173} Los efectos adversos principales del fármaco son neutropenia e intolerancia gastrointestinal a dosis altas. Aunque la incidencia general de infección no parece estar aumentada, sí parece existir un ligero incremento en la infección por citomegalovirus. La ocurrencia de linfomas y neoplasias parece estar ligeramente aumentada, lo que refleja la potencia inmunosupresora de este fármaco. Aunque la dosis apropiada y el uso de este agente no se han definido aún, al parecer 2 g/día es una dosis segura y eficaz, siendo las dosis altas más eficaces pero también más tóxicas. Aún no se ha determinado si el micofenolato mofetil debe usarse para inmunosupresión a corto plazo para evitar el rechazo agudo temprano o como agente inmunosupresor de mantenimiento.¹⁷¹

TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

Esteroides

Existen varios esquemas para el tratamiento del rechazo agudo, que suele manifestarse por fiebre, dolor o edema del injerto, disminución del volumen urinario o elevación en las concentraciones del BUN y la creatinina. En la muestra de la biopsia se observan infiltrados de células inflamatorias.

La administración de pulsos de esteroides en dosis altas (500 mg a 1 g de metilprednisolona I.V. durante tres días consecutivos) constituye el tratamiento de elección en el rechazo celular agudo. Todos los demás protocolos antirrechazo se han comparado con este esquema.¹⁷⁴

Los esteroides controlan el rechazo al bloquear la liberación de linfocinas de los macrófagos

y de los linfocitos activados, lo cual inhibe la proliferación de células T estimulada por antígenos. Los esteroides inhiben de manera específica la liberación de IL-1, que a su vez disminuye la producción de IL-2.¹⁷⁴

El principal problema relacionado con el tratamiento con pulsos de esteroides en dosis altas es la inmunosupresión adicional y el aumento en la predisposición a infecciones. Otras complicaciones potenciales incluyen hiperglucemia, hipertensión arterial, necrosis avascular, úlcera péptica y trastornos psiquiátricos.

La elevación de la creatinina que ocurre en término de 10 días a dos semanas después del trasplante por lo general es tratada con un pulso de metilprednisolona de 500 mg y la disminución en la dosis de ciclosporina, sobre todo cuando hay manifestaciones clínicas de toxicidad por este fármaco, como hipercalemia, hipertensión arterial o un aumento mínimo en la concentración de ciclosporina, demostrado por radioinmunoanálisis. Sin embargo, la elevación persistente en la concentración de creatinina justifica la realización de biopsia del aloinjerto renal para evaluar con más precisión la etiología de la disfunción renal; los resultados de la biopsia a menudo sugieren tratamientos alternativos que tienen una actividad antirrechazo más específica y, al mismo tiempo, reducen al mínimo la dosis de esteroides.¹⁷⁴

Suero antilinfocitos

Los anticuerpos policlonales anticélulas T, como la globulina antilinfocítica (GAL) y la globulina antitimocítica (GAT), han sido utilizados en forma satisfactoria como agentes inmunosupresores potentes en el tratamiento del rechazo agudo¹⁷⁴ y en el tratamiento profiláctico para prevenir el rechazo.¹⁵⁵

Estas preparaciones deben administrarse por vía intravenosa a través de un catéter central. Aunque las reacciones anafilácticas ocurren en muy raras ocasiones, las reacciones alérgicas (v.gr., fiebre con calosfríos y mialgias) son frecuentes, y por lo general es necesaria la administración previa de esteroides, antihistamínicos y acetaminofén. Se ha informado del desarrollo de anemia hemolítica, trombocitopenia y enfermedad del suero con la administración de anticuerpos policlonales antilinfocitos.

Los sueros antilinfocitos son preparaciones obtenidas de varios animales, por lo que cada lote de antisuero tiene una potencia y una toxicidad diferentes. Además, no existen pruebas in vitro seguras para evaluar el efecto inmunosupresor potencial de los sueros policlonales.

La determinación inmunológica de las concentraciones de células T en sangre periférica ha resultado muy útil en la vigilancia de los pacientes que reciben GAT como tratamiento primario en el rechazo del aloinjerto. La disminución en la concentración de células T a menos del 10 por ciento del valor determinado antes del tratamiento correlaciona bien con

la mejoría en la función del aloinjerto. La dosis habitual de GAT varía de 10 a 15 mg/kg de peso corporal/día y se administra durante siete a 10 días consecutivos.¹⁷⁴

Los estudios acerca de la administración de sueros antilinfocitos en combinación con ciclosporina muestran una incidencia inaceptable de neoplasias y de infecciones virales y por gérmenes oportunistas; por lo tanto, en la institución de los autores se omitió la ciclosporina y se redujo la dosis de azatioprina durante el tratamiento con GAT.¹⁷⁵

Anticuerpos monoclonales

La aplicación de la tecnología de hibridomas ha dado como resultado la producción de anticuerpos monoclonales antilinfocitos puros en grandes cantidades. El tratamiento con anticuerpos monoclonales tiene muchas ventajas sobre los sueros policlonales, incluyendo la especificidad definida y precisa, la variabilidad mínima de un lote a otro y la posibilidad de administrar una cantidad mucho menor de proteínas extrañas.¹⁷⁶

El anticuerpo monoclonal OKT3 es el único anticuerpo disponible en el comercio que ha demostrado eficacia en el rechazo agudo. Ha sido administrado en pacientes que reciben prednisona, azatioprina o prednisona y ciclosporina.^{174,176,177} El OKT3 reacciona de manera específica con la estructura de reconocimiento del antígeno CD3 de las células T humanas y bloquea la función efectora de las células T que intervienen en el rechazo del aloinjerto.¹⁷⁴ Debido a que reacciona solo con T3, el OKT3 tienen especificidad absoluta para los timocitos y las células T maduras.

La mayoría de las reacciones ocurren después de la administración de la primera dosis. Se han observado una serie de efectos colaterales, incluyendo calosfríos, fiebre, náusea, vómito, diarrea, exantema, prurito, cefalea y fotofobia.^{174,178} Los episodios de edema pulmonar agudo que ponen en peligro la vida han sido de mayor importancia. Estos episodios ocurrieron en pacientes trasplantados con oliguria que tuvieron un aumento importante de peso en la semana previa a la administración del fármaco. Los pacientes con función ventricular izquierda ligeramente compensada antes del tratamiento con OKT3 pueden desarrollar insuficiencia ventricular franca durante el síndrome agudo. Es obligatorio tomar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con OKT3. Cuando el paciente tiene sobrecarga de líquidos y oliguria, deberá realizarse diálisis antes de comenzar con la administración del OKT3 para evitar la descompensación cardíaca.

Las dos limitaciones principales del tratamiento con OKT3 con los episodios de rechazo subsecuentes, que se presentan hasta en el 50 por ciento de los pacientes a pesar del tratamiento, y el desarrollo de anticuerpos antimurino, que en algunos casos impide el segundo ciclo de tratamiento con OKT3. Se ha observado una incidencia elevada de trastornos linfoproliferativos (i.e., linfomas relacionados con el VEB) en pacientes con trasplantes cardíacos tratados con OKT3.¹⁷⁹ Al igual que en el tratamiento con GAT (ver

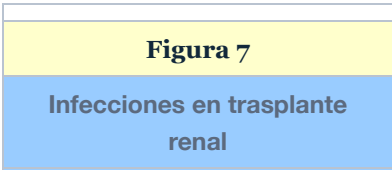
antes), este hallazgo preocupante ocurrió en pacientes con inmunosupresión muy importante (i.e., en aquéllos que recibían azatioprina, ciclosporina y prednisona). Es una norma de la institución de los autores omitir o disminuir en forma notable la dosis de ciclosporina durante el tratamiento con OKT3.¹⁷⁶

Los estudios realizados en animales y las primeras investigaciones en humanos indican que otro anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-2 pueden prevenir con eficacia el rechazo de los aloinjertos renales.¹⁸⁰⁻¹⁸² A diferencia del anticuerpo OKT3, este anticuerpo monoclonal reacciona de manera específica solo con las células T activadas, respetando de esta forma a las células T que no participan en la respuesta de rechazo. El anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-2 parece producir menos efectos colaterales que la globulina antitimocítica de conejo.¹⁸² Esta información es preliminar y es necesario efectuar estudios adicionales.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

La principal causa de muerte en el paciente con trasplante son las infecciones. Las cardiopatías, la insuficiencia hepática y las enfermedades malignas, sobre todo el carcinoma de células epidermoides y el linfoma, adquieren mayor importancia cinco años después del trasplante.^{183,184}

Las infecciones ocurren durante tres periodos distintos [ver figura 7].¹²⁴ En el primer mes después del trasplante, los pacientes suelen sufrir dos tipos de infecciones: las infecciones adquiridas por transfusiones antes del trasplante, como la hepatitis B y la hepatitis C, y las infecciones posoperatorias típicas, como la neumonía por aspiración, las infecciones de las heridas o la sepsis relacionada con el catéter. Las infecciones por microorganismos oportunistas son poco frecuentes durante este periodo; su presencia indica un riesgo nosocomial muy importante. Se han notificado epidemias de aspergilosis invasora, Enfermedad de los Legionarios y neumonía por gram negativos (causadas por la dispersión de estos microorganismos en forma de aerosol dentro del hospital), en los pacientes con trasplante durante el primer mes de evolución.¹²⁴



El segundo periodo de infecciones ocurre entre el primero y el sexto mes después del trasplante. Durante este periodo el paciente tiene el riesgo más alto de desarrollar infecciones por oportunistas, ya que el grado y la duración del tratamiento inmunosupresor han producido un efecto muy importante en las defensas del huésped. La inmunosupresión

y el rechazo ocasionan la aparición de herpesvirus, sobre todo citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr. Estos virus deprimen de manera notable las defensas del huésped, aumentando el estado neto de inmunosupresión. Las infecciones causadas por patógenos oportunistas como *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes* y diversos hongos ocurren en forma característica en este periodo.

Durante este periodo también ocurren infecciones del aparato urinario, que producen una incidencia alta de pielonefritis del trasplante y bacteremia. El tratamiento profiláctico con trimetoprim (en dosis de 160 mg) y sulfametoxazol (en dosis de 800 mg), disminuye la incidencia de formas incipientes y graves de infecciones del aparato urinario por gram negativos del 34 por ciento hasta casi el cero por ciento; el tratamiento comienza cuando se retira la sonda de Foley y continúa durante cuatro a seis meses.^{124,185} En pacientes alérgicos a la sulfonamida puede administrarse trimetoprim o la ciprofloxacina sin dificultad.

El tercer periodo de infecciones comienza seis meses después del trasplante. Las complicaciones comunes durante este periodo son las siguientes:

1. Complicaciones ocasionadas por infecciones virales crónicas que han progresado por el estado de inmunosupresión, por ejemplo: coriorretinitis por CMV, hepatitis B progresiva, carcinoma hepatocelular por hepatitis B o enfermedades linfoproliferativas relacionadas con el VEB.
2. Infecciones semejantes a las observadas en la comunidad. Estas enfermedades se observan con mayor frecuencia en pacientes con inmunosupresión mínima y función renal satisfactoria.
3. Infecciones por oportunistas, que por lo general ocurren en pacientes con pobre función del aloinjerto e inmunosupresión excesiva.

En la actualidad el rechazo y las infecciones son consideradas como parte del mismo problema. Cualquier medida que permita la disminución del tratamiento inmunosupresor estará relacionada con una incidencia menor de infecciones. Por otra parte, los métodos que disminuyen la incidencia de infecciones permiten el uso de una inmunosupresión más intensiva. Se han hecho considerables adelantos para prevenir las infecciones que se originan de complicaciones técnicas y los riesgos nosocomiales de mayor importancia. Por ejemplo, la incidencia de aspergilosis disminuyó en forma notable con la instalación de unidades de filtración de partículas de aire de alta eficacia (HEPA, por sus siglas en inglés, n. del t.). La disponibilidad del aciclovir ha producido mejoría sintomática en pacientes con infección activa por virus herpes simple. El uso profiláctico de fármacos antimicóticos como la nistatina y el clotrimazol ha evitado el desarrollo excesivo de *Candida* en la orofaringe y en el tubo digestivo en pacientes que reciben dosis altas de inmunosupresores y agentes antimicrobianos. El reto actual es el desarrollo de métodos para el tratamiento de las

infecciones por CMV y hongos.

Bibliografía

- 1. Keshaviah P: Technology and application of hemodialysis. The Principles and Practice of Nephrology , 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 654**
- 2. Van Stone JC, Daugirdas JT, Hemodialysis: physiologic principles. Handbook of Dialysis, 2nd ed. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 13**
- 3. Schulman G, Hakim RM: Complications of hemodialysis. The Principles and Practice of Nephrology , 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S,Eds. MosbyYear-Book, St. Louis, 1995, p 673**
- 4. Schwab S: Hemodialysis vascular access. The Principles and Practice of Nephrology, 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 683**
- 5. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, et al: Chronic hemodialysis using venipuncture and surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 275:1089, 1966**
- 6. Cole JJ, Hickman RO, Dennis MB Jr, et al: Introductory address: permanent circulatory access, past, present, and future. Access Surgery .Kootstra G, Jörning PJ, Eds. George A. Bogden & Son, Ridgewood, NJ, 1983, p 1**
- 7. Bergstrom J: Hemodialysis: Does the membrane matter? Seminars in Dialysis 2:7, 1988**
- 8. Kaufman AM, Godmere RO, Levin NW: Dialysis reuse. Handbook of Dialysis, 2nd ed. Daugirdas JT , Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 137**
- 9. Hakim RM: Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility (editorial). Kidney Int 44:484, 1993**

- 10. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med 331:1338, 1994**
- 11. Hakim RM, Tolkoff-Rubin N, Himmelfarb J, et al: A multicenter comparison of biocompatible and bioincompatible membranes in the treatment of acute renal failure. J Am Soc Nephrol 5:394, 1994**
- 12. Schiff H, Lang SM, König A, et al: Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. Lancet 344:570, 1994**
- 13. Carvana RJ, Keep DM: Anticoagulation. Handbook of Dialysis, 2nd ed. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 121**
- 14. Swartz RD, Port FK: Preventing hemorrhage in high risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. Kidney Int 16:513, 1979**
- 15. Zusman RM, Rubin RH, Cato AE, et al: Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole anti-thrombotic agent. N Engl J Med 304:934, 1981**
- 16. Pinnick RV, Weigmann TB, Diederich DA: Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. N Engl J Med 308:258, 1983**
- 17. Caruana RJ: Heparin free dialysis: comparative data and results in high risk patients. Kidney Int 31:1351, 1987**
- 18. Ward M, Mehta R: Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. Kidney Int 43(S41):S237, 1993**
- 19. Weiner MW: Acetate metabolism during hemodialysis. Artif Organs 6:370, 1982**
- 20. Hampl H, Klopp H, Wolfgruber M, et al: Advantages of bicarbonate hemodialysis. Artif Organs 6:410, 1982**

- 21.** Man NK, Fournier G, Thireau P, et al: Effect of bicarbonate-containing dialysate on chronic hemodialysis patients: a comparative study. *Artif Organs* 6:421, 1982
- 22.** Kirkendol PL, Devia CJ, Bower JD, et al. A comparison of the cardiovascular effects of sodium acetate, sodium bicarbonate and other potential sources of fixed base in hemodialysate solutions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:399, 1977
- 23.** Leenen FH, Buda AJ, Smith DL, et al: Hemodynamic changes during acetate and bicarbonate hemodialysis. *Artif Organs* 8:411, 1984
- 24.** Uldall PR, Kennedy I, Craske H, et al: A double-blind controlled trial of acetate versus bicarbonate dialysate. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 10:220, 1980
- 25.** Graefe U, Milutinovich J, Follette WC, et al: Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann Intern Med* 88:332, 1978
- 26.** Bregman H, Daugirdas JJ, Ing TS: Complications during hemodialysis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 149
- 27.** Winchester JF: Use of dialysis and hemoperfusion in treatment of poisoning. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT , Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 553
- 28.** Friedman EA, Londin AP: Outcome and complications of chronic hemodialysis. *Diseases of the Kidney*, 5th ed. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1992, p 3069
- 29.** Fraser CL, Arieff AI: Nervous system manifestations of renal failure. *Diseases of the Kidney*, 5th ed., Vol 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1992, p 2789
- 30.** Arieff AI, Massry SG, Barrientos A, et al: Brain water and electrolyte metabolism in uremia: effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney Int* 4:177, 1973

- 31.** Arieff AI, Guisado R, Massry SG, et al: Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis. J Clin Invest 58:306, 1976
- 32.** Rodrigo F, Shideman J, McHugh R, et al: Osmolality changes during hemodialysis: natural history, clinical correlations, and influence of dialysate glucose and intravenous mannitol. Ann Intern Med 86:554, 1977
- 33.** Daugirdas J: Preventing and managing hypotension. Seminars in Dialysis 7:276, 1994
- 34.** Keshaviah P, Shapiro FL: A critical examination of dialysis-induced hypotension. Am J Kidney Dis 2:290, 1982
- 35.** Blagg CR: Acute complications associated with hemodialysis. Replacement of Renal Function by Dialysis, 2nd ed. Drukker W, Parsons FM, Maher JF, Eds. Martinus Nijhoff, Boston, 1989, p 750
- 36.** Said R, Quintanilla A, Levin N, et al: Acute hemolysis due to profound hypo-osmolality: a complication of hemodialysis. Journal of Dialysis 1:447, 1977
- 37.** Fortner RW, Nowakowski A, Carter CB, et al: Death due to overheated dialysate during dialysis. Ann Intern Med 73:443, 1970
- 38.** Bommer J, Ritz E: Water quality: a neglected problem in hemodialysis. Nephron 46:1, 1987
- 39.** Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. Kidney Int 35:134, 1989
- 40.** Stivelman J: Optimization of iron therapy in hemodialysis patients treated with r-HuEPO. Seminars in Dialysis 7:288, 1994
- 41.** Macdougall IC: Monitoring of iron status and iron supplementation in patients treated with erythropoietin. Curr Opin Nephrol Hypertens 3:620, 1994

- 42.** Manzler AD, Schreiner A W: Copper-induced acute hemolytic anemia: a new complication of hemodialysis. Ann Intern Med 73:409, 1970
- 43.** Kjellstrand CM, Eaton JW , Yawata Y, et al: Hemodialysis in dialyzed patients caused by chloramines. Nephron 13:427, 1974
- 44.** Neilan BA, Ehlers SM, Kolpin CF, et al: Prevention of chloramine-induced hemolysis in dialyzed patients. Clin Nephrol 10:105, 1978
- 45.** Orringer EP, Mattern WD: Formaldehyde-induced hemolysis during chronic hemodialysis. N Engl J Med 294:1416, 1976
- 46.** Donbrowski J, Kelvin K, Burnatowska-Hledin M, et al: Microcytic anemia and aluminum toxicity. Kidney Int 27:128, 1985
- 47.** Eschbach JW , Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). Kidney Int 28:1, 1985
- 48.** Watson AJ: Adverse effects of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients. Semin Nephrol 9:30, 1989
- 49.** Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic hemodialysis. Lancet 2:1175, 1986
- 50.** Eschbach JW , Egrie JC, Downing MR, et al: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med 316:73, 1987
- 51.** Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. Ann Intern Med 111:992, 1989
- 52.** Nissenson AR, Nimer SD, Wolcott DL: Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology , clinical efficacy, and nervous system effects. Ann Intern Med 114:402. 1991

- 53. Moia M, Mannucci PM, Vizzoto L, et al: Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. Lancet 2:1227, 1987**
- 54. Delano BG: What will be the impact of erythropoietin on chronic dialysis. Seminars in Dialysis 2:81, 1989**
- 55. Lundin P A: Quality of life: subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy. Semin Nephrol 9:22, 1989**
- 56. Wolcott DL, Schweitzer S, March JT , et al: Recombinant erythropoietin improves cognitive function and quality of life of chronic hemodialysis patients. Kidney Int 33:248, 1988**
- 57. Nissenson AR, Marsh JT, Brown WS, et al: Recombinant erythropoietin improves brain function in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 33:238, 1988**
- 58. Delano BG, Lundin P, Galonsky R, et al: Dialyzer urea and creatinine clearance not significantly changed in rHuEpO treated maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 33:219, 1988**
- 59. Stivelman JC, Van Wyck DB, Kirlin LF, et al: Use of recombinant erythropoietin. rHuEpO with high flux dialysis does not worsen azotemia or shorten access survival. Kidney Int 33:239, 1988**
- 60. Casati S, Passerini P, Campise MR, et al: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. Br Med J 295:1017, 1987**
- 61. Whitaker W: Some effects of severe chronic anaemia on the circulatory system. QJ Med 25:175, 1956**
- 62. Raine AE: Hypertension, blood viscosity , and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. Lancet 1:97, 1988**
- 63. Ogden DA: What will be the impact of erythropoietin on chronic dialysis. Seminars in Dialysis 2:80, 1989**

- 64. Acchiardo S: What will be the impact of erythropoietin on chronic dialysis. Seminars in Dialysis 2:78, 1989**
- 65. McCarthy J: Erosive spondyloarthropathy in dialysis patients. Seminars in Dialysis 2:4, 1988**
- 66. Kleinman KS, Coburn JW: Amyloid syndromes associated with hemodialysis. Kidney Int 35:567, 1989**
- 67. Alfrey AC: Aluminum intoxication (editorial). N Engl J Med 310:1113, 1984**
- 68. Alfrey AC: Phosphate, aluminum, and other elements in chronic renal disease. Diseases of the Kidney , 5th ed. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1991 p 3153**
- 69. Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC: Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. N Engl J Med 296:1389, 1977**
- 70. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. N Engl J Med 294:184, 1976**
- 71. Andress DL, Nebeker HG, Ott SM, et al: Bone histologic response to deferoxamine in aluminum-related bone disease. Kidney Int 31:1344, 1987**
- 72. Wills MR, Savory J: Aluminum poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. Lancet 2:29, 1983**
- 73. Short AI, Winney RJ, Robson JS: Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. Proc Eur Dial Transplant Assoc 17:226, 1980**
- 74. O'Hare JA, Murnaghan DJ: Reversal of aluminum-induced hemodialysis anemia by low-aluminum dialysate. N Engl J Med 306:654, 1982**

75. DeBroc ME, D'Haese PC, VanderVyver FL: Aluminum toxicity. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1988, p 397
76. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM: Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. Ann Intern Med 101:775, 1984
77. Coburn JW , Salusky IB: Control of serum phosphorus in uremia (editorial). N Engl J Med 320:1140, 1989
78. Milliner DS, Hercz G, Miller JH, et al: Clearance of aluminum by hemodialysis: effect of desferrioxamine. Kidney Int 29(suppl):SI00, 1986
79. Delmez J, Weerts C, Lewis-Finch J, et al: Accelerated removal of deferoxamine mesylate-chelated aluminum by charcoal hemoperfusion in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 13:308, 1989
80. Felsenfeld A, Rodriguez M, Coleman M, et al: Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum-associated bone disease. Kidney Int 35:1371, 1989
81. Sherrard DJ, Andress DL. Renal osteodystrophy of chronic renal failure. Diseases of the Kidney, 4th ed. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1988, p 3035
82. Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, et al: The use of deferoxamine in the management of aluminum accumulation in bone in patients with renal failure. N Engl J Med 311:140, 1984
83. Windus DW, Stokes TJ, Julian BA, et al: Fatal *Rhizopus* infections in hemodialysis patients receiving deferoxamine. Ann Intern Med 107:678, 1987
84. Boelgaert JR, van Roost GF, Vergauwe PL, et al: The role of desferrioxamine in dialysis-associated mucormycosis: report of three cases and review of the literature. Clin Nephrol 29:261, 1988
85. Sombolos K, Kalekou H, Barboutis K, et al: Fatal phycomycosis in a hemodialyzed patient receiving deferoxamine. Nephron 49:169, 1988

- 86.** Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG: Modeling success or failure of dialysis therapy: the National Cooperative Dialysis study. *Kidney Int* 23(suppl):S101, 1983
- 87.** Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 28:526, 1985
- 88.** Goldstein M, Tindal KK, Levin A;stinebaugh BJ: Adequacy of hemodialysis: assessment and achievement. *The Principles and Practice of Nephrology* , 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 749
- 89.** Held PJ, Levin NW , Bovbjerg RR, et al: Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA* 265:871, 1991
- 90.** Berger EE, Lowrie EG: Mortality and the length of dialysis. *JAMA* 265:909, 1991
- 91.** Gotch FA, Yarian S, Keen M: A kinetic survey of US hemodialysis prescriptions. *Am J Kidney Dis* 15:511, 1990
- 92.** Basile C, Casino F, Lopez T: Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in a simple and accurate way. *Am J Kidney Dis* 15:40, 1990
- 93.** Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329:1001, 1993
- 94.** Morbidity and Mortality of Dialysis. NIH Consensus Statement Vol 11, No 2, Nov 1-3, 1993
- 95.** Lowrie EG, Huang WH, Lew NL: Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 26:220, 1995
- 96.** US Renal Data System 1995: Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 26 (suppl 2):4, 1995

- 97.** Evans RW, Manninen DL, Garrison LP Jr, et al: The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 312:553, 1985
- 98.** Eisewald K: Mismanaged care: the perils of dialysis (pts 1 through 3). *New York Times*, Vol CXLV:1, December 4,5,6, 1995
- 99.** Levinsky NG, Rettig RA: The Medicare end-stage renal disease program: a report from the Institute of Medicine. *N Engl J Med* 324:1143, 1991
- 100.** Burkart JM, Nolph KD: Peritoneal dialysis. *Brenner and Rector's The Kidney*, 5th ed, Vol 2. Brenner BM, Ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, p 2507
- 101.** Khanna R, Oreopoulos DG: Peritoneal dialysis. *Diseases of the Kidney*, 5th ed., Vol. 3. Schrier RW, Gottschalk CW, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1992, p 2969
- 102.** Burkart JM: Adequacy of peritoneal dialysis: Where are we going? *Blood Purif* 13:180, 1995
- 103.** Churchill D: Adequacy of peritoneal dialysis: *Kidney Int* 46 (suppl 48):S-2, 1994
- 104.** Maiorca R, Vonesh E, Cancarini GC: A six-year comparison of patient and technique survivals in CAPD and hemodialysis. *Kidney Int* 34:518, 1988
- 105.** Keane WF , Everett ED, Golper T, et al: Peritoneal dialysis-related peritonitis: treatment recommendations, 1993 update, *Perit Dial Int* 13:14, 1993
- 106.** Churchill DN: CAPD peritonitis: a critical appraisal of prophylactic strategies. *Seminars in Dialysis* 4:94, 1991
- 107.** Leehey DJ, Gandhi VC, Daugirdas JT: Peritonitis, *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS, Eds, Little, Brown & Co, Boston, 1994, p 338

- 108.** Holley JL, Moss AH: A prospective evaluation of blood culture versus standard plate techniques for diagnosing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 13:184, 1989
- 109.** Vas S: Therapy of candida peritonitis in CAPD. *Seminars in Dialysis* 2:190, 1989
- 110.** Johnson RJ, Ramsey PG, Gallagher N, et al: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: incidence, clinical features, and prognosis. *Am J Nephrol* 5:169, 1985
- 111.** Struijk DG, Krediet RT, Boeschoten EW, et al: Antifungal treatment of *Candida* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, *Am J Kidney Dis* 9:66, 1987
- 112.** Levine J, Bernard DB, Idelson BA, et al: Fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis: successful treatment with fluconazole, a new orally active antifungal agent, *Am J Med* 86:825, 1989
- 113.** Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al: The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol* 6:1, 1995
- 114.** McKay DB, Milford EL, Sayegh MH: Clinical aspects of renal transplantation. Brenner BM, Ed, Brenner and Rector's *The Kidney*, 5th ed., Vol 2. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 2602
- 115.** Rovelli M, Palmer D, Vossler E, et al: Noncompliance in organ transplant recipients. XII International Congress of the Transplantation Society, Book II, 1988, p 128
- 116.** Surman OS: Psychiatric aspects of organ transplantation. *Am J Psychiatry* 146:972, 1989
- 117.** Delmonico FL, Cosimi AB, Russell PS: Renal transplantation in the older age group. *Arch Surg* 110:1107, 1975
- 118.** Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 34:237, 1982

- 119.** Mathew TH: Recurrence of disease following renal transplantation, *Am J Kidney Dis* 12:85, 1988
- 120.** Dantal J, Giral M, Hoormant M, et al: Glomerulonephritis recurrences after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4:146, 1995
- 121.** Amend WJ Jr, Vincenti F, Feduska NJ, et al: Recurrent systemic lupus erythematosus involving renal allografts, *Ann Intern Med* 94:444, 1981
- 122.** Bumgardner GL, Mauer SM, Payne W, et al: Single-center 1-15-year results of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplantation* 46:703, 1988
- 123.** Vincenti F, Biava C, Tomlanovitch S, et al: Inability of cyclosporine to completely prevent the recurrence of focal glomerulosclerosis after kidney transplantation, *Transplantation* 47:595, 1989
- 124.** Rubin RH: Infection in the organ transplant recipient, *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. Rubin RH, Young LS, Eds. Plenum Publishing Corp, New York, 1994, p 629
- 125.** Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al: Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 123:18, 1995
- 126.** Perkins DL, Carpenter CB: Immunobiology of transplantation, *Brenner and Rector's The Kidney*, 5th ed., Vol 2. Brenner BM, Ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, p. 2576
- 127.** Strom TB, Tilney NL: Immunobiology and immunopharmacology of graft rejection. *Diseases of the Kidney*, 5th ed., Vol 3, Schrier RW, Gottschalk CW, Eds, Little, Brown & Co, Boston, 1992, p 2879
- 128.** Colombe BW, Garovoy MR: Clinical histocompatibility testing. *Contemporary Issues in Nephrology*. Milford EL, Brenner BM, Stein JH, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1989, p 21

- 129.** Cats S, Terasaki P, Perdue S, et al: Effect of HLA typing and transfusions on cyclosporine-treated renal allograft recipients (letter), *N Engl J Med* 311:675, 1984
- 130.** Opelz G: Effect of HLA matching in 10,000 cyclosporine-treated cadaver kidney transplants, *Transplant Proc* 19:641, 1987
- 131.** Takiff H, Cook DJ, Himaya Ns, et al: Dominant effect of histocompatibility on ten-year kidney transplant survival, *Transplantation* 45:410, 1988
- 132.** Jones J, Payne WD, Matas AJ: The living donor-risks, benefits, and related concerns. *Transplant Rev* 7:115, 1993
- 133.** Anderson CF, Velosa JA, Frohnert PP, et al: The risks of unilateral nephrectomy: status of kidney donors 10 to 20 years postoperatively. *Mayo Clin Proc* 60:367, 1985
- 134.** Talseth T, Fauchald P, Skrede S, et al: Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. *Kidney Int* 29:1072, 1986
- 135.** Levey AS, Hou S, Bush HL Jr: Kidney transplantation from unrelated living donors: time to reclaim a discarded opportunity. *N Engl J Med* 314:914, 1986
- 136.** Terasaki PI, Cecka M, Gjertson DW, et al: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 333:333, 1995
- 137.** Light JA, Metz S, Oddenino K, et al: Donor-specific transfusion with diminished sensitization. *Transplantation* 34:352, 1982
- 138.** Anderson CB, Jendrisak MD, Flye MW, et al: Renal allograft recipient immunomodulation by concomitant immunosuppression and donor-specific transfusions. *Transplant Proc* 20:1074, 1988
- 139.** Suthanthiran M, Strom TB: Renal transplantation. *N Engl J Med* 331:365, 1994

- 140.** Helderman JH: Principles and practices of renal transplant rejection. *The Principles and Practice of Nephrology*, 2nd ed. Jacobson H, Striker K, Klahr S, Eds. Mosby Year-Book, St. Louis, 1995, p 811
- 141.** Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:1725, 1989
- 142.** Calne RY, White DJ, Thiru S, et al: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2:1323, 1978
- 143.** Cyclosporin A as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors: preliminary results of a European multicentre trial. *Lancet* 2:57, 1982
- 144.** A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809, 1983
- 145.** Hall BM, Tiller DJ, Hardie I, et al: Comparison of three immunosuppressive regimens in cadaver renal transplantation: long-term cyclosporine, short-term cyclosporine followed by azathioprine and prednisolone, and azathioprine and prednisolone without cyclosporine. *N Engl J Med* 318:1499, 1988
- 146.** Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, et al: Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 101:667, 1984
- 147.** Merion RM, White DJ, Thiru S. Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 310:148, 1984
- 148.** Showstack J, Katz P, Amend W, et al: The effect of cyclosporine on the use of hospital resources for kidney transplantation. *N Engl J Med* 321:1086, 1989
- 149.** Kahan BD, Grevel J: Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 46:631, 1988

- 150.** Jensen CWB, Flechner SM, Van Buren CT, et al: Exacerbation of cyclosporine toxicity by concomitant administration of erythromycin *Transplantation* 43:263, 1987
- 151.** East C, Alivizatos PA, Grundy SM, et al: Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation (letter). *N Engl J Med* 381:47, 1988
- 152.** Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, et al: Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin (letter). *N Engl J Med* 318:46, 1988
- 153.** Thompson JF , Chalmers DHK, Hunnisett AGW, et al: Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* 36:204, 1983
- 154.** Keown P: New options in pharmacologic immunosuppression. *Transplantation* 11:1, 1995
- 155.** Sommer BG, Henry M, Ferguson RM: Sequential antilymphoblast globulin and cyclosporine for renal transplantation. *Transplantation* 43:85, 1987
- 156.** Opelz G: Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. *Transplantation* 60:1220, 1995
- 157.** Shulman H, Striker G, Deeg HJ, et al: Nephrotoxicity of cyclosporin A after allograft marrow transplantation: glomerular thromboses and tubular injury .*N Engl J Med* 305:1392, 1981
- 158.** Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM, et al: De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *surgery* 98:54, 1985
- 159.** Myers BD, Rose J, Newton L, et al: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699, 1984
- 160.** Palestine AG, Austin HA 3rd, Balow JE, et al: Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 314:1293, 1986

- 161.** Pericao N, Dadan J, Remuzzi G: Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1:76, 1990
- 162.** Beveridge T, Krupp P, McKibbin C: Lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine therapy (letter). *Lancet* 1:788, 1984
- 163.** Penn I: Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantation* 43:32, 1987
- 164.** Hanto DW, Gajl-Peczaiska KJ, Frizzera G, et al: Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation. Clinical, pathologic, and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg* 198:356, 1983
- 165.** Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1:583, 1984
- 166.** Bierer BE: Immunosuppressive agents targeting T-cell activation pathways. *Recent Developments in Transplantation Medicine: Vol. I. New Immunosuppressive Drugs*. Przepiorka D, Sollinger H, Eds. Physicians & Scientists Publishing Co, Glenview, Illinois, 1994, p 9
- 167.** Halloran PF: Aspects of allograft rejection: IV. Evaluation of new pharmacologic agents for prevention of allograft rejection. *Transplant Rev* 9:138, 1995
- 168.** Przepiorka D: Tacrolimus: preclinical and clinical experience. *Recent Developments in Transplantation Medicine: Vol. I. New Immunosuppressive Drugs*. Przepiorka D, Sollinger H, Eds. Physicians & Scientists Publishing Co, Glenview, Illinois, 1994, p 29
- 169.** Gjertson DW; Cecka JM, Terasaki PI: The relative effects of FK506 and cyclosporine on short- and long-term kidney allograft survival. *Transplantation* 60:1384, 1995
- 170.** Morris RE: Rapamycin. *Recent Developments in Transplantation Medicine: Vol. I. New Immunosuppressive Drugs*. Przepiorka D, Sollinger H, Eds. Physicians & Scientists Publishing Co. Glenview, Illinois, 1994. p 51

- 171.** Young CJ, Sollinger H: Mycophenolate mofetil (RS-61443). Recent Developments in Transplantation Medicine: Vol I. New Immunosuppressive Drugs. Przepiorka D, Sollinger H, Eds. Physicians & Scientists Publishing Co, Glenview, Illinois, 1994, p 93
- 172.** Sollinger HW: Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 60:225, 1995
- 173.** European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet 345:1321, 1995
- 174.** Delmonico FL, Tolkoff-Rubin N: Treatment of acute rejection. Contemporary Issues in Nephrology. Milford EL, Brenner RM, Stein JH, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1989, p 129
- 175.** Rubin RH, Cosirni AB, Hirsch MS, et al: Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. Transplantation 31:143, 1981
- 176.** A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. Ortho Multicenter Transplant Study Group. N Engl J Med 313:337, 1985
- 177.** Norman DJ, Barry JM, Bennett WM, et al: The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. Am J Kidney Dis 11:90, 1988
- 178.** Thistlethwaite JR Jr, Stuart JK, Mayes JT, et al: Complications and monitoring of OKT3 therapy. Am J Kidney Dis 11: 112, 1988
- 179.** Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al: Increased incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. N Engl J Med 323:1723, 1990
- 180.** Kirkman RL, Barrett L V, Gaulton GN, et al: Administration of anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody prolongs cardiac allograft survival in mice. J Exp Med 162:358, 1985

- 181.** Carpenter CB, Kirkmart RL, Shapiro ME, et al: Prophylactic use of monoclonal anti-IL-2 receptor antibody in cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 14(suppl 2):54, 1989
- 182.** Souillou JP, Cantarovich D, Le Mauff B, et al: Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 322: 1175, 1990
- 183.** Sirnmons RG, Abress L, Anderson C: Rehabilitation after kidney transplantation. *Organ Transplantation and Replacement*. Cerilli GJ, Ed. J B Lippincott Co, Philadelphia, 1988, p 481
- 184.** Braun WE: Long term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 37:1363, 1990
- 185.** Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, et al: A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev Infect Dis* 4:614, 1982

Figuras

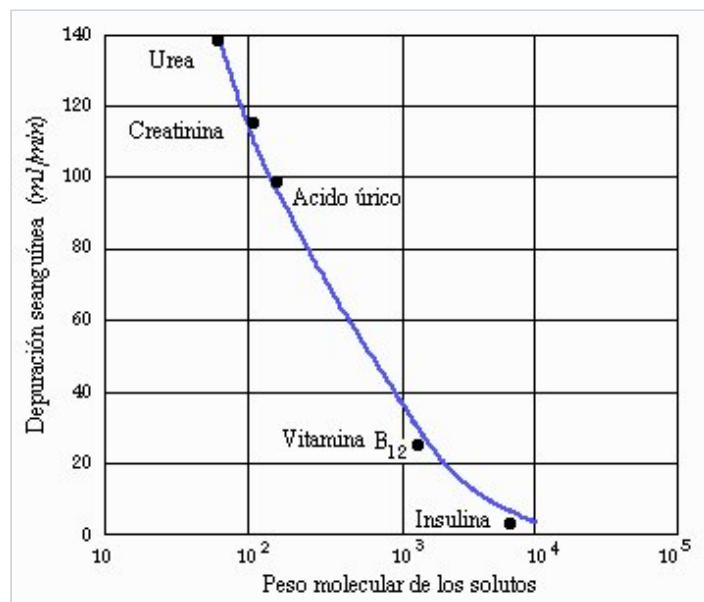


Figura 1 Eliminación de solutos por hemodiálisis La eliminación de solutos por hemodiálisis depende del peso molecular del soluto.

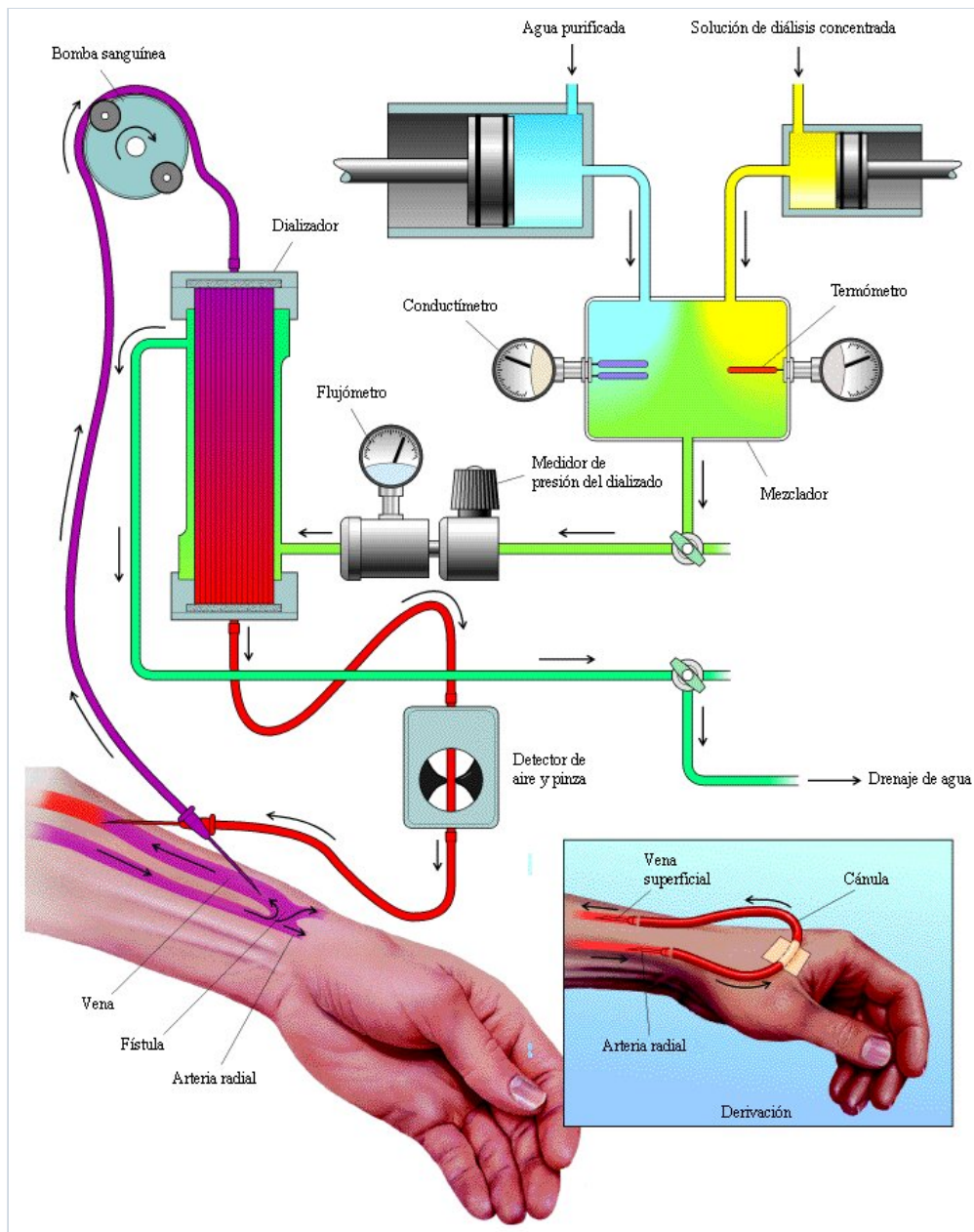


Figura 2 Equipo de hemodiálisis El equipo utilizado para hemodiálisis incluye depósitos para el agua purificada y la solución de diálisis concentrada, la unidad mezcladora que mide la conducción y la temperatura, la unidad de control de la ultrafiltración que mantiene la presión del dializado, el flujómetro, el impulsor de sangre, el cartucho de diálisis y el detector de aire. Algunos cartuchos de diálisis contienen cientos de fibras huecas a través de las cuales circula la sangre. La solución de diálisis circula alrededor de las fibras en dirección opuesta a la sangre (flujo de contracorriente). Un método alternativo para tener acceso a la circulación sanguínea periférica es la cánula (cuadro interior).

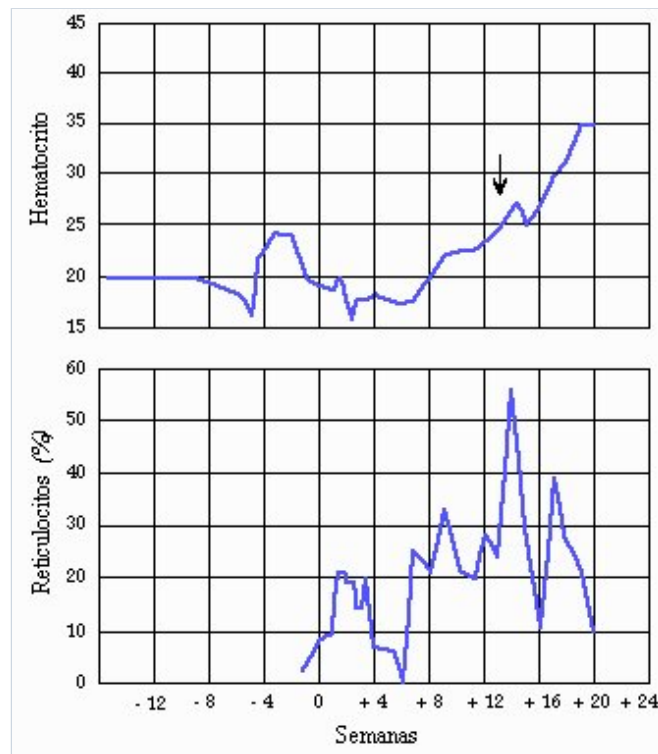


Figura 3 Administración de eritropoyetina La administración de eritropoyetina (en dosis de 50 U/kg tres veces a la semana; áreas sombreadas) puede producir deficiencia relativa de hierro, como lo demuestra el aumento en el hematocrito y en la cuenta de reticulocitos y la disminución en la saturación de transferrina (no ilustrada). El hierro dextrán por vía intravenosa (flecha) puede corregir la deficiencia.

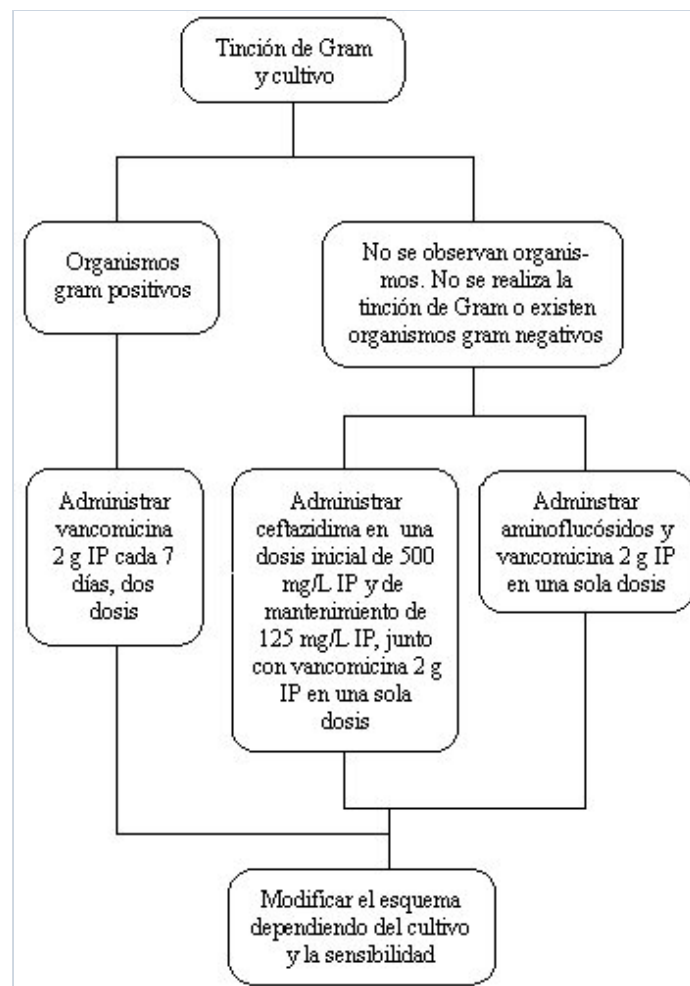


Figura 4 Tratamiento de la peritonitis Estrategia de manejo de la peritonitis con base en los resultados de la tinción de Gram del líquido peritoneal. Los aminoglucósidos gentamicina, tobramicina o netilmicina se administran en dosis intermitentes de 20 mg/L (en un cambio diario) o en dosis continua de 4 a 8 mg/L (en cada cambio). La amikacina se administra en forma intermitente en dosis de 60 mg/L o continua de 6 a 12 mg/L por dosis.

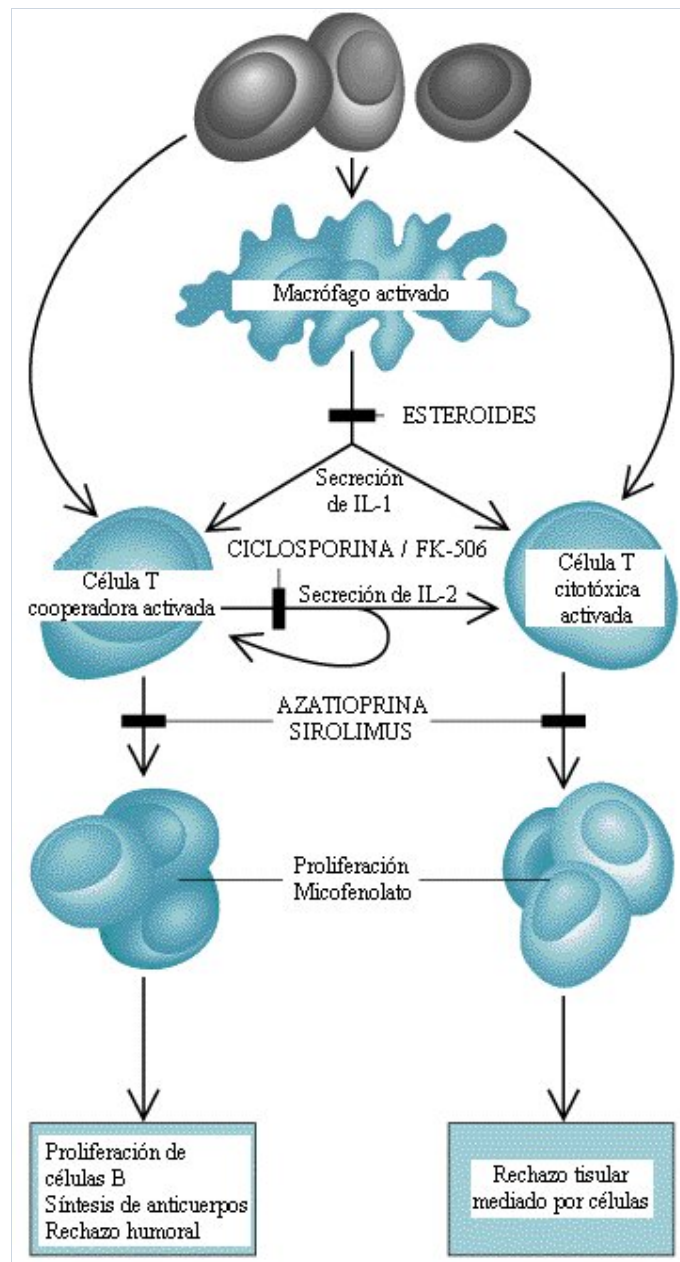


Figura 5 Inmunosupresión para evitar el rechazo del injerto Los fármacos inmunosupresores evitan el rechazo del injerto al actuar en sitios específicos del mecanismo de rechazo. Los esteroides bloquean la liberación de interleucina-1 de los macrófagos, la ciclosporina y el FK506 interfieren con la liberación de interleucina-2 de las células T cooperadoras activadas, y la azatioprina y el sirolimus impiden la proliferación de las células T cooperadoras y citotóxicas.

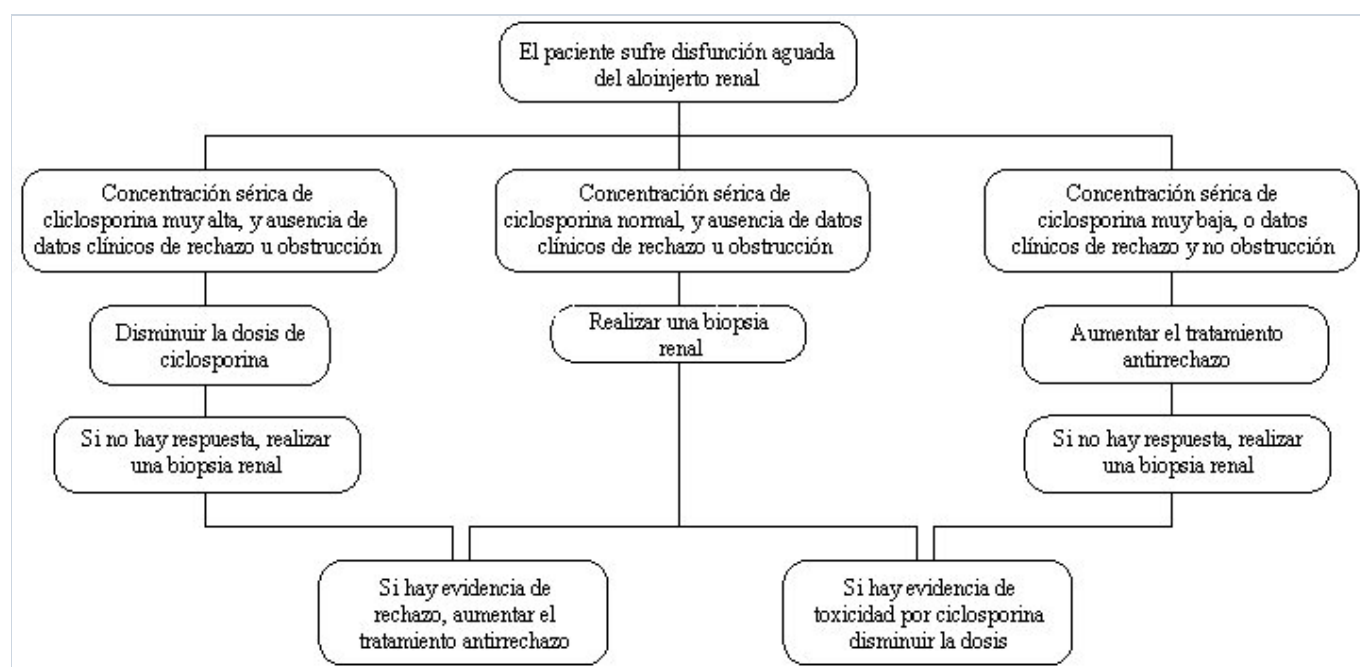


Figura 6 Evaluación del rechazo del aloinjerto renal Este algoritmo ilustra el método diagnóstico en el rechazo del aloinjerto renal.

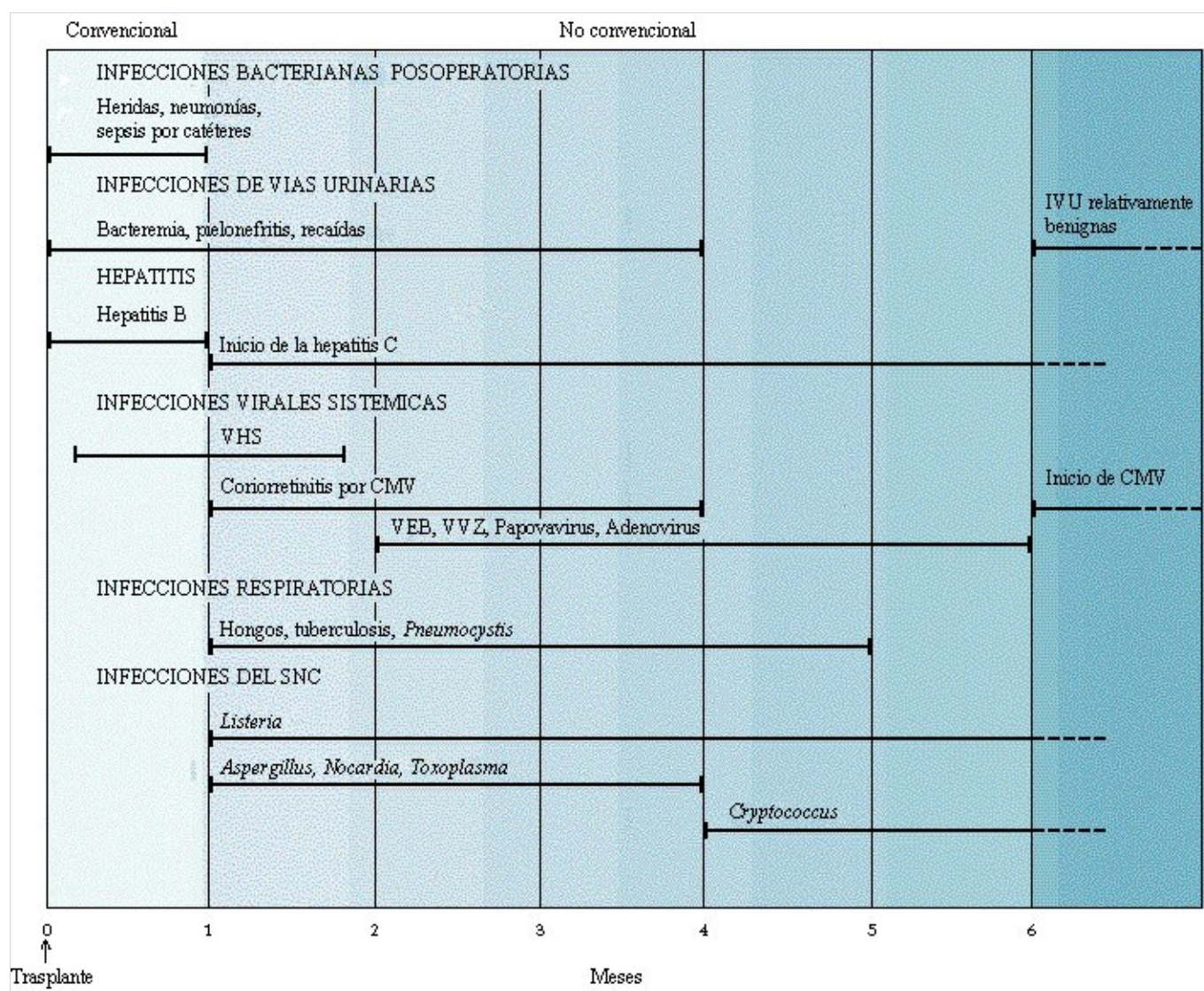


Figura 7 Infecciones en trasplante renal En receptores de trasplante renal ocurren infecciones específicas en tres periodos diferentes de tiempo. Durante el primer mes después del trasplante las infecciones más frecuentes son las adquiridas por transfusiones (v.gr., hepatitis B) o las infecciones posoperatorias típicas (v.gr., neumonía por aspiración, infección de la herida). El periodo entre el primero y el sexto mes se caracteriza por el desarrollo de infecciones por bacterias y hongos oportunistas, infecciones por herpesvirus reactivadas o recién adquiridas e infecciones del aparato urinario. Después del sexto mes ocurren infecciones por microorganismos oportunistas e infecciones virales crónicas.

XII NEFROLITIASIS

DR. FUAD N. ZIYADEH

DR. STANLEY GOLDFARB

La incidencia anual de la nefrolitiasis en los Estados Unidos es de 7 a 21 por 10,000 habitantes (mayor en el sureste y menor en el noroeste) y la incidencia anual de hospitalizaciones por nefrolitiasis es de 7 a 10 casos por 1,000 ingresos.¹ Hasta el 5 a 10 por ciento de todos los casos de paso activo del cálculo pueden requerir hospitalización para manejar complicaciones como obstrucción, infección y dolor severo.

Paso activo del cálculo

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los pacientes con paso activo del cálculo suelen presentar dolor y hematuria mico o macroscópica. El dolor comienza en forma súbita, es intenso y constante, más que cólico, y se localiza en el flanco o irradia desde el flanco hacia la región inguinal. El dolor en el flanco puede asociarse con náusea y vómito. Sin embargo, el dolor en la porción media del abdomen en pocas ocasiones se debe a paso de cálculos y justifica investigar en forma cuidadosa otros trastornos.

El sitio de la obstrucción determina la localización del dolor. Un cálculo que se localiza en la pelvis renal o en la parte superior del uréter suele causar dolor en el flanco, mientras que un cálculo en la porción media o inferior del uréter causa irradiación del dolor hacia la ingle y los genitales. La obstrucción del uretero terminal suele causar signos y síntomas que simulan los de una cistitis (polaquiuria, urgencia urinaria y disuria), así como dolor en la porción inferior del abdomen. En ocasiones los pacientes pueden presentar signos de depleción del volumen extracelular por el vómito. Las presentaciones atípicas pueden incluir obstrucción sin dolor o hematuria, insuficiencia renal progresiva, urosepsis o íleo paralítico adinámico, que pueden sugerir un trastorno gastrointestinal primario.

El paso de una porción de papila desprendida, coágulo o bola micótica puede producir un cólico renal y síntomas muy parecidos a los causados por el paso de un cálculo.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

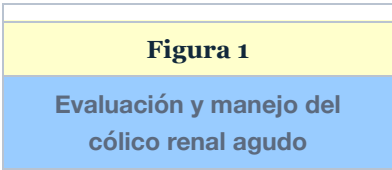
Si se sospecha paso activo de un cálculo debe filtrarse la orina para recuperar el cálculo o el sedimento. El examen microscópico de la orina recién emitida y tibia puede detectar la presencia de cristaluria. En todos los casos deben enviarse muestras de orina para cultivo porque la coexistencia de infección y obstrucción no sospechadas puede causar sepsis y muerte. Los cálculos se analizan mejor por difracción de rayos X, que constituye el método diagnóstico ideal, pero también la espectroscopia infrarroja es una alternativa aceptable.

La leucocitosis puede indicar infección concomitante, pero también puede ser el resultado de acúmulo de leucocitos inducido por estrés. El contenido total de CO₂ en suero puede ser bajo cuando existe alcalosis respiratoria aguda debida al dolor o ansiedad asociados, o puede ser alto si se presenta alcalosis metabólica secundaria a vómito.

Por lo general, durante el paso del cálculo no es útil realizar pruebas extensas de escrutinio del metabolismo del calcio por dos razones. Primero, las concentraciones séricas de calcio pueden estar elevadas en forma falsa por depleción coexistente de volumen. Segundo, la obstrucción aguda puede causar alteraciones en la concentración de calcio, fosfato y citrato en la orina, así como en el pH. Por lo tanto, los valores obtenidos no serán reflejo de los basales. Esta evaluación metabólica debe retrasarse por lo menos seis semanas después del paso agudo del cálculo.²

ESTUDIOS RADIOLOGICOS

Los estudios radiológicos son también muy útiles en la evaluación inicial del cuadro agudo de nefrolitiasis. La placa simple de abdomen demostrará la localización de un cálculo radiopaco y mostrará si existe íleo. Además, el ultrasonido permite detectar los cálculos radiolúcidos e identificar si existe obstrucción urinaria. Sin embargo, el ultrasonido puede no ser capaz de detectar cálculos muy pequeños (< 5 mm de diámetro), ni puede definir el grado o sitio de obstrucción. La urografía intravenosa (UIV) es el método habitual para examinar las vías urinarias si se sospecha obstrucción en caso de cólico renal [ver figura 1]. El diagnóstico se corrobora realizando una UVI en forma inmediata, a menos que el paciente sea alérgico al medio de contraste o tenga riesgo importante de insuficiencia renal inducida por el medio de contraste por reducción en la función renal.



La tomografía computada sin medio de contraste es una alternativa actual a la UIV. Una comparación prospectiva de los dos procedimientos realizados en 20 pacientes con dolor agudo en el flanco demostró mayor sensibilidad de la TC sin medio de contraste para la

detección de la obstrucción ureteral, en especial cuando se aplica el método en espiral (helicoidal).³ Estos resultados alentadores, si se confirman por estudios más extensos, pueden convertir a la TC helicoidal en la prueba de elección para la evaluación del dolor agudo en el flanco con diagnóstico no claro.

TRATAMIENTO

La mayoría de los cálculos menores de 5 mm de diámetro se recuperan en la orina en un periodo de 48 horas después del inicio del episodio agudo de cólico renal. Sin embargo, la morbilidad asociada con un solo cálculo es relativamente alta; hasta el 20 por ciento de los pacientes requieren alguna intervención para facilitar el paso del cálculo. La mayoría de los enfermos necesitan tratamiento de apoyo para el dolor y por la depleción de volumen extracelular o deshidratación. Muchos pacientes no ameritan hospitalización, a menos de que tengan infección, obstrucción, dolor severo o vómito intratable.

Si un cálculo que provoca obstrucción no avanza se requerirá de intervención activa [*ver figura 1*]. La nefrostomía urgente alivia la obstrucción y puede ser seguida de litotripsia con ondas de choque extracorpóreas, litotripsia percutánea, retiro retrógrado con canasta del cálculo o, en pocas ocasiones, de intervención quirúrgica.⁴

Nefrolitiasis crónica y recurrente

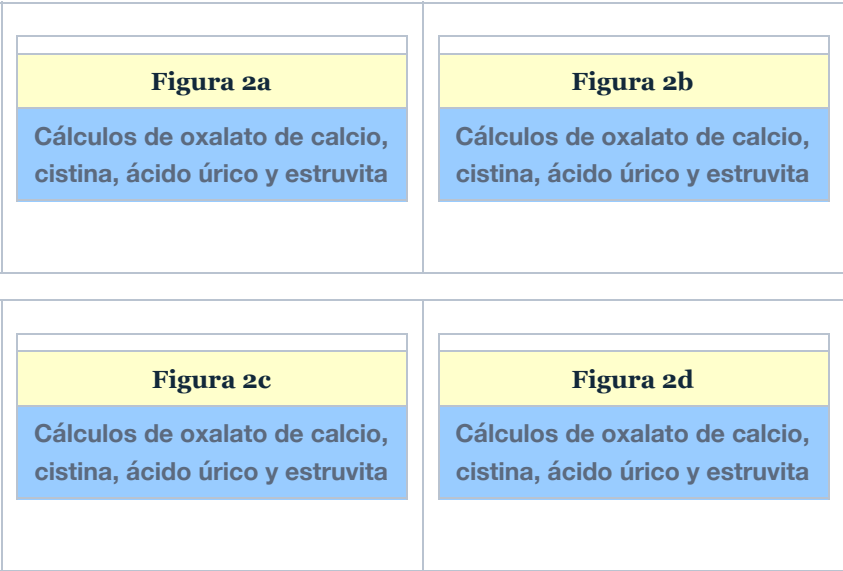
Es motivo de controversia si deben realizarse estudios bioquímicos extensos en los pacientes que han sufrido el paso de un solo cálculo, sobre todo si no existen evidencias de formación continua de cálculos. Aunque la decisión para realizar los estudios diagnósticos y la evaluación de laboratorio debe individualizarse, la mayoría de los médicos retrasan la evaluación hasta que se forman nuevos cálculos o cuando los que se han detectado aumentan de tamaño.

Es frecuente que la nefrolitiasis recurra, existe un 40 por ciento de posibilidades de recurrencia en 5 años, y esta es mayor del 60 por ciento a los 10 años después de la aparición del primer cálculo.⁵ Las tasas de recurrencia en mujeres son alrededor de dos terceras partes de las de los varones.⁵ Un cálculo puede permanecer asintomático y sin actividad metabólica asociada; sin embargo, la ocurrencia acumulada de un evento sintomático relacionado con el paso de un cálculo durante un periodo de 5 años es de alrededor del 50 por ciento.⁶

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La mayoría de los pacientes requieren una valoración detallada, que debe incluir mediciones en dos ocasiones diferentes de calcio, fosfato, ácido úrico, citrato, oxalato, cistina, creatinina, nitrógeno de urea y volumen urinario.⁷ Los pacientes no deben

modificar su dieta e ingesta de líquidos habitual antes de las pruebas. La modificación de la dieta o ingesta de líquidos antes de las pruebas puede enmascarar el posible papel de estos factores en la patogenia de la nefrolitiasis del paciente. También deben realizarse determinaciones simultáneas de calcio, fosfato, creatinina, ácido úrico, bicarbonato y nitrógeno de urea en plasma. Se checará el pH urinario en ayuno en todos los casos, sobre todo en pacientes con hipocalcemia, acidosis hiperclorémica o evidencia radiológica de nefrocalcinosis, que son todos datos característicos de la acidosis tubular renal distal. Debe realizarse examen microscópico de la orina, que puede detectar cristales y signos de infección [ver figura 2], así como urocultivos.



ESTUDIOS RADIOLOGICOS

Los estudios radiológicos tienen por objeto localizar los cálculos in situ, demostrar el tamaño actual de los mismos y evaluar la eficacia del tratamiento futuro. Estos estudios iniciales pueden ser útiles para evaluar si se ha logrado disminuir el tamaño de los cálculos existentes o evitar la formación de nuevos. Comparando con la ultrasonografía, la UIV es más sensible y específica para detectar los cálculos.⁸ La ultrasonografía es capaz de demostrar si la pelvis renal está dilatada, lo que indica posibilidad de obstrucción. La UIV muestra la dilatación de la pelvis renal o del uretero y además muestra el sitio o nivel de la obstrucción. Este estudio proporciona un beneficio adicional al evaluar el flujo de la orina y, en consecuencia, si la función renal ha sido alterada por la obstrucción. La ausencia o enlentecimiento del flujo urinario proximal al sitio de obstrucción indica mala función renal. Deberá obtenerse una placa simple de abdomen con o sin tomografía, que se comparará con placas previas para identificar cambios en el tamaño, número y localización de los cálculos. La calidad de la placa simple de abdomen mejora si el paciente toma un laxante la noche previa.

La TC del riñón es un método excelente para identificar todos los cálculos radiopacos o radiolúcidos, pero su costo limita su uso de rutina. Como ya se mencionó, la TC helicoidal sin contraste es muy eficaz para determinar la presencia de obstrucción de las vías urinarias en pacientes con dolor agudo del flanco y la prueba puede realizarse en 5 minutos.³ La TC helicoidal puede distinguir entre un cálculo ureteral y un flebolito sobre el trayecto del uretero.⁹

ENFOQUE DIAGNOSTICO PARA DETERMINAR LA CAUSA

El análisis cristalográfico de los cálculos sirve como base para la evaluación diagnóstica [ver *tabla 1*]. La formación de los cálculos está determinada por las características de la orina, incluyendo sus constituyentes formadores de litos, el volumen, el pH y los diversos inhibidores de la formación, agregación y crecimiento de cristales.

Tabla 1 Análisis cristalográfico de los cálculos como bases para la evaluación diagnóstica			
Composicion del cálculo	Incidencia (%)	Apariencia de los cristales el examen de en orina	Apariencia radiográfica
Oxalato de calcio con o sin Apatía de calcio	70	Octahedros	Radiopaco
Fosfato monohidrogenado de calcio	2	Cristales amorfos	Radiopaco
Amoniomagnesio fosfato (estruvita)	15-17	Tapas de ataúd	Radiopaco
Acido úrico	10	Peras y diamantes	Radiolúcido
Cistina	1	Hexágonos	Radiolúcidos

Cálculos que contienen calcio

Los factores de riesgo para los cálculos que contienen calcio incluyen aumento en la concentración de cristaloides en la orina como resultado de trastornos tubulares, hipercalcemia e hipercalciuria, hiperoxaluria, disminución en el volumen urinario, alteraciones en la concentración de inhibidores de la formación de cálculos y la presencia de promotores de la formación de cálculos. Con frecuencia la persona con riesgo tiene

historia familiar de cálculos de calcio.¹⁰ Existe hipercalciuria en alrededor del 60 por ciento de los pacientes con cálculos que contienen calcio, pero también se detecta en alrededor del 10 por ciento de las personas que nunca forman cálculos.

En condiciones normales la excreción urinaria de calcio es menor de 300 mg/24 hr en los varones y menor de 250 mg/24 hr en las mujeres, o menos de 4 mg/kg de peso corporal/24 hr.¹¹

Debe medirse el pH urinario en ayuno en todos los pacientes con cálculos que contienen calcio. Si éste es mayor de 6.0 en ausencia de infección de las vías urinarias (una causa potencial de aumento en el pH son los organismos infectantes que producen la ectoenzima ureasa), debe realizarse una prueba con cloruro de amonio (100mg/kg de peso, usando una solución oral de 500 mg/5 ml). Si el pH urinario no disminuye a menos de 5.4 cuando el bicarbonato sérico baja a menos de 20 mEq/L existe acidosis tubular renal distal clásica. En este caso la hipercalciuria ocurre porque la acidosis aumenta la resorción ósea y reduce en forma directa la reabsorción de calcio en la nefrona distal.

Trastornos tubulares específicos Debe sospecharse acidosis tubular renal distal (tipo 1) cuando la nefrolitiasis de calcio se asocia con uno o más de los siguientes datos: nefrocalcinosis medular puntiforme, acidosis metabólica con brecha aniónica normal (acidosis hiperclorémica), pH urinario alcalino e hipocalemia. Sin embargo, estos datos pueden no estar presentes en casos de acidosis tubular renal distal llamada incompleta. En este padecimiento la concentración sérica de bicarbonato y el pH en sangre se encuentran en límites normales pero existe acidosis intracelular. El pH urinario no está ácido al máximo (pH >5.8) y disminuye durante la prueba de cloruro de amonio. La acidosis intracelular se manifiesta por reducción en la excreción urinaria de citrato, el principal quelante del calcio en la orina e inhibidor de la cristalización. La excreción de citrato siempre está disminuida en los estados de acidosis metabólica, lo que estimula la reabsorción proximal de este anión.¹¹

Hipercalcemia e hipercalciuria El hiperparatiroidismo primario es responsable del 5 por ciento de los cálculos de calcio. La hipercalcemia que es causada por hiperparatiroidismo aumenta el calcio filtrado y, por lo tanto, la carga excretada a pesar de la acción de la hormona paratiroidea que aumenta la reabsorción de calcio. Puede existir hipercalcemia intermitente en los pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Una forma especialmente severa de hipercalciuria puede ser causada por la sarcoidosis y, en raras ocasiones, otras enfermedades granulomatosas, porque se filtra una gran carga de calcio y ocurre supresión secundaria de la hormona paratiroidea como resultado de la hipercalcemia. Las concentraciones circulantes de 1,25 hidroxivitamina D₃ (calcitriol) pueden estar aumentadas en estos trastornos y la intoxicación por vitamina D puede manifestarse como hipercalciuria por un mecanismo parecido. Los pacientes que reciben

suplementos de vitamina D para prevenir la osteoporosis o para tratar el hipoparatiroidismo pueden desarrollar hipercalcemia grave y nefrolitiasis. El exceso tiroideo, por tratamiento de sustitución inadecuado o por enfermedad espontánea, puede también inducir hipercalcemia y nefrolitiasis.

Hipercalcemia por absorción y renal La hipercalcemia por absorción se refiere a un trastorno en el que ocurre hipercalcemia sólo con la ingesta alta de calcio en la dieta o después de la ingestión oral de una carga de calcio. La hipercalcemia renal se define como el aumento en la excreción urinaria de calcio después de una noche de ayuno. La clasificación de la hipercalcemia idiopática como de absorción o renal depende mucho de los efectos del sodio de la dieta. En la mayoría de los pacientes, aunque no en todos, la hipercalcemia renal puede atribuirse a ingesta excesiva de sodio en la dieta durante las 24 horas previas. La restricción de la ingesta de sodio puede causar una disminución marcada y predecible en la excreción urinaria de calcio, provocando que la hipercalcemia se reclasifique como de absorción. Es probable que el tratamiento específico de la hipercalcemia con base en si ésta es de absorción o renal, no esté justificado.¹²

La evidencia de que la ingesta proteica alta en la dieta es un factor de riesgo importante para la nefrolitiasis recurrente deriva de varios hallazgos. Primero, los estudios de población muestran una relación clara entre el consumo de la sociedad de proteínas de origen animal y la prevalencia de litiasis en la porción superior del aparato urinario.² Segundo, el aumento en la ingestión dietética de proteínas aumenta el calcio y el ácido úrico urinarios, y quizá la excreción de oxalato en individuos normales.¹³ Tercero, las proteínas altas en la dieta tienen un efecto hipocitrúrico, esto significa que producen disminución en la excreción de citrato, el principal factor en la quelación del calcio urinario.^{14,15} Por último, los estudios sobre la restricción de proteínas en la dieta en los vegetarianos y en programas terapéuticos específicos han demostrado que esta medida produce un efecto benéfico, sobre todo en individuos que ingieren cantidades excesivas de proteína. Por último, algunos estudios han encontrado que los pacientes con litiasis recurrentes tienden a tener mayor respuesta al efecto calciúrico de la dieta alta en proteínas porque excretan cantidades mayores de calcio con cualquier grado de ingesta de proteínas que los sujetos controles.¹⁶

Hiperoxaluria La excreción urinaria de oxalato en 24 horas no debe exceder 40 a 45 mg/24 h (0.7 m/kg/24 h) para reducir el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio. Por motivos fisicoquímicos, los pequeños aumentos en la excreción urinaria de oxalato pueden contribuir más en la formación de cálculos de oxalato de calcio que un aumento proporcional en la excreción urinaria de calcio.¹⁷

Existen varias causas de hiperoxaluria en pacientes con cálculos de oxalato de calcio, incluyendo hiperabsorción de oxalato, deficiencia de vitamina B₆ y predisposición genética.

Puede ocurrir hiperabsorción de oxalato, principalmente en el colon, si existe reducción en el calcio libre en la luz del intestino. El calcio forma complejos con la grasa no absorbida, lo que permite al oxalato de la dieta absorberse con más facilidad, la bilis y los ácidos grasos de cadena larga también aumentan la permeabilidad del oxalato. El aumento en la absorción de oxalato causa la hiperoxaluria. Se ha propuesto que este mecanismo explica la hiperoxaluria que se observa con frecuencia en estados de malabsorción gastrointestinal.¹⁷ En algunos individuos ocurre aumento importante en la excreción de oxalato urinario después de la ingestión de 1 a 2 g de ascorbato, esto debido a que el oxalato es un producto final del metabolismo del ascorbato.

La vitamina B₆, o piridoxina, es un cofactor en la interconversión de glicina y glioxilato, y ambos son precursores del oxalato. Por lo tanto, la deficiencia de esta vitamina causa mayor formación y excreción de oxalato.

La hiperoxaluria primaria (tipo I y II) se hereda como un defecto autosómico recesivo y se caracteriza por sobreproducción de oxalato. La excreción de ácido glicólico aumenta en la hiperoxaluria primaria tipo I, mientras que en la tipo II aumenta la excreción de ácido L-glicérico.¹⁸

Hipocitraturia La excreción normal de citrato en la orina de 24 horas es de alrededor de 300 a 900 mg, con valores bastante más altos en las mujeres premenopáusicas que en los varones. La hipocitraturia suele ser marcada en la acidosis tubular renal distal, y quizá es el factor de riesgo más importante para la formación de cálculos de oxalato de calcio en los enfermos con este padecimiento.¹⁰ En la acidosis tubular renal distal la hipocitraturia es causada por acidosis metabólica, y en la acidosis tubular renal incompleta es ocasionada por acidosis intracelular. Entre otras causas de hipocitraturia se incluyen depleción de potasio (quizá debida a acidosis intracelular), bacteriuria (porque el organismo infectante puede metabolizar el citrato urinario), y condiciones de acidificación, como insuficiencia renal y diarrea crónica. Existe una variedad idiopática de hipocitraturia que puede asociarse con nefrolitiasis recurrente en muchos pacientes, en parte por la ingesta excesiva de proteína en la dieta, que causa mayor producción y excreción de ácido endógeno.

Hiperuricosuria La hiperuricosuria tiene un papel importante en la formación tanto de cálculos de ácido úrico como de oxalato de calcio. Se ha observado relación entre la hiperuricosuria y una forma especialmente grave de nefrolitiasis recurrente de oxalato de calcio.¹⁹ Los estudios experimentales in vitro que han usado soluciones artificiales muy específicas sugieren que los cristales de urato, pero no los de ácido úrico, pueden actuar como ejes epitaxiales que fijan oxalato de calcio y favorecen el crecimiento de los cristales. Sin embargo, los cristales de ácido úrico son la forma predominante en la orina, es raro encontrar cristales de urato en la orina y, aún más, estos favorecen mucho menos el crecimiento de cristales en las soluciones de orina artificiales muy específicas que se usan

en los estudios experimentales para investigar los mecanismos de crecimiento de los cristales.

La capacidad de los cristales de ácido úrico para adsorber cristales de ácido glutámico²⁰ puede explicar porqué el ácido úrico es un potente promotor de la cristalización en la orina, que contiene varios compuestos orgánicos que actúan como inhibidores de la cristalización, y que no existen en las soluciones artificiales de orina específicas. La hiperuricosuria en los pacientes con cálculos de oxalato de calcio o de ácido úrico depende del consumo excesivo de purinas en la dieta, más que de una alteración intrínseca en el metabolismo de las purinas.²¹

Disminución del volumen urinario El volumen urinario es un determinante crucial del riesgo de nefrolitiasis recurrente. El riesgo de formación de cálculos de calcio aumenta en forma importante si la diuresis es menor de 15 mg/kg/día en niños²² y menor de 1,500 ml/24 hr en adultos.²³

Alteraciones en la excreción de inhibidores de la formación de cálculos Las macromoléculas proteicas son responsables de la mayor parte de la inhibición del crecimiento de cristales observado en ensayos in vitro de orina normal. Las sustancias urinarias de bajo peso molecular, incluyendo magnesio, pirofosfato y citrato también tienen actividad inhibitoria.²⁴ Los pacientes que no tienen una alteración identificable pero que forman cálculos que contienen calcio en forma recurrente probablemente no tienen inhibidores urinarios de su formación o tienen cálculos de calcio idiopáticos. Se han notificado alteraciones en la estructura y función de la nefrocalcina aislada de la orina y de los cálculos de algunos pacientes con litos de oxalato de calcio.²⁴ La nefrocalcina es una glucoproteína de 14 kilodaltons que contiene ácido g-carboxiglutámico, un aminoácido dependiente de vitamina K que también se encuentra en la osteocalcina, una glucoproteína ósea, y en su análogo urinario, la uropontina.²⁵

Cálculos de ácido úrico

Aunque poco frecuentes, los cálculos de ácido úrico recurren con frecuencia y responden bien al tratamiento. Aunque por lo general son radiolúcidos, pueden ser discretamente radiopacos cuando están mezclados o cubiertos con cristales de calcio.

En realidad, el pH urinario tiene un impacto mayor sobre la formación de cálculos que la concentración urinaria de ácido úrico. Cuando el pH urinario disminuye de 6.0 a 5.0, la concentración de ácido úrico no disociado (en oposición a la concentración de urato) aumenta seis veces, causando precipitación y formación de cálculos de ácido úrico. El límite de solubilidad para el ácido úrico no disociado en la orina es sólo de 90 mg/L. Como los valores de excreción suelen variar entre 500 a 600 mg/L, la presencia de orina persistentemente ácida es una causa importante de la formación de cálculos de ácido úrico.

Solo el 10 a 20 por ciento de los cálculos de ácido úrico se asocian con hiperuricosuria. Es típico que la concentración sérica y urinaria de ácido úrico sean normales en los pacientes con cálculos recurrentes. Sin embargo, la excreción de más de 1,000 mg de ácido úrico por 24 horas en la orina que tiene un pH promedio de 5.6 puede ser un factor de riesgo para la formación de cálculos de ácido úrico. Los cálculos de ácido úrico suelen ser pequeños, pero pueden ser grandes y extenderse entre los cálices menores, produciendo una imagen de astas de ciervo.

Los cálculos de xantina y de 2,8-dihidroxiadenina son tipos raros de cálculos radiolúcidos que pueden confundirse con los de ácido úrico. Los trastornos que predisponen a la formación de cálculos de xantina y de 2,8-dihidroxiadenina se heredan en forma autosómica recesiva. La xantinuria, que puede ocasionar la formación de cálculos de xantina, puede presentarse en pacientes que reciben alopurinol como tratamiento para la producción excesiva de ácido úrico. La velocidad de excreción normal de xantina en la orina es de 5.1 a 8.6 mg/24 hr. Una velocidad de excreción mayor de 8.6 mg/24 hr se clasifica como xantiuria. La presencia de 2,8-dihidroxiadenina en la orina y la reducción importante en la concentración de adenina fosforribosiltransferasa en los eritrocitos permite el diagnóstico de cálculos de 2,8-dihidroxiadenina.²⁶ Estas dos formas poco frecuentes de litiasis radiolúcida casi nunca se detectan por otro método que no sea el análisis actual de los cálculos.

Cálculos de estruvita

La infección de las vías urinarias con organismos que secretan la ectoenzima ureasa puede aumentar mucho la concentración urinaria de amoniaco y el pH. *Proteus* es la causa más frecuente de este tipo de infección, y otros organismos son *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Serratia* y estafilococos. Cuando la urea es deaminada, se forma NH_3 , que se fija a los protones, alcalizando así la orina. Estas condiciones aumentan en forma dramática el riesgo de formación de cálculos compuestos de fosfato de amoniomagnesio (estruvita). En forma característica, estos cálculos son muy grandes y se extienden entre los cálices menores, produciendo una apariencia de astas de ciervo. Los cálculos son radiopacos, pero menos que los compuestos de calcio. Los cristales tienen un borde denominado de tapa de ataúd [ver figura 2]. La orina, así como los fragmentos del cálculo, deben ser cultivados para identificar al microorganismo causal. Si existen cálculos en astas de ciervo causados por estruvita en forma bilateral puede presentarse insuficiencia renal (una posibilidad de 30 por ciento durante 8 años).²⁷ Debido a que muchos pacientes con cálculos de estruvita también tienen un trastorno metabólico subyacente, como hipercalciuria, debe realizarse una evaluación diagnóstica metabólica integral si se detectan este tipo de cálculos.

Cálculos de cistina

La cistinuria es un trastorno autosómico recesivo en el que existe excreción urinaria excesiva de los aminoácidos dicarboxílicos (cistina, ornitina, lisina y arginina) por un menor transporte.²⁸ El defecto genético (en el cromosoma 2) causa una mutación en la proteína que es responsable del transporte independiente de Na de cistina y ácidos dibásicos en el epitelio intestinal y en las células tubulares proximales del riñón.²⁸ La velocidad normal de excreción de la cistina es de 30 mg/día (1.3 mmol/día). Por el contrario, los pacientes con cistinuria excretan más de 400 mg/día y en ocasiones hasta 3,600 mg/día. El átomo de azufre presente en la cistina es responsable de la moderada radiopacidad de estos cálculos en las radiografías simples. Los cálculos son pequeños, aunque pueden ocurrir cálculos en astas de ciervo. El examen general de orina puede demostrar los cristales hexagonales característicos en alrededor del 50 por ciento de los pacientes, pero la prueba de nitroprusiato de sodio en la orina es más útil para el escrutinio. La prueba de nitroprusiato es positiva cuando la concentración de cistina es mayor de 75 mg/g de creatinina. Cuando la prueba cualitativa es positiva para cistina, deberá medirse la velocidad de excreción de este aminoácido en 24 h. Debido a que algunos pacientes cistinúricos no presentan síntomas sino hasta la quinta o sexta décadas de la vida, este diagnóstico no debe excluirse sólo por la edad del paciente.

Prevención y tratamiento de la nefrolitiasis

El objetivo del tratamiento a largo plazo para los pacientes con nefrolitiasis recurrente consiste en prevenir la formación de nuevos cálculos y el crecimiento de los que ya existen. La prevención de la formación de cálculos renales puede lograrse disminuyendo la concentración de los formadores de cálculos en la orina, modificando el medio iónico de la orina para favorecer la solubilización de estos constituyentes productores de cálculos, y corrigiendo cualquier alteración mecánica o estructural que se asocie con estasis de las vías urinarias.

TRATAMIENTO DE LOS CALCULOS QUE CONTIENEN CALCIO

La estrategia terapéutica inicial para los pacientes con litiasis recurrente consiste en tratar el trastorno subyacente. Es obvio que están indicados los tratamientos específicos en ciertas condiciones implicadas en la patogenia de los cálculos que contienen calcio. Por ejemplo, los pacientes con hiperparatiroidismo primario requieren cirugía, mientras que los que tienen acidosis tubular renal distal necesitan tratamiento con alcalinos y los que tienen sarcoidosis requieren de esteroides u otro tratamiento específico.

Modificaciones en la dieta

Existen cada vez más evidencias de que puede lograrse gran beneficio con un protocolo que modifica la dieta e ingesta de líquidos establecido por una clínica especializada en la evaluación y tratamiento de la nefrolitiasis recurrente (el llamado efecto clínico sobre los

cálculos). En este protocolo se sugieren modificaciones dietéticas que incluyen reducción en las proteínas ingeridas a no más de 1 g/kg/día, reducción de la ingesta de sal a menos de 120 mEq/día, y aumento en la ingesta de líquidos para aumentar la diuresis a 2 a 3 L/día. La recolección de orina para determinar volumen, nitrógeno de urea, creatinina, calcio y sodio son útiles para vigilar el cumplimiento. Se aconseja a los pacientes disminuir la ingesta de calcio solo si es excesiva (pero no a menos de 1 g/día), y reducir la ingesta de oxalato hasta donde sea posible, evitando los alimentos que contienen grandes cantidades de esta sustancia. De hecho, un estudio prospectivo de 45,617 varones sanos entre 40 y 75 años de edad que no tenían historia de cálculos renales llegó a la conclusión de que la ingesta excesiva de calcio en la dieta disminuye el riesgo de cálculos sintomáticos, quizá al disminuir la absorción gastrointestinal de oxalato y, por tanto, su excreción urinaria.^{29,30} Los beneficios del tratamiento dietético en los pacientes con formación recurrente de cálculos no han sido analizados en forma estricta en estudios controlados, y también existen pocos estudios clínicos válidos sobre el tratamiento farmacológico con tiacidas, fosfatos, alopurinol y citrato.³¹ En vista de que ningún agente farmacológico ha demostrado ser claramente superior, parece ser que muchos pacientes pueden beneficiarse con el tratamiento dietético y evitar recibir medicamentos de por vida para evitar la formación recurrente de cálculos. Sin embargo, si los pacientes tienen hipercalcemia persistente a pesar de las modificaciones de la dieta o si siguen formando cálculos, deberá considerarse el tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico

Hidroclorotiacida El tratamiento con hidroclorotiacida fue muy eficaz para disminuir la formación de cálculos nuevos en dos estudios clínicos controlados y prospectivos.^{32,33} Los estudios que no mostraron efecto benéfico^{34,36} fueron menos válidos porque su periodo de seguimiento fue relativamente corto (12 a 18 meses).³⁶ Una dosis diaria total de 50 a 100 mg de hidroclorotiacida reduce en forma eficaz la excreción de calcio. En ocasiones es suficiente con 25 mg al día, dosis que evita muchos de los efectos colaterales de las tiacidas. El fracaso de este tratamiento casi siempre se debe a una ingesta alta de sodio (que promueve la hipercalcemia) o a hipocalcemia. La depleción de potasio causa acidosis intracelular e hipocitraturia.³⁷

Las tiacidas deben disminuir el volumen de líquido extracelular para producir su efecto hipocalciúrico total. Un componente de la acción hipocalciúrica de las tiacidas se relaciona con estimulación directa de la reabsorción de calcio en el túbulo distal. El impacto de los efectos colaterales de las tiacidas, como hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa e hipocalcemia leve no ha sido bien estudiado en los pacientes con nefrolitiasis. Se ha demostrado que es probable que aumente la mineralización ósea en los individuos que reciben tiacidas por tiempo prolongado, disminuyendo el riesgo de osteoporosis.³⁸ Los enfermos que tienen trastornos subyacentes del metabolismo del calcio, como hiperparatiroidismo primario, o que son tratados con suplementos de vitamina D, pueden

tener riesgo de hipercalcemia cuando reciben tratamiento con tiacidas. Deberán vigilarse las concentraciones séricas de calcio durante dos meses después de iniciar el tratamiento con este medicamento.

Amiloride Al parecer la acción hipocalciúrica del amiloride se logra por la estimulación secundaria de una anticompuerta de sodio-calcio localizada en la porción basolateral de la membrana de la célula endotelial, que provoca estimulación del transporte de calcio en el túbulo contorneado distal. El amiloride puede ser especialmente útil porque retrasa la excreción de potasio y evita la hipocalemia inducida por tiacidas. La depleción de potasio causa acidosis intracelular e hipocitraturia. El tratamiento con tiacidas está contraindicado o es ineficaz en alrededor del 7 a 15 por ciento de los pacientes, en estos casos puede usarse amiloride como un adyuvante o sustituto.

Sodio neutro o fosfato de potasio El sodio neutro o el fosfato de potasio (no ácidos) son eficaces para el tratamiento de la hipercalcemia.³⁹ El fosfato actúa al disminuir la reabsorción de calcio y favorecer su reabsorción renal. La diarrea es el efecto colateral más frecuente a corto plazo. Debido a que estos agentes deben administrarse cuatro veces al día, el tratamiento es incómodo. No deben usarse las sales de fosfato que contienen ácido porque los efectos de la acidosis sobre el hueso y el riñón (hipocitraturia e hipercalcemia) pueden sobrepasar a los efectos benéficos de las sales de fosfato.

Celulosa fosfato La celulosa fosfato es una resina de intercambio iónico no absorbible que fija calcio en el tubo digestivo. Se considera como un método de tratamiento eficaz para la enfermedad por cálculos de calcio, sobre todo en niños que tienen una respuesta inadecuada a las tiacidas y en pacientes con insuficiencia renal inducida por nefrocalcinosis asociada con sarcoide, hipercalcemia o hipercalcemia asociada con la administración de calcio y suplementos de vitamina D después de la paratiroidectomía.⁴⁰⁻⁴¹ El mayor riesgo de hiperoxaluria secundaria puede anular la acción benéfica de la celulosa fosfato.

Citrato de potasio Algunos pacientes con cálculos que contienen calcio no sufren hipercalcemia, sino que tienen hipocitraturia importante. Esta alteración puede ser causada por un trastorno metabólico subyacente o por una de las diversas formas de acidosis metabólica crónica. Algunos estudios sugieren que los suplementos dietéticos con una sal que contenga citrato en dosis de 1 mEq/kg de peso corporal aumentan la concentración del citrato excretado en la orina. Este efecto es resultado de la carga de álcali producida por el suplemento de citrato, más que por la aparición directa del citrato ingerido en la orina. Los estudios a largo plazo muestran que el tratamiento con citrato reduce en forma eficaz la frecuencia de formación de nuevos cálculos.^{42,43} El tratamiento equivalente con bicarbonato de sodio puede lograr el mismo efecto hipocitratúrico, pero en general no es bien tolerado por meteorismo abdominal. Además, la mayor ingesta de sodio puede influir en forma adversa en la respuesta al tratamiento al aumentar la excreción urinaria de calcio. Se ha sugerido que la hipercalcemia e hiperuricosuria concomitantes pueden provocar una forma

especialmente grave de nefrolitiasis recurrente. El tratamiento de la hiperuricosuria con restricción de purinas en la dieta o con alopurinol puede ser benéfica en estos pacientes si el tratamiento habitual de la hipercalciuria no logra aliviar el trastorno.¹⁹

TRATAMIENTO DE LA HIPOOXALURIA

En ciertos pacientes con hiperoxaluria, sobre todo en los que tienen enfermedad inflamatoria del intestino, la ingesta adicional de calcio, como carbonato de calcio (500 mg de calcio elemental cuatro veces al día), puede fijar oxalato intestinal y reducir su absorción. Las resinas de intercambio iónico como la colestiramina pueden también disminuir la absorción de oxalato. La colestiramina se administra en dosis de 4 g dos a cuatro veces al día. Esta resina fija los ácidos biliares, y la forma libre de éstos aumenta la absorción colónica de oxalato al aumentar su permeabilidad a través de la pared intestinal. La colestiramina puede también fijar oxalato dentro de la luz intestinal. La piridoxina actúa alterando el metabolismo celular de la glicina y, en dosis de 250 a 500 mg/día, se ha demostrado que disminuye en forma significativa la excreción urinaria de oxalato.⁴⁴ Está indicado el tratamiento de prueba con piridoxina en los casos en que la restricción dietética de oxalato y el aumento en la ingesta de calcio no son eficaces para disminuir la hiperoxaluria. El tratamiento adjunto con óxido de magnesio (400 mg una o dos veces al día con los alimentos) puede ser útil porque el magnesio forma un complejo soluble con el oxalato.

TRATAMIENTO DE LOS CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

En los pacientes con aumento en la excreción de ácido úrico las opciones de tratamiento incluyen restricción dietética de purinas, alcalinización de la orina y administración de alopurinol. La alcalinización de la orina, que puede lograrse con bicarbonato de sodio (1.0 a 1.5 mEq/k/día) o su equivalente, reduce en forma importante el riesgo de formación recurrente de cálculos de ácido úrico, pero puede aumentar el de formación de cálculos de fosfato de calcio. Los pacientes deben ser enseñados a medir el pH urinario con papel de nitracina y a ajustar la dosis de bicarbonato para mantener el valor de pH entre 6.0 y 6.5.

El alopurinol, administrado en dosis de 200 a 300 mg/día, es muy eficaz para reducir la excreción de ácido úrico en los pacientes con hiperuricosuria. El objetivo del tratamiento consiste en disminuir el riesgo de mayor formación de cálculos y favorecer la solubilización de los existentes. Entre los efectos colaterales se incluyen erupción cutánea y otros fenómenos de hipersensibilidad; el tratamiento con alopurinol debe vigilarse en forma cuidadosa.

En la mayoría de los pacientes con cálculos de ácido úrico la excreción de éste es cuantitativamente normal. La formación de cálculos de ácido úrico es causada por un pH persistentemente ácido en la orina (pH<5.5), que no aumenta en el periodo posprandial

inmediato. En estos pacientes es muy probable que el tratamiento con alcalinos sea eficaz. También puede ser útil el alopurinol si la alcalinización y el aumento en la ingesta de líquidos fallan.

TRATAMIENTO DE LOS CALCULOS DE ESTRUVITA

La prevención de la recurrencia de los cálculos de estruvita es difícil y depende de una esterilización eficaz de la orina. Debido a que pueden existir microorganismos en los intersticios del cálculo, es indispensable que todo este material sea eliminado del aparato urinario. La combinación de litotripsia percutánea y litotripsia de choque de onda extracorpórea ha dado resultados favorables. El procedimiento incluye una o más sesiones en las que se pasa un nefroscopio hacia la pelvis renal y se fragmentan los cálculos con una sonda ultrasónica o un rayo láser de pulso, seguido 2 a 3 días después por litotripsia de choque de onda extracorpórea para romper los fragmentos más pequeños. Todos los cálculos visibles pueden ser eliminados con éxito combinando la extirpación no quirúrgica de los cálculos y la irrigación de las vías urinarias con una solución de ácidos orgánicos fuertes, como hemiacidrina, un compuesto de ácido cítrico al 10 por ciento.⁴⁵ Este tratamiento, usado en combinación con administración prolongada (hasta 4 semanas) de antibióticos específicos contra el organismo, puede curar por completo la nefrolitiasis por estruvita en más del 90 por ciento de los pacientes tratados si se eliminan todos los fragmentos de cálculo durante el tratamiento inicial. La TC sin contraste puede usarse para demostrar extirpación de todos los cálculos y el seguimiento futuro.

Los procedimientos quirúrgicos abiertos, como la nefrolitotomía anatómica, son aún útiles en el tratamiento de los cálculos de estruvita porque logran tasas de éxito de 90 a 100 por ciento, incluso con cálculos muy grandes, y se logra la curación en menos tiempo que con los complejos protocolos de litotripsia percutánea más litotripsia con onda de choque extracorpórea.⁴⁶

En los raros casos en los que no puede intentarse este tipo de tratamiento se emplea como segunda elección el tratamiento médico. El ácido acetohidroxámico es un inhibidor de la ureasa bacteriana que se administra por vía oral.^{47,48} Este agente es eficaz para prevenir el crecimiento de cálculos incluso cuando persisten fragmentos de los mismos e infección bacteriana. Por desgracia, tiene importantes efectos colaterales, incluyendo anemia hemolítica, cefalea intratable y posiblemente, tromboflebitis.⁴⁹

TRATAMIENTO DE LOS CALCULOS DE CISTINA

El tratamiento de los cálculos de cistina consiste en reducir la concentración de cistina en la orina por medio de hidratación, en aumentar la solubilidad de la misma con alcalinización y en disminuir la concentración de cistina en la orina con agentes como la penicilamina o la a-mercaptopropionil glicina (tiopronin). El tratamiento óptimo no sólo reduce el riesgo de

formación de nuevos cálculos, sino que también causa disolución de los existentes.⁵⁰ El límite de solubilidad de la cistina en la orina es de alrededor de 300 mg/L (1.25 mmol/L). Para prevenir la formación o crecimiento de los cálculos en los pacientes cistinúricos que excretan más de 1,000 mg de cistina por día se requiere una diuresis de por lo menos 4 L/día distribuida en forma continua durante 24 horas. Por lo general el tratamiento con líquidos y alcalinos no es muy útil porque los pacientes encuentran difícil ingerir suficiente líquido para lograr este volumen urinario. Sobre todo los adolescentes y adultos jóvenes pueden no ser constantes para mantener una ingesta de líquidos tan alta. El tratamiento con alcalinos es útil cuando se combina con la ingesta adecuada de líquidos porque permite duplicar el límite de solubilidad de la cistina (a 600 mg/L de orina) si se mantiene el pH urinario en 7.5 a 7.8. Es difícil alcanzar estos niveles de pH en la orina, pero puede lograrse en pacientes muy motivados. Por desgracia, un efecto colateral importante de este tratamiento es la mayor propensión a formar cálculos de fosfato de calcio. Algunos estudios sugieren que la reducción de la ingesta de sodio en la dieta (50 mEq/día) puede ser útil para aumentar la reabsorción renal de cistina y así disminuir la concentración urinaria.⁵⁰

En algunos pacientes puede requerirse tratamiento con penicilamina o medicamentos semejantes (v.gr., tiopronin).⁵¹ Estos compuestos forman disulfuros mixtos y solubles con la cisteína y así evitan la formación de cálculos de cistina. También puede disminuir la producción de cistina por un efecto intracelular del medicamento. Desafortunadamente la penicilamina debe suspenderse hasta en el 90 por ciento de los pacientes por reacciones adversas. Un estudio comparativo demostró que los efectos colaterales graves que ameritaban suspensión del tratamiento fueron 50 por ciento menos frecuentes con el tiopronin que con la penicilamina.⁵¹ Los efectos colaterales de la penicilamina varían desde insomnio y disgeusia a síndrome de vasculitis y de Goodpasture. Los primeros pueden evitarse con suplementos de zinc. Se requieren suplementos de piridoxina para evitar deficiencia de esta vitamina. El beneficio terapéutico atribuido al captopril (un compuesto que también contiene un grupo tiol) se basa en número muy limitado de pacientes,⁵² por lo que se requiere más experiencia al respecto. El captopril causa la formación de complejos captopril-cisteína, pero las cantidades disponibles de captopril con las dosis habituales no son suficientes para formar complejos de cisteína suficientemente grandes.

El tratamiento de hidratación durante el día, combinado con administración de penicilamina durante la noche, puede ser eficaz para disminuir el riesgo de formación de cálculos de cistina y disminuye la toxicidad de la penicilamina. En este protocolo se emplea una dosis menor del medicamento, y por lo tanto menos tóxica.

Reconocimientos

Bibliografia

- 1. Consensus Conference: Prevention and treatment of kidney stones. JAMA 260:978, 1988**
- 2. Urivetzky M, Ravalli R, Weinberg J, et al: Biochemical evaluation of calcium stone patients: how soon can it be done after stone surgery/passage? Urology 36:410, 1990**
- 3. Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, et al: Acute flank pain: comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. Radiology 194:789, 1995 [PMID 7862980]**
- 4. Murray MJ, Chandhoke PS, Berman CJ, et al: Outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy monotherapy for large renal calculi: effect of stone and collecting system surface areas and cost-effectiveness of treatment. J Endourol 9:9, 1995 [PMID 7780436]**
- 5. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ: The first kidney stone. Ann Intern Med 111:1006, 1989**
- 6. Glowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, et al: The natural history of asymptomatic nephrolithiasis. J Urol 147:319, 1992 [PMID 1732583]**
- 7. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. Am J Med 98:50, 1995 [PMID 7825619]**
- 8. Saita H, Matsukawa M, Fukushima H, et al: Ultrasound diagnosis of ureteral stones: its usefulness with subsequent excretory urography. J Urol 140:28, 1988 [PMID 3288773]**
- 9. Haneghan JP, Dalrymple NC, Verga M, et al: Soft-tissue "rim" sign in the diagnosis of ureteral calculi with use of unenhanced helical CT. Radiology 202:709, 1997**
- 10. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al: Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 8:1568, 1997**
- 11. Bushinsky DA: Nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol 9:917, 1998**
- 12. Wasserstein A, Agus Z: How extensive should the workup be for hypercalciuric patients with nephrolithiasis? The case for a limited evaluation. Controversies in Nephrology and Hypertension. Narins RG, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1984, p 303**

- 13.** Lemann JJ, Gray W, Maierhofer W, et al: The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. *Kidney Int* 29:743, 1986
- 14.** Nicar M, Skurla C, Sakhaee K, et al: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology* 21:8, 1983 [PMID 6823713]
- 15.** Goldfarb S: Nephrology Forum: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 34:544, 1988
- 16.** Wasserstein A, Stolley P, Soper K: Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 13:85, 1987 [PMID 3696092]
- 17.** Larsson L, Tiselius H-G: Hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab* 13:242, 1987 [PMID 3306316]
- 18.** Danpure C, Jennings P: Peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type I. *FEBS Lett* 201:20, 1986 [PMID 3709805]
- 19.** Coe FL: Calcium-uric acid nephrolithiasis. *Arch Intern Med* 138:1090, 1978
- 20.** Sarig S: The hyperuricosuric calcium oxalate stone former. *Miner Electrolyte Metab* 13:251, 1987
- 21.** Coe FL, Parks JH, Asplin JR: The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 328:444, 1993
- 22.** Miller L, Stapleton F: Urine volume in children with urolithiasis. *J Urol* 141:918, 1989
- 23.** Borghi L, Meschi T, Amato F, et al: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 155:839, 1996
- 24.** Nakagawa Y, Abram V, Parks JH, et al: Urine glycoprotein crystal growth inhibitors: evidence for a molecular abnormality in calcium oxalate nephrolithiasis. *J Clin Invest* 76:1455, 1985
- 25.** Lieske JC, Hammes MS, Hoyer JR, et al: Renal cell osteopontin production is stimulated by calcium oxalate monohydrate crystals. *Kidney Int* 51:679, 1997 [PMID 9067899]
- 26.** Witten F, Morgan J, Foster J, et al: 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis: review of the literature and report of a case in the United States. *J Urol* 130:938, 1983 [PMID 6632104]
- 27.** Teichman JM, Long RD, Hulbert JC: Long-term fate and prognosis after staghorn calculus management. *J Urol* 153:1403, 1995 [PMID 7714951]
- 28.** Sakhaee K: Pathogenesis and medical management of cystinuria. *Semin Nephrol* 16:435, 1996

29. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 328:833, 1993
30. Lemann J Jr: Composition of the diet and calcium kidney stones. *N Engl J Med* 328: 880, 1993
31. Churchill D: Medical treatment to prevent recurrent calcium urolithiasis: a guide to critical appraisal. *Miner Electrolyte Metab* 13:294, 1987
32. Laerum E, Larsen S: Thiazide prophylaxis of urolithiasis: a double-blind study in general practice. *Acta Medica Scandinavica* 215:383, 1984 [PMID 6375276]
33. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, et al: Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 139:679, 1988 [PMID 3280829]
34. Brocks P, Dahl C, Wolf H, et al: Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? *Lancet* 2:124, 1981
35. Scholz D, Schuille PO, Sigel A: Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol* 128:903, 1982 [PMID 7176047]
36. Ziyadeh FN: Results of therapy of calcium renal calculi with the thiazides. *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology, and Clinical Applications*. Puschett JB, Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 1993, p 79
37. Pak C, Fuller C: Idiopathic hypocitraturic calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. *Ann Intern Med* 104:33, 1986 [PMID 3940503]
38. Ray W, Griffin M, Downey W, et al: Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* 1:687, 1989 [PMID 2564506]
39. Insogna K, Ellison A, Burtis W, et al: Trichlormethiazide and oral phosphate therapy in patients with absorptive hypercalciuria. *J Urol* 141:269, 1989 [PMID 2913343]
40. Burke J, Cowley D, Mottrem B, et al: Cellulose phosphate and chlorothiazide in childhood idiopathic hypercalciuria. *Aust N Z J Med* 16:43, 1986 [PMID 3458445]
41. Waron M, Weissgarten J, Gil I, et al: Sarcoid nephrocalcinotic renal failure reversed by sodium cellulose phosphate. *Am J Nephrol* 6:220, 1986 [PMID 3740131]
42. Pak C, Fuller C, Sakhaee K, et al: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 134:11, 1985 [PMID 3892044]

43. Pak C, Peterson R: Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 146:863, 1986 [PMID 3963975]
44. Mitwalli A, Ayiomamitis A, Grass L, et al: Control of hyperoxaluria with large doses of pyridoxine in patients with kidney stones. *Int Urol Nephrol* 20:353, 1988 [PMID 3170105]
45. Spirnak J, DeBaz B, Green H, et al: Complex struvite calculi treated by primary extracorporeal shock wave lithotripsy and chemolysis with hemiacidrin irrigation. *J Urol* 140: 1356, 1988 [PMID 3155388]
46. Assimos DG, Wrenn JJ, Harrison LH, et al: A comparison of anatomic nephrolithotomy and percutaneous nephrolithotomy with or without extracorporeal shock-wave lithotripsy for management of patients with staghorn calculi. *J Urol* 145:710, 1991 [PMID 2005684]
47. Williams J, Rodman J, Peterson C: A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med* 311:760, 1984 [PMID 6472365]
48. Griffith D, Khonsari F, Skurnick J, et al: A randomized trial of acetohydroxamic acid for the treatment and prevention of infection-induced urinary stones in spinal cord injury patients. *J Urol* 140:318, 1988 [PMID 3294442]
49. Wang LP, Wong HY, Griffith DP: Treatment options in struvite stones. *Urol Clin North Am* 24:149, 1997
50. Singer A, Das S: Cystinuria: a review of the pathophysiology and management. *J Urol* 142:669, 1989 [PMID 2671407]
51. Pak C, Fuller C, Sakhaee K, et al: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* 136:1003, 1986 [PMID 3534301]
52. Perazella MA, Buller GK: Successful treatment of cystinuria with captopril. *Am J Kidney Dis* 21:504, 1993 [PMID 8488818]

Figuras

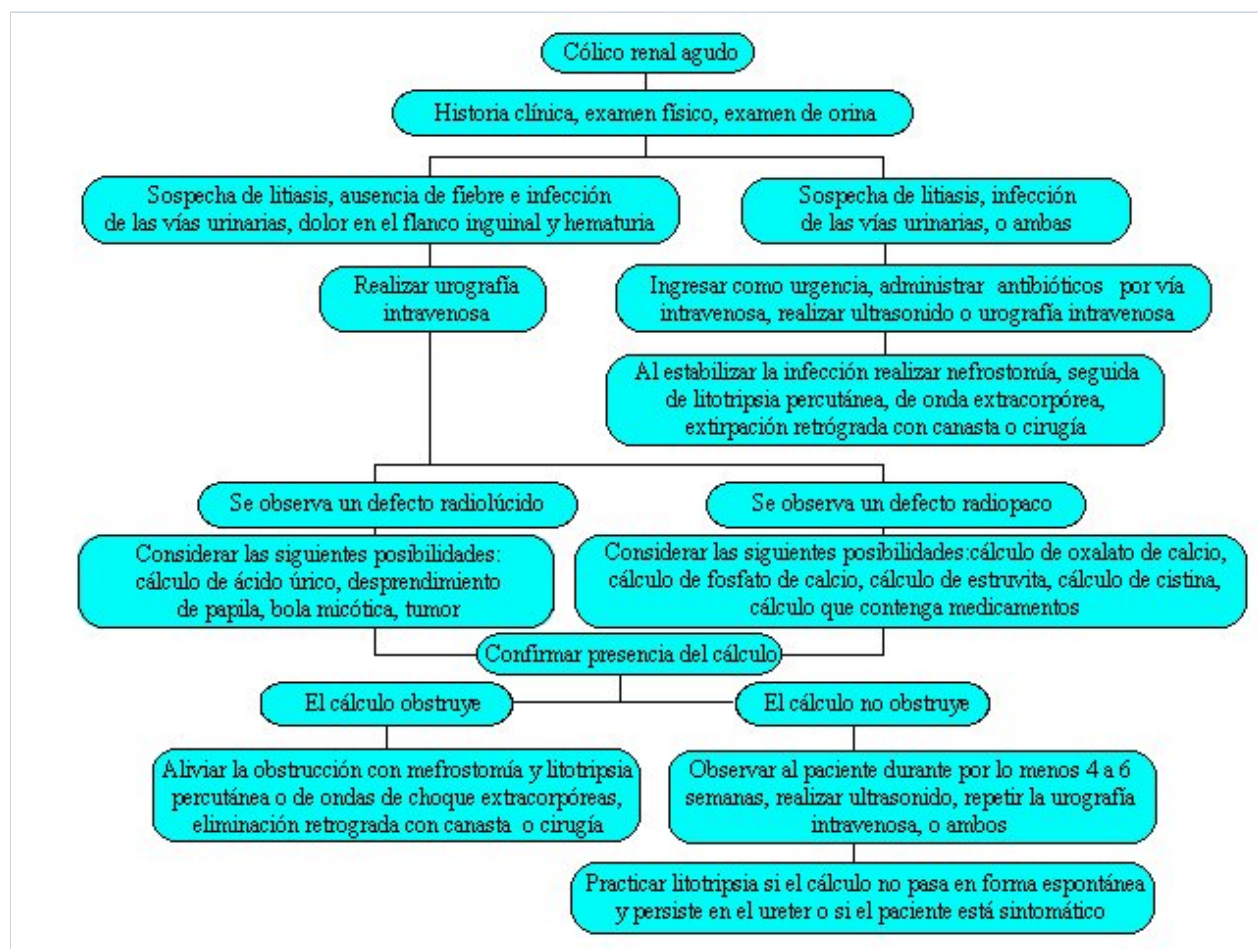


Figura 1 Evaluación y manejo del cólico renal agudo Este algoritmo ilustra el protocolo de diagnóstico y tratamiento de un paciente con cólico renal agudo.

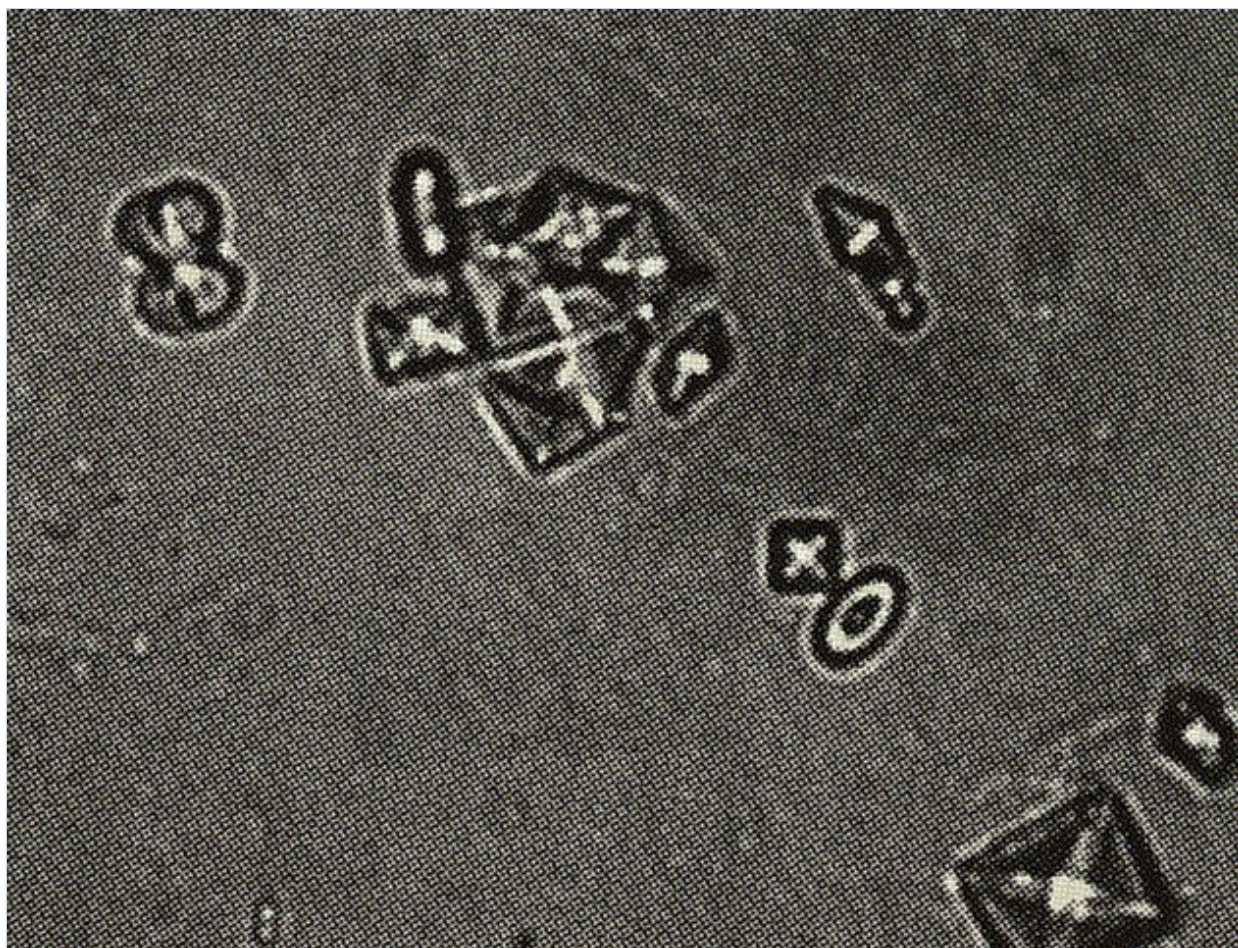


Figura 2a Cálculos de oxalato de calcio, cistina, ácido úrico y estruvita En el caso de nefrolitiasis crónica recurrente, el examen microscópico de la orina puede detectar e identificar sustancias que forman cristales. Entre éstas se incluyen el oxalato de calcio (a), la cistina (b), el ácido úrico (c) y la estruvita (d).

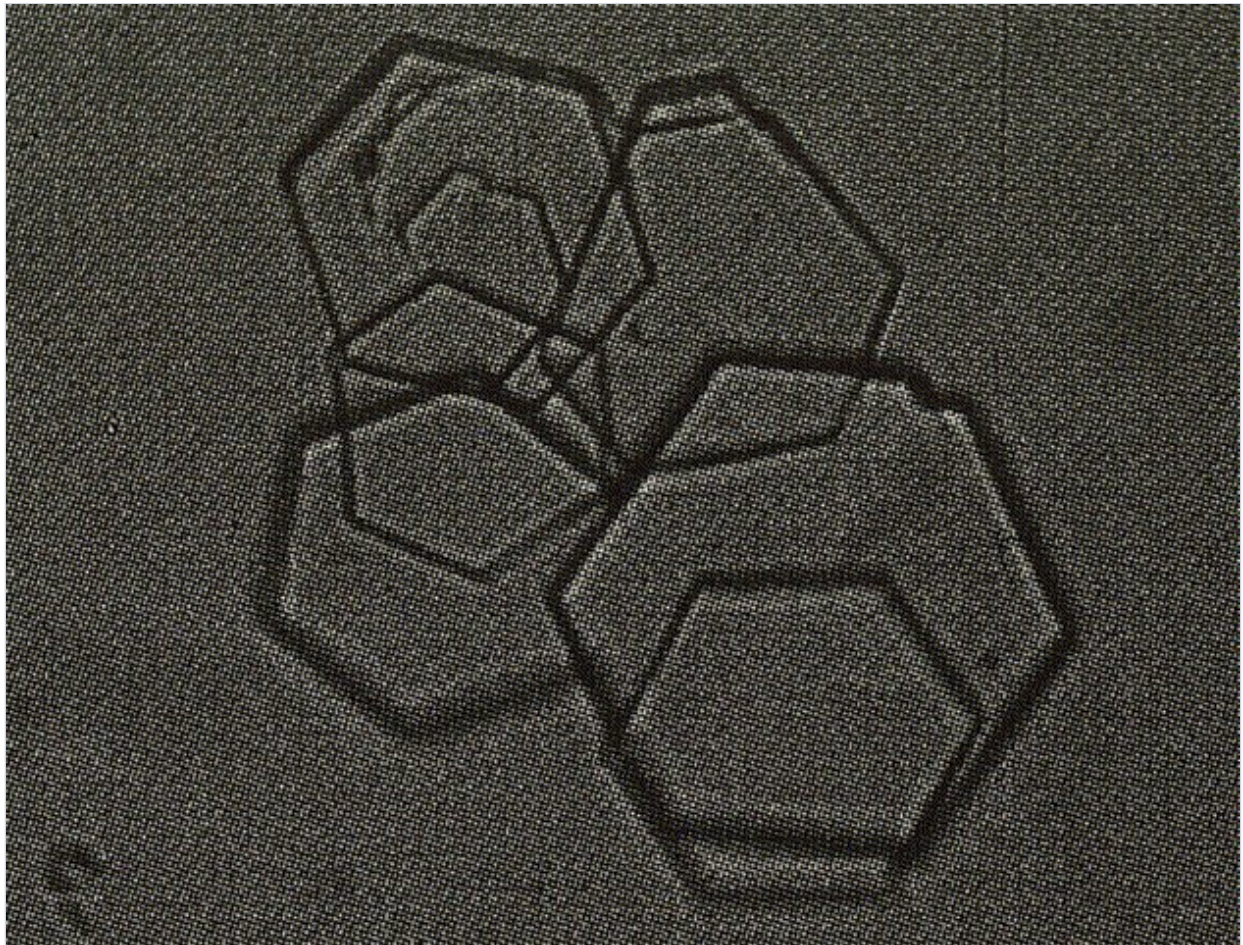


Figura 2b Cálculos de oxalato de calcio, cistina, ácido úrico y estruvita En el caso de nefrolitiasis crónica recurrente, el examen microscópico de la orina puede detectar e identificar sustancias que forman cristales. Entre éstas se incluyen el oxalato de calcio (a), la cistina (b), el ácido úrico (c) y la estruvita (d).

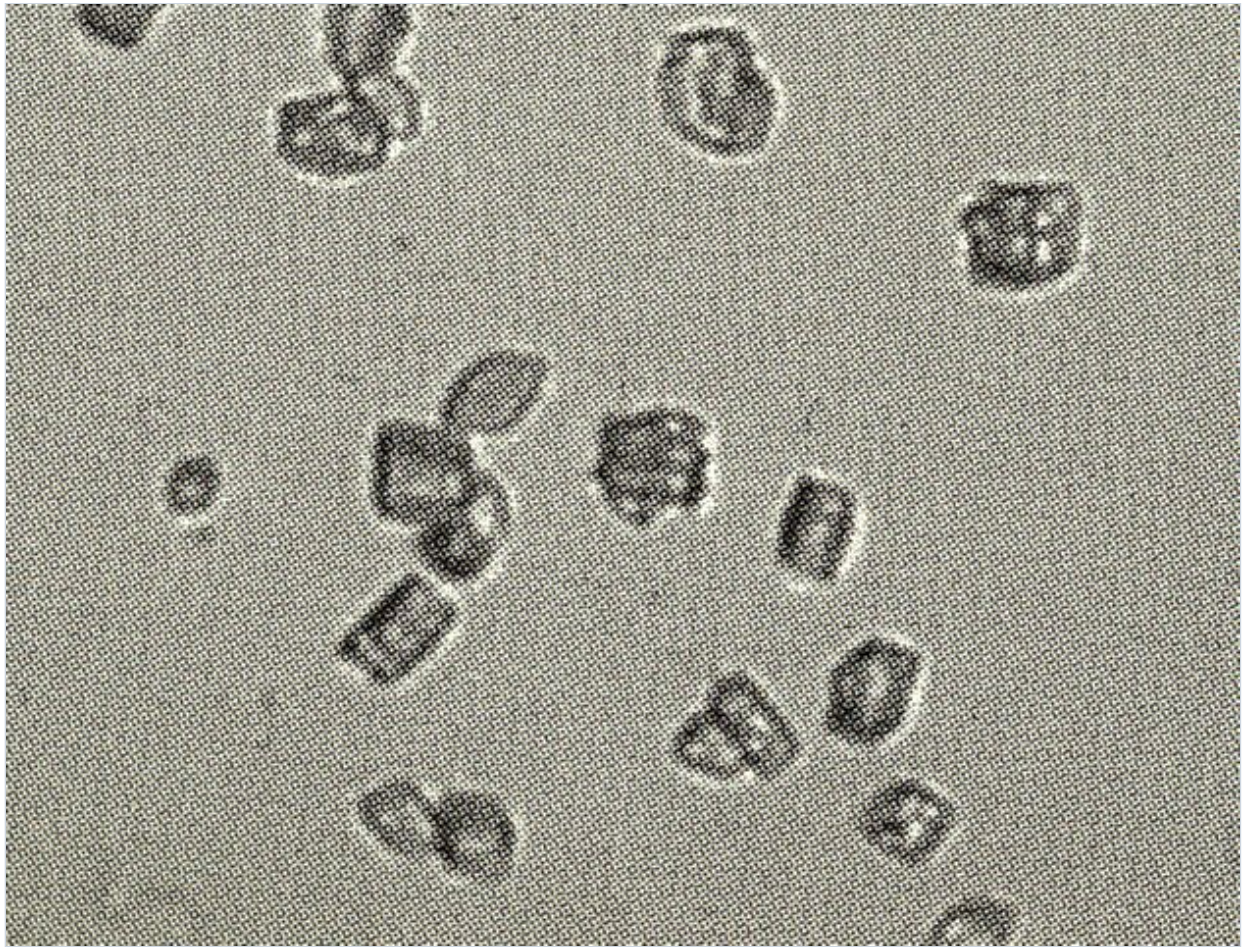


Figura 2c Cálculos de oxalato de calcio, cistina, ácido úrico y estruvita En el caso de nefrolitiasis crónica recurrente, el examen microscópico de la orina puede detectar e identificar sustancias que forman cristales. Entre éstas se incluyen el oxalato de calcio (a), la cistina (b), el ácido úrico (c) y la estruvita (d).

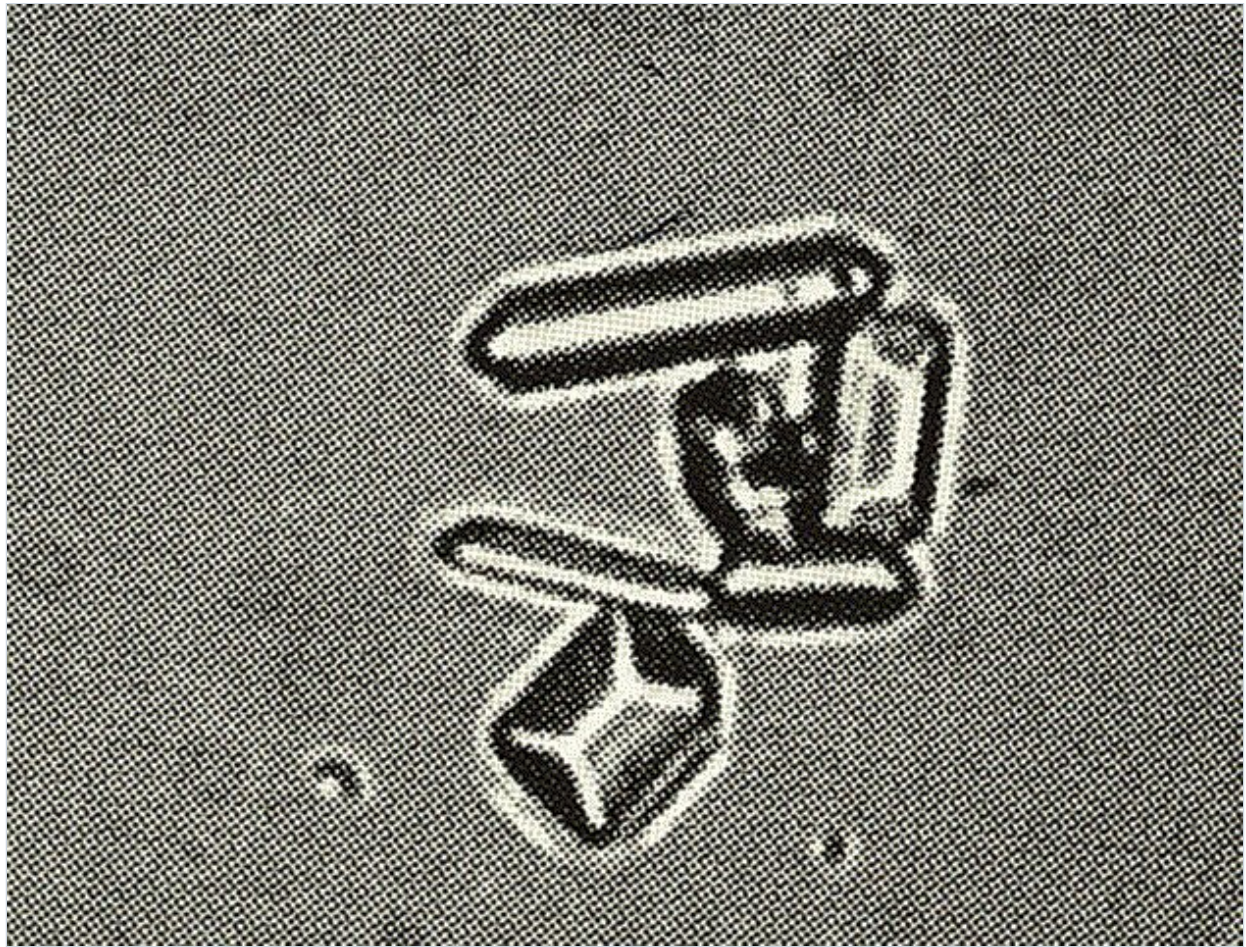


Figura 2d Cálculos de oxalato de calcio, cistina, ácido úrico y estruvita En el caso de nefrolitiasis crónica recurrente, el examen microscópico de la orina puede detectar e identificar sustancias que forman cristales. Entre éstas se incluyen el oxalato de calcio (a), la cistina (b), el ácido úrico (c) y la estruvita (d).

Apéndices

***Apéndice A* Tratamiento farmacológico en la enfermedad renal**

Agentes antimicrobianos parte 1

Medicamento	Parámetros farmacocinéticos				
	Eliminación y metabolismo	Vida media		Conjugación con proteínas plásmaticas (%)	Volumen de distribución (L/kg)
		Normal (hr)	ERT(hr)		
Aminoglucósidos* ⁺					
Gentamicina	Renal	2	24-48	<5	0.23-0.26
Netilmicina	Renal	2.7	40	<5	0.22-0.26
Tobramicina	Renal	2.5	56	<5	0.22-0.25
Medicamentos antimicóticos Anfotericina B	No renal	24 (15 días)*	SC	90-95	4
Fluconazol	Renal	22-36	Desconocido	11	0.5-0.6
Flucitosina	Renal	3-6	75-200	<10	0.6
Itraconazol	Hepático	20-25	20-25	99	10
Ketoconazol	Hepático	1-3/3	9	99	0.36
Medicamentos antimiocobacterianos					
Etambutol	Renal	4	7-15	10-30	1.6-2.3
Isoniacida	Hepático* (renal)	2-4 (acetiladores lentos) 0.5-1.5 (acetiladores rápidos)	8-17 8-17	4-30 -	0.75 -
Rifampicina	Hepático	2-5	2-11	60-90	0.9
Agentes antivirales					
Aciclovir	Renal	2.3-3.8	20	15-30	0.6-0.8
Foscarnet	Renal	3	Prolongada	17	0.3-0.6
Ganciclovir	Renal	2.5	20-24	?	0.4-0.6
Ribavirina	No renal (renal)	27	Prolongada	<10	9-12
Vidarabina	Renal (hepático)	1.5	5	20-30	0.7
Zidovudina (AZR)	Hepático (renal)	1.0	3	7-38	1.0-1.4

Abreviaturas utilizadas en las tablas:

ERT: Enfermedad renal terminal VFG: Índice de filtración glomerular	I- método de ajuste de dosis por incremento en el intervalo de administración; las unidades en que se expresa son las horas entre una y otra dosis D- método de ajuste de dosis mediante la reducción en la misma; las unidades en que se expresa se refieren al porcentaje de la dosis habitual de mantenimiento	H- hemodiálisis P- diálisis peritoneal SC- sin cambios

Los símbolos al final de una palabra o frase indican que hay alguna anotación especial en la columna de "Efectos tóxicos y observaciones".

Ajuste en insuficiencia renal					Efectos tóxicos y observaciones
Método	VFG (ml/min)			Extraíble por diálisis	
	>50	10-50	<10		
					*Toxicidad de grupo: todos los agentes de este grupo son nefrotóxicos y ototóxicos, ocasionalmente producen parálisis respiratoria +Observaciones de grupo: en pacientes con insuficiencia renal se requieren dosis de impregnación iguales a las normales; los niveles plasmáticos son la mejor guía terapéutica; la administración simultánea de penicilinas puede producir niveles subterapéuticos
D* I	60-90 12	30-70 12-18	20-30 24	Sí (H,P) ⁺	Toxicidad y observaciones de grupo, se absorbe el 50% de la dosis intraperitoenal en 6 h en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), mala eliminación de la sangre al peritoneo por la DCPA *Se combinan los métodos D e I +Pueden agregarse 5 mg a cada litro de dializado peritoneal para obtener niveles séricos satisfactorios
D* I	60-90 8-12	30-70 12	20-30 24	Sí (H, P)	Toxicidad y observaciones de grupo *Se combinan los métodos D e I
D* I	60-90 8-12	30-70 12	20-30 24	Sí (H, P) ⁺	Toxicidad y observaciones de grupo *Se combinan los métodos D e I +Añadir 4-5 mg por litro de dializado para obtener niveles séricos satisfactorios
I	24	24	24-36 ⁺	No (H, P)	Nefrotóxico, acidosis tubular renal; hipocalcemia; insuficiencia renal; diabetes insípida nefrogénica *En fase terminal, vida media = 15 días debido a la movilización del medicamento desde un compartimento orgánico con equilibrio lento

					⁺ Ineficaz en infecciones renales parenquimatosas
D	SC	SC	SC	Sí (H)*	Puede aumentar las concentraciones de ciclosporina en sangre *Los pacientes en diálisis peritoneal deben recibir 50-100 mg diarios
I D	6 50	12-24 30- 50	24-48 20-30	Sí (H; P)*	Disfunción hepática; aplasia medular más frecuente en pacientes con retención de azoados; puede aplicarse el método D o I *Se requiere dosis de 20-30 mg/kg después de la hemodiálisis
D D	SC SC	SC SC	SC SC	No (H, P) No. (H,P)	- Puede aumentar los niveles de ciclosporina en sangre
I	24	24-36	48	Sí (H; P)	Disminución de la agudeza visual; la neuritis periférica puede simular uremia
D	SC	SC	66-75	Sí (H; P)	*Variación genética en la acetilación hepática
D	SC	SC	50	Sí (H)	Administrar después de hemodiálisis, guía de dosificación para acetiladores lentos, la neurotoxicidad disminuye con los suplementos de piridoxina, 100 mg/día
D	SC	50- 100	50	No. (H)	Puede causar insuficiencia renal aguda (tóxica o inmunológica), pérdida de potasio y otros efectos tubulares
D.I	5 mg/kg c 8 h	5 mg/kg c 12- 24 h	2.5 mg/kg c 24 h	Sí (H)	Toxicidad del SNC en pacientes con falla renal; puede causar insuficiencia renal aguda cuando se administra rápidamente por vía IV
D	50- 100	15-50	Evitarlo	Sí (H)	Es frecuente la insuficiencia renal aguda no ligúrica, puede causar hipocalcemia e hipomagnesemia
I	12-18	18-24	24-48	Sí (H)	La neutropenia es más común si el fármaco se acumula
D	SC	50- 100	50	Sí (H)	Se acumula en eritrocitos, la vida media se prolonga con el uso crónico

D	100	100	75	Sí (H)	50% del metabolito activo hipoxantina se excreta por el riñón
D,I	200 mg c 8 h	200 mg c 8 h	100 mg c 12 h	Sí (H); No (P)	El metabolito inactivo se acumula en la insuficiencia renal, mayor depuración con la administración concomitante de rifampicina, puede causar supresión de la médula ósea

***Apéndice A* Tratamiento farmacológico en la enfermedad renal**

Agentes antimicrobianos parte 2

<i>Medicamento</i>	<i>Parámetros farmacocinéticos</i>				
	<i>Eliminación y metabolismo</i>	<i>Vida media</i>		<i>Conjugación con proteínas plásmaticas (%)</i>	<i>Volumen de distribución (L/kg)</i>
		<i>Normal(hr)</i>	<i>ERT(hr)</i>		
Cefalosporinas	Renal	0.75	2.8	25	0.24-0.36
Cefaclor	Renal	I	11	75	0.16-0.25
Cefamandol	Renal	1.4-2.2	18-36	80	0.13
Cefazolina	Renal	1.6-2.4	2.1	90	0.14-0.20
Cefoperazona	Hepático	I	2.6*	38	0.15
Cefotaxima	Renal (hepático)	3.5	13-25	85	0.15
Cefotetan	Renal	0.7	13-22	75	0.2
Cefoxitina	Renal	1.2	15	17	0.28
Ceftazidima	Renal	7.8-9.0	12-14	85-95	0.12-0.14
Ceftriaxona	Renal (hepático)	1.6-2.2	17	33	0.13-1.80
Cefuroxima	Renal	0.5-0.9	3-18	65	0.26
Cefalotina	Renal (hepático)	I	3-4	30	0.3-0.4
Acido clavulánico	Renal	2-4	3-5	60-95	0.6-1.2
Clindamicina	Hepático (renal)	I	3.5-4.0	20	0.24-0.27
Imipenema	Renal (hepático)	Macrólidos			
Azitromicina	Hepático	68	SC	10-50	18
Claritromicina	Hepático (renal)	2.6-4.4	15-20	40-70	2-3
Eritromicina	Hepático (renal)	1.2-2.6	4-6	70-75	0.5*
Metronidazol*	Hepático (renal)	6-14	8-15 ⁺	20	0.6-0.8

Monobactámicos Aztreonam	Renal	1.7-2.9	6-8	50-60	0.1-2.0

Abreviaturas utilizadas en las tablas:

ERT: Enfermedad renal terminal VFG: Índice de filtración glomerular	I- método de ajuste de dosis por incremento en el intervalo de administración; las unidades en que se expresa son las horas entre una y otra dosis D- método de ajuste de dosis mediante la reducción en la misma; las unidades en que se expresa se refieren al porcentaje de la dosis habitual de mantenimiento	H- hemodiálisis P- diálisis peritoneal SC- sin cambios

Los símbolos al final de una palabra o frase indican que hay alguna anotación especial en la columna de "Efectos tóxicos y observaciones".

Ajuste en insuficiencia renal					Efectos tóxicos y observaciones
Método	VFG (ml/min)			Extraíble por diálisis	
	>50	10-50	<10		
					*Toxicidad de grupo: los agentes de este grupo pueden aumentar la nefrotoxicidad cuando se administran junto con aminoglucósidos, diuréticos o en situaciones de pérdida de volumen; rara vez, nefritis intersticial alérgica; se absorben bien del líquido de diálisis peritoneal en DPCA; la transferencia de sangre a peritoneo es baja; algunos agentes pueden causar sangrado en pacientes con insuficiencia renal por menor biosíntesis de protrombina
D	SC	50-100	50	Sí (H, P)	Toxicidad de grupo
I	6	6-8	12	Sí (H)	Toxicidad de grupo
I	8	12	24-48	Sí (H); No (P)	Toxicidad de grupo; ineficaz en infecciones urinarias cuando VFG<10 ml/min
I	SC	SC	SC	No (H; P)	Toxicidad de grupo; adminístrese después de la diálisis
I	6-8	8-12	12-24	Sí (H); No (P)	Toxicidad de grupo *En ERT, la vida media del metabolito activo desacetilado es de 15 h
D	SC	50	25	Sí (H); No. (P)	Toxicidad de grupo
I	8	8-12	24-48	Sí (H); No (P)	Toxicidad de grupo; puede elevar la creatinina sérica al interferir con métodos de autoanálisis
I	8-12	12-24	24-48	Sí (H) No (P)	Toxicidad de grupo
D	SC	SC	SC	Sí (h, P)	Toxicidad de grupo; asociado con colelitiasis
D	50-100	10-50	10-50	Sí (H); No. (P)	Toxicidad de grupo
I	6	6-8	8-12*	Sí (H); No (P)	Toxicidad de grupo; nefrotoxicidad rara cuando se administra solo; puede elevar falsamente la creatinina sérica *La enfermedad del suero y los trastornos hematológicos son más frecuentes cuando existe disminución de VFG

					*Puede añadirse al líquido de diálisis en concentración de 125 mg/L para alcanzar la concentración sérica deseada
D	SC	SC	50-75	Sí (H)	Combinada con amoxicilina o ticarcilina para uso clínico
D	SC	SC	SC	No (H, P)	La colitis pseudomembranosa puede producir pérdida de volumen
I D	6 50-100	8 25-50	12 25	Sí(H)	Combinar con cilastatina, un inhibidor de las dipeptidasas que tiene efectos cinéticos semejantes a la imipenema, para prevenir la inactivación renal
D	SC	SC	SC	No(H)	-
D	SC	75-100	50-75	?	Aumenta los niveles séricos de teofilina; se ha informado hepatotoxicidad en modelos animales, ototoxicidad reversible relacionada con la dosis
D	SC	SC	50-75	No (H, P)	Puede ocurrir ototoxicidad con dosis altas en la ERT *Se duplica en la ERT
D	SC	SC	50	Sí (H); No (P)	Neurotóxico (vestibular); síntomas gastrointestinales iguales a la uremia, en raras ocasiones causa lupus inducido por drogas *Recomendaciones pertinentes para infecciones bacterianas *Metabolitos activos con vida media prolongada en ERT
D	SC	50-75	25	Sí(H);No(P)	-

***Apéndice A* Tratamiento farmacológico en la enfermedad renal**

Agentes antimicrobianos parte 3

Medicamento	Parámetros farmacocinéticos				
	Eliminación y metabolismo	Vida media		Conjugación con proteínas plásmáticas (%)	Volumen de distribución (L/kg)
		Normal (hr)	ERT(hr)		
Penicilinas*					
Amoxicilina*	Renal	0.9-2.3	5-20	15-25	0.25-0.42
Ampicilina	Renal (hepático)	0.8-1.5	7-20	8-20	0.17-0.31
Dicloxacilina	Renal (hepático)	0.5-0.9	1.0-1.6	91-98	0.13-0.19
Nafcilina	Hepático (renal)	0.5	1.2	80-90	0.31-0.38
Penicilina G	Renal (hepático)	0.5	6-20	40-60	0.30-0.42
Piperacilina	Renal (hepático)	0.8-1.5	3.3-5.1	16-22	0.18-0.30
Ticarcilina	Renal	1.0-1.5	16	45	0.14-0.21
Pentamidina	Renal	6.5-9.5*	10-24	70	3
Quinolonas					
Ciprofloxacina	Renal (hepático)	3-6	6-9	40	2.1
Norfloxacina	Hepático (renal)	3.5-6.5	8	14	2.0
Ofloxacina	Renal	3.5-9.0	24-36	30	2.5
Sulbactam	Renal	I	14-20	40	0.25
Tetraciclinas*‡					
Doxiciclina	Renal (hepático)	14-25	15-36	80-93	0.9-1.8
Minociclina	Hepático	12-15	17-30	60-70	0.12-0.40
Tetraciclina	Renal (hepático)	6-12	36-80	55-90	>0.7
Trimetoprim Sulfametoxazol	Trimetoprim: Renal (hepático);	8-15	24	30-70	1.0-2.2
	Sulfametoxazol:	9-11*	20-50	40-60 [‡]	0.28-0.38

	Hepático (renal)				

Abreviaturas utilizadas en las tablas:

ERT: Enfermedad renal terminal VFG: Índice de filtración glomerular	I- método de ajuste de dosis por incremento en el intervalo de administración; las unidades en que se expresa son las horas entre una y otra dosis D- método de ajuste de dosis mediante la reducción en la misma; las unidades en que se expresa se refieren al porcentaje de la dosis habitual de mantenimiento	H- hemodiálisis P- diálisis peritoneal SC- sin cambios

Los símbolos al final de una palabra o frase indican que hay alguna anotación especial en la columna de "Efectos tóxicos y observaciones".

<i>Ajuste en insuficiencia renal</i>					<i>Efectos tóxicos y observaciones</i>
<i>Método</i>	<i>VFG (ml/min)</i>			<i>Extraíble por diálisis</i>	
	<i>>50</i>	<i>10-50</i>	<i><10</i>		
					*Toxicidad de grupo: los agentes de este grupo pueden causar nefritis intersticial alérgica, convulsiones y coagulopatía a niveles séricos elevados
I	8	8-12	12-24[‡]	Sí (H); No. (P)	Toxicidad de grupo *Los mismos datos se aplican para los ésteres de amoxicilina (bacampicilina, hetacilina, pivampicilina, talampicilina) ‡En ERT se requieren dosis altas para el tratamiento de infecciones urinarias
I	6	6-12	12-24*	Sí (H); No. (P)	Toxicidad de grupo; contiene 3 mEq Na⁺/g *Se requieren dosis altas para tratar infecciones urinarias en ERT; reacciones adversas más frecuentes en insuficiencia renal
I	SC	SC	SC	No (H)*	Toxicidad de grupo *Puede añadirse al líquido de diálisis peritoneal
D	SC	SC	SC	No (H)	Toxicidad de grupo; la dosis debe reducirse cuando coexisten insuficiencia renal y hepática para evitar concentraciones séricas muy altas y coagulopatía
D	SC	75	25-50	Sí(H); No (P)*	Toxicidad de grupo; límite superior de 4-6 millones U/día en ERT; reacciones urinarias proteicas falsas positivas con reactivo Biuret y con ácido sulfosalicílico; la sal potásica tiene 1.7 mEq K⁺/millón de unidades *Puede agregarse al líquido de diálisis peritoneal
I	4-6	6-8	8	Sí (H)	Toxicidad de grupo; contiene 1.9 mEq Na⁺g; la eliminación es dosis-dependiente
I	8-12	12-24	24-48	Sí (H; P)	Toxicidad de grupo, mismas observaciones que con la carbenicilina; contiene 5.2 mEq Na⁺/g

I	24	24-36	48	No (H, P)	Nefrotóxico *Acumulación tisular excesiva
I	SC	12-24	24	Sí(H); No (P)	Poca absorción si se ingiere con antiácidos o fijadores de fosfato; disminuye niveles de fenitoína
D	SC	12-24	Evitarlo	No (H)	-
I	SC	24	24-36	No (H)	-
I	SC	8-12	12-18	Sí	Combinada con ampicilina para uso clínico
					*Toxicidad de grupo: los agentes de este grupo potencian la acidosis, aumentan el catabolismo, incrementan el fósforo y BUN séricos ÷Observaciones de grupo: la unión de fosfatos puede retardar la absorción; no es útil en infecciones urinarias con VFG<20 ml/min
I	12	12-18	18-24	No (H, P)	Medicamento de elección para infecciones extrarrenales
D	SC	SC	SC	No (H, P)	Puede utilizarse en infecciones extrarrenales; se ha reportado nefritis intersticial aguda
I	8-12	12-24	24*	No (H; P)	Toxicidad y observaciones de grupo. *Evitarlo cuando sea posible
I	12	18	24 ^{±!}	Sí (H); No (P)	*Vida media reducida en orina alcalina
					÷ Unión a proteínas plasmáticas disminuida en la ERT [±] Aumenta la creatinina sérica en pacientes con creatinina > 2.0 mg/dl, esto refleja una competencia secretoria con la acretinina o una reacción nefrotóxica ^{!=} Pueden alcanzarse concentraciones urinarias adecuadas en enfermos con VFG baja en dosis normales; efectos colaterales hematológicos por su acción antifolatos

***Apéndice A* Tratamiento farmacológico en la enfermedad renal**

Agentes cardiovasculares y antihipertensivos parte 1

<i>Medicamento</i>	<i>Parámetros farmacocinéticos</i>				
	<i>Eliminación y metabolismo</i>	<i>Vida media</i>		<i>Conjugación con proteínas plásmaticas (%)</i>	<i>Volumen de distribución (L/kg)</i>
		<i>Normal (hr)</i>	<i>ERT(hr)</i>		
Vancomicina	Renal	6-8	200-250	10	0.47-1.1
Bloqueadores y moduladores adrenérgicos*					
Clonidina	Renal	6-23	39-42	20-40	3-6
Doxazosina	No renal	9.5-12.5	13	98-99	1.0-1.7
Metildopa	Renal* (hepático 18-48%)	Bifásica; 1.4 y 5.8⁺	Bifásica: 3-6 y 7-16⁺	<15	0.51
Prazosin	Hepático (renal)	2-3*	?	97	1.2-1.7
Terazosin	Hepático (renal)	9-12	8-12	90-94	0.5-0.9
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*					
Benazepril	Hepático* (renal)	21-22	Prolongado	>95	1.5
Captopril	Hepático (renal)	1.9	21-32	25-30	0.7
Enalapril	Hepático* (renal)	24-36	40-60	50-60	?
Lisinopril	Renal	12-36	36-48	0-10	1.2-1.4
Agentes antiarrítmicos*					
N-acetilprocainamida	Renal	6-8	42-70	10	1.5-1.7
Amiodarona	Hepático	3-100 días	SC	96	Variable: 1-148
Bretilio	Renal (no renal 20%)	6 (oral); 13.6 (IV)	16-32	6	8
Lidocaína	Hepático* (renal <20%)	1.2-2.2	1.3-3.0	60-66	1.3-2.2
Procainamida	Renal* (hepático 7-	2.5-4.9	5.3-5.9	14-23	1.4-2.5

	24%)				
Quinidina	Hepático* (renal 10-50%)	5.0-7.2	4-14	70-95	2.0-3.5

Abreviaturas utilizadas en las tablas:

ERT: Enfermedad renal terminal VFG: Índice de filtración glomerular	I- método de ajuste de dosis por incremento en el intervalo de administración; las unidades en que se expresa son las horas entre una y otra dosis D-método de ajuste de dosis mediante la reducción en la misma; las unidades en que se expresa se refieren al porcentaje de la dosis habitual de mantenimiento	H- hemodiálisis P-diálisis peritoneal SC-sin cambios

Los símbolos al final de una palabra o frase indican que hay alguna anotación especial en la columna de "Efectos tóxicos y observaciones".

<i>Ajuste en insuficiencia renal</i>					<i>Efectos tóxicos y observaciones</i>
<i>Método</i>	<i>VFG (ml/min)</i>			<i>Extraíble por diálisis</i>	
	<i>>50</i>	<i>10-50</i>	<i><10</i>		
D.1	500 mg c 6-12 h	500 mg c 12-48 h	500 mg c 48-96 h	No (H, P)	Ototóxica a niveles de 80-100 µg/ml; la mejor guía terapéutica son los niveles séricos antes de la siguiente dosis; eliminación variable en insuficiencia renal; puede usarse intraperitonealmente en DPCA
					*Observaciones de grupo: la presión arterial es la mejor guía para ajustar dosis e intervalo
D	SC	SC	50-75	No (H)	Observaciones de grupo; puede potenciar los efectos depresores del SNC del alcohol, barbitúricos, sedantes; puede ocurrir hipertensión por rebote cuando se suspende súbitamente el medicamento; los antidepresivos tricíclicos disminuyen su eficacia
D	SC	SC	SC	No (H, P)	Observaciones de grupo; los pacientes con nefropatía pueden ser sensible a dosis pequeñas
I	6	9-18	12-24[±]	Sí (H, P)	Observaciones de grupo; hipotensión ortostática; fibrosis retroperitoneal; en insuficiencia renal severa hay hipotensión prolongada por retención de metabolitos activos; hepatitis *La excreción renal es mayor con la administración IV [‡] Farmacocinética bioexponencial [±] Retención de metabolitos activos en insuficiencia renal severa
D	SC	SC	SC[‡]	No (H, P)	Observaciones de grupo, puede producir hipotensión importante con la primera dosis *La vida media aumenta a 6-7 h en insuficiencia cardiaca congestiva [‡] En ERT puede haber respuesta con dosis menores

D	SC	SC	SC	?	Observaciones de grupo
					*Observaciones de grupo: particularmente útil para el tratamiento de la hipertensión maligna o renovascular unilateral; su efecto aumenta al combinarse con medicamentos natriuréticos o pérdida de sodio
D	SC	50-100	25-50	No (H)	Observaciones de grupo; hipercalcemia *El metabolito activo es el benazeprilat, producido en el hígado y excretado por vía renal
D	SC	75	50	Sí (H)	Observaciones de grupo; la presión arterial es la mejor guía para ajustar la dosis y el intervalo; proteinuria, síndrome nefrótico, granulocitopenia; hipercalcemia
D	100	75-100	50	Sí (H)	Observaciones de grupo *La molécula activa, el enalaprilat, se forma por hidrólisis éster y se excreta por vía renal, hipercalcemia
D	100	75	25-50	Sí (H)	*Observaciones de grupo; hipercalcemia
					*Observaciones de grupo: los niveles sanguíneos son la mejor guía terapéutica; la vida media puede estar prolongada en cardiopatas, cuando disminuye el flujo hepático, o en ambos.
D,I	100% c 6-8 hr	50% c 8-12h	25% c 12 h	No(H)	Observaciones de grupo; este medicamento es el metabolito activo de la procainamida
D	SC	SC	SC	No (H)	Observaciones de grupo; disfunción tiroidea; neuropatía periférica, disfunción hepática y fibrosis pulmonar
D	SC	25-50*	Evitarla*	No (H)	Observaciones de grupo; mal tolerada cuando se usa para hipertensión *No hay datos específicos en ERT
D	SC	SC	SC	No (H)	Observaciones de grupo; la vida media depende del flujo sanguíneo hepático; metabolito activo

					*Excreción renal aumentada en orina ácida
I	4	6-12	8-24	Sí (H)	Observaciones de grupo; puede producir nefritis lúpica *Excreción renal del metabolito activo N-acetilprocainamida ‡La intoxicación puede tratarse por hemodiálisis
I	SC	SC	SC	Sí (H, P)⁺	Observaciones de grupo; metabolito activo; puede producir un síndrome semejante al lupus; aumenta los niveles plasmáticos de digoxina y probablemente de digitoxina *Excreción aumentada en orina ácida ‡La hemodiálisis con concentraciones bajas de potasio puede ser eficaz en caso de intoxicación

***Apéndice A* Tratamiento farmacológico en la enfermedad renal**

Agentes cardiovasculares y antihipertensivos parte 2

Medicamento	Parámetros farmacocinéticos				
	Eliminación y metabolismo	Vida media		Conjugación con proteínas plásmáticas (%)	Volumen de distribución (L/kg)
		Normal (hr)	ERT(hr)		
Betabloqueadores*					
Atenolol	Renal	6-9	15-35	<5	0.7-1.1
Carvedilol	Hepático	2.4 IV; 6.4 VO	?	96	1.9
Esmolol	No renal	9 min	9 min	55	1.6-3.5
Labetalol	Hepático	3-8	3-8	50	3-10
Metoprolol	Hepático	2.5-4.5*	2.5-4.5	12	5-6
Nadolol	Renal	14-24	45	25-30	2
Pindolol	Hepático (renal)	3-4	3-4	40-57	2
Propranolol	Hepático*	3.5-6.0	2.3 [±]	90-96	3-4
Sotalol	Renal	5-8	40-50	<1	0.7
Calcioantagonistas*					
Amlodipina	Hepático	35-50	50	>95	21
Diltiacem	Hepático	2-8	2-8	80-86	3-5
Nifedipina	Hepático	4.0-5.5	6-10	92-98	4-6
Verapamil	Hepático	3-7	2.4-4.0	83-93	3-6
Glucósidos cardiacos*					
Digitoxina	Hepático* (renal)	144-200	210	94 [±]	0.6 ^{!=}
Digoxina	Renal (no renal 15-40%)*	36-44	80-120 [±]	20-30	5-8*
Agentes inotrópicos					
Amrinona	Renal (hepático)	2.5-4.0	?	30-45	1.2-2.0
Milrinona	Renal	1.0-1.2	3	0.10	0.3-0.5

Abreviaturas utilizadas en las tablas:

ERT: Enfermedad renal terminal VFG: Índice de filtración glomerular	I- método de ajuste de dosis por incremento en el intervalo de administración; las unidades en que se expresa son las horas entre una y otra dosis D- método de ajuste de dosis mediante la reducción en la misma; las unidades en que se expresa se refieren al porcentaje de la dosis habitual de mantenimiento	H- hemodiálisis P- diálisis peritoneal SC- sin cambios

Los símbolos al final de una palabra o frase indican que hay alguna anotación especial en la columna de "Efectos tóxicos y observaciones".

<i>Ajuste en insuficiencia renal</i>					<i>Efectos tóxicos y observaciones</i>
<i>Método</i>	<i>VFG (ml/min)</i>			<i>Extraíble por diálisis</i>	
	<i>>50</i>	<i>10-50</i>	<i><10</i>		
					*Observaciones de grupo: la presión arterial es la mejor guía para ajustar dosis e intervalos
D	SC	50	25	Sí (H); No (P)	Observaciones de grupo; acumulación significativa en ERT
I	24	48	96		
D	SC	SC	75	No(H)	Observaciones de grupo, vida media prolongada en los ancianos hasta 15 hr
D	SC	SC	SC	?	Observaciones de grupo; adecuado en situaciones de cuidados críticos; se hidroliza con rapidez por esterases de eritrocitos
D	SC	SC	SC	No (H)	Observaciones de grupo
D	SC	SC	SC	Sí (H)	Observaciones de grupo *Su efecto hipotensor dura 24 horas
D	SC	50	25	Sí (H)	Observaciones de grupo; acumulación significativa en ERT
D	SC	SC	SC	?	Observaciones de grupo
D	SC	SC	SC⁺	No (H)	Observaciones de grupo; sus metabolitos pueden acumularse y aumentar falsamente las cifras de bilirrubinas, interfiriendo con las pruebas de laboratorio *Su depuración depende del flujo hepático; dosis < 30 mg VO son extraídas por el hígado normal; extracción hepática disminuida en ERT ⁺Farmacocinética bioexponencial compleja en ERT; los niveles sanguíneos son la mejor guía; en tratamiento crónico se requiere de dosis mas espaciadas
D	SC	30	15-30	Sí (H)	Observaciones de grupo
					*Observaciones de grupo: causan cefalea, rubor y mareo en pacientes con enfermedad renal
D	SC	SC	SC	No (H, P)	Observaciones de grupo
D	SC	SC	SC	No (H)	Observaciones de grupo; metabolitos activos
D	SC	SC	SC	No (H)	Observaciones de grupo; puede causar edema

D	SC	SC	50-75	No (H)	Observaciones de grupo; metabolitos activos
					*Observaciones de grupo; los medicamentos de este grupo aumentan los síntomas gastrointestinales urémicos; los niveles séricos son la mejor guía para la dosis; hay ecuaciones, nomogramas y programas de computadora disponibles; es práctica habitual reducir la dosis cuando hay insuficiencia renal; toxicidad aumentada por la remoción de potasio y magnesio con la diálisis
D	SC	SC	50-75	No (H, P)	Observaciones de grupo; el nivel sérico puede aumentar si se administra junto con quinidina *Convertida en digoxina (8%); la conversión aumenta en ERT *La vida media disminuye con colestiramina y en pacientes nefróticos ±Con diálisis, la conjugación disminuye a un 88% !=Volumen de distribución disminuido en ERT
D I	SC 24	25-75 36	10-25[±] 48	No (H, P) ±!=	Observaciones de grupo; el radioinmunoensayo puede sobrestimar los niveles séricos en pacientes con ERT; biodisponibilidad variable; depuración disminuida por hipocalcemia, espironolactona, quinidina y verapamil *Volumen de distribución y depuración corporal disminuidos en ERT *Se correlaciona poco con AVFG; la vida media puede aumentar la zoemia prerrenal ±El nivel sérico 12 h después de la administración es la mejor guía terapéutica en ERT; en ERT se disminuye la dosis de impregnación en 50% !=Niveles séricos disminuidos trasitoriamente después de la diálisis; nivel miocárdico disminuido por uremia; la hemoperfusión de carbón puede ser útil en sobredosis extremas
D	SC	SC	50-75	?	-
D	SC	SC	25-50	?	-

***Apéndice A* Tratamiento farmacológico en la enfermedad renal**

Agentes diversos

Medicamento	Parámetros farmacocinéticos				
	Eliminación y metabolismo	Vida media		Conjugación con proteínas plásmicas (%)	Volumen de distribución (L/kg)
		Normal (hr)	ERT(hr)		
Anticoagulantes*					
Heparina	No renal	0.3-2.0*	0.5-3.0	Alta	0.06-0.10
Warfarina	Hepático (renal)*	42	30 [‡]	99 [‡]	0.15
Antidiabéticos Clorpropamida	Renal (hepático)	35	65	60-90	0.14
Glipizida	Hepático	3-7	?	92-99	0.2-0.3
Gliburida	Hepático	10-16	?	99	0.2-0.3
Insulina	Hepático (renal)	9 min	Prolongada	5	0.05
Bloqueadores de los receptores H ₂					
Cimetidina	Renal (hepático)	1.5-2.0	3-5	20	0.8
Ranitidina	Renal (hepático)	1.5-3.0	6-9	15	1.1-1.9
Agentes utilizados en neurología					
Levodopa	No renal (renal)*	0.8-1.6 [‡]	?	5-8	0.6
Difenilhidantoína	Hepático (renal)	24	8*	90*	0.64*
Agentes reumatológicos*					
Alopurinol	Renal*	0.7 [‡]	Prolongada	0	0.5
Auranofin	No renal (renal)	17-25 días	?	60	?
Colchicina	Renal (hepático)	0.3	0.7	0	2.2
Etidronato	Renal (óseo)	6 (plasma) 3-6 (meses) (huesos)*	Prolongada	?	1.4

Tiomalato aúrico de sodio	Renal	5-6 días*	?	95	5-9
Ibuprofén	Hepático	2.5	?	99	0.15
Indometacina	Hepático (renal <15%)	Bifásica; 1 y 9	SC	99	0.3-1.6
Probenecid	Renal*	3-17	?	83-94	?
Salsalato	Renal (hepático)	2.5	SC	90	?
Otros fármacos					
Fab inmune vs digoxina	Renal	16-30	66-126	?	0.34-0.41
Gadopentatato dimeglumina	Renal	1.5	10-30	<10	0.15-0.28
Metoclopramida	Renal (hepático)	4	14	Moderado	4.4
Octreotido	Hepático (renal)	1.5-1.8	Prolongada	65-70	0.26-0.42
Ondansetron	Hepático	3.5	5-9	70-76	2.0-2.7
Penicilamina	Renal	1.5-3.0	SC	?	0.8-1.2
Pentoxifilina	Renal	0.8	¿Prolongada?	5-10	1.5-2.0
Propiltiouracilo	Hepático (renal 30%)	1-2	?	80	0.3-0.4
Eritropoyetina humana recombinante	Hepático	6-9	6-9	?	0.07

Abreviaturas utilizadas en las tablas:

ERT: Enfermedad renal terminal VFG: Índice de filtración glomerular	I- método de ajuste de dosis por incremento en el intervalo de administración; las unidades en que se expresa son las horas entre una y otra dosis D-método de ajuste de dosis mediante la reducción en la misma; las unidades en que se expresa se refieren al porcentaje de la dosis habitual de mantenimiento	H- hemodiálisis P-diálisis peritoneal SC-sin cambios

Los símbolos al final de una palabra o frase indican que hay alguna anotación especial en la columna de "Efectos tóxicos y observaciones".

Ajuste en insuficiencia renal					Efectos tóxicos y observaciones
Método	VFG (ml/min)			Extraíble por diálisis	
	>50	10-50	<10		
					*Toxicidad de grupo: los medicamentos de este grupo deben ser cuidadosamente administrados para obtener efectos terapéuticos; pueden potenciar la diátesis hemorrágica urémica
D	SC	SC	SC	No (H, P)	Toxicidad de grupo *Vida media aumenta con la dosis
D	SC	SC	SC	SÍ (H)	Toxicidad de grupo *Los metabolitos con propiedades anticoagulantes se excretan por vía renal ‡En uremia disminuye la vida media por reducción en la unión con proteínas
I	24	Evitarlo*	Evitarlo*	No (P)	Altera la excreción renal de agua *Hipoglucemia prolongada en individuos azoémicos
D	SC	SC	SC	?	-
D	SC	Evitarlo	Evitarlo	Evitarlo	-
D	SC	75	50	?	*Vida media terapéutica significativamente más larga: 2 h para insulina simple y 8-12 hr para insulina NPH (porcina-bovina) cuando son administradas por vía subcutánea ‡La dosis depende de la glucemia
D	100	75	50	No (H, P)	Puede aumentar la concentración de creatinina sérica y disminuir la depuración de creatinina (por la inhibición de la secreción tubular renal) sin cambios en el VFG; puede causar confusión en pacientes con enfermedad renal, hepática, o ambas; se ha informado de insuficiencia renal aguda
D	SC	75	50	SÍ (H)	-

D	SC	SC	SC	?	*Puede oscurecer la orina; los metabolitos activos e inactivos se excretan en la orina ‡Metabolitos activos con vida media prolongada
D	SC	SC	SC	No (H)	Puede producir deficiencia de folatos; se ha reportado nefritis intersticial *La conjugación con proteínas y la vida media disminuyen en ERT, pero los metabolitos se acumulan (el volumen de distribución aumenta)
					*Toxicidad de grupo: los medicamentos de este grupo potencian las hemorragias urémicas y los síntomas gastrointestinales por azoemia; los medicamentos antiinflamatorios no esteroides de este grupo pueden relacionarse con disfunción renal secundaria a inhibición de las prostaglandinas; se han reportado síndrome nefrótico, nefritis intersticial e hipercalcemia
I D	8 SC	8-12 75	12-24 50	?	Toxicidad de grupo; agrava el deterioro de la función renal; eosinofilia, fiebre y descamación cutánea; ocasionalmente cálculos de xantina *El metabolito activo oxipurinol se excreta en la orina y puede causar el síndrome tóxico ‡Vida media del oxipurinol: 25h
D	SC	SC	SC	?	Rara vez nefrotóxico: puede producir proteinuria y síndrome nefrótico
D	SC	SC*	50*	No (H)	Toxicidad de grupo *Evite su uso prolongado cuando la VFG sea menor a 50 ml/min; mioneuropatía reversible con retención del fármaco
D	SC	SC	Evitarlo	?	Puede causar elevación de creatinina sérica *Vida media depende de la velocidad de recambio óseo

D	SC	SC	SC	No (H)	Toxicidad grupal
D	SC	Evitarlo	Evitarlo	No (H)	Toxicidad de grupo; nefrotóxico; puede producir proteinuria y glomerulonefritis membranosa *Vida media tisular significativamente más larga
D	SC	SC	SC	No (H)	Toxicidad de grupo; se ha reportado insuficiencia renal aguda; antidiurético; retención de sodio; disminuye el efecto de los diuréticos de asa; el probenecid puede aumentar los niveles séricos
D	SC	Evitarlo[‡]	Evitarlo[‡]	?	Toxicidad de grupo *La excreción renal depende del flujo urinario y del pH [‡]Ineficaz
D	SC	SC	SC	Sí (H)	Toxicidad de grupo
D	SC	SC	SC	?	Rebote tardío de la concentración de digoxina en pacientes con ERT (96 h contra 48 h); muy pocos datos disponibles sobre su farmacocinética
D	SC	SC	SC	?	-
D	SC	SC	SC	?	-
D	SC	SC	50-75	?	-
D	SC	SC	SC	?	No se han realizado estudios en pacientes con daño renal; puede causar elevación de la aminotransferasa y la bilirrubina
D	SC	75	25	Sí (H)	Glomerulonefritis rápidamente progresiva reversible; síndrome nefrótico; nefritis intersticial; proteinuria, que suele ser reversible
D	SC	SC	50-75	?	-
D	SC	SC	SC	?	-
D	SC	SC	SC	No	Se requieren dosis más bajas cuando se emplea por vía subcutánea